

HIV, Schwangerschaft und Geburt. Ein Update der Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission

Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion erlauben eine Modifikation der bisherigen Empfehlungen. Für HIV-infizierte Schwangere mit nicht nachweisbarer Viruslast unter Therapie ist die vaginale Geburt nebst der bisher angestrebten primären Sectio caesarea wieder eine valable Option. Die Indikation bezüglich Sectio caesarea wird an die individuelle Situation angepasst. HIV-infizierten Müttern in der Schweiz wird weiterhin vom Stillen abgeraten.

EINLEITUNG

Im Dezember 2004 hat die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT) des Bundesamts für Gesundheit letztmals die Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission aktualisiert [1, 2]. Bereits ein Jahr zuvor ist der HIV-Test während der Schwangerschaft zur «good clinical practice» erhoben worden und soll deshalb jeder schwangeren Frau (und ihrem Partner) in der Schweiz nicht nur angeboten, sondern empfohlen werden («opt-out»-Strategie) [2, 3].

Die Kernpunkte der Empfehlungen aus dem Jahr 2004 lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Alle schwangeren Frauen sollen während der Schwangerschaft mit einer antiretroviralen Dreierkombination (sog. antiretrovirale Therapie, ART) behandelt werden. Therapieziel ist die vollständige Hemmung der Virusreplikation. Die Viruslast soll in der 36. Schwangerschaftswoche mit hochsensitiven Nachweismethoden unmessbar (< 40 HIV-RNA-Kopien/ml Blut) sein.
2. Die primäre Kaiserschnitt-Entbindung in der 38. Schwangerschaftswoche zur Verhinderung einer vertikalen HIV-Transmission ist die Regel. Eine vaginale Geburt wird nur auf ausdrücklichen Wunsch der schwangeren Frau durchgeführt, wenn 1. das Therapieziel (siehe oben) erreicht ist, und 2. keine geburtshilflichen (z.B. Lageanomalien, Status nach Sectio, Plazenta praevia, zu erwartende lange Geburtsdauer) oder infektiologischen Gründe

(z.B. Hepatitis C-Coinfektion) dagegen sprechen.

3. Das Neugeborene soll während der ersten vier Wochen nach Geburt eine Postexpositionsprophylaxe erhalten.
4. HIV-infizierte Frauen sollen nicht stillen.

In den letzten Jahren hat die Evidenz und somit die Sicherheit, dass eine heterosexuelle oder vertikale HIV-Transmission bei vollständig unterdrückter Virusreplikation praktisch nicht vorkommt, deutlich zugenommen [4–7].

Dies hat unter anderem dazu geführt, dass heute unter günstigen Voraussetzungen bei diskordanten Paaren mit HIV-positivem Mann auf die Methoden der assistierten Konzeption verzichtet wird [8–10] und anstelle von aufwändigen Methoden der Samenaufbereitung und Insemination eine Präexpositionsprophylaxe zum Einsatz kommt.

Diese Entwicklung hat die FKT bewogen, ihre Empfehlungen aus dem Jahre 2004 zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission zu überprüfen und dem heutigen Stand des Wissens anzupassen. Dabei galt es nebst biologischen auch ethische Aspekte zu berücksichtigen, die sich aus der Abhängigkeit des Neugeborenen von der Mutter und dessen Unmündigkeit ergeben.

Die wichtigsten überprüften Fragen lauteten:

1. Soll die vaginale Geburt weiterhin die Ausnahme bilden?
2. Ist die zusätzliche intravenöse Gabe von antiretroviralen Substanzen unter der Geburt, konkret Retrovir® iv, in jedem Fall indiziert, und braucht nach wie vor je-

des Neugeborene einer HIV-infizierten Mutter eine postpartale Chemoprophylaxe mit antiretroviralen Substanzen (z.B. Retrovir®-Sirup)?

