



Deutsch-Österreichische
Leitlinien zur
**HIV-Therapie in der
Schwangerschaft und bei HIV-
exponierten Neugeborenen**



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand September 2011)

S2k Leitlinie

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1. Schwangerschaftsvorsorge
2. Therapieindikation und -regime in der Schwangerschaft
 - 2.1 Therapieindikation
 - 2.2 Resistenztestung
 - 2.3 Initiales Therapieregime
 - 2.4. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis Koinfektion
 - 2.4.1 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis B Koinfektion
 - 2.4.2 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis C Koinfektion
3. Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe bei normalem Risiko
 - 3.1. Keine mütterliche Behandlungsindikation
 - 3.1.1. Viruslast bei der Schwangeren <100.000 Kopien/ml
 - 3.1.2. Viruslast bei der Schwangeren \geq 100.000 Kopien/ml
 - 3.2. Mütterliche Behandlungsindikation
 - 3.3. Intrapartale Medikation
 - 3.4. Postespositionsprophylaxe des Neugeborenen
4. Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxen bei der Schwangeren und beim Neugeborenen
 - 4.1 Situationen mit erhöhtem Risiko:
 - 4.1.1. Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitige Wehen, Frühgeburt \geq 33+0 SSW
 - 4.1.2. Viruslast der Schwangeren kurz vor der Geburt \geq 1000 – 10.000 Kopien/ml
 - 4.2.1 Situationen mit sehr hohem Risiko:
 - 4.2.1. Präpartal:
 - 4.2.1.1. Frühgeburtslichkeit <33+0.SSW/ Früher vorzeitiger Blasensprung (PROM),
 - 4.2.1.2. Viruslastanstieg der Schwangeren zeitnah zur Geburt auf Werte > 10 000HIV-Kopien/ml,
 - 4.2.2. Peripartal:
Schnittverletzung des Kindes/ Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus Magen
5. Vorgehen bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe
 - 5.1. Bei nachgewiesener HIV-Infektion
 - 5.2. Bei unklarer HIV-Infektionslage
6. Entbindungsmodus
7. Versorgung des Neugeborenen im Kreißsaal

8. Stillen
9. Nachsorge der Kinder
10. Dokumentationsmöglichkeiten HIV-exponierter Schwangerschaften und Hotline



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 Schwangeren, die mit HIV-1 infiziert sind, 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.

Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen für die erforderlichen Maßnahmen bei Aufnahme - und während der Geburt bei einer HIV-positiven Schwangeren, die in **jedem** Kreißaal (auch für HIV-unerfahrenes medizinisches Personal) verfügbar sein sollten.

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 in Kliniken, die HIV-infizierte Patienten betreuen, zwingend.

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 in oder in enger Kooperation mit darauf spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Ohne jegliche Maßnahmen zur Vermeidung der Mutter-Kind-Transmission von HIV1 werden bis zu 40% der Kinder HIV1-positiver Mütter mit HIV1 infiziert. Seit 1995 konnte in Deutschland bei HIV1-positiven Schwangeren mit bekannter HIV1-Infektion die Mutter-Kind-Transmissionsrate bei HIV1-exponierten Kindern auf 1-2% reduziert werden (140). Diese niedrige Übertragungsrate wurde erreicht durch die Kombination einer antiretroviralen Behandlung bzw. Prophylaxe der Schwangeren, einer elektiven Sektio vor Beginn der Wehen, der antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und Stillverzicht.

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 (siehe auch die 2007 aktualisierte Mutterschaftsrichtlinie und das neu verfügbare Merkblatt für alle Schwangeren), 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 maternofetalen 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 [6,7,8,9,10,11,12,13]. Nach derzeitigem Kenntnisstand überwiegen jedoch – bei leitliniengerechtem Einsatz der antiretroviralen Therapie – die Vorteile die Risiken bei weitem.

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 1-2% reduzierbar ist [16,26,27,28,137].

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 nur im Einverständnis mit der Schwangeren getroffen werden kann. 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 und diese im Konsensusverfahren entsprechend einer S2k-Leitlinie verabschiedet. Berücksichtigt wurden die am häufigsten zu erwartenden Situationen, Ausnahmen bedürfen individueller Entscheidungen. Ein Leitlinienreport über das Vorgehen wurde erstellt, in dem auch die Offenlegung von Interessenskonflikten dargelegt wird.

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 den möglichen Geburtsmodus, 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.

Die immunologischen und virologischen Parameter (Lymphozytensubpopulationen, HIV-Viruslast) sollten zumindest alle zwei Monate kontrolliert werden (je nach individueller Situation auch häufiger). In den letzten Wochen vor dem errechneten Termin sollten die Viruslastbestimmungen engmaschiger erfolgen sowie auf jeden Fall eine Messung zwischen der 33.-36.SSW stattfinden, um einerseits ggf. die Therapie zu optimieren, den angestrebten Geburtsmodus endgültig festzulegen und bei erhöhter maternaler Viruslast noch mit einer erweiterten antiretroviralen Prophylaxe des Kindes reagieren zu können (siehe Kap. 4.2 und Kap. 6) [72].

Therapiebegleitend ist ein **monatliches** Monitoring des Blutbildes empfehlenswert. Blutbildveränderungen sind insbesondere wegen möglicher medikamenten-assoziierten 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 und Eisensubstitution möglich ist oder ob ein Umsetzen der Therapie nach Ausschluss anderer Ursachen 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]. 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.



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.

Insbesondere Methadon-substituierte Frauen oder Frauen mit Abusus anderer Drogen müssen ausführlich und verständlich über wechselseitige Interaktionen zwischen Drogen und antiretroviraler Therapie/Prophylaxe informiert werden, da bei unkontrolliertem Einsatz ein Entzug eintreten kann, der durch Beeinträchtigung der Adhärenz ein Versagen der antiretroviralen Therapie nach sich ziehen kann.

Zu bedenken ist, dass in mehreren Studien eine erhöhte Frühgeburtlichkeit bei Schwangeren unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie dokumentiert wurde [101]. Auf der anderen Seite gibt es zwei große amerikanische Auswertungen [5,36], die keine erhöhte Frühgeburtlichkeit unter HAART feststellen konnten. Ein besonderes Augenmerk ist angesichts dieser widersprüchlichen Studienergebnisse auf Frauen mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie oder anderen möglichen Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit 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. Ein entscheidender Stellenwert kommt hier 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 Uricult-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 Untersuchung auf HPV High-risk-Typen-DNA und eine kolposkopische Untersuchung durchgeführt werden. Ist der HPV-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. 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 11+0 und 13+6 das frühe Organscreening mit der Messung der Nackentransparenz zur individuellen Abwägung des Aneuploidierisikos sowie in der Schwangerschaftswoche 19+6 – 22+6 ein sonographischer Fehlbildungsausschluss (mindestens DEGUM-Stufe II) empfohlen.

Eine invasive pränatale Diagnostik sollte wegen der Kontaminationsgefahr des Fruchtwassers nur bei strenger Indikationsstellung und nach Möglichkeit unter Berücksichtigung der Viruslast und nur unter



einer antiretroviralen Therapie/ Prophylaxe durchgeführt werden [110,111]. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV bei einer Amniozentese wesentlich reduzieren [151].

Bei unbekanntem HIV-Status der Mutter und Indikation zur invasiven pränatalen Diagnostik sollte immer ein HIV-Test angeboten werden.

Eine ausführliche kontrazeptive Beratung im Rahmen der Routineuntersuchung beim Gynäkologen 6-8 Wochen postpartal sollte auf jeden Fall erfolgen.



