

Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Stand Mai 2003

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 (Mannheim, Praxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe), Dr. med. Ulrich Marcus (Robert Koch-Institut, Berlin), Dr. med. Thomas Grubert, Dr. med. Andrea Gingelmaier, (I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München)

Die nachfolgenden Empfehlungen wurden anlässlich einer Konsensuskonferenz in Hamburg am 14.05.2003 erarbeitet.

Teilnehmer der Konsensuskonferenz (in alphabetischer Reihenfolge):

Arasteh K (Berlin)	Hien S (Mannheim)	Puch K (Berlin)
Beichert M (Mannheim)	Helm M (Nürnberg)	Reimann G (Bochum)
Bergmann F (Berlin)	Hollwitz B (Hannover)	Schafberger A (Berlin)
Brockmeyer N (Bochum)	Hoffmann F (München)	Scheer I (München)
Buchholz B (Mannheim)	Hower M (Bochum)	Schlottmann R (Bochum)
Casteleyn S (Berlin)	Jaeger H (München)	Schmied B (Wien)
Engelhorn C (München)	Kästner R (München)	Sonnenberg-Schwan U (München)
Diedrich (Lübeck)	Karcher H (Berlin)	Vocks-Hauk M (Berlin)
Faul-Burbes C (Frankfurt)	Knechten H (Aachen)	Weigel M (Mannheim)
Friese K (München)	Korn K (Erlangen)	Weitner L (Hamburg)
Funke A-M (Köln)	Kremer H (Herdecke)	
Gingelmaier A (München)	Kriegel S (München)	
Gözl J (Berlin)	Ludwig-Diouf B (?)	
Gröger S (Hamburg)	Marcus U (Berlin)	
Grosch-Wörner I (Berlin)	Notheis G (München)	
Grubert T (München)	Nzimegne S (Berlin)	
Gute P (Frankfurt)	Piecha A (Frankfurt)	
Haberl A (Frankfurt)	Plettenberg A (Hamburg)	

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.

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.

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 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]. Es ist weiterhin zu bedenken, dass 84% der Kinder diese prophylaktische Behandlung nicht benötigen, da auch ohne Intervention die Transmissionsrate "nur" bei 16% liegt. Von pädiatrischer Seite wurden dementsprechende Bedenken schon 1995 formuliert [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 bei der Schwangeren liegt. 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 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 nachgewiesenem HIV-Infekt
 - 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.

Tabelle 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 (NNRTI ggf. zeitversetzt einige Tage früher) und bei Besserung der Symptomatik gleichzeitig wieder angesetzt werden (**AIII**).

Therapiebegleitend ist ein **monatliches** Monitoring des Blutbildes empfehlenswert (**AIII**). Blutbildveränderungen sind insbesondere wegen möglicher Zidovudin-assoziiierter 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 Laktatpiegels, 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 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.

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 kolposkopische Untersuchung durchgeführt werden. Ist der kolposkopische 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 : Für 12, gegen 3, Enth. 8)**. 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 **(AIII)**. Bei unbekanntem HIV-Status der Mutter und Indikation zur invasiven pränatalen Diagnostik sollte erneut ein HIV-Test angeboten werden.

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. 2-6 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
Oraler Glukosetoleranztest	Zwischen SSW 23+0 und 27+6	Erkennung eines Gestationsdiabetes
Laktat Spiegel + 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 Laktat Spiegelbestimmungen
Ph-Bestimmung im Vaginalsekret Nativpräparat Mikrobiologische Kultur STD-Diagnostik: Chlamydien, Gonorrhoe, Trichomonaden, Syphilis Hepatitisserologie		Erkennung und rechtzeitige Behandlung lokaler Koinfektionen, die das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen können
Toxoplasmose-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	Zu Beginn der Schwangerschaft Kolposkopie und zytologische Untersuchung; 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 zwischen 200 und 350 CD4+-Zellen/mm³ erreicht. Dabei sollte beachtet werden, dass durch eine Schwangerschaft 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)**. Ist zum Ende einer antiretroviralen HIV-Transmissionsprophylaxe (Bestimmung kurz vor Sectio- bzw. Entbindungstermin oder am Entbindungstermin) bei der Schwangeren die Viruslast im nachweisbaren Bereich, sollte ebenfalls eine Resistenzbestimmung veranlasst werden, 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, sollte eine Resistenztestung 2-6 Wochen nach Ende der Einnahme antiretroviraler Medikamente (siehe Punkt 4 und 5) vorgenommen werden, um festzustellen, ob eine Resistenzentwicklung gegen Nevirapin induziert wurde [43,44] **(AIII)**.

