

LEITLINIEN

HIV-Therapie in Schwangerschaft und bei exponierten Neugeborenen

Ende letzten Jahres wurde die Deutsch-Österreichische Leitlinie aktualisiert. Dabei wurde die Leitlinie nicht nur um die neuen Substanzen bei der antiretroviralen Therapie ergänzt.

ART BEI SCHWANGEREN

Für HIV-positive Schwangere gelten die Behandlungsindikationen wie für nicht schwangere Erwachsene. Bei einer in der Schwangerschaft diagnostizierten HIV-Infektion soll nun anders als 2017 die Behandlung so rasch wie möglich, spätestens aber zu Beginn des 2. Trimenons begonnen werden. Wird eine Frau unter ART schwanger, sollte eine erfolgreiche Therapie weitergeführt werden, allerdings nach Prüfung „um die in der Schwangerschaft empfohlenen Substanzen oder Substanzen mit möglichst umfangreicher Datenlage zu verwenden“. Eine Änderung soll erfolgen, wenn die ART nicht aus Substanzen mit ausreichender Datenlage zur Sicherheit besteht. Theoretisch stehen für die ART in der Schwangerschaft Medikamente aus

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen</p> <p>empfohlen: Tenofovir-DF/Emtricitabin 300 mg/200 mg Fixkombination 1 x tgl. Abacavir¹/Lamivudin 600 mg/300 mg Fixkombination 1 x tgl.</p> <p>Alternative: Zidovudin/Lamivudie 300 mg/150 mg Fixkombination 2 x tgl. oder 250 mg + 150 mg Einzelsubstanzen 2 x tgl.</p>	<p>NNRTI</p> <p>empfohlen: Rilpivirin² 25 mg (+TDF/FTC als single tablet regimen) 1x tgl. Alternative: Nevirapin³ 200 mg 2 x tgl.</p> <p>oder</p> <p>Proteaseinhibitoren</p> <p>empfohlen: Darunavir 600 mg + RTV 100 mg 2 x tgl. Alternative: Atazanavir 300 mg + RTV 100 mg 1 x tgl. Lopinavir/r⁴ 400/100mg Fixkombination 2 x tgl.</p> <p>oder</p> <p>Integraseinhibitoren</p> <p>empfohlen: Raltegravir 400 mg 2 x tgl. Dolutegravir⁵ 50 mg 1 x tgl.</p>

¹ Abacavir nur, wenn Patientin HLA-B*57:01 negativ. Vorsichtiger Einsatz bei Ausgangsviruslast >100.000 Kopien HIV-RNA/ml, wenn nicht in Kombination mit Dolutegravir.
² Nicht bei Ausgangsviruslast >100.000 Kopien HIV-RNA/ml
³ Dosierung in den ersten 2 Wochen 1x 200 mg, dann 2x 200 mg, zu anderen Dosierungen (400 mg XR 1x täglich) liegen in der Schwangerschaft keine Daten vor. Besondere Gefahr der Hepatotoxizität bei CD4 Zellen >250/µl vor Therapiebeginn.
⁴ r: Ritonavir
⁵ Erst ab der 8. Schwangerschaftswoche

Abb 1 **Empfohlene Substanzen und ihre Dosierung für die Erstlinientherapie in der Schwangerschaft**

allen Substanzklassen zur Verfügung. Allerdings sind die meisten antiretroviralen Medikamente bis auf Atazanavir, Lopinavir, Darunavir und Zidovudin nicht für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen und die begrenzten klinischen Erfahrungen lassen noch keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung zu.

