

Deutsch -Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV- exponierten Neugeborenen - Update 2008

Stand September 2008

Gemeinsame Erklärung*

der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG)
der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
des Kompetenznetzes HIV/AIDS
sowie

des Robert-Koch-Institutes Berlin (RKI)
der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten
(DAGNÄ)
der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)
der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD)
der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren (NRZ)
der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)

Aktualisierung durch Dr. med. Bernd Buchholz (Universitätskinderklinik Mannheim), Dr. med. Matthias Beichert (Universitätsfrauenklinik Mannheim), Dr. med. Ulrich Marcus (Robert Koch- Institut, Berlin), Dr. med. Thomas Grubert, Dr. med. Andrea Gingelmaier, (I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München), Dr. med. Annette Haberl (Schwerpunkt HIV, Zentrum f. Innere Medizin, J. W. Goethe-Universität Frankfurt), Dr. med. Brigitte Schmied (Otto-Wagner Spital, Wien)

Die nachfolgenden Empfehlungen wurden im Juli 2008 per e-mail an die unten aufgeführten Mitglieder der Konsensuskonferenz sowie an alle Mitglieder der Deutschen AIDS Gesellschaft zur kritischen Diskussion übermittelt und in der Mitgliederversammlung der Deutschen AIDS Gesellschaft am 05.09.08 in Köln verabschiedet.

Teilnehmer der Konsensuskonferenz (in alphabetischer Reihenfolge):

Beichert M (Mannheim)	Königs C (Frankfurt)
Bogner J (München)	Korn K (Erlangen)
Brockmeyer N (Bochum)	Kremer H (Miami)
Buchholz B (Mannheim)	Marcus U (Berlin)
Cordes C (Berlin)	Niehues T (Krefeld)
Feiterna-Sperling C (Berlin)	Öttinger A (Linz)
Funke A-M (Bremen)	Reitter A (Frankfurt)
Gingelmaier A (München)	Schafberger A (Berlin)
Gröger S (Hamburg)	Schleehauf D (Berlin)
Grosch-Wörner I (Berlin)	Schmied B (Wien)
Grubert T (Ravensburg)	Sonnenberg-Schwan U (München)
Gürtler L (Frankfurt)	Stögerer M (Graz)
Haberl A (Frankfurt)	Vocks-Hauck M (Berlin)
Hien S (Mannheim)	von Weizäcker K (Berlin)
Hollwitz B (Hannover)	
Kästner R (München)	

Einleitung

Die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft spiegeln den derzeitigen internationalen Wissensstand und die Erfahrungen in den deutschen Zentren für die Betreuung von HIV-positiven Schwangeren wider.

Auch wenn im Rahmen dieser Empfehlungen nicht alle Konstellationen, Szenarien und Eventualitäten einer Schwangerschaft berücksichtigt werden können, sollen sie wissenschaftlich begründete Handlungsanleitungen zu den wichtigsten und häufigsten Frage- und Problemstellungen für alle Ärzte formulieren, die mit HIV-positiven Schwangeren konfrontiert werden, unabhängig davon, ob sie in der Betreuung solcher Schwangerschaften erfahren sind oder nicht.

Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen für die erforderlichen Maßnahmen bei Einlieferung - und während der Geburt bei einer HIV-positiven Schwangeren, die in jedem Kreißaal (auch für HIV-unerfahrenes medizinisches Personal) verfügbar sein sollten. Bei geburtshilflichen Notfällen können die Tabellen der Leitlinien wie ein Notfallplan genutzt werden.

Die Bevorratung eines HIV- Postexpositionsprophylaxe Notfall- Set und das Wissen um die Indikation für und das Vorgehen bei einer HIV-Postexpositionsprophylaxe nach beruflicher HIV-Exposition (z.B. Nadelstichverletzung des Operateurs) ist in Kliniken, die HIV-infizierte Patienten betreuen, zwingend.

Da, wie generell in der Medizin, Behandlungsempfehlungen nicht jahrelange Erfahrungen mit Patienten und deren spezieller Fragestellung und Problematik ersetzen können, sollte die Behandlung von HIV-positiven Schwangeren - vor allem wegen der vielen Unwägbarkeiten einer Schwangerschaft - in oder in enger Kooperation mit darauf spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Ohne jegliche Maßnahmen zur Vermeidung der Mutter-Kind-Transmission von HIV1 werden bis zu 40% der Kinder HIV1-positiver Mütter mit HIV1 infiziert. Seit 1995 konnte in Deutschland bei HIV1-positiven Schwangeren mit bekannter HIV1-Infektion die Mutter-Kind-Transmissionsrate bei HIV1-exponierten Kindern auf 1-2% reduziert werden (140). Diese niedrige Übertragungsrate wurde erreicht durch die Kombination einer antiretroviralen Behandlung bzw. Prophylaxe der Schwangeren, einer elektiven Sektio vor Beginn der Wehen, der antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und Stillverzicht.

Die notwendigen Maßnahmen zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung von HIV können nur dann erfolgreich eingesetzt werden, wenn die HIV-Infektion der Mutter bekannt ist. Nicht bei allen HIV-infizierten Schwangeren sind Risikofaktoren für eine HIV-Infektion wie Herkunft aus einer HIV- Hochprävalenzregion, aktueller oder zurückliegender intravenöser Drogenkonsum oder eine HIV-Infektion des Partners erkennbar. Daher sollte jeder Schwangeren ein HIV-Antikörpertest mit einer kompetenten persönlichen Beratung (siehe auch die 2007 aktualisierte Mutterschaftsrichtlinie und das neu verfügbare Merkblatt für alle Schwangeren), angeboten werden, falls erforderlich unter Einbeziehung eines Dolmetscherdienstes und kultureller Mediation, für welche die Schwangere ggf. an eine entsprechende Beratungseinrichtung weiterverwiesen werden soll. Gemäß den bestehenden Test-Empfehlungen ist die Durchführung des HIV-Testes an die ausdrückliche Zustimmung der werdenden Mutter gebunden und besteht in der routinemäßigen Anwendung von Such- und Bestätigungstest (ELISA und Western Blot) [1,2]. Auch wenn der betreuende Frauenarzt die Beratung selbst durchführt, sollten der Schwangeren Adressen und Telefonnummern weiterer Beratungsangebote zur Verfügung gestellt werden. Im Rahmen der Beratung sind u.a. auch die persönlichen und medizinischen Konsequenzen eines eventuell positiven Testergebnisses für die Frau zu erörtern. Bei positivem Testergebnis sollte darüber hinaus ein Pädiater zur Beratung über Transmissionsrisiko, Kontrolluntersuchungen und Verlauf der HIV-Infektion beim Kind hinzugezogen werden.

Wie bei vielen anderen Fragestellungen in der Schwangerschaft so muss auch bei der HIV-Therapie zwischen dem Wohl der Schwangeren und dem des Kindes abgewogen werden.

Ziel der interdisziplinären Zusammenarbeit von HIV-Behandlern, Geburtshelfern und Pädiatern bei der Betreuung von HIV-infizierten Schwangeren und HIV-exponierten Neugeborenen ist einerseits die Verhinderung der materno-fetalen HIV-Transmission, andererseits die optimale Behandlung der Schwangeren und die Minimierung unerwünschter Wirkungen der Medikamente auf die Schwangere und das ungeborene Kind.

Die Behandlung der Mutter erfolgt nicht nur aus rein mütterlicher Indikation. Mütter mit hoher Viruslast und/oder niedrigen T-Helferzellen übertragen häufiger HIV auf ihre Kinder [3,4,5], so dass die erfolgreiche Therapie der Mutter auch für das Kind von Nutzen ist, aber zugleich für Mutter und Kind ein Risiko darstellt. Die Risiken, die sich für das Kind aus einer monatelangen intrauterinen Exposition gegenüber antiretroviralen Kombinationstherapien ergeben könnten, sind wegen fehlender Daten zur Pharmakokinetik und -dynamik, zur Embryo- und Fetotoxizität

und zu Langzeitfolgen einer intrauterinen Medikamentenexposition derzeit nicht abschließend kalkulierbar [6,7,8,9,10,11,12,13].

Studienergebnisse aus Grundlagenforschung und klinischer Forschung haben ergeben, dass die HIV-Transmission eine multifaktorielle Genese hat [3,4,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25] und dass dementsprechend durch die in den folgenden Kapiteln geschilderten kombinierten Interventionen das HIV-Transmissionsrisiko auf unter 2% reduzierbar ist [16,26,27,28].

Die im Folgenden formulierten Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen beruhen, wo verfügbar, auf publizierten Studienergebnissen. Solche Studienergebnisse liegen aber nicht zu allen praktisch bedeutsamen Fragestellungen vor, so dass oftmals auf klinische Erfahrungen und Expertenmeinungen zurückgegriffen werden muss.

Auch wenn das Ziel dieser Empfehlungen eine optimale Behandlung von Mutter und Kind auf Grundlage der aktuellsten verfügbaren Erkenntnisse ist, soll ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Entscheidung zur Durchführung der empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen letztendlich nur im Einverständnis mit der Schwangeren getroffen werden kann. Das bedeutet, dass auch die Ablehnung einer empfohlenen diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahme respektiert werden muss, wenn ein Einverständnis der Schwangeren trotz adäquater Aufklärung nicht erreicht werden kann.

Nach ausführlicher Sichtung der Datenlage und Literaturstudium wurden mögliche Vorgehensweisen für bestimmte Situationen formuliert. Berücksichtigt wurden die am häufigsten zu erwartenden Situationen, Ausnahmen bedürfen individueller Entscheidungen.

Folgende Situationen wurden diskutiert und Konsensus-Empfehlungen ausgesprochen:

1. Schwangerschaftsvorsorge
2. Therapieindikation und -regime in der Schwangerschaft
 - 2.1 Therapieindikation
 - 2.2 Resistenztestung
 - 2.3 Initiale Therapieregime
 - 2.4. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis Koinfektion
 - 2.4.1 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis B Koinfektion
 - 2.4.2 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis C Koinfektion
 - 2.5 Unterbrechung der ART im 1. Trimenon der Schwangerschaft mit entsprechendem Procedere
3. HIV-Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko
4. Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxen bei der Schwangeren und beim Neugeborenen
 - 4.1 Vorzeitige Wehen/Frühgeburt und Mehrlingsschwangerschaft
 - 4.2 Vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom
 - 4.3 Schnittverletzung des Kindes/ Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus Magen
5. Vorgehen bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe
 - 5.1. Bei nachgewiesener HIV-Infektion
 - 5.2. Bei unklarer HIV-Infektionslage
6. Entbindungsmodus
7. Versorgung im Kreißsaal
8. Postnatale Behandlung des Kindes
9. Stillverzicht
10. Nachsorge der Kinder
11. Hotline, Mitteilung unerwarteter Beobachtungen und Erfahrungen

Die Empfehlungen wurden wie in den Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion graduiert [29]. Sofern Abstimmungsergebnisse nicht im Einzelnen angegeben sind, erfolgte die Empfehlung einstimmig.

Übersicht 1: Graduierung der Therapieempfehlungen

		I	II	III
		Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten *	Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien	Nach Expertenmeinung
A	Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
B	Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
C	Vertretbar	C I	C II	C III
D	Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
E	Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III

* Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt

1. Schwangerschaftsvorsorge

Primär wird bei der HIV-positiven Schwangeren die übliche Schwangerschaftsvorsorge entsprechend den aktuell gültigen Mutterschaftsrichtlinien durch den niedergelassenen Frauenarzt empfohlen. Hier sollte die Patientin auch weiterhin betreut werden. Die Bindung an die vertraute und gewohnte Umgebung sollte nicht aufgehoben werden. Bei der Diagnosestellung sollte umgehend der Kontakt zu einem interdisziplinären Zentrum mit HIV-Schwerpunkt hergestellt werden und von nun an die Schwangere in einer engen Kooperation mit dem niedergelassenen Frauenarzt betreut werden. Hierbei können durch eine geschickte Terminplanung engmaschige Kontrollen gewährleistet werden.