2.3. Initiales Therapieregime

Ziel eines optimalen initialen Therapieregimes in der Schwangerschaft ist neben der Hemmung der Virusreplikation bei der Mutter eine wirksame Prophylaxe der HIV-Transmission bei möglichst guter Verträglichkeit für die Schwangere und den Feten.

Bei mütterlicher Behandlungsindikation wird ein Standardtherapieregime (i.d. R. Dreifachkombination mit einem (ggf. geboosteten) Protease-Inhibitor oder einem NNRTI, aber nicht Efavirenz[!] - wegen häufiger zerebraler Fehlbildungen bei Neugeborenen mit Efavirenz behandelter schwangerer Affen)[45] zur Initialtherapie empfohlen **(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 gegeben 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®) Zidovudin + Didanosin	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 berichtet [7,8].
Alternativen	Stavudin + Lamivudin Didanosin + Lamivudin Abacavir	Weniger klinische Erfahrungen, erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Nebenwirkungen.
NNRTI	Nevirapin	Cave: Leberwerterhöhung, allergische Reaktionen häufiger, da Pharmakokinetik in der Schwangerschaft verändert [49]. 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].	Nelfinavir Indinavir	Aufgrund der geringgradigen Plazentagängigkeit der meisten PI's (keine Daten: Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir) sind im fetalen Kompartiment keine therapeutischen Wirkspiegel zu erwarten [54,55,56]. Dadurch ist zwar keine relevante fetale NW-Rate zu erwarten, aber grundsätzlich ist nicht klar, ob für die Verhinderung der vertikalen Transmission therapeutische Wirkspiegel beim Feten notwendig sind oder nicht. Bei Indinavir hoher Flüssigkeitsbedarf zur Vermeidung von Nierensteinen (bei der Mutter).
Alternativen	Ritonavir Saquinavir(Fortovase®) Amprenavir (Agenerase®) Indinavir + Ritonavir Saquinavir + Ritonavir Lopinavir + Ritonavir (=Kaletra®) Amprenavir + Ritonavir	Als Mono-PI wegen schlechter Verträglichkeit kontraindiziert; in niedriger Dosierung zur Boosterung der Plasmaspiegel anderer PIs einsetzbar hohe Tablettenzahl geboostete PIs, Doppel-PIs: bislang wenig publizierte Erfahrungen zur Sicherheit während der Schwangerschaft.
Neue Substanzen	Tenofovir (Nukleotidan.) Atazanavir (PI) T-20 (Fusionsinhib.)	Bislang keine publizierte Erfahrungen zum Einsatz in der Schwangerschaft

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 > 200-350/µl und HIV-RNA < 10 000 HIV-Kopien/ml (RT-PCR/bDNA)	CD4 > 200-350/µl und HIV-RNA > 10 000 HIV-Kopien/ml (RT-PCR/bDNA)	A) Stadium B + C oder B) CD4 < 200-350/µl oder C) CD4 350-500/µl und HIV-RNA > 50 000-100 000 HIV-Kopien/ml (RT-PCR/bDNA)	Bei Schwangerschaftseintritt bereits unter antiretroviraler Kombinationstherapie
Maternale Behandlungsindikation	NEIN	NEIN	JA	JA
Fetale Behandlungsindikation	JA (Prophylaxe bei Standardrisiko)	JA (Prophylaxe bei erhöhtem mütterl. Transmissionrisiko)	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 (strenge 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 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 Stavudin oder Didanosin 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/ ddl + PI/ NVP oder Vormedikation, möglichst nicht EFV oder d4T + ddl, Mindestens alle 2 Monate Monitoring von CD4 und VL, Wechsel der ART bei Therapieversagen			
Therapie: 32 - 37 + 0 / 37 + 6 SSW	A) ZDV (AI, 56%) 2 x 250 mg/d p.o. B) ZDV + 3TC (BII, 20%) C) HAART (BIII, 20%) z.B. mit ZDV + 3TC/ ddl + PI/ NVP; möglichst nicht EFV oder d4T + ddl,	HAART z.B. mit ZDV + 3TC/ ddl + PI/ NVP möglichst nicht EFV oder d4T + ddl		
37 + 0 - 37 + 6	Primäre Sektio + 1mg/kg ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg		Primäre Sektio + 1mg/kg ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg kein ZDV wenn d4T Bestandteil der mütterlichen Therapie	
Neugeborenes bei komplikationslosem Geburtsverlauf	1: ZDV 4 x 2mg/kg/d p.o. über 2-4 Wochen 2: ZDV 4 x 1,3 mg/kg/d i.v. über 10 Tage Stillverzicht			

