

Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) für die medizinische Versorgung von HIV-infizierten Frauen und ihren Kindern

1. HINTERGRUND UND ZIEL

Das praktisch vollständige Verschwinden der HIV-Mutter-Kind-Übertragung (mother-to-child transmission, MTCT) durch die Umsetzung von Präventionsstrategien gehört zu den grössten Erfolgen im Kampf gegen die HIV-Epidemie [1]. Zu den wichtigsten empfohlenen Massnahmen für die Prävention der HIV-MTCT gehören (i) die antiretrovirale Kombinationstherapie (combined antiretroviral treatment, cART) der schwangeren Frau mit dem Ziel einer vollständig unterdrückten HIV-Plasma-Viruslast (plasma viral load, pVL), (ii) die geplante Entbindung durch Sectio caesarea (elective caesarean section, ECS), (iii) die neonatale Postexpositionsprophylaxe (neonatal post exposure prophylaxis, nPEP) mit Zidovudin (AZT) oder Nevirapin (NVP) und in den Industrieländern (iv) die Empfehlung an Mütter, auf das Stillen zu verzichten.

Heute wird mit der verbesserten cART eine vollständige Suppression der HIV-Replikation bei den meisten infizierten Personen erreicht. Am überzeugendsten wurde dies durch die Unterdrückung der molekularen Evolution von HIV in einem behandelten Wirt gezeigt [2]. In der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (Swiss HIV Cohort Study, SHCS) wird bei 96 % der geeignet behandelten Personen eine vollständige Suppression der HIV-Plasma-Viruslast (pVL) erreicht [3]. Besonders erwähnenswert ist, dass schwangere HIV-infizierte Frauen ähnliche Ergebnisse aufweisen [4]. Bestätigt wurde dies im Zeitraum 2012–2016 mit insgesamt 229 im Rahmen der SHCS registrierten Schwangerschaften, bei denen 95,9 % der Frauen vor der Entbindung eine vollständig unterdrückte HIV-pVL aufwiesen (Daten liegen vor).

Jede Intervention ist mit Risiken verbunden. Daher muss die Notwendigkeit einer ECS, einer nPEP und eines Verzichts auf das Stillen im Hinblick auf eine Suppression des HIV-pVL während Schwangerschaft, Wehen und Stillzeit sorgfältig geprüft werden. Übergeordnetes Ziel ist die Vermeidung von Schäden für Mutter und Kind bei gleichzeitigem Erhalt einer optimalen Lebensqualität.

Das vorliegende Dokument ist ein Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte in der Schweiz und soll dazu beitragen, dass HIV-infizierte Frauen und ihre Kinder gemäss Best Practice medizinisch betreut werden, wobei der Schwerpunkt auf der Prävention der HIV-MTCT und der Vermeidung von Schädigungen liegt. Wir präsentieren an dieser Stelle eine kurze Zusammenfassung empfohlener Grundsätze. Weitere Informationen, insbesondere zu antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft und peripartal, finden sich im Supplement.

2. METHODEN

2.1 Vorgehen

Die Eidgenössische Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) [5] hat eine Ad-hoc-Arbeitsgruppe mit zehn Expertinnen und Experten von MoCHiV (Mutter-und-Kind-HIV-Kohortenstudie) ernannt und mit der Überprüfung der letzten Empfehlungen von 2009 beauftragt. Zur Gruppe gehören zwei Fachpersonen aus dem Bereich Geburtshilfe, fünf aus der Pädiatrie und drei aus dem Bereich HIV-Therapie erwachsener Patienten. Zu den Arbeitsetappen der Ad-hoc-Gruppe gehörte (i) die *Prüfung von vier bestehenden internationalen Richtlinien* [6–9], gefolgt von (ii) der *Zusammenstellung einer Liste mit prioritär zu behandelnden Themen* und (iii) der

Sichtung wichtiger Artikel, die in PubMed veröffentlicht sind.

Für die Suche nach wesentlichen Artikeln verwendeten wir die nachfolgenden Suchbegriffe und filterten die Ergebnisse nach Publikationsdatum (*Publication date since 2009/01/01*) und nach Artikeln in wichtigen klinischen Fachzeitschriften (*core clinical journals*): (i) «mother to child transmission» HIV und (ii) «HIV vertical transmission», zusätzlich gefiltert nach dem Alter des Kinds (Geburt–23 Monate). Ausserdem suchten wir nach zusätzlicher Literatur über die PICO-Suchfunktion von PubMed [<https://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlmd/pico/piconew.php>] mit den Eingaben *Population*: «pregnancy HIV», *Intervention*: «prevention», ohne Angaben bei *Comparison* und *Outcome*.

Vier prioritäre Themen wurden festgelegt: (i) Behandlung während der Schwangerschaft, (ii) Entbindungsmodus, (iii) nPEP und (iv) Stillen. Jeweils zwei oder drei Mitglieder der Arbeitsgruppe konzentrierten sich auf eines der vier prioritären Themen und prüften die gefundene relevante Literatur mit dem Ziel, der gesamten Ad-hoc-Arbeitsgruppe den erarbeiteten Konsens zu präsentieren. Anschliessend wurde zu jedem prioritären Thema von der gesamten Ad-hoc-Arbeitsgruppe im Rahmen eines persönlichen Meetings und von drei Telefonkonferenzen eine Konsensentscheidung getroffen. Ausserdem wurden E-Mail-Dialoge und Diskussionen in der EKSG-Arbeitsgruppe 1 «Clinical and Therapy HIV & STI» sowie mit internationalen Expertinnen und Experten geführt. Schliesslich wurden die neuen Konsensempfehlungen von der gesamten EKSG verabschiedet.

2.2 Clinical Equipoise und Patientenautonomie

Der Entscheid über die Durchführung klinischer Massnahmen beruht auf der Abwägung von Risiken und Nutzen. Wenn eindeutige Daten veröffentlicht wurden, ist eine klare Bestimmung von Risiken und Nutzen möglich. Wenn die Interpretation der Daten schwieriger ist und insbesondere wenn sowohl das potenzielle Risiko als auch der Nutzen eines Eingriffs sehr klein sind, ist die Nutzen-Risiko-Abwägung herausfordernd oder sogar unmöglich. Eine solche klinische Situation wird normalerweise als *Clinical Equipoise* [10] bezeichnet. Wir stellen fest, dass diese Situation insbesondere beim Stillen vorliegt.

Eine wichtige Verbesserung in der modernen medizinischen Praxis ist die Berücksichtigung der Patientenautonomie bei medizinischen Entscheiden. Das Konzept der Patientenautonomie beruht auf ethischen Grundsätzen und wird erst seit einiger Zeit breiter anerkannt (beschrieben durch Hurst [11]). Entsprechend wurde für die Entscheidung zur Durchführung einer Sectio caesarea bei schwangeren Frauen mit HIV kürzlich vorgeschlagen, nicht nur das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis, sondern auch die Autonomie der Frauen zu berücksichtigen [12].

3. NEUE EMPFEHLUNGEN KURZ ZUSAMMENGEFASST

3.1 Optimales Szenario für die Prävention von HIV-MTCT

Für die meisten HIV-infizierten schwangeren Frauen in der Schweiz ist die Situation ein Szenario mit einem geringen Risiko für eine HIV-MTCT. Vorausgesetzt, die HIV-Infektion wurde diagnostiziert¹. Die Empfehlungen für die hier diskutierten Massnahmen unterscheiden zwischen einem «optimalen Szenario» und einem «suboptimalen Szenario». Diese sind wie folgt definiert:

Optimales Szenario:

- Die regelmässige Überwachung der Behandlung während der Schwangerschaft (z. B. Kontrolle alle 2–3 Monate) durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung im Bereich HIV ist sichergestellt.
- Eine HIV-pVL < 50 Kopien/ml liegt idealerweise während der ganzen Schwangerschaft vor, mindestens aber bei den letzten beiden aufeinanderfolgenden Messungen vor der Geburt (Intervall von mindestens vier Wochen und letzte Messung nach der 36. Schwangerschaftswoche).

