

DR. CORNELIA FEITERNA-SPERLING

# HAART in der Schwangerschaft

*Das Ziel der HAART in der Schwangerschaft ist einerseits eine möglichst effektive Reduktion der Mutter-Kind-Transmission von HIV und andererseits eine optimale Therapie der mütterlichen HIV-Infektion. Hier gilt es vor allem, Resistenzentwicklungen zu vermeiden und gleichzeitig die Nebenwirkungen auf die Schwangere und ihr Kind zu minimieren.*

In den Industrieländern werden HIV-infizierte schwangere Frauen in zunehmendem Maße mit einer hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) behandelt. Nur noch wenige Schwangere erhalten Zidovudin (ZDV) als Monotherapie zur alleinigen Transmissionsprophylaxe. Schwangere Frauen sollen nach den geltenden Therapieleitlinien wie nichtschwangere Patientinnen behandelt werden. Die Entscheidung über den Beginn einer HAART und die Auswahl des geeigneten Therapieregimes wird allerdings durch die Schwangerschaft erheblich kompliziert. Benefit und mögliche Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Doch selbst wenn diese Abwägung schwierig ist, darf eine Schwangerschaft nie ein Grund sein, einer therapiebedürftigen schwangeren Patientin eine HAART vorzuenthalten oder diese zu verzögern.

## AUSWAHL DES REGIMES

Einige wichtige Aspekte sind bei der Auswahl von antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft zu berücksichtigen:

- Einfluss der HAART auf den Schwangerschaftsverlauf

### Indikationen zur HAART

Mütterliche Indikation zur HAART ist bei Schwangeren die gleiche wie bei nicht-schwangeren Frauen. Eine HAART zur Prävention von der Mutter auf das Kind wird empfohlen ab einer Viruslast >1.000 Kopien/ml. Die HAART kann erwogen werden bei einer Viruslast <1.000 Kopien/ml. (DHHS-Guidelines Stand 10/2006)

- Potentielle Risiken von antiretroviralen Substanzen für Schwangere
- Potentielle Risiken kurz- und langfristige unerwünschte Wirkungen der Medikamentenexposition für den Feten und das Neugeborene abhängig von dem Beginn einer Medikamentenexposition und der einzelnen antiretroviralen Medikamente

## MEHR FRÜHGEBORENE

Unter Frühgeburtlichkeit versteht man eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Die Frühgeborenenrate liegt in Deutschland in der Normalbevölkerung bei etwa 7-9%. Veröffentlichte Daten über einen Zusammenhang zwischen einer antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft und dem Risiko einer Frühgeburtlichkeit sind z. T. widersprüchlich.

In einer europäischen multizentrischen Studie, der European Collaborative Study zusammen mit der Schweizer Mutter-Kind Kohortenstudie lag die Frühgeborenenrate bei 17%<sup>1</sup>. Es fand sich bei Schwangeren, die eine Kombinationstherapie entweder mit (n=108) oder ohne (n=215) Protease-Inhibitoren (PI) erhielten, eine im Vergleich zu den unbehandelten Frauen (n=3.024) oder Schwangeren mit einer ZDV-Monotherapie (n=573) 2,6-fach erhöhte Rate der Frühgeburtlichkeit. Bei Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft eine HAART erhielten, war das Risiko, vorzeitig zu entbinden, doppelt so hoch im Vergleich zu Frauen, die erst im letzten Drittel der Schwangerschaft mit einer HAART begannen.

In einer größeren Studie aus den USA wurden Daten von 999 HIV-infizierten Frauen mit antiretroviraler Therapie in der

Schwangerschaft ausgewertet<sup>2</sup>. Die Frauen erhielten eine Monotherapie (n=492), eine HAART ohne PI (n=373) und in 134 Fällen eine PI-haltige Kombinationstherapie. Verglichen mit einer ZDV-Monotherapie oder HAART ohne PI, war nur eine PI-haltige HAART mit einem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit assoziiert (OR 1.8 [95% CI, 1.1-3.0]).