ZDV, Zidovudin; ART, antiretrovirale Kombinationstherapie mit üblicherweise drei Medikamenten: zwei nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren + ein Protease-Inhibitor (PI) oder Nevirapin; 3TC, Lamivudin; ddl, Didanosin; d4T, Stavudin; NVP, Nevirapin; EFV, Efavirenz; VL, Viruslast

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

Schwangerschafts-komplikation:	Komplikationslose Mehrlingsschwangerschaft mit Prophylaxe >4 Wochen	Dauer mütterliche ART/Prophylaxe < 4 Wochen vor Geburt	Vorzeitige Wehen, Frühgeburt in der 36+6 - ≥33+0 SSW	AIS, vorzeitiger Blasensprung > 4h, Frühgeburt < 33+0 SSW	Viruslastanstieg am Ende der Schwangerschaft > 10 000 HIV-Kopien/ml	Fehlende präpartale Prophylaxe
HIV-Transmissionsrisiko	Normal	Erhöht	Erhöht	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch
Maßnahmen in der 24+0 - 37+0-6 SSW	Vorgezogener Prophylaxebeginn mit ZDV oder ART nach SSW 29+0 (wegen Risiko der Frühgeburtlichkeit)		Tokolyse, ggf. Antibiose Lungenreifung, HAART z.B. mit ZDV + 3TC/ ddl + PI/ NVP möglichst nicht EFV oder d4T + ddl			
Geburt: 37+0 - 37+6 SSW	(Primäre) Sektio + 1mg/kg ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg			falls noch möglich (Entscheidung unter geburtsmed. Aspekten!) Sektio innerhalb 4h nach Blasensprung; + 1mg/kg ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg Zusätzlich zu der laufenden ZDV-Prophylaxe oder ART präpartal 1 x 200 mg NVP ^o	Primäre Sektio + 1mg/kg ZDV i.v. ab 3h vor Sektio bis Entbindung, während der ersten Stunde doppelte Ladedosis, d.h. 2mg/kg Zusätzlich zu der laufenden ZDV-Prophylaxe oder ART präpartal 1 x 200 mg NVP ^o	
Postnatale Prophylaxe des Neugeborenen (108):	4 Wochen: Dosierung bei Neonaten: ZDV 4x 2mg/kg/d p.o. Stillverzicht	6 Wochen: A) Dosierung bei Neonaten + FG ≥ 33+0 SSW: ZDV 4 x 2mg/kg/d p.o. B) Dosierung bei FG < 33 + 0 SSW (109): 2x 2mg/kg/d p.o. (oder 2x 1,5mg/kg i.v.) FG > 28+0 SSW: Ab. 3. Lebenswoche: 3x 2mg/kg/d p.o. FG ≤ 28+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 erfolgreicher pränataler NVP-Gabe ^o weitere NVP-Dosis beim Neugeborenen (2mg/kg) im Alter 48-72h, B) falls präpartal kein NVP ^o , 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 ^o 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.**

^o **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 Protease-Inhibitor (PI) oder Nevirapin; 3TC, Lamivudin; ddl, Didanosin; d4T, Stavudin; NVP, Nevirapin; EFV, Efavirenz;

FG: Frühgeborene; AIS, Amnion-Infektions-Syndrom

2.4. 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.