Suboptimales Szenario:

- Erhöhtes Risiko für eine HIV-MTCT, d. h., alle bekannten Präventionsmassnahmen, die das Risiko einer HIV-MTCT senken, sollen implementiert werden. Es wird dringend empfohlen, Spezialistinnen und Spezialisten (Geburtshilfe, Pädiatrie und Infektiologie) mit Erfahrung in der Betreuung von HIV und Geburt in die Entscheidungen über die umzusetzenden Präventionsmassnahmen einzubeziehen.

3.2 Spezifische Empfehlungen zur Prävention von HIV-MTCT

Siehe Tabelle 1.

4. NEUE EMPFEHLUNGEN IM DETAIL

Das Gesamtziel der medizinischen Versorgung ist, ein «*optimales Szenario*» (siehe 3.1) für alle HIV-infizierten schwangeren Frauen in der Schweiz sicherzustellen. Nachfolgend werden hier nur die Abweichungen von der medizinischen Standardversorgung nicht mit HIV infizierter schwangerer Frauen oder von Kindern ohne HIV-Exposition angeführt.

4.1 Antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft

cART wird allen HIV-infizierten Personen empfohlen, insbesondere schwangeren Frauen während und nach der Schwangerschaft. Das Ziel ist es, AIDS-assoziierte und nicht AIDS-assoziierte Ereignisse, die Gesamtmortalität und die HIV-Übertragung zu reduzieren [13, 14]. cART-Beginn und die Nachbetreuung sollten durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Fachwissen im Bereich HIV erfolgen [15], um die Standards der medizinischen Versorgung sicherzustellen, namentlich die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung. cART ist die wichtigste Massnahme zum Erreichen des «optimalen Szenarios» (siehe 3.1). Nach jeder pVL-Messung mit > 50 HIV-RNA-Kopien/ml sollte innerhalb von vier Wochen

Tabelle 1: Schweizerische Empfehlungen 2019 zur Prävention von HIV-MTCT. Änderungen gegenüber 2009 sind markiert (gelb), bedeutende Änderungen fett gedruckt.

Präventionsmassnahmen	Optimales Szenario	Suboptimales Szenario
1. cART während Schwangerschaft	wichtigste Präventionsmassnahme und für alle HIV-infizierten Personen dringend empfohlen ¹	
2. Geburtsmodus	vaginale Geburt, wenn aus Sicht der Geburtshilfe keine Kontraindikationen vorliegen ²	Sectio caesarea, wenn möglich vor Blasensprung (= ECS) ³
3. nPEP	keine	cART ⁴ beim Neugeborenen
4. Stillen	partizipative Entscheidungsfindung⁵	kontraindiziert

pVL = mütterliche HIV-Plasma-Viruslast, cART = antiretrovirale Kombinationstherapie, nPEP = neonatale Postexpositionsprophylaxe, ECS = elektive Sectio caesarea (Kaiserschnitt)

- 1 Standard-cART-Behandlung, vorzugsweise mit Substanzen, zu denen langjährige Erfahrungen bei schwangeren Frauen vorliegen
- 2 Eine Hepatitis-C-Coinfektion ist KEINE Kontraindikation mehr
- 3 Wenn mütterlicherseits pVL > 1000 Kopien/ml und keine neonatale cART verfügbar ist, soll AZT intravenös erwogen werden (siehe 5.3.4)
- 4 Tägliche dreifache cART, zur Dosierung siehe 4.3.2
- 5 Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 zur Unterstützung der partizipativen Entscheidungsfindung und zum Festlegen des Follow-ups

¹ In der Schweiz wird ein HIV-Test für alle schwangeren Frauen bei der ersten Schwangerschaftskontrolle und in jeder Schwangerschaft seit 2003 dringend empfohlen und als Standard betrachtet [BAG-Bulletin, 24.2.2003].

eine zweite Messung erfolgen, um eine wirksame Suppression des Virus sicherzustellen und ein Behandlungsversagen auszuschliessen. Es stehen zu wenige Daten zur Verfügung, um eine Empfehlung für ein ideales cART-Behandlungsregime während der Schwangerschaft abgeben zu können. *Tabelle 4* im Anhang gibt einen Überblick über die antiretroviralen Substanzen, die für eine Behandlung während der Schwangerschaft zugelassen sind und in vier internationalen Richtlinien aufgeführt werden [6, 7, 16, 17]. Die Schwierigkeiten einer cART während der Schwangerschaft wurden erst kürzlich neu beleuchtet [18]. Mit Ausnahme von Darunavir (bei dem eine Dosierung zweimal täglich erwogen werden kann) entsprechen die Dosierungen während der Schwangerschaft den Standarddosierungen für Erwachsene, und ein therapeutisches Drug-Monitoring ist nur auf individueller Basis erforderlich.

Bei bestimmten Substanzen wurde aufgrund der Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [19] der Verdacht auf einen möglichen Zusammenhang mit Fehlbildungen geäussert. Diese Möglichkeit sollte insbesondere bei einer cART im ersten Trimenon berücksichtigt werden. Im Anhang (siehe *Tabelle 4*) wird ein detaillierter Überblick über das Risiko von Fehlbildungen und Frühgeburten im Zusammenhang mit cART gegeben.

Die ungeplante Analyse einer laufenden Studie ergab kürzlich ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen nach einer Exposition gegenüber Dolutegravir (DTG) zum Zeitpunkt der Empfängnis und während des ersten Trimenons, was die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) [20] und andere Einrichtungen veranlasste, von einer Anwendung abzuraten, bis dieses Risiko geklärt ist. Interessanterweise deuten jüngste Ergebnisse derselben Studie nicht auf ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu einer cART auf der Basis von Efavirenz [21]. Bevor die abschliessende Beurteilung der EMA vorliegt, sollte DTG jedoch bei Frauen im gebärfähigen Alter nur verschrieben werden, wenn eine Schwangerschaft zuvor ausgeschlossen wurde und eine sichere Emp-

fängnisverhütung angewendet wird. Weil Neuralrohrdefekte während der ersten vier Schwangerschaftswochen entstehen ist eine Behandlung mit DTG während des zweiten und dritten Trimenons vermutlich sicher.

Wenn die HIV-Infektion erst im dritten Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte mit der cART begonnen werden, bevor die Ergebnisse der Resistenztests vorliegen. Dabei ist eine Kombination anzuwenden, die eine rasche Reduktion der HIV-Virämie sicherstellt und dabei die Möglichkeit vorbestehender, mit Resistenzen einhergehender Mutationen berücksichtigt. In dieser Situation sollten im Hinblick auf eine optimale Planung der Geburt pVL-Messungen in Intervallen von zwei Wochen geplant werden.

Die Anwendung von cART in verschiedenen klinischen Szenarien wird im Anhang betrachtet (siehe Kapitel 5.3).

4.2 Entbindungsmodus

4.2.1 Optimales Szenario

Seit den Empfehlungen von 2009 wird eine vaginale Geburt am Termin oder auch vor dem Termin empfohlen, wenn aus Sicht der Geburtshilfe keine Kontraindikationen bestehen. Bei Frauen, denen eine vaginale Geburt empfohlen wurde und bei denen die Wehen eingesetzt haben, sollten geburtshilfliche Massnahmen denselben Grundsätzen folgen wie bei Frauen ohne HIV-Infektion. Es gibt keine Hinweise, die auf zusätzliche Risiken bei irgendeiner Art operativ-vaginaler Entbindungen deuten [22]. Es sollte unabhängig von einer HIV-Infektion jede Methode angewendet werden, die die entbindende Fachperson für am besten geeignet hält. Eine peripartale AZT-Infusion wird bei Frauen mit unterdrückter pVL nicht mehr empfohlen.

4.2.2 Suboptimales Szenario

Es wird eine ECS vor Blasensprung während der 38. und 39. Schwangerschaftswoche empfohlen. Der frühere Zeitpunkt ergibt sich aus der Notwendigkeit, ein Einsetzen der Wehen mit einem Blasensprung zu vermeiden. Dies ist für Termingeborene bei einer HIV-pVL > 1000 Kopien/ml und für Frühgeborene

vermutlich bereits bei < 1000 Kopien/ml mit einem zusätzlichen Risiko für eine HIV-MTCT verbunden. Im Falle eines termingerechten spontanen Blasensprungs vor dem Einsetzen der Wehen sollte die Geburt beschleunigt werden. Bei vorzeitigem Blasensprung (< 37 Schwangerschaftswochen) sollte die interdisziplinäre Planung u. a. zur Gabe von Steroiden sowie zu Art und Zeitpunkt der Entbindung gemäss Standardversorgung erfolgen. Dabei sollten die Risiken einer Frühgeburt und einer HIV-MTCT berücksichtigt werden und, falls notwendig, eine Optimierung der mütterlichen Therapie bis zur Geburt erfolgen (siehe 5.3.3 und 5.3.4 im Anhang).

