

HIV und Schwangerschaft



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Korrekturabzug

Bogner, Johannes:

HIV und Schwangerschaft/Johannes Bogner, Andrea Gingelmaier und Thomas A. Grubert.-
5. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2012
(UNI-MED SCIENCE)

Copyright 2012
UNI-MED Verlag AG
28323 Bremen

© 2001, 2012 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

Vorwort zur 1. Auflage

Schwangerschaften bei HIV-positiven Frauen stellten noch bis vor wenigen Jahren ein erhebliches Wagnis dar. Wegen der schlechten Zukunftsaussichten für sich selbst wie auch für die ungeborenen Kinder entschieden sich die meisten betroffenen Frauen in dieser Situation, oft genug sehr schweren Herzens und entgegen ihrem häufig vorhandenen Kinderwunsch, für einen Abbruch der Schwangerschaft. Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie wurde für Betroffene mit HIV-Infektion in vielen Lebensbereichen eine Gestaltung und Zukunftsplanung möglich, die noch vor 10 Jahren undenkbar gewesen wäre: Berufstätigkeit trotz dauernder Therapie, Mobilität, Verringerung von Krankheitsphasen durch einen Wiederaufbau der Immunitätslage. In diesem Kontext ist die Chance, ein gesundes Kind zu bekommen kalkulierbar geworden, und das auch bei Paaren mit Kinderwunsch, bei denen einer oder beide Partner HIV-infiziert sind. Wenngleich die HIV-Infektion oder eine AIDS-Erkrankung nach wie vor ein wichtiger Grund sein können, eine Schwangerschaft zu verhindern oder abzubrechen, überblicken inzwischen viele Behandlungszentren eine große Anzahl von gut verlaufenen Schwangerschaften und gesunden Kindern. Die stürmische Entwicklung der letzten Jahre verlangt geradezu danach, in aktueller Form an einem Platz wie diesem Buch interdisziplinär dargestellt zu werden. Eine praxisorientierte und gleichzeitig auf wissenschaftlichen Daten beruhende Bestandsaufnahme war deshalb unser Ziel.

Aus der Thematik ergeben sich Fragen, die für die Betroffenen und für alle von Interesse sind, die an der Betreuung von HIV-Infizierten mitarbeiten: Angehörige und Freunde, psychosoziale Beraterinnen und Berater, Schwestern, Hebammen und Praxispersonal, Gynäkologen, Internisten, Kinderärzte bis hin zum Krankenkassenpersonal zu den Zuständigen der Versicherungen.

Die an der Schwangerschaft direkt beteiligten Personen geben die Gliederung des Buches vor:

- 1.: Die Schwangere
- 2.: Das Kind
- 3.: Das Paar mit Kinderwunsch und die zugehörige Beratung

Ein HIV-Test gehört zum Testangebot an jede Schwangere. Dadurch erfahren manche Schwangere erstmals von ihrer Infektion und beginnen eine Betreuung durch ein Team von Spezialisten in Anspruch zu nehmen. Das Kapitel von Herrn Dr. Kästner befasst sich mit der Situation des ersten positiven Tests (1.1.).

Danach ist unter anderem die internistisch - infektiologische Staging - Untersuchung erforderlich um gegebenenfalls erforderliche Prophylaxen oder die antiretrovirale Therapie einzuleiten. Der wichtigste Grundsatz lautet: je niedriger die HI-Viruslast desto niedriger die Übertragungswahrscheinlichkeit in der Schwangerschaft. Die internistische Diagnostik und das Management möglicher Infektionen der Mutter ist Gegenstand der beiden Kapitel von Prof. Dr. Bogner (1.2. und 1.3.).

Die gynäkologisch - geburtshilfliche Betreuung während und nach der Schwangerschaft soll bei HIV-Infizierten Schwangeren abweichend vom üblichen Plan erfolgen. Auf die Besonderheiten der Schwangerschaftsbetreuung bei HIV-Infektion geht Dr. Beichert ein (1.4.)