Spätestens in den Zentren sollte jeder HIV-positiven Schwangeren eine psychosoziale Betreuung und die Kontaktaufnahme zu Frauengruppen der AIDS-Selbsthilfeorganisationen angeboten werden. In den Zentren erfolgt die ausführliche Aufklärung der Patientin über das bestehende materno-fetale Transmissionsrisiko, die aktuellen Therapiemöglichkeiten zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragungsrate von HIV, die bestehenden Restrisiken, die möglichen Kurz- bzw. Langzeitwirkungen einer antiretroviralen Therapie auf das Kind in utero, über die Notwendigkeit der postpartalen Prophylaxe beim Kind und eines Stillverzichtes[30,31,32]. Diese Aufklärung ist bei dem sich rasch entwickelnden Wissensstand zur HIV-Thematik am ehesten in den Zentren in einer adäquaten und jeweils aktuellen Form gewährleistet. Bei Migrantinnen ist bei Bedarf ein Dolmetscherdienst hinzuzuziehen.

In Absprache zwischen dem betreuenden HIV-Behandler, dem Frauenarzt, dem Geburtshelfer und dem Kinderarzt sollte gemeinsam mit der Patientin eine an das individuelle Risiko adaptierte antiretrovirale Therapie bzw. Prophylaxe entsprechend den aktuellen Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur Therapie in der Schwangerschaft festgelegt werden. Nach Rücksprache mit dem HIV-Behandler müssen in diesem Therapieplan auch laufende Therapien oder Prophylaxen opportunistischer Infektionen berücksichtigt werden. Therapieänderungen im Rahmen einer Schwangerschaft oder ein Therapiebeginn sollten nur nach Absprache mit einem mit der antiretroviralen Therapie vertrauten Arzt/Zentrum erfolgen.

Bei therapieresistentem Schwangerschaftserbrechen müssen, um eine Resistenzbildung zu vermeiden, alle antiretroviralen Medikamente gleichzeitig abgesetzt (Problematisch bezüglich des Absetzens sind wegen der unterschiedlich langen Halbwertszeiten NRTI/NNRTI-Kombinationen. Bei gleichzeitigem Absetzen bleiben NNRTIs wegen ihrer langen Halbwertszeiten noch maximal bis zu 3-4 Wochen (hohe interindividuelle Variabilität) in therapeutischen Konzentrationen nachweisbar, was zu einer vorübergehenden funktionellen Monotherapie mit hohem Risiko einer Resistenzentwicklung gegen NNRTIs führen kann. Siehe auch 2.5). Bei Besserung des Schwangerschaftserbrechens können alle Medikamente wieder gleichzeitig angesetzt werden (AIII).

Therapiebegleitend ist ein monatliches Monitoring des Blutbildes empfehlenswert (AIII). Blutbildveränderungen sind insbesondere wegen möglicher Zidovudin-assoziiertes Anämien und wegen möglicher Thrombozytopenien von

Bedeutung. Fallen die Hb-Werte bei der Schwangeren auf unter 10 mg/dl, ist in enger Abstimmung mit dem HIV-Behandler zu entscheiden, ob ein Abwarten bei engmaschiger Kontrolle möglich ist oder ob ein Umsetzen der Therapie erfolgen muss.

Zur Erkennung eines Schwangerschaftsdiabetes ist zwischen SSW 23+0 und SSW 27+7 ein oraler Glukosetoleranztest zu empfehlen, vor allem, wenn die Schwangere mit Protease-Inhibitoren behandelt wird (Diabetes mellitus unter Protease-Inhibitor-Therapie etwa dreimal häufiger)[33] (AIII). Die Bestimmung des Laktatspiegels, der Leberwerte, Amylase, Lipase und LDH sollten zu Beginn der Schwangerschaft, nach Ansetzen einer Therapie oder Prophylaxe, bei verdächtiger Klinik (Hinweise auf Laktatazidose wie Übelkeit, starkes Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, erhöhte Leberwerte), und vor allem im 3. Trimenon wegen der erhöhten Gefahr einer Laktatazidose in der Schwangerschaft erfolgen (AIII).

Die immunologischen und virologischen Parameter (Lymphozytensubpopulationen, HIV-Viruslast) sollten mindestens alle zwei Monate kontrolliert werden (AIII). Die letzte Bestimmung der Viruslast vor Geburt sollte so terminiert werden (2-4 Wochen vor Geburt), dass das Ergebnis spätestens zur Geburt vorliegt, so dass bei erhöhter Viruslast noch mit einer erweiterten antiretroviralen Prophylaxe des Kindes reagiert werden kann (siehe Kap. 4.2)[72].

Die Schwangere sollte über mögliche Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie und deren Symptomatik aufgeklärt und aufgefordert werden, verdächtige Beschwerden unverzüglich ihrem HIV-Behandler mitzuteilen [34,35,36]. Des Weiteren sollte sie aufgefordert werden, vor der Einnahme anderer verschreibungspflichtiger und nicht-verschreibungspflichtiger Medikamente in der Schwangerschaft wegen potentieller Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie (z.B. Benzodiazepine) ihren HIV-Behandler zu konsultieren.

Insbesondere Methadon-substituierte Frauen oder Frauen mit Abusus anderer Drogen müssen ausführlich und verständlich über wechselseitige Interaktionen zwischen Drogen und antiretroviraler Therapie/Prophylaxe informiert werden, da bei unkontrolliertem Einsatz ein Entzug eintreten kann, der durch Beeinträchtigung der Adhärenz ein Versagen der antiretroviralen Therapie nach sich ziehen kann.

Ein entscheidender Stellenwert kommt der konsequenten Diagnostik und Therapie genitaler Infektionen zu. Lokale Koinfektionen wie beispielsweise eine Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis, eine bakterielle Vaginose korrelieren mit einem erhöhten HIV-Transmissionsrisiko, vor allem durch vorzeitige Wehen [24]. Im Einzelnen sind folgende Untersuchungen obligat: Eine pH-Bestimmung im Vaginalsekret, die Anlage eines Nativpräparates und einer mikrobiologischen Kultur, eine STD-Diagnostik, ein Toxoplasmosescreening zu Beginn der Schwangerschaft mit Wiederholungsuntersuchungen im 2. und 3. Trimenon zum Ausschluss einer Reaktivierung bzw. Neuinfektion am Ende der Schwangerschaft sowie eine vollständige Hepatitisserologie. Harnwegsinfekte sollten z. B. mittels Urkult-Untersuchung ausgeschlossen werden.

Bis zu 30% der HIV-infizierten Frauen zeigen vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien, die durch die HIV-induzierte Immunsuppression schneller als sonst zu einem Karzinom progredieren können [37]. Daher sollte zu Beginn der Schwangerschaft zusätzlich zu einer Zytologie der Cervix zur Absicherung des Befundes eine Untersuchung auf HPV High-risk-Typen-DNA und eine kolposkopische Untersuchung durchgeführt werden. Ist der HPV-Befund unauffällig, kann die nächste Kontrolluntersuchung auf einen Zeitpunkt nach der Entbindung terminiert werden. Auffälligkeiten müssen jedoch kolposkopisch kontrolliert und gegebenenfalls histologisch (bioptisch) abgeklärt werden (AIII). Hierbei gilt es, wie bei der nicht schwangeren HIV-infizierten Frau, neben der Vulva, Vagina und Zervix auch die Perianalregion zu inspizieren.

Bei allen HIV-infizierten Schwangeren wird zwischen Schwangerschaftswoche 10+6 und 13+6 die Messung der Nackentransparenz zur individuellen Abwägung des Aneuploidierisikos sowie in der Schwangerschaftswoche 19+6 – 22+6 ein sonographischer Fehlbildungsausschluss (mindestens DEGUM-Stufe 2) empfohlen.

Eine invasive pränatale Diagnostik sollte wegen der Kontaminationsgefahr des Fruchtwassers nur bei strengster Indikationsstellung und nach Möglichkeit unter Berücksichtigung der Viruslast und nur unter einer antiretroviralen Therapie/ Prophylaxe durchgeführt werden [110,111] (AIII).

Bei unbekanntem HIV-Status der Mutter und Indikation zur invasiven pränatalen Diagnostik sollte immer ein HIV-Test angeboten werden.

Eine ausführliche kontrazeptive Beratung im Rahmen der Routineuntersuchung beim Gynäkologen 6-8 Wochen postpartal sollte auf jeden Fall erfolgen.

Tabelle 1: (Zusätzliche) Diagnostische Maßnahmen während einer komplikationslosen HIV-Schwangerschaft:

Diagnostische Maßnahme	Zeitpunkt/ Häufigkeit	Begründung
HIV-Such- und ggf. HIV-Bestätigungstest	Bei unbekanntem HIV-Status (routinemäßig im I. Trimenon); bei negativem Erstbefund und fortbestehendem Infektionsrisiko Testwiederholung zu Beginn des III. Trimenons	Voraussetzung für Durchführung transmissionsverhindernder Maßnahmen
CD4-Zellzahl + Viruslast	Mindestens alle zwei Monate	Verlaufskontrolle der HIV-Infektion; ART - Beginn oder - Wechsel bei Therapieversagen Kontrolle der Wirksamkeit der (HA)ART zur Vermeidung einer hohen HI-Viruslast zum Geburtstermin
HIV-Resistenztest	<ol style="list-style-type: none"> 1. Möglichst früh vor Prophylaxebeginn 2. Bei virologischem Therapieversagen während einer ART 3. bei nachweisbarer Viruslast gegen Ende einer HIV-Prophylaxe 4. 4-6 Wochen nach Einsatz einer präpartalen NVP-Kurzprophylaxe 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausschluss einer primären ZDV-Resistenz [38,39,40,41] 2. Entsprechend allgemeinen Therapieempfehlungen zur Optimierung eines Therapiewechsels [29] 3. Dokumentation einer eventuellen Resistenzinduktion mit Folgen für die zukünftige Therapie [42] 4. Dokumentation einer eventuellen Resistenzinduktion [43,44]
Hb-Wert	Monatlich	Erkennung von Anämien, Thrombopenien insbesondere bei Einsatz von ZDV
Orale Glukosetoleranztest	Zwischen SSW 23+0 und 27+6	Erkennung eines Gestationsdiabetes
Laktatspiegel + Leberwerte + γ GT + LDH + Amylase + Lipase	<ol style="list-style-type: none"> 1. zu Beginn der Schwangerschaft 2. nach Beginn Therapie/Prophylaxe 3. bei Klinik 4. monatlich im dritten Trimenon 	Empfohlen zur Erkennung einer Laktatazidose (gehäuftes Auftreten im 3. Trimenon), Diskussion erhöhter Laktat- und anderer Werte mit Zentren mit Erfahrung in der Durchführung und Bewertung von Laktatspiegelbestimmungen
pH-Bestimmung im Vaginalsekret		Erkennung und rechtzeitige Behandlung lokaler Koinfektionen, die das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen können
Nativpräparat		
Mikrobiologische Kultur		
STD-Diagnostik: Chlamydien, Gonorrhoe, Trichomonaden, Syphilis Hepatitisserologie		
Toxoplasma-Screening	zu Beginn der Schwangerschaft sowie im 2. und 3. Trimenon	Zur Diagnose einer Neuinfektion oder Toxoplasmosereaktivierung
Kolposkopie, Zytologische Kontrollen auf vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien, HPV-Testung	Zu Beginn der Schwangerschaft Kolposkopie und zytologische Untersuchung sowie HPV-Testung; bei Auffälligkeiten kolposkopische Kontrollen und ggf. histologische Klärung (Biopsie)	Erhöhtes Dysplasierisiko bei HIV-Infektion [37]
Messung der Nackentransparenz	SSW 10+6 – SSW 13+6	Abschätzung des Aneuploidierisikos
Sonographie, mindestens DEGUM-Stufe 2	SSW 19+6 – SSW 22+6	Fehlbildungsausschluss

2. Therapieindikation und -regime in der Schwangerschaft

2.1 Therapieindikation

Auch in der Schwangerschaft gelten die für erwachsene HIV-Patienten formulierten Behandlungsindikationen [30] (aber: beachte 3.1b !!), d.h. bei klinisch nicht symptomatischen Frauen wird der immunologische Grenzwert für eine Behandlungsindikation bei einer Zellzahl unter 350 CD4+ - Zellen/mm³ erreicht. Dabei sollte beachtet werden, dass durch eine Schwangerschaft auch bei Gesunden eine gewisse Immunsuppression induziert wird [20,47], die dazu führt, dass die CD4-Werte in der Schwangerschaft um 10-20% abfallen; bei einer HIV-Infektion ist dieser Effekt noch deutlicher ausgeprägt (bis zu 40%). (AIII)

2.2 Resistenztestung

Um eine mögliche Beeinträchtigung der Wirksamkeit der antiretroviralen Prophylaxe/ Therapie in der Schwangerschaft auf Grund vorliegender Resistenzen zu vermeiden ist generell bei jeder bis dahin unbehandelten Schwangeren vor Therapie-/ Prophylaxebeginn eine Resistenztestung indiziert [38,39] (AIII). Bei Frauen, die unter antiretroviraler Behandlung schwanger werden, ist entsprechend den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie bei Erwachsenen bei einem virologischen Therapieversagen eine Resistenztestung indiziert (AIII). Befindet sich zum Ende einer antiretroviralen HIV-Transmissionsprophylaxe (Bestimmung kurz vor Sectio- bzw. Entbindungstermin oder am Entbindungstermin) bei der Schwangeren die Viruslast im nachweisbaren Bereich, ist ebenfalls eine Resistenzbestimmung zu veranlassen, um eine evtl. Resistenzentwicklung unter Prophylaxe zu dokumentieren, die ggf. bei späterer Behandlungsbedürftigkeit der Frau zu berücksichtigen wäre [41] (AIII). Falls eine Nevirapin-Kurzprophylaxe (einmalige Dosis kurz vor der Geburt für die Mutter) verabreicht wurde, ist eine Resistenztestung 4-6 Wochen nach Ende der Einnahme antiretroviraler Medikamente (siehe Kapitel 4 und 5) vorzunehmen, um festzustellen, ob eine Resistenzentwicklung gegen Nevirapin induziert wurde [43,44] (AIII).