4.2.3 Hepatitis-C-Coinfektion

Es besteht keine Indikation für eine ECS, wenn bei der schwangeren Frau eine vaginale Entbindung infrage kommt. In der Literatur lassen sich keine Hinweise auf Vorteile einer ECS im Falle einer HIV-HCV-Coinfektion finden [6].

4.3 Neonatale Postexpositionsprophylaxe

4.3.1 Optimales Szenario

In der Schweiz wird seit 2016 auf die nPEP verzichtet (BAG-Bulletin, 25. Januar 2016), wenn die unter 3.1 erwähnten Bedingungen erfüllt sind. Bei einem optimalen Szenario wird die nPEP mit AZT oder NVP weder für termingerechte Neugeborene noch für Frühgeborene empfohlen. Diese Empfehlung weicht gegenwärtig von den Richtlinien aller anderen Länder ab, in denen noch immer eine AZT-Behandlung von je nach Land zwei bis sechs Wochen empfohlen wird. Die Gründe für den Verzicht auf eine nPEP in der Schweiz waren:

1. Das Fehlen einer randomisierten, kontrollierten Studie, die die nPEP mit AZT als einzelne Präventionsmassnahme in einem optimalen Szenario stützt.
2. Die nPEP mit AZT wurde Mitte der 1990er-Jahre eingeführt (PACTG-076) [23]. Seither hat sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer cART nicht nur für schwangere Frauen, sondern auch für Neugeborene grundlegend verändert. Beispielsweise wurde gezeigt, dass eine kombinierte Prophylaxe mit AZT

plus 3 Dosen Nevirapin zur Prävention einer HIV-MTCT bei unbehandelten schwangeren Frauen und nicht gestillten Säuglingen im Vergleich zur gegenwärtig empfohlenen nPEP mit ausschliesslich AZT doppelt so wirksam ist (PACTG-1043) [24]. Wenn wir aber ein Risiko einer HIV-MTCT annehmen, sollten wir nicht die wirksamste Behandlung einsetzen? Zudem scheint eine kürzere Behandlungsdauer von drei Tagen AZT bei Neugeborenen von Müttern, die in der 28. Schwangerschaftswoche mit einer AZT-Monotherapie begannen, zur Prävention einer HIV-MTCT im Vergleich zu einer sechswöchigen nPEP mit AZT nicht weniger wirksam zu sein (PHPT-1) [25]. Sind jedoch drei Tage AZT wirklich ausreichend, wenn ein beträchtliches Übertragungsrisiko besteht? Dass dies nicht zutrifft, zeigte sich in derselben Studie: Drei Tage AZT erwiesen sich als unzureichend, wenn Mütter vor der Entbindung für eine kürzere Dauer mit einer AZT-Monotherapie behandelt wurden (Beginn ab Schwangerschaftswoche 35). Schliesslich zeigte die Nachfolgestudie (PHPT-2) die minimale Wirkung einer neonatalen Therapie im Vergleich zur mütterlichen Therapie. Hier wurde die zusätzliche Wirkung einer einzelnen Nevirapin-Dosis (sdNVP) für Mutter und Kind im Vergleich zu Placebo untersucht. Die AZT-Behandlung erfolgte bei Schwangeren während des dritten Trimenons und bei Neugeborenen in der ersten Woche. Während sdNVP bei Müttern zu einer klaren Reduktion der vertikalen Übertragung führte, blieb sdNVP bei den Neugeborenen unwirksam.

3. Die nPEP mit AZT hat in allen Studien eine messbare Toxizität zur Folge, hauptsächlich eine Neutropenie und Anämie (z. B. PACTG-1043 [24], Anhang 3 und 4). Wenn keine klare präventive Wirkung zu erwarten ist, sollte daher auf diese Massnahme verzichtet werden.

4. In den folgenden Risikosituationen wurden Präventionsmassnahmen einschliesslich Postexpositionsprophylaxe (PEP) aufgehoben, weil das Risiko bei nicht nachweisbarem HIV-pVL als vernachlässigbar betrachtet wurde: (i) ECS bei HIV-infizierten Müttern, (ii) PEP nach

Nadelstichverletzung mit HIV-positiver Quelle, (iii) Sex mit einer HIV-infizierten Person bei Verwendung eines Kondoms und (iv) PEP nach ungeschütztem Sex mit einer HIV-infizierten Person. Mit ECS konnte die Häufigkeit einer HIV-MTCT halbiert werden, was gegenüber einer nPEP mit AZT leicht wirksamer war [26]. Diese Massnahme wurde jedoch vor einigen Jahren aufgehoben. In vielen internationalen Richtlinien einschliesslich der schweizerischen und europäischen Richtlinien 2016 wurde der Verzicht auf alle anderen Präventionsmassnahmen berücksichtigt. Der Grundsatz «nicht nachweisbar heisst nicht übertragbar» (undetected equals untransmittable, U = U) wird heute von vielen Ländern und Organisationen unterstützt.

4.3.2 Suboptimales Szenario

cART wird für Termingeborene und Frühgeborene empfohlen. Da für diese spezifische Situation nur äusserst beschränkt Wirkstoffe zur Verfügung stehen, ist einer Intensivierung der mütterlichen Behandlung während der Schwangerschaft von höchster Bedeutung (siehe 5.3.4). Als cART-Erstlinienbehandlung **während der ersten Lebenswoche** wird Zidovudin (AZT) 2 x 4 mg/kg (2 x 2 mg/kg bei Frühgeborenen mit <34 Schwangerschaftswochen) in Kombination mit Lamivudin (3TC) 2 x 2 mg/kg und Nevirapin (NVP) 2 x 4 mg/kg empfohlen (keine Dosierungsempfehlung verfügbar für <34 Schwangerschaftswochen). Die Dosierung von NVP beruht auf den aktuellen US-Richtlinien [9], aber berücksichtigt eine Lead-in-Dosierung während der ersten Woche für alle Neugeborenen wie für Frühgeborene empfohlen. Als Alternative (z. B. mütterliche NVP-Resistenz oder HIV-2-Infektion) steht Raltegravir (RGV) 1 x 1,5 mg/kg zur Verfügung. Für die Dosierung nach der ersten Lebenswoche und während der cART von Säuglingen wenden Sie sich an eine Fachperson der Pädiatrie, wenn möglich einen Spezialisten oder eine Spezialistin für pädiatrische Infektiologie.

4.4 Stillen durch HIV-positive Mütter

4.4.1 Optimales Szenario

In unserer Literatursuche konnten wir keine einzige Fallbeschreibung einer HIV-MTCT über Muttermilch finden, bei der die Kriterien eines optimalen Szenarios erfüllt waren. Dies beweist natürlich nicht, dass keinerlei Übertragungsrisiko besteht. Das Risiko für eine Übertragung durch Stillen muss jedoch äusserst gering sein. Gestützt wird diese Annahme durch die aktuellsten Daten der PROMISE-Studie [27]. Hier war die Gesamthäufigkeit einer HIV-MTCT bei 2416 gestillten Säuglingen 0,3 % (95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,1–0,6), 0,5 % (95 % CI 0,2–0,8), 0,6 % (95 % CI 0,4–1,1) bzw. 0,9 % (95 % CI 0,6–1,5) im Alter von 6, 9, 12 bzw. 24 Monaten. Noch nicht verfügbar ist die Analyse der HIV-RNA über die gesamte Stillperiode. Doch zeigt eine sehr aktuelle Studie aus Tansania keinen einzigen Fall einer HIV-MTCT bei 214 Müttern, die in der Behandlung verblieben und eine unterdrückte pVL hatten. [28].