Im Gegensatz dazu fand sich in einer weiteren multizentrischen Studie aus den USA (Women and Infants Transmission Study) mit 2.123 schwangeren Frauen (davon 533 Schwangere mit HAART) kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Kombinationstherapien und einem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit oder einem niedrigem Geburtsgewicht<sup>3</sup>. Allerdings war die Geburt eines Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht von <1.500 g signifikant häufiger aufgetreten, wenn Frauen in der Schwangerschaft PIs erhalten hatten (OR 3.56 [95% CI 1.04-12.19]). Insgesamt weisen die vorliegenden Daten somit auf eine Assoziation von HAART und einem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit hin. Unklar bleibt dabei, ob einzelne Substanzgruppen wie PIs dafür verantwortlich sind oder ob nicht auch andere patientenspezifische Faktoren wie ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium von Bedeutung sind.

## RISIKEN FÜR SCHWANGERE TOXIZITÄT

Daten aus der Studie PACTG 316 bezüglich des Auftretens von Toxizitäten bei Schwangeren unter einer antiretroviralen Therapie wiesen auf ein eher geringes Risiko von Nebenwirkungen hin<sup>4</sup>. In dieser Studie erhielten die Schwangeren zusätzlich zu einer bestehenden antiretroviralen Therapie intrapartal Nevirapin. In einer weiteren Analyse wurde die Rate an Toxizitäten bei 1.407 Frauen abhängig von dem Therapieregime in der Schwangerschaft ausgewertet. 502 Frauen erhielten eine Kombinationstherapie ohne PI, 583

mit einem PI und 322 ZDV als Monotherapie. Insgesamt lag die Rate an klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten niedrig. Mittelschwere oder schwere Nebenwirkungen traten bei weniger als 5% der Frauen auf und es zeigte sich keine Assoziation mit Art der mütterlichen Therapie in der Schwangerschaft. Auch in einer Untersuchung aus den USA wurde eine geringe Rate von relevanten Nebenwirkungen beobachtet<sup>3</sup>. Die antiretrovirale Therapie war assoziiert mit dem Auftreten von Anämien der Schwangeren (OR 1.6 [95% CI 1.1-2.4]) und eine ART in der Spätschwangerschaft war assoziiert mit einem Gestationsdiabetes (OR 3.5 [95% CI 1.2-10.1]).

### GLUCOSESTOFFWECHSEL

Hyperglykämien, Insulinresistenz, Erstmanifestationen eines Diabetes mellitus oder auch Exazerbationen eines vorbestehenden Diabetes mellitus sind bei HIV-Infizierten unter Therapie mit Protease-Inhibitoren beschrieben worden. Auch die Schwangerschaft, vor allem nach dem zweiten Trimenon, stellt einen Risikofaktor für eine Glucoseintoleranz oder gar Manifestation eines Gestationsdiabetes dar. Ob Störungen des Glucosestoffwechsels daher bei HIV-infizierten Schwangeren unter einer HAART häufiger auftreten, ist unklar. Die Daten sind widersprüchlich.

In einigen Studien hatten Schwangere mit einer HAART vor allem unter PI-haltigen Regimen gegenüber nicht-schwangeren Frauen oder HIV-infizierten Frauen mit Therapien ohne PI ein leicht erhöhtes Risiko für eine Glucosetoleranzstörung oder Manifestation eines Gestationsdiabetes<sup>4, 5</sup>. In einer retrospektiven Analyse von 41 HIV-infizierten Schwangeren mit PI-haltiger HAART fand sich bei 30% der Frauen ein pathologischer Glucosetoleranztest und lag damit signifikant höher im Vergleich zu der Rate von 13 % bei Frauen (n=23), die nur Zidovudin in der Schwangerschaft erhalten hatten<sup>5</sup>. In anderen Studien wie in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung aus den USA konnte

dagegen kein Zusammenhang von Glucosetoleranzstörung und PI-haltiger HAART in der Schwangerschaft nachgewiesen werden<sup>6</sup>. Hier lag die Rate einer Glucosetoleranzstörung bei den untersuchten 171 HIV-infizierten Schwangeren mit einer PI-haltigen HAART vergleichbar zu den ermittelten Raten bei nicht HIV-infizierten Schwangeren.

Der Einfluss einer HAART auf mögliche Störungen des Glucosemetabolismus bei HIV-infizierten Schwangeren kann somit nicht abschließend beurteilt werden. Es sollte dennoch gerade in der Schwangerschaft bei HIV-infizierten Frauen unabhängig von der Art der antiretroviralen Therapie immer an das Risiko von Hyperglykämien gedacht werden. Ein engmaschiges Monitoring des Blutzuckers und ggf. Durchführung eines Glucosetoleranztestes ist dringend zu empfehlen.