2.3. Initiales Therapieregime

Ziele eines optimalen initialen Therapieregimes in der Schwangerschaft sind neben der Hemmung der Virusreplikation bei der Mutter eine wirksame Prophylaxe der HIV-Transmission bei möglichst guter Verträglichkeit für die Schwangere und den Feten, sowie die Vermeidung einer Beeinträchtigung zukünftiger Behandlungsoptionen bei der Mutter .

Bei mütterlicher Behandlungsindikation wird ein Standardtherapieregime (i.d. R. Dreifachkombination mit einem geboosteten Protease-Inhibitor oder einem NNRTI, aber nicht Efavirenz (wegen häufiger zerebraler Fehlbildungen bei Neugeborenen mit Efavirenz behandelter schwangerer Affen [45] und 3 Kindern mit Myelomeningocele sowie einem Kind mit Dandy-Walker-Malformation nach Behandlung der HIV-positiven Schwangeren mit Efavirenz im ersten Trimester)[138] zur Initialtherapie empfohlen [29] (AI,II). Außerdem sollten nach Möglichkeit wegen des erhöhten Risikos des Auftretens von potentiell tödlich verlaufenden Laktatazidosen bei Schwangeren die Nukleosidanaloga mit besonders hoher mitochondrialer Toxizität (d.h. Dideoxycytidin/DDC, Stavudin und Didanosin) nicht miteinander kombiniert werden [46] (AIII).

Zu bedenken ist, dass mit Ausnahme von Zidovudin kein antiretrovirales Medikament für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen ist und die begrenzten Erfahrungen bislang keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung gestatten. Bei der Wahl der antiretroviralen Substanzen ist auch zu bedenken, dass deren Pharmakokinetik durch die Schwangerschaft verändert werden kann [48,49,50].

Tab.2: Kommentierung der initialen Kombinationen/Substanzen

Initiale Kombinationen und Substanzen		Kommentar
Nukleosidanaloga , für die die meisten Erfahrungen vorliegen	Zidovudin + Lamivudin (auch als Combivir®)	meiste Erfahrungen; für Zidovudin nachgewiesene Metabolisierung in der Plazenta, die für den transmissionsverhindernden Effekt mitverantwortlich sein könnte [51,52]; einzelne letale Mitochondriopathien bei nicht infizierten Kindern nach Zidovudin-(+Lamivudin)-Therapie der Mutter und Prophylaxe der Kinder berichtet [7,8]. Die Langzeittoxizität (insbes. Kanzerogenität durch nachgewiesenen Nukleosidanaloga-Einbau in DNA) kann bisher nicht abschließend beurteilt werden (112). Bei Therapieversagen ist u.a. zu bedenken, dass die Pharmakokinetik von NRTI's in der Schwangerschaft verändert sein kann (113).
Alternativen	Stavudin + Lamivudin Zidovudin + Didanosin Didanosin + Lamivudin Abacavir Tenofovir	Bei allen Kombinationen weniger klinische Erfahrungen; daher erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Nebenwirkungen v.a. bei DDI enthaltenden Regimen. Einsatz von Abacavir nur nach Bestimmung von HLAB*5701 [136] zum Ausschluss einer Hypersensitivitätsreaktion!! Bisher wurde beim Menschen keine erhöhte Fehlbildungsrate festgestellt [57], es existieren jedoch Einzelfallberichte [67]. In Tenofovir-Dosierungen, die einem vielfachen der beim Menschen eingesetzten Dosis entsprechen, wurden in Tierversuchen verminderte Knochendichte und Nierenschädigungen beobachtet [135].
NNRTI	Nevirapin	Cave: Leberwerterhöhung, allergische Reaktionen häufiger, da Pharmakokinetik in der Schwangerschaft verändert [49]. Erhöhte Lebertoxizität insbesondere bei CD4-Zellzahlen >250/?l. Bei längerer Gabe Enzyminduktion des Cytochrom P450-Systems und dadurch beschleunigte Metabolisierung von Nevirapin nicht nur bei der Schwangeren sondern auch beim Neugeborenen feststellbar[53]. Einmaldosis vor Geburt und beim Neugeborenen reicht deshalb zur Übertragungsprophylaxe nicht mehr aus, wenn Nevirapin bereits über längere Zeit im Laufe der Schwangerschaft gegeben wurde.
Protease- Inhibitoren , für die die meisten Erfahrungen vorliegen [50].	Allgemein: Lopinavir+ Ritonavir (Kaletra®) Saquinavir+ Ritonavir	Aufgrund der geringgradigen Plazentagängigkeit der meisten PI's (keine oder nur wenige Daten: Von FosAmprenavir [57,113,125], Tipranavir, Darunavir [57,113]) sind im fetalen Kompartiment keine therapeutischen Wirkspiegel [54,55,56]. und dadurch keine relevante fetale NW-Rate zu erwarten. Grundsätzlich ist aber nicht klar, ob für die Verhinderung der vertikalen Transmission therapeutische Wirkspiegel beim Feten hilfreich sind oder nicht. Keine erhöhte Fehlbildungsrate beim Menschen [57,126]. Bisher zwar wenig publizierte Erfahrungen zum Einsatz bei Schwangeren [54, 57,113] aber bislang keine Anhaltspunkte für ungewöhnliche oder unerwartete Probleme [57]

Reserve :	<p>Nelfinavir</p> <p>Ritonavir</p> <p>Indinavir+ Ritonavir</p>	<p>Zwar liegen für Nelfinavir bei Schwangeren die meisten Erfahrungen vor [57,113,125], jedoch ist bei heutigem Kenntnisstand die Therapie mit einem ungeboosteten PI nicht mehr als optimal anzusehen [29].</p> <p>Als Mono-PI wegen schlechter Verträglichkeit kontraindiziert; in niedriger Dosierung zur Boosterung der Plasmaspiegel anderer PIs einsetzbar</p> <p>Wegen Nebenwirkungen selten in Schwangerschaft eingesetzt [57], daher bislang wenig publizierte Erfahrungen zur Sicherheit während der Schwangerschaft.</p>
Neue Substanzen :	<p>T-20 (Fuzeon®)</p> <p>Atazanavir (PI)</p> <p>Emtricitabin Fosamprenavir Tipranavir Darunavir Maraviroc Raltegravir</p>	<p>Bei intensiv vorbehandelten Schwangeren, bei denen auf Grund der Resistenzsituation ein wirksames Therapieregime schwer zusammenzustellen ist, kann T-20 im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Auf Grund der Molekülgröße ist ein diaplazentarer Übergang dabei nicht zu erwarten ist und konnte auch nicht nachgewiesen werden [121]. Einzelerfahrungen sind bislang positiv [57,127].</p> <p>Keine ausreichenden Erfahrungen [57], nicht plazentagängig [123]</p> <p>Bislang allenfalls Einzelfallberichte [80], keine Aussage über das Fehlbildungsrisiko möglich [57].</p>

Wegen der zum großen Teil unbekanntem Pharmakokinetik in der Schwangerschaft sollte bei Einsatz von Proteaseinhibitoren und NNRTI regelmäßig deren Wirkspiegel (am besten Talspiegel) kontrolliert werden. Auch die Pharmakokinetik von Nukleosidanaloga kann in der Schwangerschaft verändert sein.

Tabelle 3.1: Prävention der maternofetalen HIV-Infektion bei normalem Schwangerschaftsverlauf

Status der Schwangeren	Keine ART vor Schwangerschaft Therapieindikation gemäß den Dt.-Österr.-Empfehlungen zur Therapie der HIV-Infektion(30)			ART vor Schwangerschaft
Indikation:	CD4>350/?l und HIV-RNA < 10 000 HIV-Kopien/ml	CD4>350/?l und HIV-RNA > 10 000 HIV-Kopien/ml	A) Stadium B + C oder B) CD4 <350/?l	Bei Schwangerschaftseintritt bereits unter antiretroviraler Kombinationstherapie
Maternale Behandlungsindikation	NEIN	NEIN	JA	JA
Fetale Behandlungsindikation	JA (Prophylaxe bei Standardrisiko)	JA (Prophylaxe bei erhöhtem mütterl. Transmissionsrisiko)	JA	JA
Therapie: 1-13.SSW	Resistenztest zum Ausschluss einer primären ZDV-Resistenz			
	Invasive pränatale Diagnostik (strenge Indikationsstellung!!) nur unter antiretroviraler Therapie/ Prophylaxe			
	Keine ART Mind. Alle 2 Monate Monitoring von CD4 und VL Beginn ART bei dringender mütterlicher Behandlungsindikation Invasive pränatale Diagnostik (strengste Indikationsstellung!) nur unter antiretroviraler Therapie/ Prophylaxe		A) Beginn der ART sofort Mindestens alle 2 Monate Monitoring von CD4 + VL Wechsel der ART bei Therapieversagen B) Beginn der ART nach Woche 13, abhängig von der Dringlichkeit der Behandlungsindikation s.u. Mindestens alle 2 Monate Monitoring von CD4 + VL Beginn ART vor Woche 13 bei dringender mütterlicher Behandlungsindikation	A) Unterbrechung der ART , falls klinischer, immunologischer und virologischer Status der Mutter dies erlaubt, CAVE: Absetzen von NNRTIs wg. langer HWZ Mindestens alle 2 Monate Monitoring von CD4 und VL sofortiger Wiederbeginn der ART bei dringender mütterlicher Behandlungsindikation B) ansonsten Fortsetzung der ART , ggf. Austausch von Efavirenz; Austausch von D4T+DDI falls diese kombiniert gegeben werden Mindestens alle 2 Monate Monitoring von CD4 und VL
Therapie: 14.-32.SSW	Beginn/ Wiederbeginn der ART z.B. mit ZDV + 3TC/ DDI + PI/ NVP oder Vormedikation, möglichst nicht EFV oder D4T+DDI, Mindestens alle 2 Monate Monitoring von CD4 und VL, Wechsel der ART bei Therapieversagen			
Therapie: 32 - 37+0 / 37+6 SSW	A) ZDV (AI) 2 x 250 mg/d p.o. B) HAART (BI) z.B. mit ZDV +3TC/ DDI+PI/r möglichst nicht EFV oder D4T+DDI,	HAART (AI) z.B. mit ZDV + 3TC/ DDI + PI/r (geboosteter PI) möglichst nicht EFV oder D4T+DDI		
37+0 – 37+6	Primäre Sektio oder vaginale Geburt, nur wenn kurz vor Geburt VL <Nachweisgrenze und keine geburtshilflichen Risiken bei vag. Geburt (besonderes Vorgehen bei vag. Geburt unter 6.) + 1mg/kg/h ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis=2mg/kg/h		Primäre Sektio oder vaginale Geburt, nur wenn kurz vor Geburt VL <Nachweisgrenze und keine geburtshilflichen Risiken bei vag. Geburt (besonderes Vorgehen bei vag. Geburt unter 6.) + 1mg/kg/h ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde mit 2mg/kg/h doppelte Ladedosis kein ZDV wenn D4T Bestandteil der mütterlichen Therapie	
Neugeborenes bei kompli-kations-losem Geburtsverlauf	1: ZDV 4 x 2mg/kg/d p.o. über 2-4 Wochen 2: ZDV 4 x 1,5 mg/kg/d i.v. über 10 Tage			Stillverzicht