Da der gesundheitliche Nutzen durch Muttermilch für Mutter und Kind anerkannt ist und Stillen für alle Säuglinge während der ersten sechs Lebensmonate allgemein empfohlen wird (siehe Abschnitt 1), ist es gegenwärtig herausfordernd, zusätzliche Risiken gegenüber dem potenziellen Nutzen durch Stillen im «optimalen Szenario» abzuwägen. Die meisten Risiken basieren auf theoretischen Annahmen, und der Nutzen des Stillens muss individuell beurteilt werden. Infolgedessen und aufgrund der Überlegungen in Abschnitt 2.2 war die Schlussfolgerung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe, dass in dieser Situation eine Clinical Equipoise vorliegt [10]. Hier sollte jede Empfehlung für Präventionsmassnahmen auf einem vorangehenden Prozess einer partizipativen Entscheidungsfindung beruhen.

Dieser Prozess erfordert die Weitergabe umfassender und unverzerrter Informationen an die HIV-infizierte schwangere Frau, damit diese versteht, welche Risiken und welcher Nutzen mit der jeweiligen Entscheidung verbunden sind. Die Rolle der Mediziner in diesem Prozess besteht darin, alle für die Entschei-

Tabelle 2:

Stillen bei HIV-positiven Müttern, die das «optimale Szenario mit starkem Stillwunsch» erfüllen**Pro- und Kontra-Argumente****1) Liste der potenziellen RISIKEN im Zusammenhang mit dem Stillen**

- Eine HIV-Übertragung zum Kind (MTCT) kann nicht ausgeschlossen werden
 - i) Die Häufigkeit der Übertragung durch Stillen liegt im Bereich von 0,3–0,9% (6 Monate bis 24 Monate stillen, PROMISE-Studie), wenn die Mütter während Schwangerschaft und Stillzeit unter wirksamer kombinierter antiretroviraler Therapie (cART) waren. Es liegen allerdings noch keine Daten zur Messung der Viruslast (pVL) während der Stillzeit aus dieser Studie vor.
 - ii) Es gibt keine formelle Studie, in der das Risiko einer MTCT durch HIV-infizierte Mütter unter cART mit nicht nachweisbarer HIV-pVL evaluiert wird.
 - iii) Obwohl wir keine HIV-MTCT im «optimalen Szenario» finden konnten, lässt sich nicht ausschliessen, dass ein solcher Fall, der lebenslange Folgen für das Kind hat, aufgetreten ist oder eintreten könnte.
- Der Zeitraum nach der Geburt ist für die Mütter schwierig (z. B. unregelmässiger Schlaf, erhöhtes Risiko für affektive Störungen), und es besteht das Risiko einer eingeschränkten Adhärenz und infolgedessen erhöhte pVL. In diesem Zeitraum ist die Unterstützung im Hinblick auf die cART-Adhärenz besonders wichtig.
- Verlängerte Exposition gegenüber den mütterlicherseits angewendeten antiretroviralen Substanzen; obwohl die Konzentrationen in der Brustmilch tief sind, kann eine Toxizität nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- Episoden von Mastitis könnten das Risiko einer Übertragung erhöhen.
- Ein erhöhtes HIV-MTCT-Risiko wurde bei unbehandelten HIV-positiven stillenden Müttern beobachtet, wenn zusätzlich zum Stillen feste Nahrung gegeben wurde (gemischte Kost). Gegenwärtig liegen keine Daten vor, die auf ein zusätzliches Risiko im «optimalen Szenario» deuten, ein solches lässt sich jedoch nicht ausschliessen. Ein exklusives Stillen während der ersten vier Monaten wird in der Schweiz im Allgemeinen für alle Kinder empfohlen.
- Die Rolle von Zell-assoziiertem Virus in der Brustmilch als zusätzliches Übertragungsrisiko wird noch nicht vollständig verstanden.

2) Liste zum potenziellen Nutzen, der für das Stillen spricht

- In vielen europäischen Ländern, einschliesslich der Schweiz, wird empfohlen, Kinder nach der Geburt während sechs Monaten zu stillen.
- Eltern sind der Ansicht, dass Stillen eine einfache und kostenlose Art ist, ihr Kind zu ernähren UND/ODER für die Betreuung und Entwicklung des Kindes psychologisch wichtig ist.
- Stillen hat Vorteile für das Kind (für Kinder HIV-positiver Mütter allerdings formell nicht nachgewiesen), wie:
 - i) Es etabliert sich ein normales menschliches Mikrobiom, das mit möglichen positiven Auswirkungen auf die Gesundheit assoziiert ist, z. B. ein geringeres Risiko zur Entwicklung von Allergien, Übergewicht und Diabetes.
 - ii) Entzündungshemmende und antiinfektiöse Substanzen aus der Muttermilch könnten einen positiven Effekt auf die Immunantwort und die Immuntoleranz haben und Infektionskrankheiten und der Entwicklung von Allergien entgegenwirken.
- Stillen hat vorteilhafte Auswirkungen für die Mutter, wie:
 - i) bessere Erholung nach der Geburt, was die Rückbildung der Gebärmutter unterstützt und postpartalen Depressionen entgegenwirkt
 - ii) Reduktion des zukünftigen Risikos der Entstehung von Brustkrebs und positiver Einfluss auf die Glucosehomöostase mit Schutz gegen Typ-2-Diabetes.^a

dungsfindung relevanten Informationen unvoreingenommen darzulegen und dabei die Präferenzen und die Selbstbestimmung der Frau zu verstehen und zu respektieren. Nach dem Austausch dieser Informationen und der Diskussion potenzieller Risiken und Nutzen wird idealerweise eine Entscheidung getrof-

fen, die von allen beteiligten Partnern partizipativ getragen wird. Dieser Entscheidungsprozess sollte vor der Entbindung stattfinden. In *Tabelle 2* sind die gegensätzlichen Argumente zusammengefasst. Die Listen können als Mindestauswahl von Argumenten, die mit der HIV-infizierten Mutter diskutiert werden

sollten, betrachtet werden. Im Laufe der Zeit sollte diese Liste angepasst und ergänzt werden, sobald neue Informationen verfügbar sind.

Zusammengefasst sollte in der Schweiz Stillen noch immer nicht aktiv empfohlen werden, bis mehr zuverlässige Daten

Tabelle 3:

Partizipative Entscheidungsfindung bei HIV-infizierten Müttern mit starkem Stillwunsch

