

Dr. Cornelia Feiterna-Sperling, Berlin

HAART in der Frühschwangerschaft

In der Frühschwangerschaft, während der Embryogenese (bis Woche 11+0 post conceptionem) besteht durch äußere Einflüsse wie z. B. einer Medikamentenexposition das Risiko der Entstehung von Malformationen. Von daher erscheint es sinnvoll, in dieser Entwicklungsphase jegliche Medikamente zu vermeiden. Dennoch kann man bei HIV-infizierten Frauen selbst während dieser kritischen Phase der Organogenese eine Medikamentenexposition nicht immer vermeiden.

Zur Medikamentenexposition in der Frühschwangerschaft kommt es, wenn eine Frau unter bestehender HAART schwanger wird oder wenn bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft eine Therapiebedürftigkeit der Schwangeren besteht, so dass der Beginn der ART aus mütterlicher Indikation nicht verzögert werden sollte. In beiden Fällen ergibt sich die Frage, ob und welche Medikamente mit Malformationen des Embryos assoziiert sein könnten. Derzeit lassen sich mögliche Risiken, die sich aus der intrauterinen Exposition gegenüber Kombinationen von mehreren antiretroviralen Substanzen ergeben, aufgrund häufig fehlender Daten zur Pharmakokinetik, zur Embryo- und auch Fetotoxizität schlecht abschätzen. Auch liegen bisher keine Daten zur Langzeittoxizität einer intrauterinen antiretroviralen Medikamentenexposition vor.



Vorliegende Informationen zur Sicherheit der verschiedenen antiretroviralen Substanzen in der Schwangerschaft beschränken sich auf präklinischen Daten aus Tierversuchen, aus wenigen klinischen Studien, Kasuistiken oder aus

Registern wie z.B. dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ in den USA.

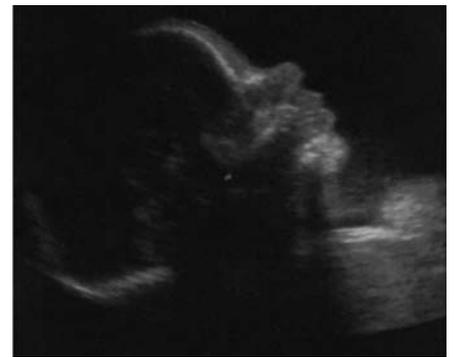
„Antiretroviral Pregnancy Registry“

Das „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (<http://www.apregistry.com/>) ist das größte Register zur Sicherheit von antiretroviralen Substanzen in der Schwangerschaft. Daten aller Schwangerschaften, in denen HIV-Medikamente eingesetzt werden sowie der „Outcome“ können hier von den behandelnden Ärzten gemeldet und prospektiv erfasst werden.

Laut dem letzten Zwischenbericht vom Juni 2006 wurden im Zeitraum vom 01.01.1989-31.01.2006 insgesamt 5.829 Schwangerschaften HIV-positiver Frauen, die mit mindestens einer antiretroviralen Substanz in der Schwangerschaft behandelt wurden, prospektiv erfasst⁴. Die Prävalenz von Fehlbildungen betrug bei 5.560 Lebendgeburten mit einer intrauterinen Medikamentenexposition zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Schwangerschaft 2,6%.

2.117 Lebendgeburten waren im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit antiretroviralen Medikamenten exponiert gewesen. Hier lag die Prävalenz von Fehlbildungen bei 2,9% und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied zu der Fehlbildungsrate der US-Normalbevölkerung, die nach CDC mit 3,1% angegeben wird.

Aus den Register-Daten ergibt sich somit bisher kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen durch eine antiretrovirale Medikamentenexposition in der Schwangerschaft.



Medikamente mit erhöhtem Risiko

Nach geltenden Therapieempfehlungen sollte eine schwangere Frau zwar wie eine nichtschwangere Patientin behandelt werden, dennoch gibt es bei der Medikamentenauswahl einige Besonderheiten zu beachten. So sollten einige antiretrovirale Substanzen nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden:

• Efavirenz

Bereits im Tierversuch fanden sich bei Primaten, die in der Schwangerschaft mit Efavirenz exponiert wurden, teratogene Effekte (Neuralrohrdefekte). Auch beim Menschen liegen inzwischen Einzelberichte über das Auftreten von ZNS-Fehlbildungen bei Kindern vor, deren Mütter im ersten Schwangerschaftstrimester Efavirenz erhalten hatten^{5, 6}. Aufgrund dieser Berichte hat die FDA (Food and Drug Administration) 2005 Efavirenz von der FDA Kategorie C (ein fetales Risiko kann nicht ausgeschlossen werden) in die FDA Kategorie D gestuft (Hinweis auf ein erhöhtes fetales Risiko)⁷. Generell sollte Efavirenz nicht in der Schwangerschaft, vor allem nicht im ersten Trimester eingesetzt werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn einer Therapie mit Efavirenz eine Schwangerschaft

mittels Test ausgeschlossen werden, die Frauen über das potentielle Risiko für den Feten und den daraus resultierenden Empfehlung der Kontrazeption aufgeklärt werden.