Die Aspekte der Verhinderung einer vertikalen Übertragung von HIV und die antivirale Prophylaxe aus kindlicher aber auch mütterlicher Indikation werden in Kapitel 1.5. von Herrn Dr. Grubert besprochen.

Bereits peripartal und früh im Leben des Neugeborenen ergeben sich wichtige Fragen nach der richtigen Betreuung des Kindes und der antiviralen Therapie. Die kinderärztlichen Aspekte beschreibt hierzu Frau Dr. Notheis (2.1.). Während der Schwangerschaft wird das ungeborene mit antiretroviralen Medikamenten "mitbehandelt". Fast alle Kinder bleiben heute glücklicherweise uninfiziert. Die Frage nach Langzeitwirkungen dieser Prophylaxe ist aber noch nicht abschließend beantwortet. Was man dazu weiß, berichtet Herr Priv.-Doz. Dr. Wintergerst in Kapitel 2.2..

Die Beratung von HIV-diskordanten Paaren mit Kinderwunsch kann aus zwei Blickwinkeln betrachtet werden und soll sowohl aus psychologisch-psychozialer Kenntnis heraus wie auch mit medizinisch-somatischer Information geschehen. Frau Dipl.-Psych. Sonnenberg-Schwan geht auf den Beratungsaspekt ein (3.1.) und Herr Dr. Weigel berichtet über medizinische Erfahrungen und neue Wege in der Hilfe bei Kinderwunsch.

Dem UNI-MED Verlag danken wir für die Initiative zu diesem Buch. Ein interdisziplinäres Werk ist entstanden, von dem viele Fachgruppen profitieren mögen. Den Autoren aus den verschiedenen Fachrichtungen danken wir für die Manuskripte. Frau Marlene Heuberger danken wir für die Hilfe bei der Manuskripterstellung und -korrektur.

Gewidmet sei das Buch allen Schwangeren mit HIV-Infektion. Wir wünschen alles Gute für die Schwangerschaft und die Kinder.

München, im Februar 2001

*Johannes Bogner
Thomas Grubert*

Copyright 2012
UNI-MED Verlag AG
28323 Bremen

Vorwort zur 2. Auflage

Die Therapie der HIV-Infektion unterliegt raschen Veränderungen. Neue Substanzen, veränderte Auffassungen von der Pathogenese und die Kenntnis über Langzeitnebenwirkungen tragen zu "Paradigmenwechseln" in relativ rascher Folge bei. Galt noch vor wenigen Jahren das Wort von "*hit hard and early*", dann spiegeln jetzt die internationalen Empfehlungen zur Therapieindikation bei asymptomatischen HIV-Patienten wesentlich stärker abwartende Tendenzen wider. Es geht darum, die Langzeittoxizität hinauszuzögern.

Auch im Bereich von HIV und Schwangerschaft ist eine rasche Zunahme der Studienergebnisse und Erkenntnisse zu verzeichnen. Wir sind deshalb froh, dass bereits innerhalb kurzer Frist eine aktualisierte Neuauflage dieses Buches möglich geworden ist. Diese Auflage berücksichtigt zwischenzeitlich bekannt gewordene Erkenntnisse und Empfehlungen zur Vorgehensweise. Außerdem sind die inzwischen neu eingeführten Medikamente aufgenommen worden.

Neuinfektionen durch Geschlechtsverkehr kommen in unverändert hoher Zahl vor. Zahlreiche Studien und unsere praktische Erfahrung zeigen, dass die Erfolge der antiretroviralen Therapie zu weniger vorsichtigem Sexualverhalten animieren. Eine Viruslast unter der Nachweisgrenze bedeutet aber nicht automatisch, dass in Genitalsekreten keine infektiösen Viren vorhanden sind. Etliche Studien sind in der Zwischenzeit erschienen, die belegen, dass das Kompartiment "Genitalsekret" nicht in allen Fällen parallel zur Plasmaviruslast zu sehen ist. Dies ist eine deutliche Aufforderung zu weiterer Aufklärungsarbeit und zur Berücksichtigung der Prävention - auch im Bereich der Konzeption bei HIV-diskordanten Paaren. Möge das Buch auch weiterhin in allen Aspekten der Thematik HIV und Schwangerschaft Hilfe leisten!