Leitfaden
1) Voraussetzungen für ein minimales Risiko einer HIV-MTCT («optimales Szenario»)
<ul style="list-style-type: none"> • Unterdrückte HIV-pVL (< 50 RNA-Kopien/ml) während der ganzen Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung zu einer regelmässigen Überwachung der Behandlung (z. B. alle 2–3 Monate, im postpartalen Zeitraum anfänglich jeden Monat), um die kontinuierliche Unterdrückung der pVL sicherzustellen
<ul style="list-style-type: none"> • Bereitschaft des involvierten Gesundheitspersonals zu einer offenen, unvoreingenommenen und unverzerrten Entscheidungsfindung zum Stillen
<ul style="list-style-type: none"> • Zusicherung gegenüber der Frau, dass das ganze HIV-Betreuungsteam die Entscheidung akzeptiert und diese keinen Einfluss auf die Qualität ihrer Gesundheitsversorgung hat
2) Partizipative Entscheidungsfindung
<ul style="list-style-type: none"> • Interdisziplinärer Prozess mit Beteiligung von Patientin und HIV-Betreuungsteam (einschliesslich HIV-Spezialist für Erwachsene, Kinderarzt und Geburtshelfer)
<ul style="list-style-type: none"> • Beginn so früh wie möglich während der Schwangerschaft, aber (erneute) Diskussion vor der Entbindung erforderlich
<ul style="list-style-type: none"> • Diskussion der Pro- und Kontra-Argumente zum Stillen, einschliesslich offener Fragen und Eingeständnis der Grenzen des medizinischen Wissens (siehe Tabelle 2)
<ul style="list-style-type: none"> • Die abschliessende Entscheidung sollte im Patientendossier der Mutter festgehalten und dem gesamten beteiligten Gesundheitspersonal mitgeteilt werden.
3) Follow-up bei Mutter und Kind
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn immer möglich Entnahme von Nabelschnurblut bei Geburt, um eine intrauterine Infektion des Neugeborenen nachzuweisen oder auszuschliessen. Frühere Bedenken zur Kontamination durch mütterliche HIV-RNA sind im «optimalen Szenario» irrelevant, aber im unwahrscheinlichen Fall einer positiven HIV-RNA sollte diese bestätigt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Müttern, die sich für das Stillen entscheiden, sollte zu Beginn ein monatliches Follow-up erfolgen (während des postpartalen Zeitraums mit erhöhtem Risiko einer beeinträchtigten Adhärenz), danach alle 2–3 Monate während der ganzen Stillzeit.
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Zeichen oder Symptomen einer Mastitis sollten stillende Mütter ihren Geburtshelfer konsultieren. Ob das Stillen fortgesetzt oder abgestellt wird, muss gestützt auf die Schwere der Mastitis, die Adhärenz der Mutter bezüglich cART, die Antibiotikatherapie und den Wunsch der Mutter individuell entschieden werden. Dasselbe gilt für eine Hämatemesis und Teerstuhl beim Säugling, wenn Stillen als Hauptursache vermutet wird.
<ul style="list-style-type: none"> • Bei erhöhter HIV-pVL (> 50 RNA-Kopien/ml) muss abgestellt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Standardmässig werden bei allen HIV-exponierten Kindern HIV-Tests mittels PCR in den Monaten 1 und 6 sowie serologisch im Zeitraum 18–24 Monate durchgeführt, wenn möglich durch einen Spezialisten für Kinderinfektionskrankheiten, bis der Nachweis mütterlicher Antikörper im Kind negativ ist. Bei gestillten Säuglingen ist die Nachkontrolle identisch, abgesehen davon, dass ein oder zwei zusätzliche Konsultationen (z. B. Monat 2 und/oder Monat 4) zu erwägen sind, um sicherzustellen, dass das «optimale Szenario» noch immer erfüllt ist. Zusätzlich wird ein HIV-Test drei Monate nach dem Abstillen empfohlen.

zur Verfügung stehen. In einem kürzlich veröffentlichten Artikel sind Forschungsprioritäten für noch unbeantwortete Fragen zusammengestellt [29]. Bis diese Daten zur Verfügung stehen, sollte ein starker Wunsch einer HIV-positiven Mutter, ihr Kind zu stillen, respektiert und unterstützt werden, wenn die Bedingungen eines optimalen Szenarios erfüllt sind und wenn die Entscheidung

das Ergebnis einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen betreuendem Arzt und Mutter bzw. Eltern ist. Zusätzliche und vertiefte Informationen zu den Pro- und Kontra-Argumenten wurden von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe an anderer Stelle veröffentlicht [30]. Das Vorgehen zur Unterstützung dieses Prozesses, einschliesslich Follow-up von Mutter und Kind, wird in Tabelle 3 aus-

geführt. Um die Durchführbarkeit und die Ergebnisse dieser neuen Empfehlungen zu prüfen, wurde ein Forschungsprojekt im Rahmen der SHCS gestartet (SHCS817).

4.4.2 Suboptimales Szenario
 HIV-infizierten Müttern sollte dringend davon abgeraten werden, ihr Kind zu stillen.

5. ANHANG

5.1 Tabelle 4

Tabelle 4:

Übersicht über verfügbare antiretrovirale Medikamente für die Behandlung während der Schwangerschaft

Antiretrovirale Wirkstoffe – offizielle Schwangerschaftskategorie der FDA	APR, Juli 2017 – Kategorie – erfasste Fehlbildung (CBD)/ Lebendgeburten – CBD-Prävalenz (95 % CI)	Andere Richtlinien: European Guidelines (EACS) Version 9.0 – Oktober 2017 British guidelines (BHIVA), Version 2018 American (NIH panel), November 2017 WHO 2016	Empfehlungen für die Schweiz, ART während Schwangerschaft	
			Weiterführung bestehender ART während Schwangerschaft	Beginn ART während Schwangerschaft
Nukleos(t)id Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Abacavir (ABC) ¹ – C	APR-1.5 30/1088 2,8 % (1,9 %, 3,9 %)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung oder Beginn	ja ¹	ja ¹
Didanosin (ddI) – B	APR-2 20/427 4,7 % (2,9 %, 7,1 %)	EACS: ddI nicht mehr für die Erstlinien- oder alternative ART bei irgendeiner HIV-positiven Gruppe empfohlen. ddI ist in Kombination mit d4T bei einer Schwangerschaft ausdrücklich kontraindiziert. BHIVA: allgemein nicht mehr für die ART empfohlen. In Kombination mit d4T bei einer Schwangerschaft kontraindiziert. Signal einer erhöhten Rate von Fehlbildungen bei Exposition im ersten Trimenon NIH: nicht empfohlen	ddI wird nicht mehr für die Erstlinien- oder alternative ART empfohlen.	
Emtricitabin (3TC) – B Lamivudin (FTC) – C	APR-1.5 Lamivudin: 149/4880 3,1 % (2,6 %, 3,6 %) Emtricitabin 60/2614 2,3 % (1,8 %, 3,0 %)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung oder Beginn	ja	ja
Stavudin (d4T) – C	APR-2 21/811 2,6 % (1,6 %, 3,9 %)	EACS: d4T nicht mehr für die Erstlinien- oder alternative ART bei irgendeiner HIV-positiven Gruppe empfohlen. d4T in Kombination mit ddI bei einer Schwangerschaft ausdrücklich kontraindiziert. BHIVA: allgemein nicht mehr für die ART empfohlen. In Kombination mit d4T bei einer Schwangerschaft kontraindiziert. NIH: nicht empfohlen	d4T wird nicht mehr für die Erstlinien- oder alternative ART empfohlen. Von der Anwendung von Stavudin wird dringend abgeraten.	
Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) – B	APR-1.5 76/3342 2,3 % (1,8 %, 2,8 %)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung oder Beginn	ja	ja
Tenofovirafenamid (TAF) – B	Daten nicht ausreichend	EACS: Weiterführung; nicht empfohlen als Initialtherapie BHIVA: Daten für Empfehlungen nicht ausreichend NIH: Daten für Empfehlungen nicht ausreichend	ja	nein ³
Zidovudin (AZT) – C	APR-1.5 134/4160 3,2 % (2,7 %, 3,8 %)	EACS: Weiterführung oder Beginn bei Schwangerschaft. AZT jedoch nicht mehr empfohlen für die Erstlinien- oder alternative ART bei irgendeiner HIV-positiven Gruppe. BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung oder Beginn. Nachteile: Verabreichung zwei Mal täglich und erhöhtes Risiko für hämatologische Toxizität.	AZT wird nicht mehr für die Erstlinien- oder alternative ART empfohlen.	