ZDV, Zidovudin; ART, antiretrovirale Kombinationstherapie mit üblicherweise drei Medikamenten: zwei nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren + ein –möglichst geboosteter- Protease-Inhibitor (PI/r) oder Nevirapin; 3TC, Lamivudin; DDI, Didanosin; D4T, Stavudin; NVP, Nevirapin; EFV, Efavirenz; VL, Viruslast

Tabelle 3.2: Verhinderung der vertikalen HIV-Transmission bei Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Schwangerschafts-komplikation	Komplikationslose (Mehrlings-) Schwangerschaft und VL kurz vor Geburt < 3 000 Kopien /ml	VL kurz vor Geburt 3 000-10 000 Kopien/ml	Vorzeitige Wehen, Frühgeburt in der 36+6 - \geq 33+0 SSW	AIS, Frühgeburt <33+0 SSW	Viruslastanstieg am Ende Schwangerschaft > 10 000 HIV-Kopien/ml z.B. auch wegen fehlender präpartaler Prophylaxe !!
HIV-Transmissionsrisiko	Normal	Erhöht	Erhöht	Sehr hoch	Sehr hoch
Maßnahmen in der 24+0 - 37+0-6 SSW	Bei Mehrlingen: Vorgezogener Prophylaxebeginn mit ZDV oder ART nach SSW 29+0 (wegen Risiko der Frühgeburtslichkeit)		Tokolyse, ggf. Antibiose Lungenreifung, HAART z.B. mit ZDV + 3TC + PI/r möglichst nicht EFV oder D4T+DDI		
Geburt: 37+0 - 37+6 SSW	(Primäre) Sektio + 1mg/kg/h ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg/h			falls noch möglich (Entscheidung unter geburtsmed. Aspekten!) Sektio innerhalb 4h nach Blasensprung; + 1mg/kg/h ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis = 2mg/kg/h Zusätzlich zu der laufenden ZDV-Prophylaxe oder ART präpartal 1x 200 mg NVP°	Primäre Sektio + 1mg/kg/h ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg/h Zusätzlich zu der laufenden ZDV-Prophylaxe oder ART präpartal 1 x 200 mg NVP°
Postnatale Prophylaxe des Neugeborenen [108]	4 Wochen: Dosierung bei Neonaten: ZDV 4x 2mg/kg/d p.o. Stillverzicht	6 Wochen: A) Dosierung bei Neonaten : ZDV 4 x 2mg/kg/d p.o. B) Dosierung bei FG <36 + 0 SSW (109): 2x 2mg/kg/d p.o. (oder 2x 1,5mg/kg i.v.) 1) FG > 30+0 SSW: ab. 3. Lebenswoche: 3x 2mg/kg/d p.o. 2) FG \leq 30+0 SSW: ab. 4. Lebenswoche: 3x 2mg/kg/d p.o. Stillverzicht		6 Wochen: ZDV 4x 2mg/kg/d (auf Frühgeborenenendosierung achten) + 3TC 2 x 2mg/kg/d* A) bei erfolgter einmaliger pränataler NVP-Gabe° weitere NVP-Dosis beim Neugeborenen (2mg/kg) im Alter 48-72h, B) falls präpartal kein NVP°, postnatal zwei NVP-Dosen beim Neugeborenen: 1.Dosis möglichst bald nach Geburt, 2.Dosis am 3. Lebenstag (kein NVP, falls NVP Bestandteil der mütterlichen Therapie in der Schwangerschaft) Stillverzicht	
Geburtskomplikationen :	- Schnittverletzung des Kindes - Absaugen blutigen Fruchtwassers aus Gastrointestinal- oder Respirationstrakt des Kindes				
HIV-Transmissionsrisiko	Sehr hoch				
Maßnahmen postnatal	6 Wochen: ZDV 4x 2mg/kg/d (auf Frühgeborenenendosierung achten s.o.) + 3TC 2x 2mg/kg/d* postnatal zwei NVP-Dosen° beim Neugeborenen: 1.Dosis möglichst bald nach Geburt, 2.Dosis am 3. Lebenstag (kein NVP, falls NVP Bestandteil der mütterlichen Therapie in der Schwangerschaft) Stillverzicht				

* cave: Zur Zeit existieren nur wenige klinische Erfahrungen bei Einsatz und Dosierung von Lamivudin bei (extremen) Frühgeborenen.

° cave: Ist die HIV1-positive Schwangere in der Schwangerschaft länger mit Nevirapin behandelt worden, kann auch beim Neugeborenen eine Enzyminduktion vorliegen, die zum schnelleren Abbau von Nevirapin führt.

ZDV, Zidovudin; ART, antiretrovirale Kombinationstherapie mit üblicherweise drei Medikamenten: zwei nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren +ein –möglichst geboosteter- Protease-Inhibitor (PI/r) oder Nevirapin; 3TC, Lamivudin; DDI, Didanosin; D4T, Stavudin; NVP, Nevirapin; EFV, Efavirenz;

FG: Frühgeborene; AIS, Amnion-Infektions-Syndrom, VL, HI-Viruslast

2.4. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis Koinfektion

2.4.1 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis B Koinfektion

In Anlehnung an die Empfehlungen zur HIV-Therapie nichtschwangerer Erwachsener wird auch für HIV-positive Schwangere mit Hepatitis B Koinfektion ein antiretrovirales Regime unter Einschluss der Hepatitis B wirksamen Substanzen Tenofovir plus 3TC bzw. Tenofovir plus FTC empfohlen. Der Einsatz von Tenofovir, der in der Schwangerschaft aufgrund der derzeit noch unzureichenden Datenlage nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte, kann hier wegen des überwiegenden Nutzens hinsichtlich der Hepatitis B Infektion empfohlen werden.

Der Einsatz von Interferonen und pegylierten Interferonen wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

HIV/HBV-koinfizierte Schwangere bedürfen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie engmaschigen Monitorings. Spätestens zwei Wochen nach Therapiebeginn sollte die erste Laborkontrolle erfolgen. Im weiteren Verlauf sind mindestens monatliche Untersuchungen durchzuführen.

Wird die antiretrovirale Kombinationstherapie nach der Geburt des Kindes wieder abgesetzt (z.B. bei ausschließlicher Transmissionsprophylaxe), besteht für die Mutter das Risiko eines Hepatitis B Flares. Daher ist auch postpartum ein engmaschiges Monitoring der Patientin erforderlich. Besteht hinsichtlich der Hepatitis B eine mütterliche Behandlungsindikation kann nach der Entbindung eine Umstellung auf Hepatitis B wirksame Substanzen ohne HIV Wirkung erfolgen.

HBV-exponierte Neugeborene erhalten innerhalb der ersten 12 Lebensstunden eine Hepatitis B aktiv- und passiv-Simultanimpfung.

Die Betreuung koinfizierter Schwangerer sollte unbedingt in einem interdisziplinären Setting von Experten stattfinden.

2.4.2 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis C Koinfektion

Da eine mütterliche HCV-Koinfektion das Risiko einer vertikalen HIV-Transmission erhöhen kann, wird für koinfizierte Schwangere eine effektive antiretrovirale Kombinationstherapie empfohlen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass auch die Transmissionsraten der Hepatitis C sich durch den Einsatz einer erfolgreichen HIV-Therapie in der Schwangerschaft reduzieren lassen. HIV/HCV-infizierte Schwangere benötigen nach Beginn und im Verlauf einer antiretroviralen Therapie engmaschiges Monitoring. Spätestens zwei Wochen nach Therapiebeginn und mindestens vierwöchentlich im Verlauf sind Laborkontrollen anzustreben.

Interferone und pegylierte Interferone sollten wegen ihrer antiproliferativen Wirkung in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Ribavirin ist beim Menschen teratogen (FDA Kategorie X).

Der Entbindungsmodus HCV/HIV-koinfizierter Schwangerer sollte auf der Grundlage der HIV-Infektion entschieden werden.

2.5 Unterbrechung der antiretroviralen Therapie im 1. Trimenon der Schwangerschaft

Für die Entscheidungsfindung, ob eine antiretrovirale Therapie der Mutter im 1. Trimenon der Schwangerschaft unterbrochen werden sollte, ist der individuelle klinische, immunologische und virologische Status der Mutter sowie die antiretrovirale Behandlungsvorgeschichte entscheidend. War sie vor Beginn der antiretroviralen Behandlung klinisch symptomatisch oder zeigten immunologische und/oder virologische Parameter einen bereits fortgeschrittenen Immundefekt bzw. ein sehr hohes Risiko für eine rasche Krankheitsprogression, ist eine Therapieunterbrechung für die Schwangere mit größeren Risiken behaftet als bei einer klinisch symptomlosen Frau, bei der zwar die Laborwerte den Beginn einer antiretroviralen Therapie rechtfertigen, deren klinischer Zustand aber stabil und deren Laborparameter nicht unmittelbar besorgniserregend sind. Es muss hier jedoch unbedingt erwähnt werden, dass bisher alle randomisierten Studien von Therapieunterbrechung/STI versus kontinuierliche Therapie, insbesondere die SMART-Studie [139] (Therapiepause bei CD4 >350/?l und Therapiewiederbeginn bei CD4 <250/?l versus kontinuierliche Therapie) ein schlechteres Outcome in der STI-Gruppe bezüglich kardialer Ereignisse, opportunistischer Infektionen, AIDS, Tod etc. zeigten.

Da für eine effektive HIV-Transmissionsprophylaxe eine antiretrovirale Therapie nicht während der gesamten Schwangerschaft notwendig ist (Übertragungen auf das Kind in den ersten 12 Wochen sind äußerst selten, Übertragungen ereignen sich vor allem am Ende der SS und unter der Geburt) und unerwünschte Wirkungen derzeit vor allem bei Gabe im 1. Trimenon nicht auszuschließen sind, muss abgewogen werden, ob eine maximal dreimonatige Unterbrechung der Therapie unter Berücksichtigung des Risikos einer HIV- Progression bei der

Schwangeren medizinisch vertretbar ist [133,134]. Die Entscheidung zur Unterbrechung einer antiretroviralen Therapie im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollte individuell und risikoadaptiert in Absprache mit der Mutter und nur nach vorheriger Rücksprache und im Konsens mit dem HIV-Behandler und dem behandelnden Gynäkologen getroffen werden. Im Falle einer Unterbrechung sollte ein engmaschiges Monitoring (mindestens monatliche Bestimmung der T-Helferzellzahl und der Viruslast) erfolgen (AII,III).

Bislang liegen weder Studienergebnisse zu Risiken einer Unterbrechung der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft vor, noch ausreichende Daten, um die Risiken einer antiretroviralen Kombinationstherapie während des 1. Schwangerschaftstrimenons für das Kind abschließend abschätzen zu können [12,57].

Aus embryonaltoxikologischer Sicht sollten im ersten Trimenon bis mindestens zur abgeschlossenen Schwangerschaftswoche 11+0 (nach letzter Regelblutung) wegen der Organogenese möglichst keine Medikamente eingesetzt werden, deren teratogenes Potential beim Menschen unerforscht ist [58,59,60].