München, im März 2003

*Johannes Bogner
Thomas Grubert*

Vorwort zur 3. Auflage

In nur zwei Jahren seit der letzten Auflage sind fünf neue antiretrovirale Substanzen und zwei *fixe* Kombinationen zugelassen worden. Fortschritte in der Effektivität der antiretroviralen Therapie wie auch in der Verträglichkeit sind zu verzeichnen. Daher werden die Expertenempfehlungen zu Indikation und Durchführung der Therapie jährlich adaptiert. Zu den Stichworten "HIV" und "Schwangerschaft (pregnancy)" finden sich seit der letzten Auflage dieses Buches 1100 Zitate in der Literaturdatenbank PubMed. Von allen Autoren wurde dankenswerterweise eine Sichtung und Wertung der neuesten Literatur vorgenommen. Daraus entstand die aktualisierte, dritte Auflage von "HIV und Schwangerschaft". Auch die Ergebnisse der Konsensus-Konferenz der deutschen und österreichischen AIDS-Gesellschaften im Juni 2005 anlässlich des gemeinsamen Kongresses in Wien konnten wieder berücksichtigt werden.

Wir freuen uns, damit wieder ein Buch auf dem neuesten Stand präsentieren zu können. Dank gilt an dieser Stelle allen Autoren und dem Verlag.

München und Ravensburg, im Juli 2005

*Johannes Bogner
Thomas Grubert*

Copyright 2012
UNI-MED Verlag AG
28323 Bremen

Vorwort zur 4. Auflage

Die Entwicklung der HIV-Therapie könnte man in den letzten zwei Jahren geradezu als stürmisch bezeichnen: Die Einführung neuer Substanzen und Substanzklassen erweitert die therapeutischen Möglichkeiten für therapieerfahrene Patienten ganz erheblich und gibt auch einen Ausblick auf die Möglichkeit, dass derzeit etablierte Therapieschemata in der Anfangstherapie wieder ins Wanken geraten werden. Ganz entscheidende Neuerungen stellen hier der Chemokin-Rezeptor-Antagonist Maraviroc (Celsentri®) und der Integraseinhibitor Raltegravir (Isentress®) dar. Die ganz neu zugelassenen Medikamente haben jeweils das Problem, in der Schwangerschaft noch nicht genug erprobt zu sein. Jedoch ist aber bereits jetzt für die "vorletzte" Riege von Neuzulassungen durch zahlreiche Einzelfallberichte auch eine Option für die Therapie in der Schwangerschaft zu einer Option geworden. Kombinationsmedikamente aus der Gruppe der Nukleoside/Nukleotide wie Truvada® und Kivexa® haben nach Abwägung der individuellen Verträglichkeit und Risiken bereits Einzug in die HIV-Therapie bei Schwangeren gehalten. Auch bei den zuletzt zugelassenen "konventionellen" Proteaseinhibitoren Atazanavir (Reyataz®) und Fosamprenavir (Telzir®) liegen Erfahrungen vor. Die Proteaseinhibitoren mit Wirksamkeit bei multiresistenten Viren Tipranavir (Aptivus®) und Darunavir (Prezista®) werden glücklicherweise in der Schwangerschaft kaum benötigt. Das gleiche gilt für die neuen Substanzgruppen. Aus dem Jahr 2006 liegt ein Bericht über den erfolgreichen Einsatz der Kombination von Tipranavir mit dem Fusionsinhibitor Enfuvirtide (Fuzeon®) in der Situation einer Multiresistenz während der Schwangerschaft vor. Sicher werden auch hierzu und zu den oben erwähnten kürzlich zugelassenen Medikamente in den kommenden Jahren Berichte erscheinen.

Daraus wird klar, dass die stürmische Entwicklung der HIV-Therapie auch Veränderungen in den Behandlungskonzepten für HIV-positive Schwangere mit sich bringen muss.