Tab.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	1. zumindest alle zwei Monate 2. in jedem Fall eine Messung in der 33.- 36. SSW	Verlaufskontrolle der HIV-Infektion; ART - Beginn oder - Wechsel bei Therapieversagen Kontrolle der Wirksamkeit der (HA)ART zur Vermeidung einer hohen HI-Viruslast zum Geburtstermin, Planung Geburtsmodus
HIV-Resistenztest	1. Möglichst früh vor Prophylaxe-/Therapiebeginn 2. Bei virologischem Therapieversagen während einer ART 3. 4-6 Wochen nach Absetzen einer reinen Transmissionsprophylaxe	1. Ausschluss einer primären 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, 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
Laktatspiegel + Leberwerte + γ GT + LDH + Amylase + Lipase	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 Laktatspiegelbestimmungen
pH-Bestimmung im Vaginalsekret Nativpräparat	bei jeder Vorsorgeuntersuchung	Erkennung und rechtzeitige Behandlung von Koinfektionen, die das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen können und/oder eine Frühgeburtlichkeit verursachen
Mikrobiologische Kultur Vagina STD-Diagnostik: Chlamydien, Gonorrhoe, Trichomonaden, Syphilis Hepatitisserologie (B und C)	bei Erstvorstellung und klin. Verdacht	
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, HPV-Testung	Zu Beginn der Schwangerschaft Kolposkopie und zytologische Untersuchung sowie HPV-Testung; bei Auffälligkeiten kolposkopische Kontrollen und ggf. histologische Klärung (Biopsie)	Erhöhtes Dysplasierisiko bei HIV-Infektion [37]
Frühes Organscreening Messung der Nackentransparenz	SSW 11+0 – SSW 13+6	Abschätzung des Aneuploidierisikos
Sonographie, mindestens DEGUM-Stufe II	SSW 19+6 – SSW 22+6	Fehlbildungsausschluss



2. Therapieindikation und -regime in der Schwangerschaft

2.1 Therapieindikation

Für HIV-positive Schwangere gelten die gleichen Behandlungsindikationen wie für nichtschwangere Erwachsene [30]. Klinisch stellt jede symptomatische HIV-Infektion eine Behandlungsindikation dar. Bei asymptomatischem Verlauf der Infektion liegt spätestens bei einer CD4-Zellzahl kleiner 350/ μ l eine Therapieindikation vor. Bei entsprechenden Kofaktoren wie beispielsweise einer chronischen Hepatitis ist auch bei höheren CD4-Werten ein Therapiebeginn sinnvoll.

Es sollte beachtet werden, dass durch eine Schwangerschaft auch bei Gesunden 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). Entsprechend ist bei einer HIV-positiven Schwangeren mit CD4-Werten knapp unter 350/ μ l die Indikationsstellung zu einer dauerhaften, lebenslangen HAART kritisch zu sehen, da sich auch ohne diese Therapie die CD4-Zellen nach Ende der durch die Schwangerschaft bedingten Immunsuppression wieder oberhalb der Grenze zur Therapieindikation normalisieren können.

2.2 Resistenztestung

Um das Risiko für ein Therapieversagen aufgrund möglicher Primärresistenzen zu minimieren, sollte bei jeder therapienaiven HIV-positiven Schwangeren vor Beginn der antiretroviralen Prophylaxe/Therapie eine HIV-Genotypisierung durchgeführt werden [38,39,40,41,43,44].

Das gleiche gilt vor jedem Therapiewechsel bei virologischem Versagen der HIV-Therapie in der Schwangerschaft.

2.3. Initiales Therapieregime

Ziele eines optimalen initialen Therapieregimes in der Schwangerschaft sind neben der maximalen Hemmung der Virusreplikation bei der Mutter eine wirksame Prophylaxe der HIV-Transmission bei möglichst guter Verträglichkeit für die Schwangere und den Feten, sowie die Vermeidung einer Beeinträchtigung zukünftiger Behandlungsoptionen bei der Mutter .

Bei mütterlicher Therapieindikation wird zur Initialtherapie ein Standardregime, zwei NRTIs plus ein PI/r oder zwei NRTIs plus ein NNRTI, empfohlen. Die empfohlenen Substanzen werden in Tab. 2 dargestellt.

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 (sog. „off label use“). Trotzdem ist es nicht erforderlich, dass Zidovudin Bestandteil des antiretroviralen Regimes in der Schwangerschaft ist, da der Grad der Viruslastsenkung und die Komplexität des antiretroviralen Regimes das entscheidende Kriterium für die Risikoreduktion des vertikalen Transmissionsrisikos ist [5, 176].



Der NNRTI Efavirenz sollte möglichst nicht eingesetzt werden, da sowohl aus Tierversuchen als auch aus einzelnen retrospektiven Fallberichten Daten über zerebrale Fehlbildungen nach Efavirenz-Exposition in der Frühschwangerschaft vorliegen [29,45,138]. Allerdings konnte im Antiretroviral Pregnancy Registry als größtem weltweiten Schwangerschaftsregister für antiretrovirale Substanzen eine zumindest zweifache Erhöhung der Fehlbildungen nach Ersttrimesterexposition (17/604=2,8%) von Efavirenz nicht nachgewiesen werden [153].

Beim NNRTI Nevirapin ist zu beachten, dass er bei CD4-Werten größer 250/ μ l nicht eingesetzt werden sollte, da dann ein erhöhtes Risiko für eine Hepatotoxizität vorliegt [141,142,143].

Der Einsatz der Nukleosidanaloga Stavudin und Didanosin sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da unter der Kombination dieser Wirkstoffe im Rahmen einer mitochondrialen Toxizität Laktatazidosen bei Schwangeren beobachtet wurden [46]. Bei Didanosin besteht zudem laut Antiretroviral Pregnancy Registry der V.a. eine höhere Fehlbildungsrate sowohl bei Einsatz im 1.- (4,7%) als auch im 2.+3 Trimester (4,3%) [153].

Für neuere Substanzen z.B. Enfuvirtide, Etravirin, Maraviroc, Raltegravir gibt es bisher nur wenige bis gar keine Erfahrungen in der Schwangerschaft [57, 80,127, 145].

Die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen kann durch die Schwangerschaft verändert werden [48,49,50]. Medikamentenspiegelmessungen sollten deshalb insbesondere bei Nebenwirkungen in der Schwangerschaft oder bei nicht suffizienter Viruslastsenkung vorgenommen werden.



Tab.2: Empfohlene antiretrovirale Substanzen in der Schwangerschaft

Substanzklasse	Empfohlene Substanzen/ Kombinationen	Kommentare
Nukleosid/ Nukleotidanaloga	Zidovudin + Lamivudin	meiste Erfahrungen; für Zidovudin nachgewiesene Metabolisierung in der Plazenta, die für den transmissions-verhindernden Effekt mit verantwortlich sein könnte [51,52]. Einzelne letale Mitochondriopathien bei nicht infizierten Kindern nach Zidovudin-(+Lamivudin)-Therapie der Mutter und Prophylaxe der Kinder wurden berichtet [7,8]. Langzeittoxizität (insbes. Kanzerogenität durch nachgewiesenen Nukleosidanaloga-Einbau in DNA) kann bisher nicht abschließend beurteilt werden (112). Bei allen anderen NRTI-Kombinationen weniger klinische Erfahrung; daher erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Nebenwirkungen.
	Abacavir + Lamivudin	Einsatz von Abacavir nur nach Bestimmung von HLAB5701 zum Ausschluss einer Hypersensitivitätsreaktion [136]. Inwieweit ein HLAB5701-positives Kind einer HLAB5701-negativen Mutter auf eine intrauterine Abacavirexposition reagiert, ist bisher unklar. Bislang wurde beim Menschen keine erhöhte Fehlbildungsrate festgestellt [57], es existieren jedoch Einzelfallberichte [67].
	Tenofovir + Emtricitabin	Bei Tenofovir-Dosierungen, die einem Vielfachen der beim Menschen eingesetzten Dosis entsprechen, wurden in Tierversuchen verminderte Knochendichte und Nierenschädigungen beobachtet [135].
NNRTI	Nevirapin	Cave: Leberwerterhöhung, allergische Reaktionen häufiger, da Pharmakokinetik in der Schwangerschaft verändert [49]. Erhöhte Lebertoxizität insbesondere bei CD4-Zellwerten >250/μl. Bei längerer Gabe Enzyminduktion des Cytochrom P450-Systems und dadurch beschleunigte Metabolisierung von Nevirapin nicht nur bei der Schwangeren, sondern auch beim Neugeborenen; Einmaldosis vor Geburt und beim Neugeborenen reicht deshalb zur Übertragungsprophylaxe nicht mehr aus, wenn Nevirapin bereits über längere Zeit im Laufe der Schwangerschaft eingenommen wurde [53].