Fällt die Entscheidung zugunsten einer Therapieunterbrechung, sollten alle antiretroviralen Medikamente abgesetzt werden. Dies kann bei NRTI-Regimen und NRTI/PI-Kombinationen in der Regel durch gleichzeitiges Absetzen aller Medikamente relativ problemlos erfolgen. Problematisch bezüglich des Absetzens sind demgegenüber wegen der unterschiedlich langen Halbwertszeiten NRTI/NNRTI-Kombinationen. Bei gleichzeitigem Absetzen bleiben NNRTIs wegen ihrer langen Halbwertszeiten noch maximal bis zu 3-4 Wochen (hohe interindividuelle Variabilität) in therapeutischen Konzentrationen nachweisbar, was zu einer vorübergehenden funktionellen Monotherapie mit hohem Risiko einer Resistenzentwicklung gegen NNRTIs führen kann. Das derzeit sicherste Vorgehen beim Absetzen einer NRTI/NNRTI-Kombination besteht darin, zunächst den NNRTI durch einen (geboosteten) PI zu ersetzen und dann nach 3-4 Wochen alle Medikamente abzusetzen. Alternativ können NRTIs nach dem Absetzen des NNRTIs über einen Zeitraum von bis zu drei bis vier Wochen weiter gegeben werden (wenn möglich unter Kontrolle des NNRTI-Spiegels)[29,122]. Da eine Schwangerschaft üblicherweise erst nach einigen Wochen festgestellt wird, kollidiert der Wunsch nach einem Absetzen einer NNRTI-enthaltenden Kombination im ersten Trimenon mit dem Bestreben, eine Resistenzentwicklung bei der Mutter zu vermeiden. In vielen Fällen wird daher vom Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination im ersten Trimenon abgeraten werden müssen. Soll dennoch abgesetzt werden, sollte das Absetzen einer NRT/NNRTI-Kombination durch einen erfahrenen HIV-Behandler bzw. in enger Abstimmung mit einem solchen erfolgen, um das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen NNRTIs zu minimieren. Die antiretrovirale Behandlung sollte dann erst in Schwangerschaftswoche 13+0 wieder aufgenommen werden, um Unsicherheiten bei der Bestimmung des Schwangerschaftsalters Rechnung zu tragen.

Bei Kinderwunsch sollte ein Schwangerschaftstest (HCG) sehr frühzeitig veranlasst werden. Er ist 6-8 Tage post conceptionem positiv, so dass die Möglichkeit des Absetzens der antiretroviralen Therapie frühzeitig gegeben ist. Da die Zeitspanne bis zum Eintritt einer Schwangerschaft bei Kinderwunsch sehr lang sein kann und nicht vorher absehbar ist, sollte nicht bereits vor einer möglichen Schwangerschaft deswegen eine ART beendet werden. Ggf. sollte bei Kinderwunsch aber keine Efavirenz-enthaltende ART angesetzt werden bzw. wenn möglich, von Efavirenz auf einen anderen Kombinationspartner (z.B. geboosteter PI, Nevirapin) gewechselt werden.

Der Wiederbeginn der antiretroviralen Medikation nach einer Unterbrechung kann mit denselben Substanzen erfolgen (Ausnahmen: Efavirenz, Stavudin+Didanosin, sofern Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen)[45,46], weil mit einer Resistenzentwicklung nicht zu rechnen ist [32,33](AII,III).

Die Empfehlungen gelten sinngemäß auch dann, wenn die Schwangerschaft erst während des 1. Trimenons festgestellt wird.

3. HIV-Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko

Prophylaxe- Schema (= keine mütterliche Behandlungsindikation):

3.1a) Viruslast bei der Schwangeren <10.000 Genomkopien/ml:

In dieser Situation kommen zwei alternative Vorgehensweisen in Betracht:

- I. Zidovudin-Gabe ab abgeschlossener 32. Schwangerschaftswoche (32+0) in einer Dosierung von 2x250 mg oral.
- II. Vorübergehende antiretrovirale Standard-Kombinationstherapie (ohne Efavirenz!) ab SSW 32+0 bis kurz nach der Entbindung.

Zu I): Sofern keine Primärresistenz gegen Zidovudin vorliegt, kann unter einer ZDV-Monoprohylaxe bei niedriger Ausgangsviruslast eine Reduktion der Viruslast erreicht werden, die – vor allem in Kombination mit einer geplanten Sectio-Entbindung - dazu ausreicht, das Übertragungsrisiko auf das Kind zu minimieren [5, 71, 72, 124,131,132].

Vorteil gegenüber der Standardkombinationstherapie ist das geringere Toxizitätsrisiko für die Schwangere und das Ungeborene. Das Risiko einer Resistenzinduktion gegen Zidovudin unter Monoprophyllaxe ist angesichts der kurzen Prophylaxedauer und der vergleichsweise hohen genetischen Resistenzschwelle bei Zidovudin nach bisherigen Erfahrungen gering. Gegenüber der Standard-Kombinationstherapie ist – Adhärenz mit der jeweiligen Therapie vorausgesetzt – das Risiko etwas höher, dass keine ausreichende Viruslastreduktion bis zur Geburt erreicht werden kann.

Zu II): Durch eine Standard-Kombinationstherapie kann die Viruslast, vor allem bei niedrigen Ausgangswerten, mit hoher Wahrscheinlichkeit unter die Nachweisgrenze gebracht werden [5,71,130,131,132]. Die Standard-Kombination sollte nach Möglichkeit wegen der Problematik beim Absetzen und der erhöhten Toxizität von Nevirapin bei CD4-Zellwerten über 250/?l kein Nevirapin, sondern einen (nach Möglichkeit geboosteten) Protease-Inhibitor enthalten [29]. Bei guter Adhärenz mit dieser Dreifachtherapie ist auch das Resistenzrisiko geringer als bei der Monoprophyllaxe. Nachteil der Standardkombination ist die höhere Medikamentenbelastung für die Schwangere und das Ungeborene, die zu einer schlechteren Verträglichkeit und in höherem Ausmaß zu toxischen Nebenwirkungen führen kann. Wird die Adhärenz dadurch oder aus anderen Gründen beeinträchtigt, oder ist die Dosierung von Medikamenten auf Grund veränderter Pharmakokinetik in der Schwangerschaft zu niedrig (dokumentiert z.B. für Indinavir; für viele v.a. neuere Medikamente liegen keine Studien zur Pharmakokinetik bei Schwangeren vor), können sich auch Resistenzen gegen Bestandteile einer Standardkombinationstherapie entwickeln. [41,61,62,63,64,65,66,68,69,70,113] Zu beachten ist ferner die vermehrte Rate an Frühgeburlichkeit unter HAART, die wiederum das HIV-Transmissionsrisiko für das Kind erhöht [101,115, 116].

3.1b) Viruslast bei der Schwangeren >10.000 Genomkopien/ml:

Das Risiko der vertikalen Transmission ist direkt proportional zur Viruslast der Schwangeren. Besteht noch keine eigene mütterliche Behandlungsindikation (CD4-Zellzahl >350/?l), aber die Viruslast liegt höher als 10.000 Viruskopien/ml, so wird eine vorübergehende antiretrovirale Standard-Kombinationsprophylaxe (ohne Efavirenz! wegen der Problematik beim Absetzen und erhöhter Toxizität (s.o.) und ist auch Nevirapin in der Regel nicht empfehlenswert) ab SSW 32+0 bis kurz nach der Entbindung empfohlen, da mit einer Zidovudin-Monoprophyllaxe die Viruslast nicht mit ausreichender Sicherheit reduziert werden kann (erhöhtes Übertragungsrisiko bei VL > 10.000 [5,62,71,72,73,74]) (AI,II). Bei sehr hohen Viruslasten >100 000 HIV-Kopien/ml kann ein Beginn der antiretroviralen Prophylaxe schon ab der 28+0 SSW erwogen werden. Der frühzeitige Beginn der Prophylaxe ermöglicht frühzeitige Kontrollen des Therapieansprechens (z.B. in 32.SSW) und lässt bei evtl. notwendiger Therapiemodifizierung wegen Nichtansprechens dem Folgeregime noch ausreichend Zeit, bis zur Geburt eine möglichst niedrige Viruslast zu erreichen.

3.2 primäre Kaiserschnittentbindung, unter Verwendung einer möglichst blutarmen Operationstechnik, durchgeführt von einem erfahrenen Geburtshelfer zwischen Schwangerschaftswoche 37+0 bis 37+6 [75,76]. Bei sehr niedriger Viruslast im Plasma unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie bzw. -prophylaxe ist der Benefit der primären Sectio zur Transmissionsprophylaxe umstritten (ausführliche Diskussion des Entbindungsmodus siehe unter Kapitel 6: Entbindungsmodus) (AI,II).

3.3 prä- und intraoperative intravenöse Zidovudin-Gabe mit Beginn 3h vor der Sectio (2mg/kg/h als Ladedosis für 1h, danach 1mg/kg/h bis zur Entwicklung des Kindes lt. Originalprotokoll ACTG 076), auch wenn Zidovudin nicht Bestandteil der mütterlichen Therapie/ Prophylaxe während der Schwangerschaft war [77](AI).

3.4 postnatale Zidovudin-Gabe für das Kind 2-4 Wochen oral (2mg/kg alle 6 Stunden) oder 10 Tage i.v. (1,5 mg/kg alle 6 Stunden)[78] (AI).

Da zukünftig vermehrt Infektionen mit Zidovudin-resistenten HIV-Stämmen auftreten können [40], sollte vor einer Zidovudin-Gabe der genotypische Nachweis eines HIV-Wildtypus bei der Schwangeren erbracht werden (Ausschluss einer genotypischen Resistenz).

4. Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxe

Bei geburtsmedizinischen HIV-Transmissions-Risiken ist die HIV-Transmissionsprophylaxe risikoadaptiert zu steigern.

4.1 Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitige Wehen und Frühgeburt >33.SSW

Wegen des erhöhten Risikos der Frühgeburt sollte bei Mehrlingsschwangerschaften mit der prophylaktischen Gabe von Zidovudin bereits ab SSW 29+0 begonnen werden (AIII).

Wenn vorzeitig Wehen einsetzen, die Schwangere nicht aus eigener Indikation mit einer Kombinationstherapie behandelt wird, eine Kaiserschnittentbindung wegen Unreife des Kindes noch nicht in Frage kommt und die Wehen noch gestoppt werden können, sollte sofort mit einer antiretroviralen Kombinationsprophylaxe begonnen werden, z.B. mit Zidovudin + Lamivudin + PI/r (AIII).

Wenn eine Frühgeburt nicht mehr zu verhindern ist, sollte wie unter 4.2 beschrieben vorgegangen werden. Falls z.B. auf Grund einer zu frühen Entbindung etc. die Viruslast der Mutter kurz vor Geburt zwischen 3 000-10 000 Kopien/ml ist, sollte der postnatale Teil des Prophylaxe-Schemas entsprechend der ACTG 076-Studie mit Zidovudin über 6 Wochen oral durchgeführt werden [14,63]. Das Kind sollte bei dieser verlängerten Prophylaxe engmaschig kontrolliert werden. Treten Probleme wie z.B. Anämie, Neutropenie oder Laktatazidose auf, sind Vorteil und Risiko einer Weiterführung der Prophylaxe sorgfältig abzuwägen, im Zweifelsfall sollte die Prophylaxe früher beendet werden. Der empfohlene Entbindungsmodus ist die Kaiserschnittentbindung (AI/III).

4.2 Vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Viruslastanstieg der Schwangeren vor Geburt auf Werte > 10 000 HIV-Kopien/ml (siehe auch Kapitel 1: Schwangerschaftsvorsorge), Frühgeburtlichkeit <34.SSW.

Bei diesen geburtsmedizinischen Ausnahmesituationen ist das Transmissionsrisiko stark erhöht [3, 5,15,16,72, 79,132]. Der präpartale Teil der Prophylaxe sollte – sofern nicht bereits eine Standard-Kombinationstherapie/-prophylaxe gegeben wird - durch eine (zusätzliche) Gabe von Nevirapin an die Schwangere präpartal (soweit zeitlich noch möglich) gesteigert werden (83).

Postnatal kann die Transmissionsprophylaxe beim Neugeborenen ebenfalls durch Gabe von Nevirapin (eine Dosis, falls die Mutter präpartal eine Dosis erhalten hat, zwei Dosen Nevirapin (die erste sofort und die zweite innerhalb von 72h), falls die Mutter kein Nevirapin präpartal erhalten hat oder zwischen Nevirapin-Gabe und Entbindung weniger als 2 Stunden lagen [56,81,83]), zusätzlich zu einer Kombinationsprophylaxe mit Zidovudin + Lamivudin, eskaliert werden [82,83,84] (AI,III). Ist die HIV-positive Schwangere in der Schwangerschaft länger mit Nevirapin behandelt worden, kann auch beim Neugeborenen eine Enzyminduktion vorliegen, die zum schnelleren Abbau von Nevirapin führt [53]. Daher ist bei längerer Therapie der Schwangeren mit Nevirapin die Verwendung dieses Medikamentes beim Neugeborenen abzuwägen und bei Gabe höher dosiert (4 mg/kg) einzusetzen.

Der zu bevorzugende Entbindungsmodus ist die unverzügliche Kaiserschnittentbindung, wenn der Blasensprung nicht bereits länger als 4 Stunden zurückliegt. Bei Zeiträumen >4 Stunden nach dem Blasensprung ist kein Vorteil der Kaiserschnittentbindung bezüglich der Transmissionswahrscheinlichkeit mehr zu erwarten [85]. Die Entscheidung muss dann an geburtsmedizinischen Aspekten orientiert werden.