Neue Substanzen, die Komplexität von Pharmakologie und Wechselwirkung und das Interesse für die Erforschung von Grundlagen zur Plazentagängigkeit von HIV-Substanzen haben zu wichtigen Ergebnissen geführt. Wir freuen uns, dass die Neuauflage dieses Buches nun um ein Kapitel erweitert werden konnte, in dem Frau Dr. Andrea Gingelmaier die wichtigen Informationen und eigene Ergebnisse zu diesem Thema zusammenfasst.

Aber nicht nur die medikamentöse Behandlung zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung, sondern auch alte Paradigmen geburtshilflicher Art sind neu auf dem Prüfstand. Während noch vor einigen Jahren die Schnittentbindung als allgemeine Empfehlung galt, ist nunmehr auch in die Diskussion gekommen, bei optimalen Therapiebedingungen eine Spontangeburt als Option ohne erhöhtes HIV-Übertragungsrisiko zu betrachten.

Kinder, die während der Vorbereitungen zur ersten Auflage unseres Buches geboren wurden, gehen nun gesund in die dritte Klasse. Die Rate von gesunden Kindern ist unverändert niedrig. Die Thematik von HIV und Schwangerschaft findet auch weiterhin zunehmend Interesse. Allein in den letzten 365 Tagen sind in PubMed 250 Arbeiten erschienen, die die Suchworte "hiv" und "pregnancy" in Titel oder Abstract enthielten. Alle Autoren freuen sich, dass die vor 8 Jahren begonnene Arbeit mit einer vierten Auflage aktualisiert werden darf und wünschen den Professionellen der beteiligten Berufsgruppen und deren Patientinnen/Babys alles Gute,

München und Ravensburg, im Mai 2008

*Johannes Bogner
Thomas Grubert*

Vorwort zur 5. Auflage

Der in der letzten Auflage besprochene Trend zur vaginalen Geburt ist einer der wesentlichen Gründe für eine Neugestaltung des Buches. Wieder sind eine Vielzahl von Studien und Daten zum Thema HIV und Schwangerschaft entstanden, die in der neuen Auflage berücksichtigt werden. Das Buch ändert sich in einigen Teilen grundlegend, manche Kapitel sind ganz neu hinzugekommen und damit auch Autoren.

Bestimmt ist es nicht mehr zu früh, auch die Herausgeberschaft zu reformieren. Frau Priv.-Doz. Dr. Andrea Gingelmaier ist zum Team hinzugestoßen. Als eine, deren Hauptarbeitsgebiet das Thema HIV und Schwangerschaft ist, ist sie geradezu prädestiniert dafür, die Herausgeberschaft unseres Buches mit zu übernehmen.

München und Ravensburg, im Mai 2012

*Andrea Gingelmaier
Johannes Bogner
Thomas Grubert*

Copyright 2012
UNI-MED Verlag AG
28323 Bremen

Autoren

Dr. Matthias Beichert
Frauenarztpraxis
Toxoplasmose-Referenzzentrum
Rahnfelsstr. 12a
68163 Mannheim
Kap. 1.4., 3.2.

Prof. Dr. Johannes Bogner
Medizinische Poliklinik
Infektionsambulanz und Tagesklinik
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstr. 8a
80336 München
Kap. 1.2., 1.3.

Dr. Bernd Buchholz
Leiter der HIV-Ambulanz
der Universitätskinderklinik Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Kap. 1.4.

Priv.-Doz. Dr. Andrea Gingelmaier
Frauenklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Standort Innenstadt
Maistr. 11
80337 München
Kap. 1.5., 1.6., 3.2.

Dr. med. Dipl. chem. Thomas A. Grubert
Praxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Gartenstr. 18
88212 Ravensburg
Kap. 1.5.

Dr. Ralf Kästner
Frauenklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Standort Innenstadt
Maistr. 11
80337 München
Kap. 1.1.

Prof. Dr. Markus Kupka
Frauenklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Standort Innenstadt
Maistr. 11
80337 München
Kap. 3.2.