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. Die Entscheidung zur Unterbrechung einer antiretroviralen Therapie im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollte individuell und risikoadaptiert in Absprache mit der Mutter 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 (Medikamente mit langer Halbwertszeit wie Efavirenz und Nevirapin ggf. zeitversetzt einige Tage früher). Die antiretrovirale Behandlung sollte dann erst in Schwangerschaftswoche 12+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.

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 1Enth.**).

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:

Zidovudin-Gabe ab abgeschlossener 32.Schwangerschaftswoche (32+0) in einer Dosierung von 2x250 mg oral.

(AI, BII,BIII – für ZDV-Mono 14, für ZDV+3TC 5, für HAART 5, 1 Enth.)

Sofern keine Primärresistenz gegen Zidovudin vorliegt, kann unter einer ZDV-Monoprophylaxe 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. Gegenüber der Zweifach-Nukleosidanaloga-Prophylaxe (Zidovudin+Lamivudin) besteht der Vorteil einer geringeren Resistenzinduktion (schnelle Resistenzinduktion gegen Lamivudin) und einer geringeren mitochondrialen Toxizität. Vorteil gegenüber der HAART ist ebenfalls eine geringere Prophylaxe-assoziierte Toxizität [61,62,63,64,65,66,67,68,69,70].

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 >200-350/µl, aber die Viruslast liegt höher als 10.000 Viruskopien/ml, so wird eine *vorübergehende* antiretrovirale Standard-Kombinationsprophylaxe (ohne Efavirenz!) ab SSW 32+0 bis kurz nach der Entbindung empfohlen, da mit einer Zidovudin-Monoprophylaxe die Viruslast nicht mit ausreichender Sicherheit reduziert werden kann (erhöhtes Übertragungsrisiko bei VL > 10.000 [5,62,71,72,73,74]) **(AI,II)**.

3.2 primäre Kaiserschnittentbindung, zügig und 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 Punkt 6) **(AI,II)**.

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

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,II,III)**.

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 oder Nevirapin **(AIII)**.

Wenn eine Frühgeburt nicht mehr zu verhindern ist, sollte wie unter 4.2 beschrieben vorgegangen werden.

Falls der pränatale Teil des Prophylaxeschemas auf Grund einer zu frühen Entbindung deutlich kürzer als 4 Wochen war, 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 **(A/III)**.

4.2 Vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Viruslastanstieg der Schwangeren vor Geburt auf Werte > 10 000 HIV-Kopien/ml, Frühgeburtlichkeit <34.SSW.

Bei diesen geburtsmedizinischen Ausnahmesituationen ist das Transmissionsrisiko stark erhöht [3,15,16,79]. Der präpartale Teil der Prophylaxe sollte – sofern nicht bereits eine Standard-Kombinationstherapie/-prophylaxe gegeben wird - durch eine (zusätzliche) Gabe von Nevirapin* soweit zeitlich noch möglich gesteigert werden. 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 [80,81]), 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 Lungenreifung 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

Bei einer Schnittverletzung des Kindes, oder wenn blutiges Fruchtwasser aus dem Magen 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.

Auf Grund geringer Erfahrungen und/oder fehlender Zulassung von Protease-Inhibitoren und NNRTIs zur Therapie bei Neugeborenen und angesichts fehlender Vergleichsuntersuchungen zur Wirksamkeit von Doppel-NRTI- und Tripel-Postexpositionsprophylaxen beschränken sich die Empfehlungen zur Therapieanpassung auf Maßnahmen, die sich im Rahmen der Mutter-Kind-Transmissionsprophylaxe als wirksam und verträglich erwiesen haben.

5. Vorgehen bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe

5.1 Bei nachgewiesenem HIV-Infekt

Wenn trotz bekanntem HIV-Infekt 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)**.