<p>Proteaseinhibitoren</p>	<p>Lopinavir/r*</p> <p>Atazanavir/r*</p> <p>Saquinavir/r*</p>	<p>Aufgrund der geringgradigen Plazentagängigkeit der meisten Proteaseinhibitoren sind im fetalen Kompartiment keine therapeutischen Wirkspiegel zu erwarten. Bei einer reinen vertikalen Transmissionsprophylaxe ist mit einer niedrigeren Rate von Resistenzentwicklung bei PI-basierten Regimen zu rechnen [114,152].</p> <p>meiste Erfahrungen, keine erhöhte Fehlbildungsrate beim Menschen [57,126].</p> <p>Atazanavir: Möglicher Einfluss auf Hyperbilirubinämie des Neugeborenen [148]; Pharmakokinetik kann im 3. Trimester verändert sein, insbesondere in Kombination mit Tenofovir [149].</p> <p>Wenig publizierte Erfahrungen zum Einsatz bei Schwangeren [54, 57,113]. Saquinavir: Cave! Arrhythmogenes Risiko durch QT- und PR-Intervallverlängerung in Verbindung mit Saquinavir [144]</p>
----------------------------	---	--

*geboostet mit Ritonavir

2.4. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis Koinfektion

2.4.1 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis B Koinfektion

In Anlehnung an die Empfehlungen zur HIV-Therapie nichtschwangerer Erwachsener wird auch für HIV-positive Schwangere mit Hepatitis B Koinfektion ein antiretrovirales Regime unter Einschluss der Hepatitis B wirksamen Substanzen Tenofovir plus 3TC bzw. Tenofovir plus FTC empfohlen. Der Einsatz von Tenofovir, der in der Schwangerschaft aufgrund der derzeit noch unzureichenden Datenlage nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte, kann hier wegen des überwiegenden Nutzens hinsichtlich der Hepatitis B Infektion empfohlen werden.

Der Einsatz von Interferonen und pegylierten Interferonen wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen. HIV/HBV-koinfizierte Schwangere bedürfen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie engmaschigen Monitorings. Spätestens zwei Wochen nach Therapiebeginn sollte die erste Laborkontrolle erfolgen. Im weiteren Verlauf sind mindestens monatliche Untersuchungen durchzuführen.

Wird die antiretrovirale Kombinationstherapie nach der Geburt des Kindes wieder abgesetzt (z.B. bei ausschließlicher Transmissionsprophylaxe), besteht für die Mutter das Risiko eines Hepatitis B Flares. Daher ist auch postpartum ein engmaschiges Monitoring der Patientin erforderlich. Besteht hinsichtlich der Hepatitis B eine mütterliche Behandlungsindikation kann nach der Entbindung eine Umstellung auf Hepatitis B wirksame Substanzen ohne HIV Wirkung erfolgen.

HBV-exponierte Neugeborene erhalten innerhalb der ersten 12 Lebensstunden eine Hepatitis B aktiv- und passiv- Simultanimpfung.

Die Betreuung koinfizierter Schwangerer sollte in einem interdisziplinären Setting von Experten stattfinden.



2.4.2 Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis C Koinfektion

Da eine mütterliche HCV-Koinfektion das Risiko einer vertikalen HIV-Transmission erhöhen kann, wird für koinfizierte Schwangere eine effektive antiretrovirale Kombinationstherapie empfohlen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass auch die Transmissionsraten der Hepatitis C sich durch den Einsatz einer erfolgreichen HIV-Therapie in der Schwangerschaft reduzieren lassen. HIV/HCV-infizierte Schwangere benötigen nach Beginn und im Verlauf einer antiretroviralen Therapie engmaschiges Monitoring. Spätestens zwei Wochen nach Therapiebeginn und mindestens vierwöchentlich im Verlauf sind Laborkontrollen anzustreben.

Interferone und pegylierte Interferone sollten wegen ihrer antiproliferativen Wirkung in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Ribavirin ist beim Menschen teratogen (FDA Kategorie X). Ribavirin ist beim Menschen teratogen (FDA, Kategorie X). Ein Melderegister sammelt die Schwangerschaften unter bzw. nach Ribavirinexposition [146].

Da die Datenlage bisher keinen eindeutigen Vorteil für die elektive Sectio caesarea bei HCV/HIV koinfizierten Schwangeren zeigen konnte, sollte in Bezug auf den Entbindungsmodus auf Grundlage der HIV-Infektion entschieden werden [147, 173, 174].

Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe bei normalem Risiko

3.1. Keine mütterliche Behandlungsindikation

(siehe Diagramm Szenario 1)

3.1.1. Viruslast bei der Schwangeren <100.000 Kopien/ml:

Hat die HIV-positive Schwangere selbst keine Therapieindikation, wird ab der SSW 28+0 [5,137,150,154] als Transmissionsprophylaxe eine vorübergehende antiretrovirale Kombinationstherapie bis kurz nach der Entbindung entsprechend 3.1.1.b) unter Berücksichtigung der empfohlenen antiretroviralen Substanzen (Tab. 2) angesetzt. Der Beginn der Transmissionsprophylaxe wurde nach vorne verlegt auf die 28+0 SSW, da inzwischen mehrere Untersuchungen zeigen, dass der zu späte Beginn der Transmissionsprophylaxe ein Risikofaktor für die vertikale Transmission darstellt [137,150]. Bei Schwangeren mit einer sehr niedrigen Viruslast und einem niedrigen Risiko für eine Frühgeburtlichkeit kann auch ein späterer Beginn bis zur 32+0 SSW in Erwägung gezogen werden.

Durch eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann die Viruslast, vor allem bei niedrigen Ausgangswerten, mit hoher Wahrscheinlichkeit unter die Nachweisgrenze gebracht werden [5,71,130,131,132]. Nachteil der Kombinationstherapie ist die hohe Medikamentenbelastung für die Schwangere und das Ungeborene, die zu einer schlechteren Verträglichkeit und in höherem Ausmaß zu toxischen Nebenwirkungen führen kann. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch die vermehrte Rate an Frühgeburtlichkeit unter einer HAART, die wiederum das HIV-Transmissionsrisiko für das Kind erhöht [101,115, 116].

Die Kombinationstherapie sollte nach Möglichkeit wegen der Problematik der Resistenzentwicklung beim Absetzen (durch die lange Halbwertszeit) und der erhöhten Toxizität von Nevirapin bei CD4-Zellwerten über 250/µl kein Nevirapin, sondern einen (nach Möglichkeit geboosteten) Protease-Inhibitor enthalten



[141,142,143,152]. Es können sich jedoch auch Resistenzen gegen Bestandteile einer Kombinationstherapie entwickeln [41,61,62,63,64,65,66,68,69,70,113].

3.1.2. Viruslast bei der Schwangeren ≥ 100.000 Kopien/ml:

Hat die Schwangere trotz hoher Viruslast keine eigene Behandlungsindikation, wird bereits ab der SSW 24+0 als Transmissionsprophylaxe eine vorübergehende antiretrovirale Kombinationstherapie (siehe 3.1.1) unter Berücksichtigung der empfohlenen antiretroviralen Substanzen (Tab. 2) angesetzt, um bis zum Zeitpunkt der Geburt sicher eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreichen zu können.

3.2. Mütterliche Behandlungsindikation

Besteht bei der HIV-positiven Schwangeren eine eigene Therapieindikation, wird sie entsprechend der Therapieleitlinien für Erwachsene behandelt (siehe Diagramm Szenario 1 und Szenario 2). Falls klinisch vertretbar, wird eine antiretrovirale Therapie ab der SSW 13+0 nach Abschluss der Organogenese angesetzt (siehe auch 2.3).

Hat eine Frau beim Eintritt der Schwangerschaft bereits eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, wird diese weitergeführt (siehe Diagramm Szenario 2) [158]. Es ist allerdings in jedem Fall zu prüfen, ob in Hinblick auf das exponierte Kind eine Therapiemodifikation sinnvoll und möglich ist (siehe auch Tabelle 2). Es gibt bisher keine Hinweise aus dem Antiretroviral Pregnancy Registry für eine erhöhte Fehlbildungsrate der hier empfohlenen Substanzen [153].

Eine Unterbrechung einer bestehenden antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, da bisher alle randomisierten Studien von Therapieunterbrechung versus kontinuierliche Therapie, insbesondere die SMART-Studie [139] (Therapiepause bei $CD4 > 350/\mu l$ und Therapiewiederbeginn bei $CD4 < 250/\mu l$ versus kontinuierliche Therapie) ein schlechteres Ergebnis in der Gruppe mit Therapieunterbrechung bezüglich kardialer Ereignisse, opportunistischer Infektionen, AIDS, Tod etc. zeigten. Falls eine Unterbrechung der Therapie z.B. aufgrund einer Hyperemesis gravidarum sinnvoll erscheint, soll vorgegangen werden wie in den aktuellen Therapieleitlinien für Erwachsene beschrieben.