### PRÄEKLAMPSIE

Die Präeklampsie ist charakterisiert durch Hypertonie, Proteinurie und Ödeme. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde über ein vermehrtes Auftreten von einer Präeklampsie und/oder intrauterinem Fruchttod bei HIV-infizierten Schwangeren mit einer HAART berichtet<sup>7</sup>. Eine HAART bereits vor Eintritt der Schwangerschaft war bei HIV-infizierten Frauen ebenfalls mit einem signifikant höheren Risiko (OR, 5.6 [95% CI, 1.7-18.1]) für eine Präeklampsie und intrauterinen Fruchttod assoziiert.

### RISIKEN FÜR DAS KIND MALFORMATIONEN

Die umfangreichste Datensammlung zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft ist das „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (<http://www.apregistry.com/>), ein US-amerikanisches Register mit insgesamt 5.829 prospektiv dokumentierten Schwangeren HIV-positiver Frauen mit einer Exposition gegenüber mindestens einer antiretroviralen Substanz. Diesen Daten zufolge (Stand Juni 2006) erhöht die an-

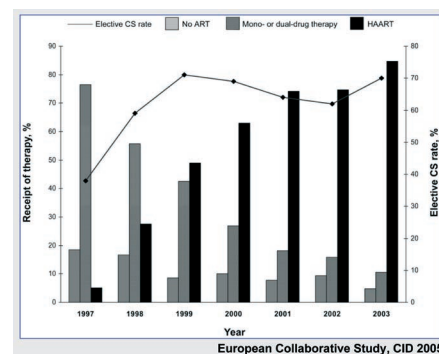


Abb. 1: Therapie in der Schwangerschaft 1997-2003

tiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft das Risiko von Fehlbildungen nicht.

Eine Ausnahme hier ist Efavirenz, das generell nicht in der Schwangerschaft, insbesondere nicht im ersten Trimester eingesetzt werden sollte. Hier liegen mehrere Einzelberichte über ZNS-Fehlbildungen bei Kindern nach intrauteriner Efavirenz-Exposition vor. Aufgrund dessen ist Efavirenz als einzige antiretrovirale Substanz in die FDA Kategorie D gestuft (Hinweis auf ein erhöhtes fetales Risiko) worden.

### AKUTE/MITTELFRISTIGE TOXIZITÄTEN HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄTEN

Die häufigsten kurz- und mittelfristigen Toxizitäten bei HIV-exponierten Neugeborenen mit einer prä- und postnatalen Medikamentenexposition stellen hämatologische Toxizitäten dar. Bereits in der ersten Studie zur HIV-Transmissionsprophylaxe mit ZDV von Connor<sup>8</sup>, der ACTG 076, konnte bei den Neugeborenen bzw. Säuglingen eine transiente milde bis mittelschwere Anämie in den ersten sechs Lebenswochen beobachtet werden. In einer französischen Kohortenstudie berichten die Autoren über das Auftreten von schweren Anämien, die zum Teil sogar transfusionsbedürftig waren sowie über schwere Neutropenien bei Säuglingen, die prä- und postnatal gegenüber ZDV und Lamivudin exponiert waren<sup>9</sup>. In einer weiteren Veröffentlichung aus der gleichen französischen Kohorte wurden bei intrauterin ART-exponierten,

nicht infizierten Kindern eine Reihe von persistierenden hämatologischen Auffälligkeiten beobachtet<sup>10</sup>. Die Kinder zeigten reversible Anämien bis zum Alter von drei Monaten, während die anderen hämatologischen Reihen, d. h. die neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Lymphozyten einschließlich der CD4- und CD8-Zellen noch bis zum Alter von 18 Monaten niedriger waren als bei nicht ART-exponierten Kindern. Bei Exposition gegenüber einer Kombinationstherapie war dieser Effekt sogar noch ausgeprägter im Vergleich zu Kindern, die lediglich gegenüber ZDV exponiert waren. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass neben den hämatologischen Auffälligkeiten zudem auch signifikante Unterschiede von immunologischen Parametern wie eine Veränderungen der CD4- und CD8-Zellzahlen abhängig von der ART-Exposition bis zum Alter von 24 Monaten nachzuweisen waren<sup>11</sup>.

Es ist bemerkenswert, dass hämatologische sowie immunologische Veränderungen auch noch über einen längeren Zeitraum bei vorangegangener ART-Exposition nachzuweisen sind. Die klinische Relevanz dieser Auffälligkeiten bleibt jedoch unklar, unbedingt zu empfehlen ist eine sorgfältige Nachuntersuchung aller Kinder mit einer intrauterinen oder postnatalen Medikamentenexposition.