Antiretrovirale Wirkstoffe – offizielle Schwangerschaftskategorie der FDA	APR, Juli 2017 – Kategorie – erfasste Fehl- bildung (CBD)/ Lebendgeburten – CBD-Prävalenz (95 % CI)	Andere Richtlinien: European Guidelines (EACS) Version 9.0 – Oktober 2017 British guidelines (BHIVA), Version 2018 American (NIH panel), November 2017 WHO 2016	Empfehlungen für die Schweiz, ART während Schwangerschaft	
			Weiterführung bestehender ART während Schwanger- schaft	Beginn ART während Schwanger- schaft
Nichtnukleosid Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Efavirenz (EFV) – D	APR-2, c 22/990 2,2% (1,4%, 3,4%)	EACS: Weiterführung. Geeignete Alternative für schwangere Frauen, die mit einer Behandlung beginnen müssen. BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung. Keine Beschränkung der Anwendung während der Schwangerschaft, aber nur eine Alternative bei einem Behandlungsbeginn (keine Zunahme von Fehlbildungen in Beobachtungsstudien).	ja	(ja) ²
Etravirin (ETV) – B	Daten nicht ausreichend	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung. Beginn nicht empfohlen	ja	nein ³
Nevirapin (NVP) – B	APR-1.5 32/1135 2,8% (1,9%, 4,0%)	EACS: Weiterführung. Beginn während Schwangerschaft nicht empfohlen. BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung. Wegen des höheren Risikos von unerwünschten Ereignissen nicht als Initialtherapie empfohlen.	ja	nein
Rilpivirin (RPV) – B	APR-2 3/263 1,1% (0,2%, 3,3%)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung. Für den Beginn sind andere Optionen vorzuziehen. NIH: Weiterführung (pVL enger überwachen). Immer noch wenige Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft.	ja	nein ³
Proteaseinhibitoren (PI) mit Ritonavir-Verstärkung (PI/r)⁴				
Atazanavir/r (ATV/r) – B	APR-1.5 27/1235 2,2% (1,5%, 3,2%)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung oder Beginn	ja	ja
Darunavir/r (DRV/r) – C	APR-2 9/425 2,1% (1,0%, 4,0%)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung. Für den Beginn sind andere Optionen vorzuziehen. Eine Dosierung zweimal täglich ist zu erwägen bei DRV-Behandlungsbeginn während Schwangerschaft und zu empfehlen bei bekannter Resistenz. NIH: Weiterführung oder Beginn. Zwei Mal täglich 600 mg DRV + 100 mg RTV empfohlen bei Schwangerschaft.	ja	ja
Lopinavir/r (LPV/r) – C	APR-1.5 29/1290 2,3% (1,5%, 3,2%)	EACS: Weiterführung oder Beginn. LPV nur als Teil einer alternativen Therapie bei ART-Beginn für alle Patientengruppen. BHIVA: Weiterführung oder Beginn NIH: Weiterführung oder Beginn. Einmal täglich LPV/r wird nicht empfohlen für schwangere Frauen.	ja	(ja) ²

Antiretrovirale Wirkstoffe – offizielle Schwangerschaftskategorie der FDA	APR, Juli 2017 – Kategorie – erfasste Fehlbildung (CBD)/ Lebendgeburten – CBD-Prävalenz (95% CI)	Andere Richtlinien: European Guidelines (EACS) Version 9.0 – Oktober 2017 British guidelines (BHIVA), Version 2018 American (NIH panel), November 2017 WHO 2016	Empfehlungen für die Schweiz, ART während Schwangerschaft	
			Weiterführung bestehender ART während Schwangerschaft	Beginn ART während Schwangerschaft
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI)				
Dolutegravir (DTG) – B (?)	Daten nicht ausreichend	siehe 4.1	nein	nein
Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) – B	Daten nicht ausreichend	EACS: Weiterführung oder Beginn (engere Überwachung pVL; TDM von EVG) BHIVA: Weiterführung. Für den Beginn sind andere Optionen vorzuziehen. NIH: Weiterführung, aber EVG-Exposition ist während Schwangerschaft deutlich eingeschränkt, deshalb ist bei EVG/c ein TDM von EVG empfohlen und pVL ist eng zu überwachen. Beginn mit EVG/c während Schwangerschaft nicht empfohlen	(ja)	nein ³
Raltegravir (RGV) – C	APR-2 8/2078 2,9% (1,3%, 6,0%)	EACS: Weiterführung oder Beginn BHIVA: Weiterführung. Beginn dringend empfohlen bei hochschwangeren Frauen (> 28 Wochen), wenn a) pVL unbekannt oder b) pVL > 100 000 c/ml (als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit drei oder vier Wirkstoffen) oder c) bei unbehandelten Frauen in den Wehen, zusammen mit einer Einzeldosis NVP 200 mg plus AZT/3TC plus AZT iv während der Wehen. NIH: Weiterführung oder Beginn	ja	ja
Entry-Inhibitoren				
Enfuvirtid (T-20) – B	Daten nicht ausreichend	EACS: nicht für die Erstlinien- oder alternative ART bei irgendeiner HIV-positiven Gruppe aufgeführt BHIVA: Daten für eine Empfehlung nicht ausreichend. T-20 überwindet Plazentabarriere nicht. Im Allgemeinen kommt T-20 nur bei breiter Resistenz (Versagen von drei Substanzklassen) infrage. NIH: nicht empfohlen für bisher unbehandelte schwangere Frauen	nein ⁵	nein
Maraviroc (MVC) – B	Daten nicht ausreichend	EACS: nicht für die Erstlinien- oder alternative ART bei irgendeiner HIV-positiven Gruppe aufgeführt BHIVA: Daten für eine Empfehlung nicht ausreichend. Nur als Option für einen Wechsel bei der allgemeinen Bevölkerung aufgeführt. NIH: wenige Fallberichte zur Anwendung während der Schwangerschaft	nein ⁵	nein

APR-Kategorien

APR-2 – APR Registry: Es wurde eine ausreichende Zahl von Expositionen während des ersten Trimenons beobachtet, um eine mindestens zweifache Zunahme des Gesamtrisikos für Fehlbildungen nachweisen zu können. Bisher wurden keine solchen Zunahmen des Risikos festgestellt.

APR-1.5 – APR Registry: Es wurde eine ausreichende Zahl von Expositionen während des ersten Trimenons beobachtet, um eine mindestens 1,5-fache Zunahme des Risikos für Fehlbildungen in den häufigeren Klassen, im Herz-Kreislauf-System und im Urogenitalsystem nachweisen zu können. Bisher wurden keine solchen Zunahmen des Risikos festgestellt.

c – Von einem Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft wird abgeraten. Eine Weiterführung ist jedoch ratsam bei einer Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimenon. Bei einer Schwangerschaft im ersten Trimenon zu einem anderen Wirkstoff wechseln.

¹ Nur für HLA-B*5701-negative Patienten! Anwendung ohne vorherigen Test gegenüber HLA-B*5701 oder bei HLA-B*5701-positivem Allel streng kontraindiziert.

² EFV und LPV/r werden in den EACS-Richtlinien nur als Alternative für den Beginn einer cART für die allgemeinen Patientengruppen empfohlen, deshalb sollte ein Beginn während der Schwangerschaft nur bei fehlenden Alternativen erwogen werden.

³ Es gibt kein Signal für eine erhöhte Rate von Fehlbildungen, es bestehen jedoch noch immer nur spärliche Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft. Aus diesem Grund wird ein Behandlungsbeginn nicht empfohlen, bevor mehr Daten vorliegen.

⁴ Die folgenden PI sind nicht erwähnt, da nicht mehr angewendet oder vom Markt zurückgezogen: Fosamprenavir, Indinavir, Saquinavir, Tipranavir, Nelfinavir.

⁵ Wenn Enfuvirtid oder MVC als Salvage-Therapie für die Mutter begonnen wurde, sollte diese Behandlung nicht verändert werden, wenn keine wirksamen alternativen Wirkstoffe zur Verfügung stehen.

Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [19]: Erfassung von Fehlbildungsraten (congenital birth defects, CBD) bei Neugeborenen mit einer Exposition gegenüber einem spezifischen antiretroviralen Wirkstoff während des ersten Trimenons im Vergleich zur Fehlbildungsrate ohne Exposition sowie zur Expositionen ausschliesslich während des zweiten und dritten Trimenons gegenüber demselben antiretroviralen Wirkstoff. Die Erfassung beginnt, wenn mindestens 200 prospektive Expositionen während des ersten Trimenons gegenüber einem einzelnen antiretroviralen Wirkstoff gemeldet wurden.

Die WHO-Richtlinien [7] empfehlen die fest dosierte Kombinationstherapie mit TDF + FTC/3TC + EFV für alle schwangeren Frauen und schlagen Alternativen vor: AZT + 3TC + EFV / AZT + 3TC + NVP / TDF + 3TC (oder FTC) + NVP. Zu den Optionen für Zweitlinienbehandlungen gehören ATV/r oder LPV/r. Die schweizerischen Empfehlungen folgen den Richtlinien der EACS: Es werden für den Beginn einer ART keine spezifischen Kombinationen bevorzugt, solange kontraindizierte Kombinationen wie ddI + d4T oder irgendeine dreifache Kombination von Nukleosid Reverse-Transkriptase-Inhibitoren vermieden werden.