3.3. Intrapartale Medikation

Auch am Tag der Geburt soll die Schwangere ihre antiretrovirale Medikation wie üblich einnehmen.

Eine prä- und intraoperative intravenöse Zidovudin-Gabe mit Beginn 3h vor einer geplanten Sectio oder bei Wehenbeginn bei einer vaginalen Geburt (2mg/kg/h als Ladedosis für 1h, danach 1mg/kg/h bis zur Entwicklung des Kindes lt. Originalprotokoll ACTG 076) [77], soll nur zum Einsatz kommen, wenn die mütterliche Viruslast > 50 Kopien/ml ist.



3.4. Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen

Postnatal erfolgt eine Zidovudin-Gabe für das Kind 2-4 Wochen oral (pro Einzeldosis: 2mg/kg/ alle 6 Stunden). Alternativ kann diese (z.B. bei kindlicher Problematik) auch 10 Tage i.v. (1,5 mg/kg alle 6 Stunden) gegeben werden [78].

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]. 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 [78,179]. 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]. 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-Transmissionprophylaxe auf 2 bis 4 Wochen (2 mg/kg oral alle 6 Stunden) für ausreichend.

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. Es gibt keine Studien zur besten Prophylaxe des Neugeborenen bei nachgewiesener Zidovudinresistenz der Schwangeren. Einerseits wird wahrscheinlich aus Gründen der viral fitness eher der Wildtyp und nicht das resistente HI-Virus übertragen [160,161]; andererseits wurden auch schon Übertragungen von Zidovudin- und auch multiresistenten Viren auf das Ungeborene berichtet [162,163,164]. Daher kann wie bei den unten (4.) erwähnten Risikosituationen auch eine Zweifachprophylaxe bestehend aus Zidovudin + Lamivudin für 6 Wochen oder eine Dreifachprophylaxe mit Zidovudin + Lamivudin für 6 Wochen und eine Kurzprophylaxe mit maximal 2 Gaben Nevirapin erwogen werden. Hier muss erwähnt werden, dass es für Neugeborene bisher keine Dosierungsempfehlungen für Proteaseinhibitoren gibt und für Lopinavir/r bei Reif- und Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität [180] existiert.

Diagramm Szenario 1: Standardtransmissionsrisiko - Schwangerschaft ohne ART

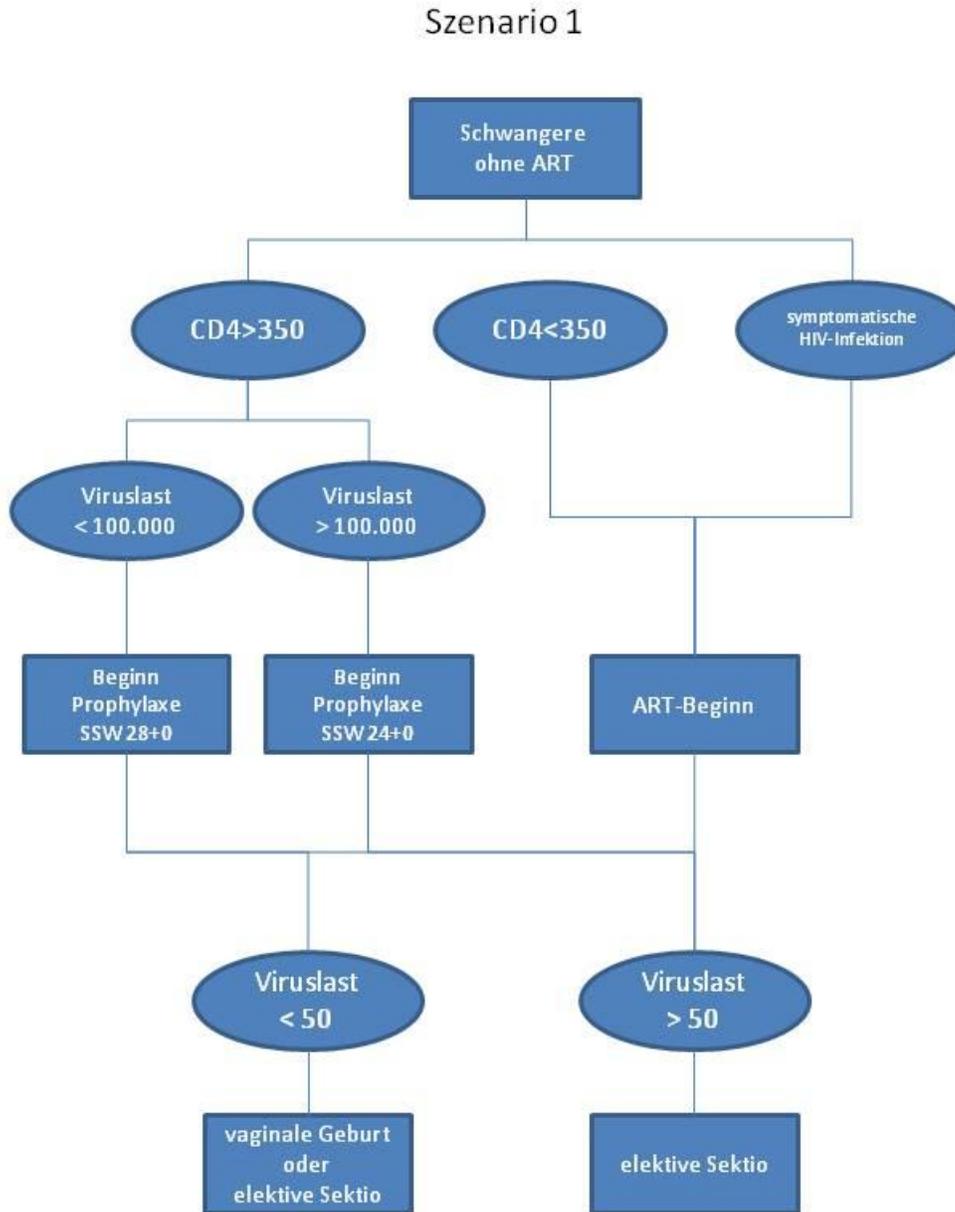
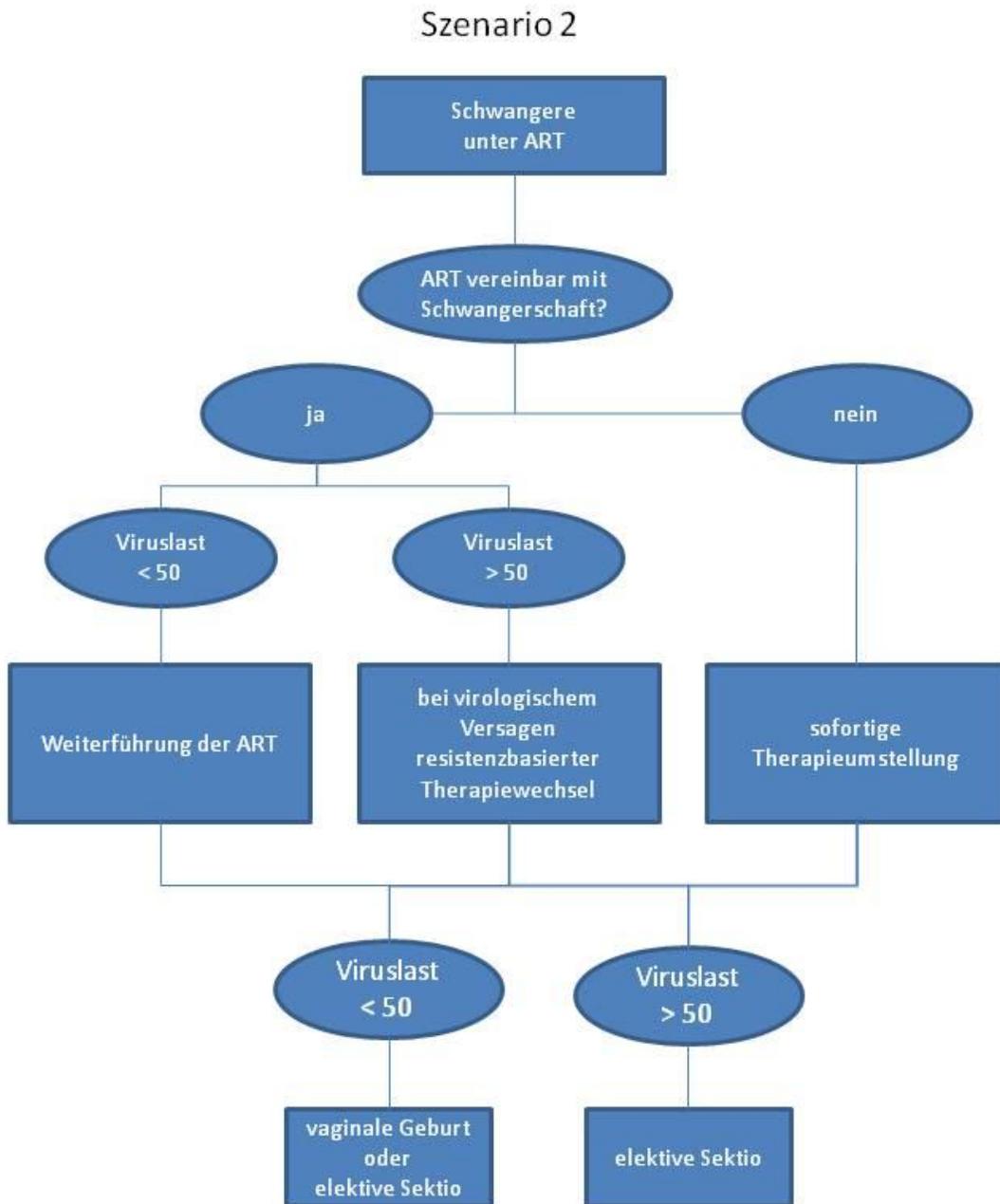