* Unter einer Nevirapin-Monoprophylaxe bei der Gebärenden ist das Risiko einer Resistenzentwicklung nicht unerheblich (> 20%). Um das Risiko zu verringern sollte entweder – bei mütterlicher Behandlungsindikation – der Beginn einer kontinuierlichen Kombinationstherapie, oder die vorübergehende Gabe von NRTIs (z.B. Didanosin, Zidovudin + Didanosin oder Stavudin + Didanosin; nicht Lamivudin, da hiergegen ebenfalls schnell eine Resistenzentwicklung erfolgen kann) über 4-6 Tage zum Schutz vor einer Resistenzentwicklung gegen Nevirapin (über mehrere Tage abfallende Nevirapin-Plasmaspiegel!) in Erwägung gezogen werden. (Plausibilitätsüberlegung, Daten für die Wirksamkeit einer solchen Strategie liegen bislang nicht vor). 2-6 Wochen nach dem Absetzen einer solchen Kurzzeit-ART sollte ein Resistenztest veranlasst werden, um zu überprüfen, ob eine Resistenzentwicklung induziert wurde.

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].

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.

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, konnten sich die Experten nicht auf eine gemeinsame Empfehlung einigen.

(Kein Expertenkonsens !)

Prinzipiell kommen in einem solchen Fall drei Optionen in Betracht:

- Keine Prophylaxemaßnahmen, solange kein HIV-Testergebnis vorliegt (CIII)
- Bei eindeutigen anamnestischen Risikofaktoren Angebot der Durchführung von Prophylaxemaßnahmen (wie Sectio-Entbindung, Medikamentengabe). Abbruch der Maßnahmen, sobald HIV-Infektion durch entsprechende Testung ausgeschlossen ist (CIII).
- Angebot eines HIV-Schnelltestes und Durchführung von Prophylaxemaßnahmen bei positivem Schnelltestergebnis, Abbruch der Maßnahmen, falls Bestätigungstest negativ ist (CIII).

Warnung! Die durchschnittliche HIV-Prävalenz bei Schwangeren beträgt in Deutschland nur etwa 0,5 bis 0,6 pro 1 000 in Großstädten und 0,1 bis 0,2 pro 1 000 in den übrigen Regionen [90]. Auch bei einer hohen Spezifität der beiden in Deutschland zugelassenen Schnellteste von 99,7% (3 falsch positive Ergebnisse auf 1 000 Untersuchungen) ist daher, falls keine weiteren eindeutigen anamnestischen Risikofaktoren vorliegen, der Vorhersagewert eines positiven Schnelltestbefundes gering (in einem unselektierten Klientel wäre zu erwarten, dass nur ca. ein Fünftel bis ein Dreißigstel der positiven Schnelltestbefunde richtig positiv sind!). Dies wäre bei der Aufklärung der Schwangeren und der (vorläufigen) Befundmitteilung unbedingt zu berücksichtigen. 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

Eine deutliche Reduktion der vertikalen Transmissionsrate durch eine primäre Kaiserschnittentbindung ist erwiesen. Es kann von einer Reduktion der vertikalen Transmissionsrate allein durch die primäre Kaiserschnittentbindung auf 8,4% gegenüber einem Transmissionsrisiko bei der vaginalen Entbindung von 16,8% ausgegangen werden [76]. Die Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus sollte deshalb üblicherweise Bestandteil jedes HIV-Transmissions-Prophylaxe-Regimes sein **(AI,II)**. Vorläufige und bisher noch nicht publizierte Untersuchungen ergaben bei sehr niedriger (VL < 1000 Kopien/ml) bzw. unterhalb der Nachweisgrenze liegender Plasmaviruslast bei der Schwangeren und komplikationslosem Geburtsverlauf keinen messbaren zusätzlichen protektiven Effekt der Kaiserschnittentbindung [91]. Falls sich diese Befunde bestätigen sollten, wäre die Schwangere bei der Aufklärung über den optimalen Entbindungsmodus entsprechend zu informieren, wobei jedoch auch darauf hingewiesen werden sollte, dass durch eine Kaiserschnittentbindung eventuell auftretende Risiken durch Geburtskomplikationen[†] und/oder eine niedrige/ lokale Virusbelastung beim Geburtstermin vermindert werden [21,23,92,93,94,95,96]. Eine gegenüber HIV-negativen Schwangeren erhöhte Komplikationsrate bei der Kaiserschnittentbindung ist nach bisherigen Erfahrungen nicht zu erwarten [97,98,99,100].