### MITOCHONDRIALE TOXIZITÄT

In einer großen französischen Studie wurden schwere mitochondriale Störungen bei 8 von 1.754 HIV-exponierten Kindern mit einer prä- und postnatalen Exposition

gegenüber ZDV oder ZDV/Lamivudin gefunden<sup>12</sup>. Zwei dieser Kinder entwickelten eine schwere neurologische Symptomatik und verstarben. In einer späteren Publikation der französischen Arbeitsgruppe waren im Follow-up 4.392 HIV-exponierte, nicht infizierte Kinder eingeschlossen, davon 2.644 Kinder mit einer perinatalen Exposition gegenüber antiretroviralen Substanzen. In dieser großen Kohorte wiesen 12 Kinder (8 davon stammten aus der vorherigen Auswertung) Zeichen der mitochondrialen Dysfunktion auf. Das Risiko einer mitochondrialen Dysfunktion war höher bei Kindern, die gegenüber mehreren antiretroviralen Medikamenten, meist ZDV/3TC, exponiert waren. Die Berichte der französischen Arbeitsgruppen über eine Häufung von mitochondrialen Dysfunktion als Folgen einer intrauterinen, bzw. perinatalen Exposition gegenüber antiretroviralen Medikamenten konnten anderen europäischen und amerikanischen Untersuchungen nicht bestätigen.

### LANGFRISTIGE TOXIZITÄTEN

Daten zur langfristigen Toxizität bei Kindern nach einer Exposition gegenüber antiretroviralen Medikamenten fehlen bislang. In der amerikanischen Studie PACTG 219 werden Kinder nach perinataler Exposition gegenüber ZDV oder anderen antiretroviralen Substanzen bezüglich langfristiger Toxizitäten bis zum Alter von 21 Jahren intensiv verfolgt. Es wurden auch Kinder aus der Studie ACTG 076 aus der Prä-HAART-Ära eingeschlossen, die perinatal nur ZDV oder Placebo erhalten hatten. Bei diesen zum Zeitpunkt der Auswertung im Median 4,2 Jahren alten Kinder (n=234) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen ZDV und Placebo bezüglich der somatischen und neurologischen Entwicklung sowie der immunologischen Parameter<sup>13</sup>.

### BESONDERE ASPEKTE DER HAART

Auch wenn eine schwangere Frau wie eine nichtschwangere Patientin behandelt wer-

den soll, sind einige Besonderheiten zu berücksichtigen. Einige antiretrovirale Substanzen sollten keinesfalls in der Schwangerschaft eingesetzt werden, z.B.

- Efavirenz aufgrund seines potentiell teratogenen Risikos für den Feten vor allem nicht in der Frühschwangerschaft
  - Stavudin/Didanosin wegen des erhöhten Risiko von lebensbedrohlichen Laktatazidosen
  - Nevirapin (soweit Alternativen vorhanden) bei Schwangeren mit CD4-Zellzahlen von mehr als 250/μl wegen des erhöhten Risiko einer Hepatotoxizität
- Über die Therapie mit Proteaseinhibitoren in der Schwangerschaft liegen für die einzelnen Substanzen insgesamt nur begrenzt Daten vor. Am besten untersucht sind Nelfinavir, Lopinavir/r und Saquinavir. Zum Einsatz von Atazanavir in der Schwangerschaft ist nur wenig bekannt. Die Substanz sollte eher zurückhaltend eingesetzt werden, insbesondere da das Risiko einer Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen noch unklar ist. Zu den neuen Proteasehemmern Tipranavir und Darunavir wurden keine Erfahrungen zum Einsatz in der Schwangerschaft publiziert. Sofern noch Alternativen vorhanden, sollten diese Proteasehemmer eher nicht zum Einsatz kommen.

### MONITORING

In der Schwangerschaft ist ein engmaschiges Monitoring von klinischen und laborchemischen Parametern dringend erforderlich, u.a. Bestimmung von Viruslast und Immunstatus mindestens alle 8 Wochen. Ein Resistenztest vor HAART-Beginn ist obligat. Nebenwirkungen unter der Therapie sollten unbedingt ernst genommen werden, um ernsthafte Komplikationen für Mutter und Kind zu vermeiden. Optimal ist eine interdisziplinäre Betreuung in Kooperation mit einem spezialisierten gynäkologischen/geburtshilflichen Zentrum.