Diagramm Szenario 2: Standardtransmissionsrisiko – Schwangerschaft unter laufender ART





4. Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxe

Bei geburtsmedizinischen oder virologischen HIV-Transmissions-Risiken ist die HIV-Transmissionsprophylaxe ggf. risikoadaptiert zu steigern (siehe Tab. 3.1. und 3.2.). Zu bedenken ist hierbei, dass für kein zusätzliches Medikament (ausser für Zidovudin) der Postexpositionsprophylaxe der HIV-exponierten Reif- oder Frühgeborenen Studien vorliegen, die dessen Effektivität beweisen. Potentielle Risiken (z.B. Hämatoxizitäten) müssen hier im individuellen Fall gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden.

Bei einer Viruslast <50 Kopien/ml unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und einem reifgeborenen Kind, werden Geburtssituation wie z.B. ein protrahierter Geburtsverlauf, $>$ als 4 Stunden zurückliegender Blasensprung, Amnioninfektionsyndrom, vaginal operative Entbindungen in der Regel nicht mit einem erhöhtem Risiko eingestuft, da auch hier davon auszugehen ist, dass die maximale Viruslastreduktion das entscheidende Kriterium für die Mutter-Kind-Transmission von HIV ist [5, 176, 178].

4.1 Situationen mit erhöhtem Risiko

4.1.1. Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitige Wehen, Frühgeburt $\geq 33+0$ SSW

Eine Mehrlingsschwangerschaft ist per se nicht als Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko der HIV1-Transmission anzusehen. Wegen des erhöhten Risikos der Frühgeburt jedoch sollte bei Mehrlingsschwangerschaften mit der prophylaktischen Gabe einer antiretroviralen Kombinationstherapie bereits ab SSW 24+0 begonnen werden.

Wenn vorzeitige Wehen bei einer Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft einsetzen, die Schwangere nicht aus eigener Indikation mit einer Kombinationstherapie behandelt wird, und eine Entbindung noch verhindert werden kann, sollte sobald als möglich mit einer antiretroviralen Kombinationsprophylaxe begonnen werden.

Der Entbindungsmodus kann bei einer Viruslast <50 Kopien/ml unter einer bestehenden antiretroviralen Kombinationstherapie nach geburtshilflichen Kriterien entschieden werden.

Als kindliche Prophylaxe ist bei einer Frühgeburt $\geq 33+0$ SSW und einer mütterlichen Viruslast >50 Kopien/ml der postnatale Teil des Prophylaxe-Schemas entsprechend der ACTG 076-Studie mit Zidovudin über 6 Wochen oral durchgeführt werden [14,63].

4.1.2. Viruslast der Schwangeren kurz vor der Geburt $\geq 1000 - 10.000$ Kopien/ml

Falls z.B. auf Grund einer zu frühen Entbindung etc. die Viruslast der Mutter kurz vor Geburt zwischen 1 000-10 000 Kopien/ml ist, 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.



4.2. Situationen mit sehr hohem Risiko:

4.2.1. Präpartal:

4.2.1.1. Frühgeburtlichkeit <33+0.SSW/früher vorzeitiger Blasensprung (PROM)

Bei diesen geburtsmedizinischen Ausnahmesituationen ist das Transmissionsrisiko korrelierend zur Höhe der Viruslast erhöht [3, 5,15,16,72, 79,132]. Falls nicht bereits eine antiretrovirale Kombinationstherapie/-prophylaxe gegeben wird, sollte der präpartale Teil der Prophylaxe bei einer notwendigen Entbindung durch eine (zusätzliche) Gabe von Nevirapin* (1x 200mg) an die Schwangere präpartal (soweit zeitlich noch möglich) gesteigert werden (83).

Der Entbindungsmodus kann bei einer Viruslast <50 Kopien/ml unter einer bestehenden antiretroviralen Kombinationstherapie nach geburtshilflichen Kriterien entschieden werden. Bei einer höheren maternalen Viruslast ist der Kaiserschnitt die Entbindung der Wahl. Hierbei sollte bedacht werden, dass bei Zeiträumen >4 Stunden nach dem Blasensprung kein Vorteil der Kaiserschnittentbindung bezüglich der Transmissionswahrscheinlichkeit zu erwarten ist [85]. Die Entscheidung muss dann ebenfalls an geburtsmedizinischen Aspekten orientiert werden.

Postnatal ist bei Viruslasten der Mutter >50 Kopien/ml eine Dreifachpostexpositionsprophylaxe beim Neugeborenen empfohlen: Sie setzt sich zum einen zusammen aus der Gabe von Nevirapin (eine Dosis von 2mg/kg nach 72h, falls die Mutter präpartal eine Dosis erhalten hat oder zwei Dosen Nevirapin jeweils 2mg/kg, die erste sofort und die zweite innerhalb von 72h, falls die Mutter kein Nevirapin präpartal erhalten hat oder zwischen Nevirapin-Gabe an die Mutter und Entbindung weniger als 2 Stunden lagen [56,81,83]). 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. Zusätzlich werden Zidovudin + Lamivudin für 6 Wochen gegeben [82,83,84]. Damit wird auch der Resistenzentwicklung gegen Nevirapin vorgebeugt.

Bei Viruslasten der Schwangeren <50 Kopien/ml ist das Risiko einer vertikalen Transmission abhängig von der Dauer dieser Viruslastsuppression [159]:

- a) Besteht diese Viruslastsuppression länger als 12 Wochen vor Geburt, kann davon ausgegangen werden, dass auch in den Genitalsekreten kaum noch HI-Virus zu detektieren ist [175, 176]. Wegen des dann geringen Risikos kann die kindliche Prophylaxe nur mit Zidovudin über 6 Wochen erfolgen.
- b) Bei einer kürzeren Viruslastsuppression mit weniger als 12 Wochen vor Geburt ist wegen des erhöhten Transmissionsrisikos eine kindliche Prophylaxe mit 3 Medikamenten (s.o.) empfohlen.

* Unter einer Nevirapin-Monoprophylaxe bei der Gebärenden besteht ein erhebliches Risiko einer Resistenzentwicklung (> 20%). Trotzdem bleibt die Nevirapin-Gabe wegen des schnellen Wirkungseintritts eine derzeit unverzichtbare Option zur HIV-Transmissionsprophylaxe in unvorhergesehenen Notfällen. Um das Risiko der Resistenzentwicklung bei der Mutter zu verringern, sollte durch begleitende Gabe weiterer antiretroviraler Medikamente ein „Resistenzschutz“ für Nevirapin aufgebaut werden.