Einen besonders schwierigen Ausnahmefall stellt der Blasensprung zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche dar. Die zu diesem Zeitpunkt erforderlichen Maßnahmen zur Induktion der Lungenreife wirken erst nach mindestens 24 Stunden und geraten damit in Konflikt mit den Maßnahmen zur Verhinderung der HIV-Transmission. In einem solchen Fall muss das hohe Risiko bleibender kindlicher Schäden auf Grund der fehlenden Lungenreife gegen das Risiko einer erhöhten HIV-Transmissionsrate abgewogen werden.

4.3 Schnittverletzung des Kindes/ Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Magen oder Lunge

Bei einer Schnittverletzung des Kindes, oder wenn blutiges Fruchtwasser aus dem Magen oder Lunge abgesaugt werden kann, muss von einer perkutanen Inokulation bzw. einer Schleimhautexposition gegenüber virushaltigen Körperflüssigkeiten ausgegangen werden [23]. Dies rechtfertigt eine Erweiterung der üblichen Standard-Prophylaxe beim Kind hin zu einer Kombinationsprophylaxe bestehend aus zwei NRTI's in Anlehnung an Postexpositionsprophylaxe-Empfehlungen für Erwachsene [86] (AIII). Eine über die Kurzprophylaxe hinausgehende verlängerte Gabe von Nevirapin zur Postexpositionsprophylaxe kann angesichts fehlender Daten zur Pharmakokinetik und zur Sicherheit derzeit nicht empfohlen werden.

Da eine Evidenz-basierte Nutzen-Risiko-Abwägung zu Postexpositionsregimen unter Einschluß eines PI oder NNRTI bei Neugeborenen angesichts fehlender Erfahrungen zum Einsatz dieser Substanzen bei Neugeborenen und fehlender Wirksamkeitsvergleiche von Doppel-NRTI- und Tripel-Postexpositionsprophylaxen derzeit nicht

* Unter einer Nevirapin-Monoprophylaxe bei der Gebärenden besteht ein erhebliches Risiko einer Resistenzentwicklung (> 20%). Trotzdem bleibt die Nevirapin-Gabe wegen des schnellen Wirkungseintritts eine derzeit unverzichtbare Option zur HIV-Transmissionsprophylaxe in unvorhergesehenen Notfällen. Um das Risiko der Resistenzentwicklung bei der Mutter zu verringern, sollte durch begleitende Gabe weiterer antiretroviraler Medikamente ein „Resistenzschutz“ für Nevirapin aufgebaut werden. Die dafür verwendbaren Strategien sind unter 2.4. beschrieben. Eine enge Zusammenarbeit und Absprache mit erfahrenen HIV-Behandlern wird für diese Fälle dringend empfohlen.

2-6 Wochen nach dem Absetzen einer solchen Kurzzeit-ART sollte ein Resistenztest veranlasst werden, um zu überprüfen, ob eine Resistenzentwicklung induziert wurde.

möglich ist, sollten sich Postexpositionsprophylaxen bei Neugeborenen auf Doppel-NRTI-Prophylaxen ggf. in Kombination mit einmaliger Nevirapin-Gabe beschränken.

5. Vorgehen bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe

5.1 Bei nachgewiesener HIV-Infektion

Wenn trotz bekannter HIV-Infektion bis zum Geburtstermin keine Transmissionsprophylaxe durchgeführt wurde, sollte diese spätestens intrapartal und postnatal durchgeführt werden. Es kann auch bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe mit einem Vorteil gerechnet werden [63,64,87,88,89]. Empfohlen wird eine Kombination von Nevirapin-Kurzprophylaxe (eine Dosis präpartal für die Mutter, eine Dosis postnatal für das Neugeborene oder 2 Dosen postnatal) mit einer sechswöchigen Zidovudin- oder Zidovudin+ Lamivudin-Gabe beim Neugeborenen (AI).

Nach den Daten der HIVNET 012- Studie ist bei bis dahin nicht therapierten Schwangeren die einmalige Gabe von Nevirapin kurz vor der Geburt und eine einmalige Dosis beim Neugeborenen innerhalb von 72h nach der Geburt zur Verhinderung einer Übertragung wirksamer als die unmittelbar prä- und intrapartale Gabe von Zidovudin und eine einwöchige postnatale Zidovudin-Gabe beim Neugeborenen [87]. Zum Vorgehen bei mütterlicher Nevirapin-Kurzprophylaxe siehe Fußnote unter 4.2)

Eine innerhalb 48 Stunden nach Geburt begonnene Therapie mit Zidovudin nach dem Schema von ACTG 076 (Gabe über 6 Wochen) kann noch die HIV-Transmissionsrate senken. Bei Start der Zidovudintherapie in den ersten 48 Stunden nach vaginaler Geburt wurde in den USA retrospektiv eine Transmissionsrate von 9,3%, bei späterem Beginn (>48 h) von 18.4% ermittelt. Ohne jegliche Therapie waren 26,6% der Kinder infiziert[64].

5.2. Bei unklarer HIV-Infektionslage

Ist bis zur Entbindung kein HIV-Antikörpertest vorgenommen worden, so sollte, falls für eine reguläre Testung mit evtl. erforderlichem Bestätigungstest genügend Zeit bleibt, dieser unverzüglich angeboten werden, um bei positivem Testergebnis die intrapartale und postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe durchführen zu können [64]. Der HIV-Antikörpertest sollte vom Angebot einer kompetenten persönlichen Beratung evtl. unter Hinzuziehung einer entsprechenden Institution begleitet sein [1,2]. Die Ablehnung des HIV-Antikörpertests ist zu respektieren. Für den Fall, dass der HIV-Status der Schwangeren nicht bekannt ist und keine Zeit für eine reguläre Testung und Beratung bleibt, sollte ein HIV-Schnelltest angeboten und die Durchführung von Prophylaxemaßnahmen vom Ergebnis des Schnelltestes abhängig gemacht werden. Bei der Aufklärung der Schwangeren muß darauf hingewiesen werden, dass trotz hoher Genauigkeit der Testverfahren (Sensitivität und Spezifität von HIV-Schnelltesten erreichen Werte von über 99,5%) angesichts der niedrigen Prävalenz noch unerkannter HIV-Infektionen bei Schwangeren (bis zum Jahr 2007 geschätzt ca. 50-100 Fälle pro 200.000 – 300.000 nicht getestete Schwangere) die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives HIV-Schnelltestergebnis tatsächlich eine HIV-Infektion anzeigt, kleiner als 50% sein kann. Jedes positive Schnelltestergebnis bedarf daher einer Bestätigung durch einen Bestätigungstest. Falls ein positives Testergebnis nicht bestätigt werden kann, müssen alle eingeleiteten HIV-Prophylaxemaßnahmen abgebrochen werden.

Eine Möglichkeit, die Spezifität weiter zu erhöhen, wäre die Kontrolle eines positiven Schnelltestergebnisses mit einem anderen Schnelltestverfahren. Fällt der zweite Schnelltest negativ aus, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem falsch positiven Ergebnis auszugehen.

6. Entbindungsmodus

Aus Studien der Vor-HAART-Ära ist eine deutliche Reduktion der vertikalen Transmissionsrate durch eine primäre Kaiserschnittentbindung bekannt. Die Transmissionsrate konnte allein durch die primäre Kaiserschnittentbindung auf 8,4% gegenüber einem Transmissionsrisiko bei der vaginalen Entbindung von 16,8% gesenkt werden [76]. Die Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus sollte deshalb üblicherweise Bestandteil des HIV-Transmissions-Prophylaxe-Regimes sein (AI,II). Es gibt jedoch Untersuchungen, die eine erhöhte Komplikationsrate bei Kaiserschnittentbindung HIV-infizierter Frauen zeigten (z.B. häufiger Fieber, Hämatome und Wundheilungsstörungen [117,118,139]). Andere Studien konnten diese hingegen nicht nachweisen [97,98,99,100]. Der protektive Effekt der primären Kaiserschnittentbindung ist nach neueren Untersuchungen bei Frauen, die in der Schwangerschaft eine HAART erhalten haben und deren Viruslast gegen Ende der Schwangerschaft unter der Nachweisgrenze liegt, allenfalls minimal [132,137,138]. Eine vaginale Entbindung ist deshalb unter diesen

optimalen Bedingungen (HAART, Viruslast gesamte Schwangerschaft insbesondere zeitnah zur Geburt unter der Nachweisgrenze) vertretbar, wenn die Frau dies wünscht und keine geburtshilflichen Risiken dagegen sprechen. Praktisches Vorgehen:

Die kontinuierliche i.v. Zidovudintherapie der Mutter in einer Dosierung von 1 mg/kg/h nach einer Ladedosis von 2mg/kg über 1h bis zur Geburt des Kindes ist Bestandteil der Prophylaxe-Maßnahmen unabhängig vom Geburtsmodus (AI,II).

a) die primäre und möglichst blutarme Sectio am wehenlosen Uterus ab Schwangerschaftswoche 37+0 bis 37+6 ist durch ein erfahrenes Team durchzuführen. Dabei ist aufgrund der niedrigeren mütterlichen Komplikationsrate (Pneumonien/Fieber) und der früh möglichen Mutter-Kind-Bindung bevorzugt ein regionales Anästhesieverfahren (v.a. Spinalanästhesie) zu empfehlen [97].

b) bei einer angestrebten Spontangeburt sind einige Besonderheiten zu beachten, um das Transmissionsrisiko so niedrig wie möglich zu halten. So sollten keine invasiven Überwachungsmaßnahmen wie Mikroblutuntersuchungen oder Kopfschwartenelektroden zum Einsatz kommen, eine eventuelle Amniotomie sollte so spät wie möglich durchgeführt und vaginal operative Entbindungen möglichst vermieden werden. Die Indikation zur sekundären Sectio ist bei protrahierten Geburtsverläufen, pathologischen fetalen Herzfrequenzmuster oder Verdacht auf beginnendes Amnioninfektionssyndrom großzügig und früh zu stellen.

Zu bedenken ist, dass in mehreren Studien eine erhöhte Frühgeburtsrate bei Schwangeren unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie dokumentiert wurde [101]. Auf der anderen Seite gibt es zwei große amerikanische Auswertungen [5,36], die keine erhöhte Frühgeburtsrate unter HAART feststellen konnten. Ein besonderes Augenmerk ist angesichts dieser widersprüchlichen Studienergebnisse auf Frauen mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie oder anderen möglichen Risikofaktoren für eine Frühgeburtsrate im letzten Trimenon zu richten, um eine Frühgeburt oder eine notfallmäßige Entbindung unter evtl. ungünstigen Voraussetzungen zu vermeiden. Das kann neben einer engmaschigen Kontrolle z.B. auch eine frühzeitige Hospitalisierung in einem Zentrum beinhalten.

Die Bevorratung eines HIV-Postexpositionsprophylaxe Notfall-Set und das Wissen um die Indikation für und das Vorgehen bei einer HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach beruflicher HIV-Exposition (z.B. Nadelstichverletzung des Operateurs) sowie die Erstellung eines Notfallplanes ist dringend zu empfehlen (aktuelle PEP-Leitlinien unter www.daignet.de unter „HIV-Therapie“).

7. Versorgung des Neugeborenen im Kreißsaal

Sowohl während einer Spontangeburt als auch bei einer Sectio kann durch die Eröffnung der Fruchtblase das Fruchtwasser mit HIV-1 kontaminiert werden. Bei Spontangeburt besteht zudem die Möglichkeit, dass virushaltiges Vaginalsekret oder mütterliches Blut in Körperöffnungen des Kindes gelangt [23,93]. Im Unterschied zum Erwachsenen stellen beim Neugeborenen die Schleimhäute des Respirationstraktes und des Gastrointestinaltrakts für HIV keine Barrieren dar und der noch anazide Magen kann in der Virusinaktivierung versagen. Die höheren Transmissionsraten gestillter Kinder HIV-1-positiver Mütter beweisen, dass der oralen Aufnahme virushaltiger Flüssigkeiten bei der vertikalen Transmission eine erhebliche Bedeutung zukommt [102].