Frauen, die unter Efavirenz schwanger geworden sind, müssen über die potentiell teratogene Wirkung aufgeklärt werden. Das Risiko ist numerisch gering, aber nicht von der Hand zu weisen. Mit einer sonografischen Feindiagnostik bereits in der 11.-14. SSW können etwa 80% der relevanten Fehlbildungen entdeckt werden, so dass dann einfacher über die Fortsetzung der Schwangerschaft entschieden werden kann.

• **Kombination von Stavudin/Didanosin**

Die Kombination von Stavudin (d4T) und Didanosin (ddl) ist in der Schwangerschaft unbedingt zu vermeiden. Nachdem bei schwangeren Frauen, die diese Kombination erhalten hatten, lebensbedrohliche Laktatazidosen aufgetreten sind, muss vor der Kombination der beiden Medikamente in der Schwangerschaft gewarnt werden.

Ist eine Schwangerschaft unter Stavudin bzw. Didanosin eingetreten, ist das Risiko für eine Schädigung des Kindes nicht stärker erhöht als unter anderen NRTI. Die Medikation sollte jedoch aufgrund des Risikos für Laktatazidosen möglichst umgesetzt werden.

• **Nevirapin bei Schwangeren mit CD4-Zellzahlen >250/mm³**

Unter der Therapie mit Nevirapin können vor allem in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn schwerwiegende und potentiell tödliche Kom-

plicationen einer Lebertoxizität auftreten. Dies tritt häufiger bei Frauen auf und vor allem bei Frauen mit einem besseren Immunstatus, d.h. CD4-Zellzahlen von >250/mm³. Wie weit die Schwangerschaft das Risiko der lebensbedrohlichen Lebertoxizität erhöhen kann, ist derzeit ungeklärt. Zur Vermeidung der Komplikation wird empfohlen, bei Frauen mit CD4-Zellzahlen >250/mm³, auf Nevirapin in der Kombinationstherapie zu verzichten, sofern Alternativen möglich sind.

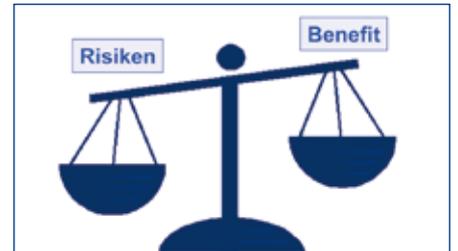
Bei einer neuen Schwangerschaft unter laufenden Nevirapin-Therapie sollte man die Transaminasen regelmäßig und häufig kontrollieren. Ein prophylaktischer Switch ist bei normalen Werten nicht indiziert.

Welche Therapie?

Wird die Schwangerschaft nach dem ersten Trimenon festgestellt, sollte die Therapie in der Regel fortgesetzt werden, wobei die Besonderheiten der Medikamentenauswahl in der Schwangerschaft zu berücksichtigen sind (s.o.). Wird die Schwangerschaft jedoch frühzeitig im ersten Trimenon diagnostiziert, so muss geprüft werden, ob der klinische, virologische und immunologische Status der Schwangeren eine Therapieunterbrechung bis zum Abschluss der Organogenese erlaubt. Fällt die Entscheidung zu Gunsten einer Therapiepause, sollten alle Medikamente abgesetzt werden. Eine Kombination aus NRTI und PI kann problemlos gleichzeitig abgesetzt werden, während bei einer Kombination von NRTI und NNRTI die lange Halbwertszeit der NNRTI (insbesondere Efavirenz) zu berücksichtigen ist. In diesem Fall müssen



links: 12 Wochen alter Embryo; rechts: Fetale Sonographie zur Feindiagnostik



HAART in der Schwangerschaft

zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung gegenüber NNRTI die NRTI zeitversetzt abgesetzt werden, d.h. zuerst das NNRTI und dann in der Regel 14 Tage später die Nucleoside. Im Allgemeinen kann die HAART dann nach dem 1. Trimenon mit 13+0 Schwangerschaftswochen wieder begonnen werden.

Dr. Cornelia Feiterna-Sperling
Email: cornelia.feiterna-sperling@charite.de

¹ Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med.* 1994;331(18):1173-1180.
² European collaborative study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.*2005;40(3):458-465.
³ 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. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(5):484-494.
⁴ Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2006. *Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2006.*
⁵ De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med.*2002;162(3):355.
⁶ Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS.* 2002;16(2):299-300.
⁷ Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care.*2005;17(2):17.

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft (Auszug):

• **Therapieindikation**

„Auch in der Schwangerschaft gelten die für erwachsene HIV-Patienten formulierten Behandlungsindikationen, d.h. bei klinisch nicht symptomatischen Frauen wird der immunologische Grenzwert für eine Behandlungsindikation bei einer Zellzahl zwischen 200 und 350 CD4-Zellen/µl erreicht. Dabei sollte beachtet werden, dass durch eine Schwangerschaft eine gewisse Immunsuppression induziert wird, 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%).“

• **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.“

Initiales Therapieregime

„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) zur Initialtherapie empfohlen. Außerdem sollten nach Möglichkeit wegen des erhöhten Risikos des Auftretens von potentiell tödlich verlaufenden Laktatazidosen bei Schwangeren die Nucleosidanaloga mit besonders hoher mitochondrialer Toxizität (d.h. ddC, Stavudin und Didanosin) nicht miteinander kombiniert werden). 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.“