GEBURT

Bei Schwangeren, deren HIV-RNA <50 Kopien/ml beträgt mindestens vier Wochen vor und bis zur Entbindung soll eine vaginale Entbindung erfolgen, unter den Voraussetzungen:

- die Schwangere nimmt eine ART ein
 - Geburtshelfer*innen sehen keine relevanten geburtshilflichen Risiken
- Zusätzlich gibt die Leitlinie praktische

Empfehlungen für die vaginal intendierte Geburt:

- Fruchtblase möglichst lange erhalten
 - Verzicht auf eine Kopfschwartenelektrode
 - Strengere Indikationsstellung bei vaginal operativen Entbindungen und zu Mikrobiotuntersuchungen
 - Großzügigere Indikation zur sekundären Sectio bei pathologischem fetalen Herzfrequenzmuster, prolongiertem Geburtsverlauf oder v.a. Amnioninfektionssyndrom
 - Geburtseinleitungen anhand geburtshilflicher Kriterien
- Mehrheitlicher Konsens ist, dass keine intrapartale Expositionsprophylaxe aber eine postnatale Expositionsprophylaxe erfolgen soll. Nur wenn bereits vor der Schwangerschaft eine

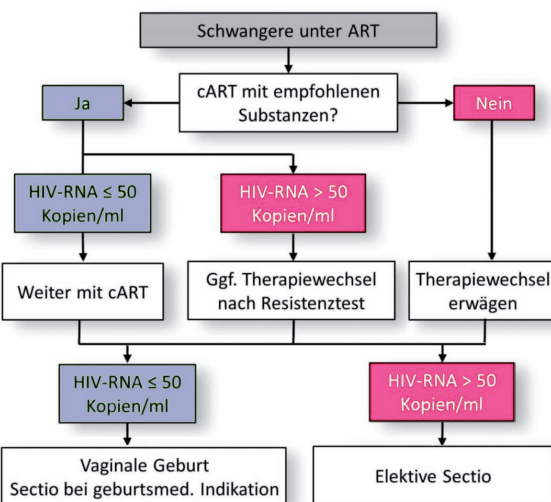


Abb 2 **Vorgehen bei bestehender ART zu Beginn der Schwangerschaft**

erfolgreiche ART bestand und die HIV-RNA während der gesamten Schwangerschaft und zeitnah vor der Geburt immer <50 Kopien/ml lag, kann auf eine postnatale Expositionsprophylaxe verzichtet werden.

Bei Schwangeren mit einer HIV-RNA >50 aber <1.000 Kopien/ml in der 36. SSW soll frühestens ab der 37+0 SSW eine elektive Sectio erfolgen und es soll eine intrapartale Expositionsprophylaxe und postnatale Expositionsprophylaxe gegeben werden. Das gleiche Vorgehen bei der Mutter gilt für Schwangere mit einer HIV-RNA >1.000 Kopien/ml. Allerdings soll aufgrund des hohen HIV-Transmissionsrisikos in dieser Konstellation die postpartale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen um weitere antiretrovirale Medikamente erweitert bzw. ggf. entsprechend der Vorbehandlung der Mutter angepasst werden.

BESONDERE SITUATIONEN

Bei unbekanntem HIV-Status sollte ein HIV-Schnelltest angeboten und ggf. gleichzeitig ein HIV-Suchtest erfolgen. In Abhängigkeit des (Schnell-)Testergebnisses wird über die intrapartale und postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe entschieden. Bei HIV-positiven Schwangeren ohne ART oder unbekannter Viruslast wird eine intrapartale und erweiterte postnatale Expositionsprophylaxe empfohlen. Besondere Herausforderungen stellt der sehr frühe vorzeitige Blasensprung sowie vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 28. SSW dar. Die erforderlichen Maßnahmen zur Induktion der Lungenreifung wirken frühestens nach 24 Stunden und geraten damit evtl. mit den Maßnahmen zur Verhinderung der HIV-Transmission in Konflikt. In einem solchen Fall muss das hohe Risiko kindlicher Schäden auf Grund der feh-