Praktisches Vorgehen im Kreißsaal:

Bei der Erstversorgung wird die Verwendung steriler Handschuhe empfohlen. Noch vor dem Absaugen sind Mundhöhle und Naseneingang mit sterilen, in 0,9%-iger NaCl-Lösung getränkten Tupfern von eventuell HIV-1-kontaminiertem Fruchtwasser zu reinigen. Nach Stabilisierung der Vitalfunktionen sind alle Körperöffnungen (Ohren, Augen, Anus und Genitale) in gleicher Weise zu säubern.

Vor der endgültigen Versorgung der Nabelschnur sind die Handschuhe zu wechseln, um eine HIV-Kontamination zu vermeiden (AIII).

8. Postnatale Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko

Die Empfehlung einer oralen Zidovudin-Gabe über 6 Wochen beim Kind in der Dosierung von 2 mg/kg alle 6 Stunden resultiert aus den Ergebnissen der ACTG 076-Studie [14]. Sie ist nach der oralen Zidovudin-Gabe während der Schwangerschaft, der intravenösen Zidovudin-Infusion unter der Geburt und der elektiven Sectio caesarea der vierte Bestandteil der HIV-Transmissionsprophylaxe. Eine Deeskalation des entsprechend des ACTG 076-Protokolls sechswöchigen postnatalen Teils der Transmissionsprophylaxe ist nach den Ergebnissen einer in Thailand durchgeführten Studie zu verkürzten Zidovudin-Regimen und auch unter Berücksichtigung der in Deutschland bislang vorliegenden Erfahrungen zu rechtfertigen. Die thailändische Studie zeigt, dass nur bei einer sehr kurzen präpartalen Medikation (ab 36. SSW bei Spontangeburt als vorwiegendem Geburtsmodus) die

sechswöchige gegenüber einer dreitägigen postnatalen Zidovudingabe einen Vorteil hinsichtlich der Übertragungsrate bewirkt [63]. In Berlin wurden mit einer i.v. Gabe in der Dosierung 1,3 mg/kg alle 6 Stunden über 10 Tage bei präpartalem Prophylaxebeginn bei 32. SSW bislang (bei kleinen Fallzahlen, n = 57) gute Erfahrungen (keine Transmissionen) gemacht [78]. Die Mehrheit der Experten ist daher der Meinung, dass eine postnatale Zidovudin-Gabe beim Kind durchgeführt werden sollte, halten jedoch im Regelfall eine Verkürzung der postnatalen Zidovudin-Transmissionprophylaxe auf 2 bis 4 Wochen (2 mg/kg oral alle 6 Stunden) für ausreichend (AI,III). Ausnahmen von dieser Regel stellen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie eine nicht durchgeführte mütterliche Prophylaxe dar (siehe unter 4.2, 4.3 und 5.1)

9. Stillverzicht

Gestillte Kinder HIV-1-positiver Mütter sind doppelt so häufig HIV-1-infiziert wie ungestillte Kinder HIV-1-positiver Mütter. Die in Muttermilch nachweisbaren HI-Viren und HIV-1-infizierten Lymphozyten sowie Entzündungen/Verletzungen der Mamille mit Austritt von infektiösem Wundsekret/ Blut tragen zu dieser erhöhten Infektionsrate bei. Die WHO empfiehlt deshalb in Industrieländern mit sauberem Trinkwasser die Formulaernährung von Säuglingen HIV-1-positiver Mütter. Entsprechend sollten alle HIV-positiven Schwangeren von einem Stillverzicht überzeugt werden [103,104,105]. (AI,II)

10. Nachsorge der Kinder und Erstellung eines Nachsorgeregisters

Ab der 32.SSW werden IgG-Antikörper, darunter auch IgG-Antikörper gegen HIV-1, von der Mutter transplazentar auf das Ungeborene übertragen. Da der gängige HIV-1-Test ein Antikörpertest ist, sind bis zur Elimination der mütterlichen Antikörper alle, d.h. auch die nicht HIV-1-infizierten Kinder HIV-1-positiver Mütter serologisch HIV-1-positiv.

Der Nachweis von HIV-1 muss daher im ersten Lebensjahr direkt durch Nachweis von HIV-1-Nukleinsäuren mittels HIV-1-PCR erfolgen. Möglich ist der Nachweis von HIV-1-DNA und HIV-1-RNA. Bisher gibt es keine Untersuchungen, welche der beiden Analyseverfahren in Bezug auf die besondere Fragestellung der neonatologischen Infektionsdiagnostik sensibler ist. Alle positiven HIV-1-Testergebnisse sollten möglichst schnell durch eine zweite Blutprobe bestätigt werden.

Es ist zu beachten, dass kommerzielle HIV-PCR-Kits bei ungewöhnlichen HIV-1-Subtypen oder Mosaikviren (Nicht-Subtyp B) versagen können und damit falsch negative Resultate liefern [106]. Bei einem möglicherweise mit einem anderen als Subtyp B infizierten HIV-1-positiven Elternteil (v.a. bei Herkunft außerhalb Westeuropas oder Nordamerikas) muss daher neben der kindlichen Probe immer auch mütterliches Blut als Positivprobe analysiert werden (möglichst vor Beginn einer antiretroviralen Therapie/ Prophylaxe!). Ist das mütterliche Blut in der PCR eindeutig HIV-1-positiv, ist auch das Resultat der HIV-1-PCR des Kindes zu verwerten. Versagt der Nachweis von HIV-1-Nukleinsäuren bei der Mutter (negative oder grenzwertige Befunde), ist auch die HIV-1-PCR-Analyse des kindlichen Blutes wenig verlässlich. Dann muss entweder eine Spezialuntersuchung mittels für den Subtyp passenden PCR-Primern in spezialisierten Labors veranlasst oder das Verschwinden der mütterlichen HIV-1-Antikörper bis zum Ende des 2.Lebensjahres abgewartet werden, um eine HIV-1-Infektion des Kindes sicher auszuschließen. Persistieren die HIV-1-Antikörper bei dem HIV-1-exponierten Kind, so muss eine HIV-1-Infektion angenommen werden. Definitionsgemäß gelten HIV-1-exponierte Kinder nach einem komplett negativen HIV-1-Westernblot bei normwertigen Immunglobulinkonzentrationen als HIV-1-negativ.

Bei Kindern HIV-1-positiver Mütter sind zwei negative HIV-1-PCR-Befunde zum Ausschluss einer HIV-1-Infektion zu fordern. Die erste negative HIV-1-PCR sollte nach einem Monat (nach 28 Tagen: Sensitivität 96%, Spezifität 99%)[129], die zweite wegen der dann erst nahezu 100prozentigen Sensitivität und Spezifität der HIV-1-PCR [107] nach dem 3. Lebensmonat erfolgen.

Mit der HIV-1-PCR im ersten Lebensmonat werden demnach schon fast alle HIV-infizierten Kinder diagnostiziert.

Es kann dann sofort die empfohlene Pneumocystis carinii Prophylaxe (Beginn im Falle einer HIV-Übertragung nach Möglichkeit 4-6 Wochen nach der Geburt) - und eine antiretrovirale (Früh-)Therapie in den ersten Lebensmonaten durchgeführt werden.

Auch bei negativen HIV-1-PCR-Befunden soll das Verschwinden der mütterlichen Antikörper bei HIV-1-exponierten Kindern mindestens einmal dokumentiert werden.

Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass wegen der intrauterinen und postnatalen Exposition des Kindes gegenüber antiretroviralen Substanzen mit bisher unbekanntem Langzeitfolgen eine Nachsorge der Kinder unabdingbar ist, um langfristige Schäden erfassen zu können.

11. Hotline, Mitteilung unerwarteter Beobachtungen und Erfahrungen

Ehrenamtliche Telefon-Hotline zu Problemen im Zusammenhang mit HIV-Infektionen in der Schwangerschaft:

Bei gynäkologischen und geburtshilflichen Fragestellungen: 0178- 282 0282

Bei Fragestellungen zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft: 0178-6731661

Bei neonatologischen/pädiatrischen Fragestellungen: 0178- 4121313

Weitere Aktualisierung der Empfehlungen

Da hinsichtlich des Einsatzes neuer Medikamente und Medikamentenkombinationen in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen oftmals nur wenige oder gar keine Erfahrungen und Informationen vorliegen, werden alle betreuenden Ärzte dringend aufgefordert, neue und unerwartete Beobachtungen und Erfahrungen z.B. per e-mail der Korrespondenzadresse mitzuteilen und auf jeden Fall an das "Antiretroviral Pregnancy Registry" (APR), das größte Register über Erfahrungen mit antiretroviralen Substanzen in der Schwangerschaft zu melden:

Tel-Nr.: +1-910-256-0238

Fax: +1-910-256-0637 oder +44 1895 825 005

Website: www.APRRegistry.com

Literatur:

- (1) Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln: Aids von A bis Z; Neuauflage 2002
- (2) Deutsche AIDS-Hilfe e.V.: Der heutige Wissensstand 28. überarbeitete Auflage, 2002
- (3) Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J et al.: Maternal Virus Load during Pregnancy and Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1: The French Perinatal Cohort Studies. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-175
- (4) Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al.: Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1621-1629
- (5) Cooper ER, Charurat M, Mofenson L et al.: Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *JAIDS* 2002; 29:484-494
- (6) Poirier MC, Divi RL, Al-Harhi L et al.: Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *JAIDS* 2003; 32: 175-183
- (7) Barret B, Tardieu M, Rustin P et al.: Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-1785
- (8) Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089
- (9) Poirier MC, Patterson TA, Slikker Jr. W, Olivero OA: Incorporation of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (AZT) into fetal DNA and fetal tissue distribution of drug after infusion of pregnant late-term rhesus macaques with a human-equivalent AZT dose. *JAIDS* 1999; 22: 477-483
- (10) Meng Q, Walker DM, Olivero OA et al.: Zidovudine-didanosine coexposure potentiates DNA incorporation of zidovudine and mutagenesis in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12667-12671
- (11) Scalfaro P, Chesaux JJ, Buchwalder PA et al.: Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment. *Intensive Care Med* 1998; 24: 247-250
- (12) European Collaborative Study: Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *JAIDS* 2003; 32: 380-387
- (13) Wahn V: Routinemäßige Gabe von Zidovudin an HIV-infizierte Schwangere. *Dt Ärztebl* 1995; 92:A-3397-3398
- (14) Frenkel LM, Cowles MK, Shapiro DE et al.: Analysis of the Maternal Components of the AIDS Clinical Trial Group 076 Zidovudine Regimen in the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Infect Dis* 1997; 175: 971-974
- (15) Landesmann SH, Kalish LA, Burns DN et al.: Obstetrical Factors and The Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623
- (16) Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A et al.: Perinatal HIV-1 Transmission. Interaction between Zidovudine Prophylaxis and Mode of Delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60
- (17) Pitt J, Brambilla D, Reichelderfer P et al.: Maternal Immunologic and Virologic Risk Factors for Infant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Findings from the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997; 175: 567-575
- (18) Rokos K, Wang H, Seeger J et al.: Transport of Viruses Through Fetal Membranes: An In Vitro Model of Perinatal Transmission. *J Med Virology* 1998; 54: 313-319
- (19) The European Collaborative Study: Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10: 1675-1681

- (20) The European Collaborative Study: Immunological markers in HIV-infected pregnant women. *AIDS* 1997; 11: 1859-1865
- (21) Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW et al.: Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *JID* 2003; 187: 375-384
- (22) Burns DN, Landesman S, Wright, DJ et al.: Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1997; 175:1206-1210
- (23) Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F et al.: Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000; 14: 2341-2348
- (24) Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV et al.: Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 279-285
- (25) Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I et al.: Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *JAIDS* 2002; 29: 262-269
- (26) Kind Ch, Rudin Ch, Siegrist C et al.: Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 1998; 12: 205-210
- (27) Schäfer APA: Die HIV-Infektion in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Gynäkologe* 1996; 29:129-137
- (28) Schäfer A, Friese K, Lauper U et al.: Influence of cesarean section before parturition and antiretroviral prophylaxis on the materno-fetal transmission of HIV. 12th World AIDS Conference Geneva, June 28-July 3 1998, Poster LB 12466
- (29) Salzberger B, Marcus U, Vielhaber B et al.: German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy of HIV-infection (status May 2004). *Eur J Med Res.* 2004; 9(11): 491-504
- URL: <http://www.daignet.de> unter Leitlinien
- (30) Coll O, Fiore S, Florida M et al.: Pregnancy and HIV infection: A european consensus on management. *AIDS* 2002; 16 (Suppl 2): S1-18
- (31) CDC Public Health Service Task Force: Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. *MMWR* 1998; 47/ RR2
- (32) CDC: Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 1998; 47/ RR-5
- (33) Justman JE, Benning L, Danoff A et al.: Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *JAIDS* 2003; 32: 298-302
- (34) Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B et al. (Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study): Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998; 12 (18): F 241-247
- (35) Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH et al.: Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002, 360: 1152-1154
- (36) Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM et al.: Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346:1863-1870
- (37) Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al.: HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 108-113
- (38) Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M et al.: Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 2004; 9(6): 829-848