[†] Geburtsrisiken: Beckenendlage, Zwillingsschwangerschaft, Geburtshindernisse, rez. vaginale Infektionen; mögliche Geburtskomplikationen: prolongierter Blasensprung, Blutungen, Geburtsstillstand

Die präoperative/ intraoperative i.v. Zidovudintherapie der Mutter in einer Dosierung von 1 mg/kg nach einer Ladedosis von 2mg/kg über 1h bis zur Kindsentwicklung ist Bestandteil der Prophylaxe-Maßnahmen **(AI,II)**. Die primäre zügige und möglichst blutarme Sectio am wehenlosen Uterus bei Schwangerschaftswoche 37+0 bis 37+6 mittels Uterotomie unter einer i.v. Gabe von Zidovudin ist durch ein erfahrenes Team durchzuführen.

Zu Bedenken ist, dass in mehreren Studien eine erhöhte Frühgeburtslichkeit bei Schwangeren unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie dokumentiert wurde [101]. Auf der anderen Seite gibt es zwei große amerikanische Auswertungen [5,36], die keine erhöhte Frühgeburtslichkeit unter HAART feststellen konnten. Ein besonderes Augenmerk ist angesichts dieser widersprüchlichen Studienergebnisse auf Frauen mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie oder anderen möglichen Risikofaktoren für eine Frühgeburtslichkeit 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 nach beruflicher HIV-Exposition (z.B. Nadelstichverletzung des Operateurs) ist dringend zu empfehlen.

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 Medikamentengabe (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-Transmissionsprophylaxe 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 verwerfen. 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 werden oder das Verschwinden der mütterlichen HIV-1-Antikörper bis zum Ende des 2.Lebensjahres muss 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 zwischen erstem und viertem Lebensmonat, die zweite wegen der erst dann ausreichend hohen Sensitivität und Spezifität der HIV-1-PCR [107] nach dem 4. Lebensmonat erfolgen. Obwohl diese zwei HIV-1-PCR-Untersuchungen zur Diagnose bzw. zum Ausschluss der HIV-1-Infektion ausreichend sind, sollte zusätzlich schon im ersten Lebensmonat eine HIV-1-PCR durchgeführt werden, da die möglichst frühe Diagnose der HIV-1-Transmission auf das Kind wegen der Pneumocystis carinii Prophylaxe (Beginn im Falle einer HIV-Übertragung nach Möglichkeit 4-6 Wochen nach der Geburt) und der antiretroviralen Frühtherapie in den ersten Lebensmonaten von Bedeutung ist.

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

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

0178- 282 0282

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 aufgerufen, 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;175:172-5
- (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: 1621-9
- (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*; 29: 484-494
- (6) Poirier MC, Divi RL, Al-Harhi L, Olivero OA, Nguyen V, Walker B, 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 : 1769-85
- (8) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-89
- (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. *J Acquir Imm Def Syn* 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; 24:247-50
- (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-3397-8
- (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;175:971-4
- (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; 334:1617-23
- (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: 567-75

- (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;54:313-9
- (19) The European Collaborative Study: Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10:1675-81
- (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, Jennings C, Xu C, et al. : Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *JID* 2003; 187: 375-84
- (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;175:1206-10
- (23) Gaillard P, Verhofstede C, Mwanjumba 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 : 279-85
- (25) Mwanjumba F, Gaillard P, Inion I, et al. : Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *JAIDS* 2002 ; 29 : 262-69
- (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: 205-10
- (27) Schäfer APA: Die HIV-Infektion in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Gynäkologe* 1996; 29:129-37
- (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) Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Juli 2002). *Eur J Med Res* (2003) 8: 257-274: URL: http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM
- (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, Minkoff H, 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, 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 241-7