Dr. Cornelia Feiterna-Sperling

#### • Frühgeburtlichkeit

- Risiko 2,6 höher bei Kombinationstherapie +/-PI (ECS AIDS 2000)
- Erhöhtes Risiko bei PI in der Schwangerschaft (Cotter et al. JID 2006)



Abb. 2: ART in der Schwangerschaft – Konsequenzen für das Kind

Antiretrovirale Substanz	FDA Kategorie	Placentapassage	Karzinogen in Langzeit-Tierstudien	Teratogen in Tierstudien
<b>Nukleosidische Reverse-transkriptasehemmer</b>				
Abacavir (ABC)	C	Ja (Ratten)	+	+
Didanosin (ddl)	B	Ja (human)	-	-
Emtricitabine (FTC)	B	unbekannt	Nicht vollständig	-
Lamivudin (3TC)	C	Ja (human)	-	-
Stavudin (d4T)	C	Ja (Rhesusaffen)	+	-
Tenofovir (TDF)	B	Ja (Ratten, Affen)	+	-
Zalcitabine (ddC)	C	Ja (Rhesusaffen)	+	+
Zidovudin (AZT)	C	Ja (human)	+	+

<b>Nicht-nukleosidische Reversetranskriptasehemmer</b>				
Delavirdine	C	unbekannt	+	+
Efavirenz (EFV)	D	Ja (Affen, Ratten)	+	+
Nevirapin (NVP)	C	Ja (human)	+	-
<b>Proteasehemmer</b>				
Amprenavir (APV)	C	unbekannt	+	-
Atazanavir (ATV)	B	unbekannt	+	-
Darunavir (DRV)	B	unbekannt	Nicht vollständig	-
Fosamprenavir (FPV)	C	unbekannt	+	-
Indinavir (IDV)	C	Minimal (human)	+	-
Lopinavir/r (LPV/r)	C	unbekannt	+	-
Nelfinavir (NLV)	B	Minimal (human)	+	-
Ritonavir (RTV)	B	Minimal (human)	+	-
Saquinavir (SQV)	B	Minimal (human)	-	-
Tipranavir (TPV)	C	unbekannt	laufen	-

<b>Fusionsinhibitoren</b>				
Enfuvirtide (T20)	B	unbekannt	Keine Studien	

Quelle: DHHS-Guidelines Stand 10/2006, Übersetzung RV

FDA-Kategorien	
A	In adäquaten und kontrollierten Studien an schwangeren Frauen kein Risiko für den Feten im ersten Trimenon (und kein Hinweis auf eine Schädigung im späteren Schwangerschaftsverlauf)
B	Im Tierversuch kein Risiko für den Feten, aber es liegen keine adäquaten, kontrollierten humane Studien vor
C	Keine Daten zur Sicherheit in der Schwangerschaft beim Menschen. Tierstudien zeigen entweder ein Risiko oder liegen nicht vor. Medikament sollte nur eingesetzt werden, wenn potentieller Nutzen mögliches Risiko überwiegt
D	Hinweise auf eine Schädigung menschlicher Feten durch Meldungen aus Studien oder klinischem Alltag. Risiko könnte angesichts des potentiellen Nutzens möglicherweise akzeptabel sein
X	Erhöhtes fetales Risiko in Tierstudien oder Nebenwirkungs-Meldungen. Risiko überwiegt möglichen Nutzen deutlich

Quelle: DHHS-Guidelines Stand 10/2006, Übersetzung RV

Tab. 1: Antiretrovirale Medikamente in der Schangerschaft

Literatur:

- European collaborative study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *Aids* 2000,14:2913-2920.
- Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006,193:1195-1201.
- Tuomala RE, Watts DH, Li D, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,38:449-473.
- Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT, Jr., et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol* 2004,190:506-516.
- Chmait R, Franklin P, Spector SA, Hull AD. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance. *J Perinatol* 2002,22:370-373.
- Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006,107:1115-1119.
- Suy A, Martinez E, Coll O, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2006,20:59-66.
- 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* 1994,331:1173-1180.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001,285:2083-2093.
- Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003,17:2053-2061.
- Pacheco SE, McIntosh K, Lu M, et al. Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV-uninfected children: An analysis of the women and infants transmission study. *J Infect Dis* 2006,194:1089-1097.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999,354:1084-1089.
- Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999,281:151-157.