5.2 Risiko für Fehlbildungen und eine Frühgeburt im Zusammenhang mit antiretroviralen Substanzen

Es liegen immer mehr Informationen zur Sicherheit bei einer In-utero-Exposition des Fetus/Embryos gegenüber ART vor. Das umfangreichste Register zu pränatalen Expositionen bei ART ist das Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [19] mit Daten zu insgesamt 18 660 Lebendgeburten im Zeitraum vom 1. Januar 1989 bis zum 31. Januar 2018, bei denen es zu irgendeinem Zeitpunkt während der Schwangerschaft zu einer Exposition gegenüber antiretroviralen Substanzen kam. Bei 516 Neugeborenen wurden Fehlbildungen festgestellt, was 2,8 Fehlbildungen auf 100 Lebendgeburten entspricht (95 %-Konfidenzintervall (CI) 2,5–3,0). Diese Rate ist nicht höher als die Rate, die bei zwei Kohorten einer allgemeinen Bevölkerung in den USA festgestellt wurde: Das

System des CDC zur Überwachung von Fehlbildungen (MACDP) bzw. das Texas Birth Defects Registry (TBDR) ergaben Werte von 2,72 bzw. 4,17 Fehlbildungen pro 100 Lebendgeburten. Es wurden weder spezifische Fehlbildungen als gehäuft registriert, noch gab es eine Zunahme im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber antiretroviralen Substanzen zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Schwangerschaft. Es ist jedoch zu beachten, dass Daten erst gemeldet werden, wenn sie zu mehr als 200 Schwangerschaften unter Behandlung mit einem bestimmten antiretroviralen Wirkstoff vorliegen – neuere Wirkstoffe sind deshalb noch nicht ausreichend repräsentiert. Die Fehlbildungsrate betrug 2,7 pro 100 Lebendgeburten (95 % CI 2,4–3,1) bei einem Beginn der Exposition im ersten Trimenon gegenüber 2,8 pro 100 Lebendgeburten bei einer Exposition ab dem zweiten oder dritten Trimenon. Die Prävalenzrate betrug 0,99 (95 % CI 0,83–1,18). Zusammengefasst: Die Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry lassen nicht auf eine höhere Häufigkeit von Fehlbildungen insgesamt oder auf spezifische Fehlbildungen im Vergleich zu Schwangerschaftsregistern der allgemeinen Bevölkerung schliessen.

Durch die Veröffentlichung von systematischen Reviews [31, 32] und landesweite Kohortenstudien [33–36] konnten weitere Daten zur Sicherheit einiger seit mehreren Jahren verwendeter antiretroviraler Substanzen gesammelt werden [31–33]. In den landesweiten Studien wurde bei verschiedenen einzelnen antiretroviralen Substanzen ein Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Fehlbildungen vermutet, es ergab sich aber kein konsistentes, auf ein spezifisches Medikament deutendes Signal.

Efavirenz (EFV) war bezüglich eines Zusammenhangs mit Fehlbildungen das umstrittenste antiretrovirale Medikament. Da ein Wechsel der cART während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko des Verlusts der viralen Suppression verbunden ist [37], raten alle konsultierten Leitlinien dazu, die Behandlung mit EFV über die ganze Schwangerschaft – selbst im ersten Trimenon – beizubehalten, wenn sie Teil

eines (bezüglich der viralen Suppression) erfolgreichen und gut tolerierten Behandlungsregimes ist. Die jüngsten WHO-Richtlinien [7] stufen EFV als Erstlinienbehandlung in jeder Phase der Schwangerschaft ein, und die Richtlinie der British HIV Association [17] macht keine Einschränkungen zur Anwendung von EFV (Behandlung über die ganze Schwangerschaft weiterführen oder in Schwangerschaft beginnen). Die europäischen Richtlinien (EACS) wenden nichts gegen eine Weiterführung der Anwendung von EFV ein, der Beginn einer EFV-Anwendung während der Schwangerschaft wird aber nur als Alternative betrachtet [6]. Die amerikanischen Richtlinien des National Institute of Health (NIH) [16] verzichteten seit dem 14. November 2017 auf eine Warnung vor einem Beginn der EFV-Anwendung während der Schwangerschaft (unabhängig vom Trimenon), womit sie berücksichtigen, dass die APR-Daten keine erhöhte Rate von Fehlbildungen und insbesondere keine Häufung von Neuralrohrdefekten nachweisen. Da EFV in den EACS-Richtlinien nicht mehr als Option für die Erstlinienbehandlung empfohlen wird, schlagen wir vor, EFV wie in den EACS-Richtlinien dargelegt anzuwenden: EFV weiterführen, wenn Teil eines erfolgreichen und gut tolerierten Behandlungsregimes, aber nur als Teil eines Regimes für einen Behandlungsbeginn anwenden, wenn keine anderen Optionen zur Verfügung stehen, was nur in extrem seltenen Fällen der Fall sein sollte. Es liegen Daten vor, die auf ein moderat erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt nach der Anwendung von Proteaseinhibitoren während der Schwangerschaft deuten [38, 39, 37]. Da diese jedoch zu den wichtigsten Wirkstoffklassen für die cART während der Schwangerschaft gehören, überwiegen die Vorteile dieses vermutete Risiko bei Weitem.

2017 sorgte eine Leitlinie für die klinische Praxis zur ART während der Schwangerschaft [41] mit der Empfehlung für Aufregung, die Kombination AZT/3TC der Kombination TDF/FTC vorzuziehen, wobei sie sich hauptsächlich auf eine einzelne Studie [42] stützte. In dieser Studie wurden bei der cART mit der Kombination TDF/FTC mehr negati-

ve Ausgänge von Schwangerschaften festgestellt (sehr frühe Geburten < 34 Wochen; frühe neonatale Todesfälle in Woche 1) als im Vergleich zur cART mit AZT/3TC (beide cART mit zusätzlich Lopinavir/Ritonavir). Sowohl die BHIVA Writing Group als auch die NIH-Richtlinien unterstützen diese Empfehlung nicht, weil sie auf den Schlussfolgerungen aus einer einzigen, methodologisch nicht einwandfreien Studie beruht und weil die Sicherheitsdaten zu TDF/FTC in anderen umfangreichen Kohorten und Studien überzeugend sind.

Dolutegravir: Siehe Abschnitt 4.1 zur neuen Sicherheitswarnung zur Anwendung von Dolutegravir zum Zeitpunkt der Empfängnis.

5.3 Anwendung der cART während der Schwangerschaft, verschiedene Szenarien

5.3.1 Schwangere Frauen unter cART

Bei Frauen, deren HIV-Infektion bereits mit einer der verfügbaren Kombinationen von antiretroviralen Substanzen behandelt wird, sollte das Behandlungsregime grundsätzlich beibehalten werden.

Für einige antiretrovirale Behandlungen, wie z. B. Kombinationen auf der Basis von Lopinavir/Ritonavir und Nevirapin mit zwei Nukleos(t)id Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ist die Anwendung bei schwangeren Frauen gut dokumentiert, und das pharmakokinetische Profil ist optimal. Diese Behandlungsregimes werden allerdings für die Behandlung erwachsener HIV-positiver Personen nicht mehr bevorzugt gewählt, da die Wirksamkeit einer ART mit Lopinavir/Ritonavir durch eine reduzierte Verträglichkeit und eine relativ hohe Anzahl einzunehmender Tabletten gefährdet sein könnte. Bei Nevirapin müssen Unsicherheiten wie das Risiko von Lebertoxizität und starkem Hautausschlag sowie die tiefe Resistenzbarriere beachtet werden. Aus diesem Grund wird ein NVP-Anwendungsbeginn während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Eine Schwangerschaft ist jedoch keine Kontraindikation für die Weiterführung ei-

nes gut tolerierten und virologisch erfolgreichen Behandlungsregimes, zu dem NVP gehört. Tabelle 4 im Anhang gibt einen Überblick über die antiretroviralen Medikamente, die für eine Behandlung während der Schwangerschaft zur Verfügung stehen.

5.3.2 Frauen, die bei der Empfängnis nicht unter ART sind

Mit einer cART sollte bei allen Frauen sobald wie möglich begonnen werden, um die Konzentration von HIV-RNA im dritten Trimenon auf einen nicht nachweisbaren Wert zu bringen. In den seltenen Fällen einer HIV-MTCT trotz unterdrückter pVL bei der Geburt war der ausschlaggebende Faktor der späte Beginn der cART, d. h. die kürzere Dauer der cART während der Schwangerschaft [43, 44]. Die Dynamik der viralen Suppression unter ART hängt von der Plasma-Virämie bei Beginn und von der Wahl der Kombination antiretroviraler Wirkstoffe ab. Die Dauer bis zur Unterdrückung ist jedoch mit einem Integrase-Inhibitor (INSTI) markant kürzer.