	Wirkstoff	Anzahl Ersttrimester-Expositionen in der APR ¹	Kommentar
Nukleosid-/Nukleotidanaloga	Zidovudin	>4.200 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Erhöhte Rate an Herzfehlern in der französischen Kohorte (OR 2,2) ^(16,17) , keine erhöhte Fehlbildungsrate in der SMARTT-Studie ⁽¹⁸⁾ - Widersprüchliche Daten über mitochondriale Toxizität (wie für andere NRTIs auch) - 5-Jahre-Follow-up bei exponierten Kindern in PACTG 076-Studie: kein Unterschied zu Placebo ⁽¹⁹⁾
	Lamivudin	>5.300 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Assoziation mit Fehlbildungen in französischer Kohorte (OR 1,37) ⁽¹⁶⁾ , aber nicht in APR-Daten
	Tenofovir-disoproxilfumarat (TDF)	>4.200 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Dosisanpassung nicht notwendig ⁽²⁰⁾ - Überwiegend Daten, die gegen ein beeinträchtigtes Wachstum des Kindes sprechen ⁽²¹⁻²⁵⁾ - Daten zu Knochendichte und -metabolismus bei exponierten Kindern uneinheitlich ^(21,26,27)
	Tenofovir-alfalamid (TAF)	>300	- Fehlbildungsrate 4,87% (95% Konfidenzintervall 2,86-7,69). Zu Tenofovir alafenamid liegen bisher nur begrenzt Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor ^(28,29) , Tenofovir-DF daher bevorzugt
	Emtricitabin	>3.500 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Fehlbildungsrate geringer unter Emtricitabin in französischer Kohorte ⁽¹⁶⁾ - Dosisanpassung nicht notwendig ^(20, 30, 31)
	Abacavir	>1.300 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Nur bei HLA-B*57:01-negativen Patientinnen - Dosisanpassung nicht notwendig ^(32,33) - Keine erhöhte Fehlbildungsrate in mehreren Studien ^(16,18,34)
Nicht-Nukleosidate Reverse-transkriptase-Inhibitoren	Nevirapin	>1.100 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Keine erhöhte Fehlbildungsrate in französischer Kohorte ⁽¹⁶⁾ - Eventuell erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität und Hypersensitivität während der Schwangerschaft ^(35,36,37)
	Efavirenz	>1.100 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Keine erhöhte Fehlbildungsrate (alle Fehlbildungen) in mehreren Studien ^(16,38)
	Rilpivirin	>400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Pharmakokinetik: Niedrigere Talspiegel und Gesamtexposition im 2. + 3. Trimenon sehr variabel, aber insgesamt effektive Virussuppression ⁽³⁹⁻⁴¹⁾
	Etravirin	Daten nicht ausreichend	- Nur wenige Fallberichte veröffentlicht ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ - Höhere Gesamtexposition, Spitzen- und Talspiegel im 3. Trimenon, Dosisanpassung aber nicht empfohlen ^(45,46)
	Doravirin	Daten nicht ausreichend	
Integraseinhibitoren	Raltegravir	>400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Raltegravir wurde insbesondere im 3. Trimenon zur schnelleren Viruslastsenkung in der Schwangerschaft eingesetzt ^(44,47-49) - Bisher keine wesentlichen maternalen oder fetalen Nebenwirkungen beschrieben ^(48,50) - Große Variabilität in Wirkspiegeln im 3. Trimenon, aber keine Dosisanpassung empfohlen ^(51,52) - Raltegravirspiegel im Nabelschnurblut und bei Neugeborenen z.T. mehrfach höher als im mütterlichen Blut ⁽⁵¹⁻⁵³⁾
	Dolutegravir	>400	- Fallberichte ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ - Risiko für Neuralrohrdefekte bei periconceptioneller Einnahme, s.Rote Hand Brief ^{8 (57)}
	Elvitegravir	>300	- Ein publizierter Fall zur Anwendung in der Schwangerschaft ⁽⁵⁸⁾ - In Kombination mit dem Booster Cobicistat Risiko des VL-Versagens in der Spätschwangerschaft, siehe Rote Hand Brief ⁹
	Bictegravir	Daten nicht ausreichend	
Proteaseinhibitoren ²	Atazanavir	>1.400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Erhöhte Rate an Haut- und Muskel-/Skelett-Fehlbildungen in einer Studie beschrieben ⁽¹⁸⁾ , aber in anderen Kohorten nicht bestätigt ⁽¹⁶⁾ - Verzögerte Sprachentwicklung bei exponierten Kindern beschrieben ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ - Evtl. etwas erhöhte neonatale Bilirubinpiegel, bisher aber keine kritischen neonatalen Hyperbilirubinämien beschrieben ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ - Pharmakokinetik kann im 3. Trimester verändert sein, insbesondere in Kombination mit Tenofovir-DF ⁽⁶⁵⁾ , Dosisanpassung nicht empfohlen ⁽⁶⁶⁾
	Darunavir	>600 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Kein Hinweis auf relevante maternale und fetale Nebenwirkungen in mehreren Fallserien ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾ - Spiegel in der Schwangerschaft erniedrigt, dies ist bei Dosierung zweimal täglich weniger ausgeprägt (600 mg 2x täglich). Einmalgabe (800 mg 1x täglich) daher nur in Ausnahmefällen. Weitere Dosisanpassung nicht notwendig ^(28, 29, 68, 69, 71-73)
	Lopinavir	>1.400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Keine erhöhte Fehlbildungsrate beim Menschen beschrieben ^(16, 18) - Evtl. erniedrigte Wirkspiegel in der Schwangerschaft ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ - Dosiserhöhung kontrovers diskutiert, aber nicht generell empfohlen ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ - Einmal tägliche Gabe von Lopinavir/r in der Schwangerschaft nicht empfohlen
CCR5 Antagonist	Maraviroc	Daten nicht ausreichend	- Wenige Fälle publiziert ^(43, 80) - Dosisanpassung nicht notwendig ⁽⁸⁰⁾
Andere	Cobicistat	>400	- Siehe Rote Hand Brief zu Cobicistat-haltigen Fixkombinationen – Cobicistat wird nicht empfohlen wegen des Risikos des VL-Versagens im III. Trimester der Schwangerschaft ¹⁰