3. Müssen HIV-infizierte Mütter immer noch generell auf das Stillen verzichten?

Nachfolgend werden die wesentlichen Grundlagen kurz zusammengefasst, auf denen die neuen Empfehlungen basieren. Die kursiv dargestellten konkreten Empfehlungen wollen nicht jede individuelle Problemstellung abdecken, sondern beschreiben die derzeit empfohlenen Grundsätze. **Nach wie vor gilt die Empfehlung, das konkrete Vorgehen im individuellen Fall interdisziplinär in einem Experten-Gremium aus der Gynäkologie/Geburtshilfe, der Infektiologie und der Pädiatrischen Infektiologie festzulegen.**

ENTBINDUNGSMODUS: PRIMÄRE SECTIO CAESAREA VS. VAGINALE ENTBINDUNG

Der additive Effekt einer Entbindung mittels primärer Sectio caesarea (vor Einsetzen von Wehen und vor dem Blasensprung) zu einer antiretroviralen Mono-Therapie wurde erstmalig in der Schweiz beschrieben [11] und daraufhin in zwei grossen internationalen Studien bestätigt [12, 13]. Die Empfehlung, bei allen HIV-infizierten Müttern in der 38. Schwangerschaftswoche generell eine primäre Sectio caesarea durchzuführen, wurde allerdings nicht von allen industrialisierten Staaten übernommen. Insbesondere gilt in den USA seit einigen Jahren die Empfehlung, nur dann eine primäre Sectio zu planen, wenn die Schwangere im Blut eine Viruslast > 1000 RNA-Kopien/ml aufweist [14]. Bei einer Viruslast < 1000 RNA-Kopien/ml ist es in mehreren Kohorten nicht gelungen, einen zusätzlichen Nutzen der primären Sectio gegenüber einer vaginalen Geburt nachzuweisen [15–17]. Mit und ohne Kaiserschnitt liegen die Transmissionsraten bei unmessbarer resp. Viruslast < 1000 HIV-RNA-Kopien/ml Blut unter antiretroviraler Therapie unter 2%. Es bräuchte wohl ein riesiges Kollektiv, um bei Frauen mit derart niedriger resp. un-

Tabelle 1

Antiretrovirale Substanzen während der Schwangerschaft

Antiretrovirale Substanzen		während der Schwangerschaft empfohlen	nicht empfohlen
Nukleos(t)idanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NRTIs)			
Abacavir	(Ziagen [®] ; in Kivexa [®] und Trizivir [®])	X¹	X¹
Didanosin	(ddl; Videx [®])	X²	X²
Emtricitabin	(Emtriva [®] ; in Truvada [®] und Atripla [®])	X³	
Lamivudin	(3TC [®] ; in Combivir [®] , Kivexa [®] und Trizivir [®])	X³	
Stavudin	(d4T; Zerit [®])	X⁴	X⁵
Tenofovir	(Viread [®] ; in Truvada [®] und Atripla [®])		X^{6,7}
Zidovudin	(Retrovir [®] ; in Combivir [®] und Trizivir [®])	X⁴	
Nicht-Nukleos(t)idanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NNRTIs)			
Efavirenz	(Stocrin [®] und in Atripla [®])		X⁸
Etravirin	(Intelence [®])		X⁹
Nevirapin	(Viramune [®])	X¹⁰	
Protease Inhibitoren (PIs)			
Atazanavir	(Reyataz [®])		X^{9,11}
Darunavir	(Prezista [®])		X⁹
Fosamprenavir	(Telzir [®])		X⁹
Indinavir	(Crixivan [®])		X^{7,11}
Lopinavir/r	(Kaletra [®])	X	
Nelfinavir	(Viracept [®])	X¹²	
Ritonavir	(Norvir [®])	X¹³	X¹⁴
Saquinavir	(Invirase [®])	X¹²	
Tipranavir	(Aptivus [®])		X⁹
Entry-Inhibitoren			
Enfuvirtid	(Fuzeon [®])		X⁹
Maraviroc	(Celsentri [®])		X⁹
Integrase-Inhibitoren			
Raltegravir	(Isentress [®])		X⁹