5.3.3 Frauen in der späten Schwangerschaft (nach Woche 28) mit hoher Viruslast (> 1000 Kopien/ml) bei HIV-Primoinfektion, später HIV-Diagnose oder virologischem Versagen

Glücklicherweise ist diese Situation in der Schweiz selten. Sie erfordert jedoch eine rasche Reduktion der Virämie. Dazu sollte ein INSTI zur Kombinationstherapie gehören. Am meisten Daten zur Anwendung eines INSTI während der Schwangerschaft stehen für Raltegravir zur Verfügung. Wir empfehlen nach Abklärung der Krankengeschichte den Beginn einer vierfachen Kombinationstherapie mit 2 NRTI, verstärkt mit einem PI sowie Raltegravir, während auf die Ergebnisse der Tests zu Resistenzen gewartet wird. Analog sollte bei Frauen mit virologischem Versagen im letzten Trimenon sobald wie möglich abgestimmt auf die bisherige Behandlungsgeschichte und die Ergebnisse der Resistenztests umgestellt werden und Raltegravir 2 × 400 mg gemäss einer ak-

tuellen thailändischen Studie [45] als vierter Wirkstoff eingeführt werden. Nach der Geburt sollte von dieser intensivierten Behandlungskombination unter Berücksichtigung der Resistenztests wieder zu einem cART-Regime mit drei Wirkstoffen zurückgekehrt werden. Es wird dringend empfohlen, eine erfahrene Fachperson, wenn möglich eine Fachärztin oder einen Facharzt für Infektiologie, beizuziehen.

5.3.4 Frauen mit Wehen oder vorzeitigem Blasensprung ohne oder mit unzureichender HIV-Behandlung

Es wird empfohlen [17], der Mutter eine einzelne Dosis Nevirapin 200 mg zu verabreichen, da NVP die Plazentabarriere rasch überwindet und innerhalb von zwei Stunden eine wirksame Konzentration im Kind erreicht [46]. Eine einzelne NVP-Dosis wird gut vertragen, selbst von Frauen mit hoher CD4-Zellzahl. Eine vollständige dreifache cART sollte sobald wie möglich mit zwei NRTI und idealerweise Raltegravir (siehe 5.3.3) begonnen werden. Es wurde gezeigt, dass eine AZT-Behandlung intrapartum intravenös (iv) bei Müttern mit pVL > 1000 Kopien/ml zum Zeitpunkt der Geburt die Häufigkeit einer HIV-MTCT insgesamt nicht verringert, wenn das Neugeborene eine intensivierte postnatale antiretrovirale Behandlung (d. h. cART) erhielt [47]. D. h., wenn die mütterliche pVL > 1000 Kopien/ml beträgt, sollte Zidovudin (2 mg/kg beim Einsetzen der Wehen, gefolgt von 1 mg/kg bis zur Geburt) diskutiert werden in Abhängigkeit von der Möglichkeit, beim Neugeborenen sofort nach der Geburt mit einer cART zu beginnen. Bei mütterlicher Viruslast < 1000 Kopien/ml ist eine (iv) AZT-Behandlung intrapartum in der Schweiz nicht mehr empfohlen.

Ad-hoc Arbeitsgruppe:

Karoline Aebi-Popp (Bern), Enos Bernasconi (Lugano), Christian Kahlert (Chair, St. Gallen), Begoña Martínez de Tejada (Genf), David Nadal (Zürich), Paolo Paioni (Zürich), Christoph Rudin (Basel), Cornelia Stähelin (Bern), Pietro Vernazza (St. Gallen), Noémie Wagner (Genf)

Literatur

- Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2016; 374: 761–70.
- Günthard HF, Frost SD, Leigh-Brown AJ, et al. Evolution of envelope sequences of human immunodeficiency virus type 1 in cellular reservoirs in the setting of potent antiviral therapy. *J Virol* 1999; 73: 9404–12.
- Kohler P, Schmidt AJ, Cavassini M, et al. The HIV care cascade in Switzerland: reaching the UNAIDS/WHO targets for patients diagnosed with HIV. *AIDS Lond Engl* 2015; 29: 2509–15.
- Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011; 12: 228–35.
- Federal Commission for Sexual Health (FCSH). <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/das-bag/organisation/ausserparlamentarische-kommissionen/eidgenossische-kommission-fuer-sexuelle-gesundheit-eksg.html> (accessed Nov 21, 2017).
- EACS Guidelines – Version 9.0 – October 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (accessed Nov 27, 2017).
- WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (accessed Nov 27, 2017).
- British HIV Association (BHIVA) – Current Guidelines. <https://www.bhiva.org/guidelines> (accessed Sept 3, 2018).
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. AIDSinfo. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (accessed Sept 5, 2018).
- Elwyn G, Frosch D, Rollnick S. Dual equipoise shared decision making: definitions for decision and behaviour support interventions. *Implement Sci* 2009; 4: 75.
- Hurst S. Ein paar Gedanken zum Thema Autonomie ... 2016. DOI:<http://dx.doi.org/10.4414/saez.2016.04832>.
- Kennedy CE, Yeh PT, Pandey S, Betran AP, Narasimhan M. Elective cesarean section for women living with HIV: a systematic review of risks and benefits. *AIDS Lond Engl* 2017; 31: 1579–91.
- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
- Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2016; 316: 191–210.
- Landovitz RJ, Desmond KA, Gildner JL, Leibowitz AA. Quality of Care for HIV/AIDS and for Primary Prevention by HIV Specialists and Nonspecialists. *AIDS Patient Care STDs* 2016; 30: 395–408.
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2017. AIDSinfo. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (accessed Nov 27, 2017).
- de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 4: 1–77.
- Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV* 2018; published online June 26. DOI:10.1016/S2352-3018(18)30059-6.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report. http://www.ap-registry.com/forms/interim_report.pdf (accessed Sept 5, 2018).
- European Medicines Agency – News and Events – New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=W0b01ac058004d5c1 (accessed June 21, 2018).
- Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e804–10.
- Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, et al. National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe – how do countries differ? *Eur J Public Health* 2013; 23: 1053–8.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173–80.
- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 2368–79.
- Lallemant 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. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 982–91.
- International Perinatal HIV Group, Andiman W, Bryson Y, et al. 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 Engl J Med* 1999; 340: 977–87.
- Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, et al. Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women with High Cd4 Cell Count (Impaact Promise): A Randomized, Open Label, Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; published online Dec 11. DOI:10.1097/QAI.0000000000001612.
- Luoga E, Vanobberghen F, Bircher R, et al. No HIV transmission from virally suppressed mothers during breastfeeding in rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2018; published online May 16. DOI:10.1097/QAI.0000000000001758.
- Waitt C, Low N, Van de Perre P, Lyons F, Loutfy M, Aebi-Popp K. Does U = U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV* 2018; published online June 27. DOI:10.1016/S2352-3018(18)30098-5.
- Kahlert C, Aebi-Popp K, Bernasconi E, et al. Is breastfeeding an equipoise option in effectively treated HIV-infected mothers in a high-income setting? *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14648.
- Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl* 2014; 28 Suppl 2: S123–131.
- Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl* 2013; 27: 1135–43.
- Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 48–55.
- Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11: e1001635.
- Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001–2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2013; 120: 1466–75.
- Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. *AIDS Lond Engl* 2009; 23: 519–24.
- Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 303–11.

38. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012; 54: 1348–60.
39. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS Lond Engl* 2007; 21: 1019–26.
40. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011; 12: 228–35.
41. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017; 358: j3961.
42. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016; 375: 1726–37.
43. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS Lond Engl* 2014; 28: 1049–57.
44. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS Lond Engl* 2008; 22: 289–99.
45. Puthanakit T, Thepnarong N, Chaithongwongwatthana S, et al. Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission. *J Virus Erad* 2018; 4: 61–5.
46. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, et al. A phase III study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS Lond Engl* 1999; 13: 479–86.
47. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 57: 903–14.