¹ APR: Antiretroviral Pregnancy Registry (Daten aus dem Interimsreport bis Januar 2020, www.apregistry.com).

Tab 1 **Einschätzung der Substanzen hinsichtlich ihres Einsatzes in der Schwangerschaft**

lenden Lungenreife gegen das Risiko einer HIV-Transmission (je nach mütterlicher HIV-RNA) abgewogen werden. Eine „milde Frühgeburtlichkeit“ $\geq 33+0$ SSW scheint die HIV-Transmissionshäufigkeit nicht zu erhöhen. Zur „extremen Frühgeburtlichkeit“ $< 33+0$ SSW gibt es nur wenige Daten und unterschiedliche Ergebnisse.

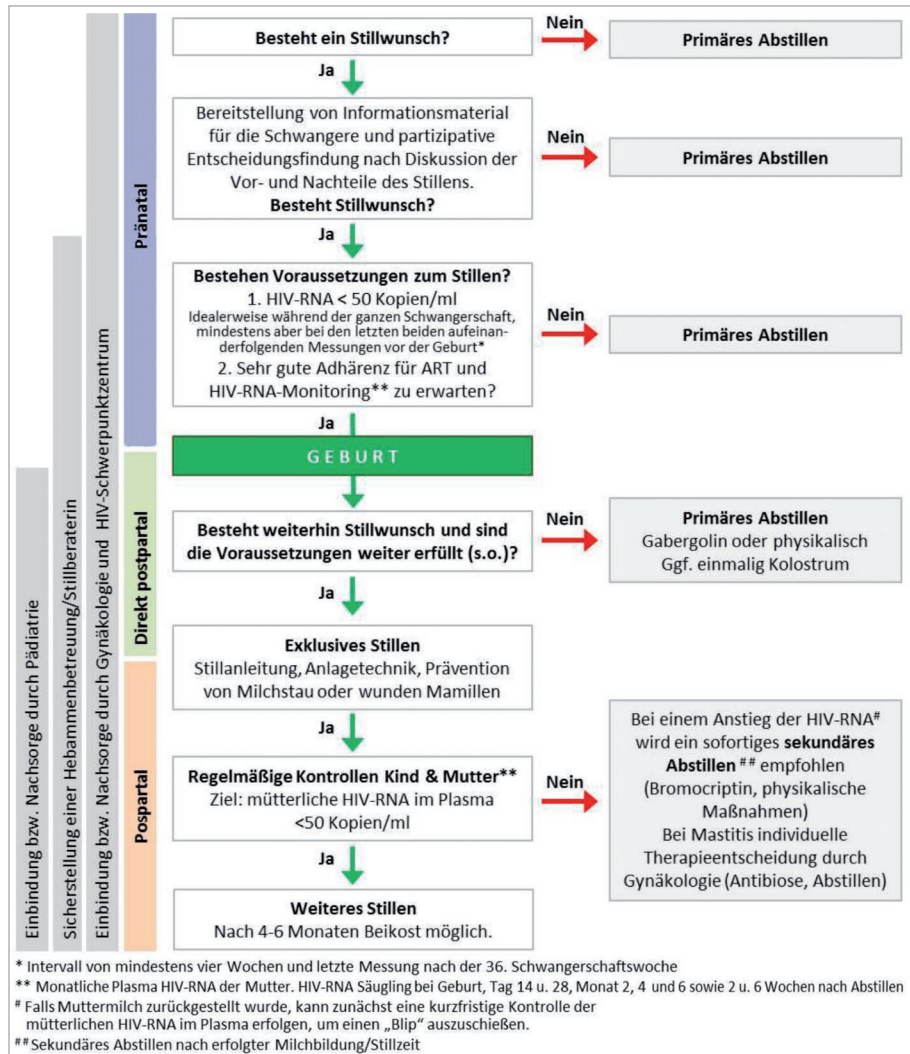
STILLEN

Es besteht starker Konsens, dass bei supprimierter mütterlicher Viruslast (< 50 Kopien/ml) soll die Entscheidung über das Stillen unter Abwägung von Nutzen und Risiken in einem partizipativen Prozess getroffen werden. Stillen trägt zur Gesundheit von Mutter und Kind bei und wird in Deutschland von der Nationalen Stillkommission für mindestens 6 Monate empfohlen.

Für Mütter mit HIV in besonderen Situationen (geflüchtete Frauen, Leben in Gemeinschaftsunterkünften, Migration) kann Stillen eine besondere Bedeutung haben oder Herausforderung darstellen. Es gilt deshalb im klinischen Alltag, eine gemeinsame Entscheidung zu finden, die die Vor- und Nachteile des Stillens im Einzelfall gegeneinander abwägt.

Drei Voraussetzungen sind für sicheres Stillen essentiell:

1. Über mehrere Monate dokumentiert effektive ART mit negativer HIV-RNA (< 50 Kopien/ml) der Mutter. Im Idealfall während der ganzen Schwangerschaft, mindestens aber bei den letzten beiden aufeinanderfolgenden Messungen vor der Geburt (Intervall von mindestens vier Wochen und letzte Messung nach der 36. Schwangerschaftswoche).