¹ Nur für HLAB*5701-Negative; potentiell fatale Hypersensitivitätsreaktion bei HLAB*5701-Positiven
² Nicht zusammen mit Stavudin; höchste Rate mitochondrialer Toxizität (Fälle von z.T. fataler Laktazidose während der Schwangerschaft)
³ 100% Kreuzresistenz zwischen Lamivudin und Emtricitabin
⁴ 100% Kreuzresistenz zwischen Zidovudin und Stavudin
⁵ Nicht zusammen mit Didanosin; höchste Rate mitochondrialer Toxizität (Fälle von z.T. fataler Laktazidose während der Schwangerschaft)
⁶ Reduziertes fetales Wachstum und Knochentoxizität in präklinischen Studien an Tieren; gute Plazentagängigkeit
⁷ Renale Toxizität: Tubulopathien (Tenofovir); Nierensteine (Indinavir)
⁸ Teratogenizität in präklinischen Studien an Tieren, 3 case reports von Neuralrohrdefekten beim Menschen
⁹ Fehlende pharmakokinetische Daten und klinische Erfahrungen während der Schwangerschaft
¹⁰ Fortsetzung der Therapie (Th) o.k.; kein T-Beginn bei CD4 >250/mm³, wg potentiell lebensbedrohlicher Lebertoxizität
¹¹ Theoretische Bedenken wegen erhöhten Bilirubin-Werten beim Neugeborenen
¹² Alternative zu Lopinavir/r, geringere Wirksamkeit als Lopinavir/r
¹³ Minidosis beim Einsatz als CYP3A4-Blocker für andere PIs
¹⁴ Einsatz als PI obsolet wegen häufiger gastrointestinaler und anderer Intoleranz

Anhang 2: Postexpositionsprophylaxe beim Neugeborenen (PEP)

Beachte: als Monotherapie nur Zidovudin gemäss PACTG-076 – übri-ge Substanzen nur in Kombination mit Zidovudin oder als Teil einer Dreierkombination nach Rücksprache mit Spezialisten. Ausser für Zidovudin und Nevirapin gibt es für das Neugeborene nur wenige pharmakokinetische Daten [58].

- Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir[®]) (Suspension 10 mg/ml) 2 mg/kg KG alle 6 Stunden (während 4 Wochen p.p.) p.o. (bei i.v.-Gabe 1,5 mg/kg KG alle 6 Stunden) (Frühgeborene < 34 SSW 1,5 mg/kg KG i.v. oder 2 mg/kg KG p.o. alle 12 Stunden für 2 Wochen falls Gestationsalter ≥ 28 Wochen, resp. für 4 Wochen falls Gestationsalter < 28 Wochen, anschliessend gleiche Dosierung alle 8 Stunden)

Autoren:
 Christoph Rudin, David Nadal, Irène Hösli, Markus Flepp für die Fachkommission Klinik und Therapie/Aids.

Mitglieder der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT) PD Dr. Enos Bernasconi, Lugano; Dr. med. Matthias Cavassini, Lausanne; Dr. med. Luigia Elzi, Basel; Dr. med. Markus Flepp, Zürich (Vorsitz); Prof. Hansjakob Furrer, Bern; Prof. Bernard Hirschel, Genf; Dr. med. Josef Jost, Zürich; Prof. Christoph Rudin, Basel; Prof. Pietro Vernazza, St. Gallen; Prof. Rainer Weber, Zürich; Dr. med. Anne Witschi, Basel.

Die Empfehlungen wurden von den Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), für Pädiatrie (SGP) für Neonatologie und von der Pädiatrischen Infektiologie-Gruppe Schweiz (PIGS) genehmigt. ■

Bundesamt für Gesundheit
 Direktion Öffentliche Gesundheit
 Abteilung Übertragbare Krankheiten
 Sektion Aids
 Telefon 031 323 88 11