Einen besonders schwierigen Ausnahmefall stellt der sehr frühe vorzeitige Blasensprung (PROM) 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 evtl. 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 (je nach mütterlicher Viruslast) abgewogen werden. Bei einer Prolongierung der Schwangerschaft sollte in jedem Fall eine gut plazentagängige antiretrovirale Kombinationstherapie umgehend angesetzt bzw. eine bestehende Therapie fortgeführt werden.

4.2.1.2. Viruslastanstieg der Schwangeren zeitnah zur Geburt auf Werte >10 000 HIV-Kopien/ml

Der präpartale Teil der Prophylaxe kann bei einer notwendigen Entbindung durch eine (zusätzliche) Gabe von Nevirapin (1x 200mg) (siehe Fußnote 4.2.1.1.) an die Schwangere präpartal (soweit zeitlich noch möglich) gesteigert werden (83).

Als Entbindungsmodus ist der primäre Kaiserschnitt und als kindliche Prophylaxe die Gabe von 3 Medikamenten (entsprechend 4.2.1.1.) empfohlen.

4.2.2. Peripartal: Schnittverletzung des Kindes/Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Magen oder Lunge

Bei einer Schnittverletzung des Kindes, oder wenn blutiges Fruchtwasser aus dem Magen oder Lunge abgesaugt wird, 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 NRTIs und NVP als Kurzprophylaxe (siehe Kap. 4.2.1.) in Anlehnung an Postexpositionsprophylaxe-Empfehlungen für Erwachsene [86], wenn die maternale Viruslast >50 Kopien/ml ist. Bei einer Viruslast der Mutter <50 Kopien/ml unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann eine Postexpositionsprophylaxe nur mit Zidovudin über 4-6 Wochen gegeben werden [159].



Tabelle 3.1: PEP des Neugeborenen je nach Risiko im Verlauf der Schwangerschaft

Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft	Komplikationslose (Mehrlings) Schwangerschaft + VL kurz vor der Geburt <1000 Kopien/ml	Frühgeburt ≥33+0 SSW + VL<50 Kopien/ml	Frühgeburt ≥33+0 SSW + VL>50 Kopien/ml	Frühgeburt <33+0 SSW + VL<50 Kopien/ml ≥12 Wochen	VL kurz vor der Geburt 1000 - 10.000 Kopien/ml	Frühgeburt <33+0 SSW + VL>50 Kopien/ml oder VL<50 Kopien/ml <12 Wochen	Viruslast kurz vor der Geburt >10.000 Kopien/ml
HIV-Transmissionsrisiko	normal	erhöht			sehr hoch		
PEP des Neugeborenen	2-4 Wochen Zidovudin 4 x 2mg/kg/KG p.o.	6 Wochen a) Dosierung beim Reifgeborenen: Zidovudin 4 x 2mg/kg/KG p.o. b) Dosierung bei FG: Zidovudin 2 x 2mg/kg/KG p.o. oder Zidovudin 2 x 1,5mg/kg/KG i.v. FG > SSW 30+0 ab 3. Lebenswoche: 3 x 2mg/kg/KG p.o. FG <= SSW 30+0 ab 4. Lebenswoche: 3 x 2mg/kg/KG p.o.			6 Wochen Zidovudin 4 x 2mg/kg/KG (Dosis bei FG beachten!) + Lamivudin 2 x 2mg/kg/KG* Bei erfolgter einmaliger Nevirapin-Gabe weitere NVP-Dosis beim Neugeborenen (2mg/kg/KG) im Alter von 48-72h falls präpartal kein Nevirapin: postpartal zwei Nevirapin-Dosen: 1. Dosis möglichst bald nach der Geburt 2. Dosis am dritten Lebenstag (keine Nevirapin-Gabe, falls dies Bestandteil der mütterlichen Therapie in der Schwangerschaft war)		

* cave: Zur Zeit existieren nur wenige klinische Erfahrungen bei Einsatz und Dosierung von Lamivudin bei (extremen) Frühgeborenen.



Tabelle 3.2: PEP des Neugeborenen je nach Risiko bei Geburtskomplikationen

Geburtskompli- kationen	<ul style="list-style-type: none"> • Schnittverletzung des Kindes • Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt des Kindes 	
HIV-Transmissions- risiko	bei maternaler VL<50 Kopien/ml erhöht	bei maternaler VL>50 Kopien/ml sehr hoch
PEP des Neugeborenen	<p>4-6 Wochen</p> <p>Zidovudin 4 x 2mg/kg/KG p.o.</p>	<p>6 Wochen</p> <p>Zidovudin 4 x 2mg/kg/KG + Lamivudin 2 x 2mg/kg/KG + postpartal zwei Nevirapin-Dosen: 1. Dosis möglichst bald nach der Geburt 2. Dosis am dritten Lebenstag (keine Nevirapingabe, falls dies Bestandteil der mütterlichen Therapie in der Schwanger-schaft war)</p>

5. Vorgehen bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe

5.1 Bei nachgewiesener HIV-Infektion

Wenn trotz bekannter HIV-Infektion 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.

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]. Zum Vorgehen bei mütterlicher Nevirapin-Kurzprophylaxe siehe Fußnote unter 4.2)



Eine innerhalb 48 (ggf. bis 72h) Stunden nach Geburt begonnene Postexpositionsprophylaxe 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 [64].

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, sollte ein HIV-Schnelltest angeboten und die Durchführung von Prophylaxemaßnahmen vom Ergebnis des Schnelltestes abhängig gemacht werden. Bei der Aufklärung der Schwangeren muß darauf hingewiesen werden, dass trotz hoher Genauigkeit der Testverfahren (Sensitivität und Spezifität von HIV-Schnelltesten erreichen Werte von über 99,5%) angesichts der niedrigen Prävalenz noch unerkannter HIV-Infektionen bei Schwangeren (im Jahr 2009 geschätzt maximal 25-35 Fälle bei 50.000 - 60.000 nicht getesteten Schwangeren) die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives HIV-Schnelltestergebnis tatsächlich eine HIV-Infektion anzeigt, kleiner als 50% sein kann. Jedes positive Schnelltestergebnis bedarf daher einer Bestätigung durch einen Bestätigungstest. Falls ein positives Testergebnis nicht bestätigt werden kann, müssen alle eingeleiteten HIV-Prophylaxemaßnahmen abgebrochen werden.

6. Entbindungsmodus

Aus Studien der Vor-HAART-Ära ist eine deutliche Reduktion der vertikalen Transmissionsrate durch eine primäre Kaiserschnittentbindung bekannt. Die Transmissionsrate konnte allein durch die primäre Kaiserschnittentbindung auf 8,4% gegenüber einem Transmissionsrisiko bei der vaginalen Entbindung von 16,8% gesenkt werden [76].

Die Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus war deshalb bis vor kurzem üblicherweise Bestandteil des HIV-Transmissions-Prophylaxe-Regimes.

Der protektive Effekt der primären Kaiserschnittentbindung ist nach neueren Untersuchungen bei Frauen, die in der Schwangerschaft eine HAART erhalten und deren Viruslast gegen Ende der Schwangerschaft in einem sehr niedrigen Bereich (idealerweise unter der Nachweisgrenze) liegt, allenfalls minimal [132,137,178].

Die Sectio caesarea hat – unabhängig von einer HIV-Infektion – ein höheres Komplikationsrisiko als eine vaginale Geburt [165]. Es gibt Untersuchungen, die sogar eine erhöhte Komplikationsrate bei einer Kaiserschnittentbindung HIV-infizierter Frauen zeigten (z.B. häufiger Fieber, Hämatome und



Wundheilungsstörungen [117,118,139]). Andere Studien konnten dies hingegen nicht nachweisen [97,98,99,100].

Eine vaginale Entbindung ist deshalb unter folgenden Voraussetzungen eine empfehlenswerte Option:

- Schwangere nimmt eine antiretrovirale Kombinationstherapie ein
- Die Viruslast ist am Ende der Schwangerschaft, insbesondere zeitnah zum Entbindungstermin <50 Kopien/ml
- Die Beurteilung geburtshilflicher Risiken durch einen erfahrenen Geburtshelfer ist erfolgt
- Eine Klärung logistischer Probleme (z.B. Entfernung zu geeigneter Geburtsklinik) ist erfolgt

HIV-infizierte Schwangere, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, sollten weiterhin eine möglichst blutarme primäre Sectio frühestens ab der 37+0 Schwangerschaftswoche durch ein erfahrenes Team erhalten. Dabei ist aufgrund der niedrigeren mütterlichen Komplikationsrate (Pneumonien/Fieber) und der früh möglichen Mutter-Kind-Bindung bevorzugt ein regionales Anästhesieverfahren (v.a. Spinalanästhesie) zu empfehlen [97].