- (35) Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, et al. : Pre-eclampsia, antiretroviral therapy , and immune reconstitution. *Lancet* 2002, 360:1152-1154
- (36) Tuomala RE 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 : 108-13
- (38) Rublein J, Calhoun E, Biddle A, et al.: Prevalence of antiretroviral resistance in women of child-bearing potential. 13. World-AIDS-Conference, Durban 2000, Abstr. # MoPe2206
- (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: 263-71
- (40) Duwe S, Brunn M, Altmann D, Hamouda O, Schmidt B, Walter H, Pauli G, Kücherer C : Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Imm Def Syndr* 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; 177:557-64
- (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 : 2083-93
- (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) Kantor R, Lee E, Johnston E, et al. : Rapid flux in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations among subtype C HIV-1-infected women after single dose nevirapine. Abstr. 78, XII International HIV Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10-14 June 2003
- (45) Sustiva Capsules Product Monograph 1998
- (46) BMS Warning Letter vom 5. Januar 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 ; 172:1221-7
- (48) Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, Homma M, Aweeka FT: Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-99
- (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: 368-74
- (50) Wang Y, Livingston E, Patil S, McKinney RE, Bardeguet AD, Gandia J, 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: 1536-41
- (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: 383-9

- (52) Agbaria R, Manor E, Barak J, Balzarini J: Phosphorylation of 3'-Azidothymidine in maternal and fetal peripheral blood mononuclear cells during gestation and and at term. *JAIDS* 2003; 32: 477-481
- (53) Taylor GP, Lyall EGH, Back D, Ward C, Tudor-Williams G: Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet* 2000; 355: 2134-5
- (54) Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, Telenti A, et al. : Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002 ; 16: 889-93
- (55) Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, Cunningham-Schrader B, Cunningham C, Gelber R, Mofenson L, Culnane M, Connor J, Sullivan JL. Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Sep;21(9):835-8.
- (56) Mirochnick M, Dorenbaum A, Blanchard S, Cunningham CK, Gelber RD, Mofenson L, Culnane M, Sullivan JL. Predose infant nevirapine concentration with the two-dose intrapartum neonatal nevirapine regimen: association with timing of maternal intrapartum nevirapine dose. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Jun 1;33(2):153-6.
- (57) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2002; Vol.13, No.1. Wilmington,NC: Registry Coordinating Center, 2002
- (58) Larsen WJ : *Human Embryology.* New York: Churchill Livingstone, 1993
- (59) Wilson JD, Frazer FC (Hrg.): *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; 331:1173-80
- (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: 1409-14
- (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: 7702-05
- (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: 625-30
- (67) Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, et al.: Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177:557-64
- (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; 32:170-81

- (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; 59:364-68
- (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; 168:1510-6
- (71) Garcia, 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, 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) Newell M-L, et al.: 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: 977-87
- (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. *J Acquir Immune Deficiency Syndr* 1994; 7: 718-726
- (80) Mirochnik 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: 153-156
- (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 : 1659-65
- (82) Taha TE, Kumwenda N, Gibbons A, et al.: Neonatal post-exposure prophylaxis with nevirapine and zidovudine reduces mother-to-child transmission of HIV. *Abstr. ThOrD1427, XIII International AIDS Conference, Barcelona, July 2002*
- (83) Lallemand M, Gonzague J, Le Coeur S, et al.: Nevirapine during labor and in the neonate significantly improves zidovudine prophylaxis for the prevention of perinatal HIV transmission: results of PHPT-2 first interim analysis. *Abstr. LbOr22, XIII International AIDS Conference, Barcelona, July 2002*
- (84) Dabis F, Leroy V, Bequet L, et al.: Effectiveness of a short course of zidovudine + nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: The Ditrane Plus ANRS 1201 project in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Abstr. ThOrD1428, XIII International AIDS Conference, Barcelona, July 2002*

- (85) Read J: Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a metaanalysis from fifteen prospective cohort studies. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January30-February2, 2000, San Francisco; Abstract 659
- (86) Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe nach HIV-Exposition (Februar 2001) URL: http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EXPO/HIV.HTM
- (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: 725-35
- (89) Owor M, Deseyve M, Duefield C, et al.: The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial. 13. World-AIDS-Conference, Durban 2000, Abstr. # LbOr1
- (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, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell M-L, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM: Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Inf Dis* 2001; 183: 539-45
- (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: 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, Lindsay M: 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 < or = 500/microL. *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: 2913-20

- (102) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, 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 May;179 Suppl 3:S405-7. Review.
- (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; Internetadresse: <http://www.hivatis.org>
- (109) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, Blanchard S, Mofenson L, McSherry GD, Gay H, Ciupak G, Smith B, Connor JD; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 331 Investigators. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. J Pediatr. 2003 Jan;142(1):47-52.