Literatur

1. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids des BAG. Schwangerschaft und HIV: Empfehlungen der FKT zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission. Empfehlungen im Fall einer Schwangerschaft zwecks Vermeidung einer HIV-Übertragung auf das Kind (Download: <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index.html?lang=de>). Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2004; 53: 1008–1011.
2. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids des BAG. HIV-Testung während der Schwangerschaft. Empfehlung der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (Download: <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index.html?lang=de>). Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2003; 9: 152–153.
3. Expertenbrief Nr. 20: Schwangerschaft und HIV: Prävention der vertikalen HIV-Transmission. SGGG 2007.
4. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group [see comments]. *N Engl J Med.* 2000; 342: 921–9.
5. Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40: 96–101.
6. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: 324–6.
7. Warszawskia J, Tubiana R, Le Chenadeca J, Blanche S, et al. for the ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008, 22: 289–299.
8. Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, Anderson DJ and Duerr A: HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006, Vol 20 No 4 635–6.
9. Vernazza PL, Brenner I, Graf I. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22–25 July 2007. Abstract MOPDC01.
10. Vernazza PL, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös (Download: http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF). *Schweiz Arztezeitung* 2008; 89: 165–169.
11. Kind C., Rudin C., Siegrist C.-A., Wyler C.-A., Biedermann K., Lauper U., Irion O., Schüpbach J., Nadal D., and the Swiss Neonatal HIV Study Group. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective caesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 12: 205–10 (1998).
12. The International Perinatal HIV Group: Mode of delivery and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *NEJM* 340: 977–87 (1999).
13. The European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 353: 1035–39 (1999).
14. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
15. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al for the International PACTG 316 Team: Two-Dose Intrapartum/Newborn Nevirapine and Standard Antiretroviral Therapy to Reduce Perinatal HIV Transmission. *JAMA.* 2002; 288: 189–198.
16. Shapiro D et al. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA. Abstract 99.
17. The European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 1; 40(3): 458–65. Epub 2005 Jan 7.
18. Nielsen TF, Hokegard KH. Postoperative cesarean section morbidity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 1983. 146(8): 911–5.
19. Hebert PR, Reed G, Entman SS, et al. Serious maternal morbidity after childbirth: prolonged hospital stays and readmissions. *Obstet Gynecol*, 1999. 94(6): 942–7.
20. Lapaire O., Irion O., Koch-Holch A., Holzgreve W., Rudin C., Hoesli I. and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study: Increased peri- and post-elective cesarean section morbidity in women infected with human immunodeficiency virus-1: a case-controlled multicenter study. *Arch Gynecol Obstet.* Jun; 274(3): 165–169. Epub 2006 May 5. (2006).
21. Fiore S, Newell ML, Thorne C, et al. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*, 2004. 18(6): 933–8.
22. Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, et al: Association Between Paired Plasma and Cervicovaginal Lavage Fluid HIV-1 RNA Levels During 36 Months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 584–587.
23. The International Perinatal HIV Group: Duration of ruptured membranes and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *AIDS* 15: 357–68 (2001).
24. Morrison JJ, Rennie JM, Milton P. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: Influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101–6.
25. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331(18): 1173–80 (1994).
26. Sperling R.S., Shapiro D.E., Coombs R.W., et al.: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med* 335(22): 1621–9 (1996).
27. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, et al. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV – uninfected infants. *AIDS* 2003; 17 (14): 2053–61.
28. European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1 infected mothers. *AIDS* 2004; 18: 2009–17.
29. Blanche S., Tardieu M., Rustin P., et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 354(9184): 1084–9 (1999).
30. E.R. Cooper, S. DiMauro, M. Sullivan, et al.: Biopsy-confirmed mitochondrial dysfunction in an HIV-exposed infant whose mother received combination antiretrovirals during the last 6 weeks of pregnancy. 15 International AIDS Conference, Bangkok, July 11–16 2004, TuPeB4394.
31. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004; 114 (5): e598–603.
32. Tovo PA, Chiapello N, Gabiano C, et al. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring. *Antivir Ther* 2005; 10 (6): 697–9.
33. American Academy of Pediatrics: Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035–39.
34. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48:1 und 48: 2.
35. Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie: Empfehlungen für die Säuglingsernährung 2008. *Paediatrica* 2008; 19(1): 19–21.
36. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breastfed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2154–66.