Praktische Empfehlungen für eine vaginal intendierte Geburt:

- Fruchtblase möglichst lange erhalten
- Verzicht auf eine Kopfschwartenelektrode
- Strenge Indikationsstellung bei vaginal operativen Entbindungen und zu Mikrobiuntersuchungen
- Großzügige Indikation zur sekundären Sectio bei patholog. fetalem Herzfrequenzmuster, prolongiertem Geburtsverlauf oder V.a. Amnioninfektionssyndrom
- Geburts-Einleitungen sollen nach geburtshilflichen Kriterien entschieden werden.

Eine zusätzliche antiretrovirale Therapie bei Einnahme einer HAART und einer Viruslast<50 Kopien/ml am Tag der Geburt ist unabhängig vom Geburtsmodus nicht erforderlich.

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 einem eventuellen 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.

8. Stillen

Gestillte Kinder HIV-1-positiver Mütter sind etwa doppelt so häufig HIV-1-infiziert wie ungestillte Kinder HIV-1-positiver Mütter [102,103,104,105]. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie stillender Mütter und/oder prophylaktische antiretrovirale Behandlung der gestillten Kinder ist in der Lage die postnatale HIV-Transmission drastisch zu vermindern [166,167,168,169]. Die WHO empfiehlt deshalb für die Säuglinge HIV-1-positiver Mütter die exklusive Brustmilchernährung für 6 Monate in Ländern, in denen eine exklusive Ernährung von Säuglingen mit adaptierter Säuglingsnahrung nicht (sozial) akzeptabel, durchführbar, bezahlbar, sicher (mit sauberem Trinkwasser und hygienisch zubereitbar) oder dauerhaft verfügbar ist [170]. Für die westlichen Industrienationen ist dies nicht zutreffend. Entsprechend muss den Risiken einer verlängerten Exposition des Kindes gegenüber antiretroviralen Medikamenten, die in die Muttermilch übergehen können [171,172], sowie dem weiterhin bestehenden Risiko einer vertikalen Transmission von HIV Rechnung getragen werden und HIV-positiven Mütter von Neugeborenen weiterhin ein Stillverzicht empfohlen werden.

9. Nachsorge der Kinder

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 verwerten. 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 oder das Verschwinden der mütterlichen HIV-1-Antikörper bis zum Ende des 2.Lebensjahres 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 nach einem Monat (nach 28 Tagen: Sensitivität 96%, Spezifität 99%)[129], die zweite wegen der dann erst nahezu 100prozentigen Sensitivität und Spezifität der HIV-1-PCR [107] nach dem 3. Lebensmonat erfolgen.

Mit der HIV-1-PCR im ersten Lebensmonat werden demnach schon fast alle HIV-infizierten Kinder diagnostiziert. Es kann dann sofort die empfohlene *Pneumocystis jirovecii* Prophylaxe (Beginn im Falle einer HIV-Übertragung nach Möglichkeit 4-6 Wochen nach der Geburt) - und eine antiretrovirale (Früh-)Therapie in den ersten Lebensmonaten durchgeführt werden.

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.

10. Dokumentationsmöglichkeiten HIV-exponierter Schwangerschaften und Hotline

Da zum Einsatz antiretroviraler Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen bei Schwangeren und Neugeborenen bislang nur unzureichende Daten vorliegen, ist es dringend erforderlich die Behandlungsergebnisse national und international zu sammeln. Auf nationaler Ebene können Ärzte sich am *Schwangerschaftsregister der Deutschen AIDS-Gesellschaft* (Kontakt: schwangerschaftsregister@daignet.de) beteiligen, das die deutschen Daten auch an das internationale *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* (www.APRRegistry.com) weiterleitet und an der prospektiven Dokumentation des Schwangerenmoduls im Kompetenznetz HIVAIDS (Kontakt: info@kompetenznetz-hiv.de).

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

Bei gynäkologischen Fragestellungen: 0178- 282 0282

Bei Fragestellungen zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft: 069 63017680

Bei neonatologischen/pädiatrischen Fragestellungen: 0178- 4121313



Folgende Personen waren an der Erstellung oder Aktualisierung der Leitlinien beteiligt (alphabetische Reihenfolge):

Beichert M, Gynäkologische Praxis und Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim
Buchholz B, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim
Gingelmaier A, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München
Grubert T, Gynäkologische Praxis, Ravensburg
Haberl A, HIV-Center, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt
Marcus U, Robert-Koch-Institut, Berlin

Die Leitlinien wurden verabschiedet von:

der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG)
der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
dem Kompetenznetz HIV/AIDS
dem 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)
dem Nationalen Referenzzentrum für Retroviren (NRZ)
der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)



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: 172-175
- (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: 1621-1629
- (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* 2002; 29:484-494
- (6) Poirier MC, Divi RL, Al-Harhi L 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: 1769-1785
- (8) Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089
- (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. *JAIDS* 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: 247-250
- (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-3397-3398
- (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: 971-974



- (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: 1617-1623
- (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: 567-575
- (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: 313-319
- (19) The European Collaborative Study: Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10: 1675-1681
- (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 et al.: Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *JID* 2003; 187: 375-384
- (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; 175:1206-1210
- (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: 279-285
- (25) Mwanjumba F, Gaillard P, Inion I et al.: Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *JAIDS* 2002; 29: 262-269
- (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: 205-210
- (27) Schäfer APA: Die HIV-Infektion in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Gynäkologe* 1996; 29:129-137
- (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) Salzberger B, Marcus U, Vielhaber B et al.: German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy of HIV-infection (status May 2004). Eur J Med Res. 2004; 9(11): 491-504 URL: <http://www.daignet.de> unter Leitlinien
- (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 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 P, Spicher VM, Laubereau B 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 241-247
- (35) Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH et al.: Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. Lancet 2002, 360: 1152-1154
- (36) Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM 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: 108-113
- (38) Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M et al.: Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. Antivir Ther 2004; 9(6): 829-848
- (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; 14:263-271
- (40) Duwe S, Brunn M, Altmann D et al.: Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. JAIDS 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: 557-564
- (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: 2083-2093



- (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) Eshleman SH, Hoover DR, Chen S et al.: Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1): 30-36
- (45) Sustiva Capsules Product Monograph 1998
- (46) BMS Warning Letter, 5. January 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: 1221-1227
- (48) Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S et al.: Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-1199
- (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: 368-374
- (50) Wang Y, Livingston E, Patil S, 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: 1536-1541
- (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: 383-389
- (52) Agbaria R, Manor E, Barak J et al.: 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 et al.: Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet* 2000; 355: 2134-2135
- (54) Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA et al.: Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16: 889-893
- (55) Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D et al.: Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 835-838
- (56) Mirochnick 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(2): 153-156
- (57) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2007; Issued Dec 2007 available from [url:www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)



- (58) Larsen WJ: Human Embryology. New York: Churchill Livingstone, 1993
- (59) Wilson JD, Frazer FC (Hrsg.): 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; 331:1173-1180
- (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: 1409-1414
- (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: 7702-7705
- (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: 625-630
- (67) Sabbatini F, Prati F, Borghi V. et al. : Congenital pyelectasis in children born from mothers on Tenofovir containing therapy during pregnancy : report of two cases. Infection 2007; 35: 474-476
- (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: 170-181
- (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; 59:364-368
- (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: 1510-1516
- (71) Garcia PM, Kalish LA, Pitt J 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, Lambert JS, Stieh ER 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) The European Collaborative Study: 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: 977-987
- (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. *JAIDS* 1994; 7: 718-726
- (80) Wensing MJ, Boucher CAB, van Kasteren M et al.: Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS* 2006; 20: 1465-1467
- (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: 1659-1665
- (82) Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR et al.: Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(2): 202-209
- (83) Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S et al. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators: Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*. 2004; 351(3): 217-228
- (84) Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK et al.: ANRS 1201/1202 DITRAME PLUS Study Group: Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS* 2005; 19(3): 309-318.
- (85) Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V: Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 82(1): 17-23.
- (86) Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe nach HIV-Exposition (September 2004) URL: <http://www.rki.de>