- (39) Welles SL, Pitt J, Colgrove R and The Women and Infants Transmission Study Group: HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study. *AIDS* 2000; 14:263-271
- (40) Duwe S, Brunn M, Altmann D et al.: Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *JAIDS* 2001; 26: 266-273
- (41) Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW et al.: Maternal Viral Genotypic Zidovudine Resistance and Infrequent Zidovudine Therapy to Prevent Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Pediatric Clinical Trial Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177: 557-564
- (42) Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C et al.: Lamivudine-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-2093
- (43) Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA et al.: Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000; 14: F111-F115
- (44) Eshleman SH, Hoover DR, Chen S et al.: Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1): 30-36
- (45) Sustiva Capsules Product Monograph 1998
- (46) BMS Warning Letter, 5. January 2001
- (47) Rich KC, Siegel JN, Jennings C et al.: CD4+ lymphocytes in perinatal human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for pregnancy-induced immune depression in uninfected and HIV-infected women. *J Infect Dis* 1995; 172: 1221-1227
- (48) Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S et al.: Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-1199
- (49) Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P et al.: Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998; 178: 368-374
- (50) Wang Y, Livingston E, Patil S, et al.: Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis* 1999; 180: 1536-1541
- (51) Qian M, Bui T, Ho RJY et al.: Metabolism of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (AZT) in Human Placental Trophoblasts and Hofbauer Cells. *Biochemical Pharmacology* 1994; 48: 383-389
- (52) Agbaria R, Manor E, Barak J et al.: Phosphorylation of 3'-Azidothymidine in maternal and fetal peripheral blood mononuclear cells during gestation and at term. *JAIDS* 2003; 32: 477-481
- (53) Taylor GP, Lyall EGH, Back D et al.: Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet* 2000; 355: 2134-2135
- (54) Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA et al.: Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16: 889-893
- (55) Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D et al.: Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 835-838
- (56) Mirochnick M, Dorenbaum A, Blanchard S et al.: Predose infant nevirapine concentration with the two-dose intrapartum neonatal nevirapine regimen: association with timing of maternal intrapartum nevirapine dose. *JAIDS* 2003; 33(2): 153-156
- (57) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2007; Issued Dec 2007 available from [url:www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)

- (58) Larsen WJ: Human Embryology. New York: Churchill Livingstone, 1993
- (59) Wilson JD, Frazer FC (Hrsg.): Handbook of Teratology, Vol. I. New York: Plenum Press, 1977
- (60) Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer C et al.: Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 5. Aufl., Stuttgart, Gustav Fischer, 1998
- (61) Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al.: Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-1180
- (62) Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W et al.: Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. *J Inf Dis* 2000; 181: 99-106
- (63) Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S et al.: A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med* 2000; 343: 982-991
- (64) Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al.: Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-1414
- (65) Mbori-Ngacha D, Richardson BA, Overbaugh J et al.: Short-term effect of zidovudine on plasma and genital human immunodeficiency virus type 1 and viral turnover in these compartments. *J Virol* 2003; 77: 7702-7705
- (66) Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T et al.: Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002; 16: 625-630
- (67) Sabbatini F, Prati F, Borghi V. et al. : Congenital pyelectasis in children born from mothers on Tenofovir containing therapy during pregnancy : report of two cases. *Infection* 2007; 35: 474-476
- (68) Bardeguez AD, Shapiro DE, Mofenson LM et al.: Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *JAIDS* 2003; 32: 170-181
- (69) Clarke JR, Braganza R, Mirza A et al.: Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. *J Med Virol* 1999; 59:364-368
- (70) O'Sullivan M, Boyer P, Scott G et al.: The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: Phase I Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group study (protocol 082). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1510-1516
- (71) Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al.: Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Eng J Med* 1999; 341: 394-402
- (72) Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER et al.: Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Eng J Med* 1999; 341: 385-393
- (73) The European Collaborative Study: Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13: 1377-85
- (74) Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W et al.: Maternal virus load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand. *J Inf Dis* 1999; 179: 590-599
- (75) Semprini AE: An international randomised trial of mode of delivery in HIV infected women. 12th World AIDS Conference Geneva, June 28-July 3 1998, Poster LB 23599
- (76) The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 977-987

- (77) CDC: Recommendations of the U-S. Public Health Service Task Force on the Use of Zidovudine to Reduce Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus. MMWR 1994; 43/RR-11
- (78) Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M et al.: An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. AIDS 2000; 14: 2903-2911
- (79) Burns DN, Landesman S, Muenz LR et al.: Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV1 among women with low CD4+ levels. JAIDS 1994; 7: 718-726
- (80) Wensing MJ, Boucher CAB, van Kasteren M et al.: Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. AIDS 2006; 20: 1465-1467
- (81) Stringer JSA, Sinkala M, Chapman V et al.: Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single-dose nevirapine. AIDS 2003; 17: 1659-1665
- (82) Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR et al.: Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292(2): 202-209
- (83) Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S et al. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators: Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med. 2004; 351(3): 217-228
- (84) Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK et al.: ANRS 1201/1202 DITRAME PLUS Study Group: Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. AIDS 2005; 19(3): 309-318.
- (85) Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V: Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. Int J Gynaecol Obstet. 2003; 82(1): 17-23.
- (86) Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe nach HIV-Exposition (September 2004) URL: <http://www.rki.de>
- (87) Guay LA, Musoke P, Fleming T et al: Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compares with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda. HIVNET 012 randomized trial. Lancet 1999; 354: 795-802
- (88) Moodley D, Moodley J, Coovadia H et al.: A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 2003; 187: 725-735
- (89) Flys T, Nissley DV, Claasen CW et al.: Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. J Infect Dis 2005; 192(1): 24-29
- (90) Marcus U: AIDS und HIV-Infektionen bei Frauen und Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 1999; 42: 553-557
- (91) Shapiro D, Tuomala R, Samelson R et al. Abstract 12953, 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle 2002
- (92) Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A et al.: CM: Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. J Inf Dis 2001; 183: 539-545
- (93) Mandelbrot L, Burgard M, Teglas J-P et al.: Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. AIDS 1999; 13: 2143-2149
- (94) Debiaggi M, Zara F, Spinillo A et al.: Viral excretion in cervicovaginal secretions of HIV-1-infected women receiving antiretroviral therapy. Eur J Microbiol Infect Dis 2001; 20: 91-96

- (95) Ellerbrock TV, Lennox JL, Clancy KA et al.: Cellular replication of human immunodeficiency virus type 1 occurs in vaginal secretions. *J Infect Dis* 2001, 184: 28-36
- (96) Si-Mohamed A, Kazatchkine MD, Goujon C et al.: Selection of drug-resistant variants in the female genital tract of human immunodeficiency virus type 1-infected women receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 112-122
- (97) Avidan MS, Groves P, Blott M et al.: Low complication rate associated with cesarean section under spinal anesthesia for HIV-1-infected women on antiretroviral therapy. *Anesthesiology* 2002; 97(2): 320-324
- (98) Read J, Tuomala R, Kpamegan E et al.: Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. *JAIDS* 2001; 26: 236-245
- (99) Rodriguez EJ, Spann C, Jamieson D et al.: Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:1108-1111
- (100) Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER et al.: Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of $\leq 500/\mu\text{L}$. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:100-107
- (101) European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study: Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2913-2920
- (102) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D et al.: Effect of breastfeeding and formula feeding on Transmission of HIV-1. *JAMA* 2000; 283: 1167-1174
- (103) Van de Perre P.: Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented? *J Infect Dis*. 1999; 179 Suppl 3: S405-407
- (104) Nduati RW, John GC, Richardson BA et al.: Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk. *Infect Dis* 1995; 172: 1461-1468
- (105) Thiry L, Spencer-Goldberger S, Jonckheer T et al.: Isolation of AIDS virus from cell-free breastmilk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985 ii: 891-892
- (106) Haas J, Geiss M, Böhler T et al.: False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis* 1996; 174: 224-225
- (107) Rossi P, et al.: Early diagnosis of HIV infection in infants – Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. *JAIDS* 1992; 5: 1168-1178
- (108) CENTERS OF DISEASE CONTROL: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47: 1-43; URL <http://www.hivatis.org>
- (109) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM et al.: Pediatric AIDS Clinical Trials Group 331 Investigators: Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142(1): 47-52
- (110) Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A et al: HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(2): 137-141
- (111) Davies G, Wilson RD, Desilets V et al.: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(2): 145-148, 149-152
- (112) Poirier MC, Olivero OA, Walker DM et al.: Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of anti-retroviral nucleoside analog drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(2): 151-161
- (113) Mirochnick M, Capparelli E et al.: Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(15): 1071-1087
- (114) Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM et al.: Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS* 2005; 19(1): 63-67

- (115) Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(2): 216-29.
- (116) Thorne C, Patel D, Newell ML: Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18(17): 2337-2339
- (117) Fiore S, Newell ML, Thorne C: European HIV in Obstetrics Group: Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004; 18(6): 933-938
- (118) Marcollet A, Goffinet F, Firtion G et al: Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 784-789
- (119) Kovacs A, Wasserman SS, Burns D et al.: DATRI Study Group; WIHS Study Group: Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358(9293): 1593-1601
- (120) Fiore JR, Suligoi B, Saracino A et al.: Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003; 17(15): 2169-2176
- (121) Brennan-Benson p, Pakianathan M, Rice P et al.: Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross placenta. *AIDS* 2006; 20: 297-299
- (122) Chaix ML, Dabis F, Ekouevi D et al.: Addition of 3 Days of ZDV+3TC Postpartum to a Short Course of ZDV+3TC and Single-dose NVP Provides Low Rate of NVP Resistance Mutations and High Efficacy in Preventing Peri-partum HIV-1 Transmission: ANRS DITRAME Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. 12th CROI, Boston 2005, Abstr. 72LB
- (123) Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F et al.: Atazanavir plus low.dose ritonavir in pregnancy : pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007 ; 21 : 2409-2415
- (124) Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG: Maternal viral load and the risk of perinatal transmission of HIV-1. *N Engl J Med*. 1999; 341(22): 1698-1700
- (125) Chappuy H, Treluyer JM, Rey E et al.: Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of protease inhibitors in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(2): 558-562
- (126) Feiterna-Sperling C, Piening T, Casteleyn S: Use of lopinavir (LPV/r) during pregnancy *Eur J Med Res* 10 Supplement II, S. 89 P161.
- (127) Meyohas MC, Lacombe K, Carbonne B et al.: Enfuvirtide prescription at the end of pregnancy to a multi-treated HIV-infected woman with virological breakthrough. *AIDS* 2004; 18(14): 1966-1968
- (128) Morris A, Juethner S, Theroux E: Atazanavir use in pregnancy. Third International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Therapy, Rio, poster presentation TuPe5.2p01, 2005.
- (129) Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A et al.: The sensitivity of HIV1-DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9(9): F7-11
- (130) Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchokcharoenkit A et al.: Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002 35(11): 1405-1413
- (131) European collaborative study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS*. 2001 15(6): 761-770
- (132) European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 40(3): 458-465

- (133) Ananworanich J, Siangphoe U, Hill A et al.: Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study. *JAIDS* 2005; 39(5): 523-529
- (134) Pellegrin I, Thiebaut R, Blanco P et al.: Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and > 400 CD4(+) cells/microl? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol* 2005; 77(2): 164-172
- (135) Tarantal AF, Marthas ML, Shaw JP et al.: Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*): safety and efficacy studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999; 20: 323-333.
- (136) Hughes S, Hughes A, Brothers C et al. on behalf of the CNA106030 Study Team. PREDICT-1 (CNA106030): the first powered, prospective trial of pharmacogenetic screening to reduce drug adverse events. *Pharm Stat.* 2007 May 29; [Epub ahead of print]
- (137) Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother to child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ARNS French Perinatal Cohort: *AIDS* 2008; 22: 289-299
- (138) Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care.* 2005; 17(2):17.
- (139) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 355(22):2283-96
- (140) Ginkelmaier A., Hollwitz B., Casteleyn S. et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005, 65: 1058-1063