2. Zuverlässige ART-Einnahme (verdeutlicht u.a. durch sehr gute Adhärenz in der Vergangenheit).



Tab 2 **Empfehlungen für das praktische Vorgehen bei Stillwunsch der Mutter mit HIV**

3. Bereitschaft zur Teilnahme am zusätzlichen HIV-RNA Monitoring in der Stillzeit (Mutter monatlich, Säugling siehe Tab. 2).

Die DAIG hat spezielle schriftliche Materialien mit Hintergrundinformation zum Stillen mit HIV entwickelt, die den Schwangeren zur Verfügung gestellt werden sollen und über die Homepage der DAIG (<https://daignet.de/site-content>) abrufbar sind. Bei einer Viruslast > 50 HIV-RNA Kopien soll ein Stillverzicht empfohlen werden.

DEUTSCHES SCHWANGERSCHAFTSREGISTER

Auf nationaler Ebene sollten Ärzt*innen sich am Schwangerschaftsregister

der Deutschen AIDS-Gesellschaft (Kontakt: schwangerschaftsregister@daignet.de) beteiligen. HIV-exponierte und -positive Kinder sollten an die Kohorte der PAAD (Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland e.V.) gemeldet werden (Kontakt über www.kinder-aids.de).

Weitere Informationen zur HIV-Infektion und Schwangerschaft kann man bei verschiedenen Telefon-Hotlines und Ansprechstationen einholen. Telefonnummern und Adressen findet man auf Seite 24 der Leitlinie abrufbar im Internet

<https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/hiv-leitlinien>

Dr. Ramona Pauli, München