- (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: 725-735
- (89) Flys T, Nissley DV, Claasen CW et al.: Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192(1): 24-29
- (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 et al.: CM: Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Inf Dis* 2001; 183: 539-545
- (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(2): 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 et al.: 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, Stieh 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: 2913-2920



- (102) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D 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; 179 Suppl 3: S405-407
- (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; URL <http://www.hivatis.org>
- (109) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM et al.: Pediatric AIDS Clinical Trials Group 331 Investigators: Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. J Pediatr 2003; 142(1): 47-52
- (110) Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A et al: HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108(2): 137-141
- (111) Davies G, Wilson RD, Desilets V et al.: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25(2): 145-148, 149-152
- (112) Poirier MC, Olivero OA, Walker DM et al.: Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of anti-retroviral nucleoside analog drugs. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 199(2): 151-161
- (113) Mirochnick M, Capparelli E et al.: Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. Clin Pharmacokinet 2004; 43(15): 1071-1087
- (114) Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM et al.: Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. AIDS 2005; 19(1): 63-67
- (115) Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002; 30(2): 216-29.
- (116) Thorne C, Patel D, Newell ML: Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. AIDS 2004; 18(17): 2337-2339



- (117) Fiore S, Newell ML, Thorne C: European HIV in Obstetrics Group: Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004; 18(6): 933-938
- (118) Marcollet A, Goffinet F, Firtion G et al: Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 784-789
- (119) Kovacs A, Wasserman SS, Burns D et al.: DATRI Study Group; WIHS Study Group: Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358(9293): 1593-1601
- (120) Fiore JR, Suligoï B, Saracino A et al.: Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003; 17(15): 2169-2176
- (121) Brennan-Benson p, Pakianathan M, Rice P et al.: Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross placenta. *AIDS* 2006; 20: 297-299
- (122) Chaix ML, Dabis F, Ekouevi D et al.: Addition of 3 Days of ZDV+3TC Postpartum to a Short Course of ZDV+3TC and Single-dose NVP Provides Low Rate of NVP Resistance Mutations and High Efficacy in Preventing Peri-partum HIV-1 Transmission: ANRS DITRAME Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. 12th CROI, Boston 2005, Abstr. 72LB
- (123) Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F et al.: Atazanavir plus low.dose ritonavir in pregnancy : pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007 ; 21 : 2409-2415
- (124) Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG: Maternal viral load and the risk of perinatal transmission of HIV-1. *N Engl J Med.* 1999; 341(22): 1698-1700
- (125) Chappuy H, Treluyer JM, Rey E et al.: Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of protease inhibitors in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(2): 558-562
- (126) Feiterna-Sperling C, Piening T, Casteleyn S: Use of lopinavir (LPV/r) during pregnancy *Eur J Med Res* 10 Supplement II, S. 89 P161.
- (127) Meyohas MC, Lacombe K, Carbonne B et al.: Enfuvirtide prescription at the end of pregnancy to a multi-treated HIV-infected woman with virological breakthrough. *AIDS* 2004; 18(14): 1966-1968
- (128) Morris A, Juethner S, Theroux E: Atazanavir use in pregnancy. Third International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Therapy, Rio, poster presentation TuPe5.2p01, 2005.
- (129) Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A et al.: The sensitivity of HIV1-DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9(9): F7-11



- (130) Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchockcharoenkit A et al.: Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002 35(11): 1405-1413
- (131) European collaborative study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS*. 2001 15(6): 761-770
- (132) 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
- (133) Ananworanich J, Siangphoe U, Hill A et al.: Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study. *JAIDS* 2005; 39(5): 523-529
- (134) Pellegrin I, Thiebaut R, Blanco P et al.: Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and > 400 CD4(+) cells/microl? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol* 2005; 77(2): 164-172
- (135) Tarantal AF, Marthas ML, Shaw JP et al.: Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*): safety and efficacy studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 20: 323-333.
- (136) Hughes S, Hughes A, Brothers C et al. on behalf of the CNA106030 Study Team. PREDICT-1 (CNA106030): the first powered, prospective trial of pharmacogenetic screening to reduce drug adverse events. *Pharm Stat*. 2007 May 29; [Epub ahead of print]
- (137) Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother to child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ARNS French Perinatal Cohort: *AIDS* 2008; 22: 289-299
- (138) Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care*. 2005; 17(2):17.
- (139) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 355(22):2283-96
- (140) Ginkelmaier A., Hollwitz B., Casteleyn S. et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005, 65: 1058-1063
- (141) FDA Public Health Advisory for Nevirapine Jan 2005



- (142) De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E et al.: Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008 Apr;9(4):221-6
- (143) Kesselring A, Wit F, Sabin C et al.: Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1689-99
- (144) Rote Hand Brief von Roche vom 08. Juli 2010. Arrhythmogenes Risiko durch QT- und PR-Intervallverlängerung in Verbindung mit Inivirase (Saquinavir)
- (145) Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH et al.: Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther.* 2010; 15(4): 677-80
- (146) Roberts SS, Miller RK, Jones JK et al.: The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Jul; 88(7): 551-9
- (147) Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, et al.: Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb; 283(2):255-60.
- (148) Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, et al.: Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]
- (149) Mirochnik M, Best BM, Stek AM et al.: Atazanavir Pharmacokinetics With or Without Tenofovir during Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Sydr.* 2011 Jan 28 [Epub ahead of print]
- (150) Izzo I, Forleo MA, Casari S et al.: Maternal characteristics during pregnancy and risk factors for positive HIV RNA at delivery: A single-cohort observational study (Brescia, Northern Italy). *BMC Public Health.* 2011 Feb 21;11:124
- (151) Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Feb;200(2):160.e1-9. Epub 2008 Nov 4.
- (152) Gengelmaier A, Eberle J, Kost BP, et al. Protease inhibitor-based antiretroviral prophylaxis during pregnancy and the development of drug resistance. *Clin Infect Dis* 2010;50:890-894.
- (153) Antiretroviral Pregnancy Steering Committee Registry. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2010. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2010.
- (154) European Collaborative Study. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Inf Dis* 2007; 44:1647-1656.



- (158) Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1310–1317.
- (159) Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010; 50(4):585-96.
- (160) Colgrove RC, Pitt J, Chung PH et al. Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. *AIDS*. 1998; 12(17):2281-8.
- (161) Bauer GR, Colgrove RC, Larussa PS et al. Antiretroviral resistance in viral isolates from HIV-1-transmitting mothers and their infants. *AIDS*. 2006; 20(13):1707-12.
- (162) De Jose MI, Ramos JT, Alvarez S, et al. Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med*. 2001;161(22):2738-2739
- (163) Desai N, Mathur M. Selective transmission of multidrug resistant HIV to a newborn related to poor maternal adherence. *Sex Transm Infect*. 2003;79(5):419-421.
- (164) Cohan D, Feakins C, Wara D, et al. Perinatal transmission of multidrug-resistant HIV-1 despite viral suppression on an enfuvirtide-based treatment regimen. *AIDS*. 2005;19(9):989-990.
- (165) Danforth DN. Cesarean section. *JAMA*. 1985 Feb 8;253(6):811-8.
- (166) Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2282-94.
- (167) Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Mar;11(3):171-80.
- (168) Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, et al. Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*. 2007 Jul;21 Suppl 4:S65-71.
- (169) Slater M, Stringer EM, Stringer JS. Breastfeeding in HIV-positive women: What can be recommended? *Paediatr Drugs*. 2010;12(1):1-9
- (170) WHO. Guidelines on HIV and infant feeding 2010.
http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241599535/en/index.html
- (171) Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E et al. Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of women in botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2005; 192(5), 720-727.



- (172) Mirochnick M, Thomas T, Capparelli E, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1170-6.
- (173) European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Inf Dis* 2005; 192:1812-1879.
- (174) McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD005546.
- (175) Graham SM, Holte SE, Peshu NM, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS* 2007;21(4):501-507.
- (176) Nagot N, Ouedraogo A, Weiss HA, et al. Longitudinal effect following initiation of highly active antiretroviral therapy on plasma and cervico-vaginal HIV-1 RNA among women in Burkina Faso. *Sex Transm Infect.* 2008;84(3):167-170.
- (177) Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M. Use of Zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Apr 14.
- (178) Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS.* 2008;22(8):973-981.
- (179) Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Buhner C, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):43-51.
- (180) McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(12):1127.