Dr. Gundula Notheis
Dr. von Haunersches Kinderspital
Klinikum der Universität München
Immundefektambulanz
Lindwurmstr. 4
80337 München
Kap. 2.1.

Dipl. Psych. Ulrike Sonnenberg-Schwan
Wasserturmstr. 20
81827 München
Kap. 3.1.

Dr. Andreas Tandler-Schneider
Fertility Center Berlin
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Kap. 3.2.

Dr. Markus von Weizsäcker
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Kap. 1.5., 3.2.

Prof. Dr. med. Michael Weigel
Leopoldina Krankenhaus
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Gustav-Adolf-Str. 8
97422 Schweinfurt
Kap. 1.4., 3.2.

Inhaltsverzeichnis

1.	Die schwangere HIV-Patientin	16
1.1.	Positiver HIV-Test im Rahmen der Schwangerenuntersuchung	16
1.1.1.	Durchführung des Tests	16
1.1.2.	Diagnoseschock	16
1.1.3.	Schwangerschaftskonflikt	17
1.1.4.	Schwangerschaftsabbruch	18
1.1.5.	Schwangerenbetreuung	18
1.2.	Internistische Diagnostik bei der HIV-infizierten Schwangeren	19
1.2.1.	Erstanamnese	20
1.2.2.	Zwischenanamnese	20
1.2.3.	Körperlicher Untersuchungsbefund	20
1.2.4.	Labor	21
1.2.5.	HIV-Stadium	22
1.2.6.	Bildgebung	24
1.2.7.	Elektrokardiogramm	25
1.2.8.	Verlaufsuntersuchungen	25
1.2.9.	Thromboseneigung	25
1.3.	Interkurrente Infektionen während der Schwangerschaft	27
1.3.1.	HIV-typische Infektionen	27
1.3.2.	Prophylaxe von opportunistischen Infektionen bei Schwangeren	27
1.3.3.	Weitere Infektionen	29
1.4.	Schwangerenbetreuung bei HIV-Infektion	32
1.4.1.	Therapie	34
1.4.2.	Monitoring	34
1.4.3.	Frühgeburtlichkeit, vorzeitige Wehen	35
1.4.4.	Zytologie/Kolposkopie	37
1.4.5.	Sonographie	37
1.4.6.	Entbindung	38
1.4.7.	Pädiater	39
1.4.8.	Follow-up	39
1.5.	Reduktion des Übertragungsrisikos: Geburtshilfliche Aspekte und antiretrovirale Prophylaxe	41
1.5.1.	Die vertikale HIV-Transmission	41
1.5.1.1.	Zeitpunkt und Mechanismus der HIV-Übertragung	41
1.5.1.2.	Transmissionsraten	42
1.5.1.3.	Risikofaktoren für die HIV-Transmission	42
1.5.1.3.1.	Laborparameter	43
1.5.1.3.2.	Epidemiologische und klinische Parameter	44
1.5.1.3.3.	Geburtshilfliche Parameter	44
1.5.1.3.4.	Kindliche Faktoren	44
1.5.2.	Interventionsmöglichkeiten zur Reduktion des vertikalen Transmissionsrisikos	45
1.5.2.1.	Antiretrovirale Therapie (ART) während der Schwangerschaft	46
1.5.2.1.1.	Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe bei normalem Risiko	47
1.5.2.1.2.	Transmissionsprophylaxe bei mütterlicher Behandlungsindikation	47
1.5.2.1.3.	Risikoadaptierte Transmissionsprophylaxe	47
1.5.2.1.4.	Postexpositionsprophylaxe für das Neugeborene	48
1.5.2.1.5.	Bekannte Nebenwirkungen und Auswirkungen antiretroviraler Medikamente in der Schwangerschaft	48
1.5.2.2.	Geburtsmodus	53
1.5.2.3.	Stillen	54

1.5.3.	Praktisches Vorgehen	55
2.	Das Kind der HIV-infizierten Mutter	66
2.1.	Kinderärztliche Betreuung vertikal HIV-exponierter Kinder	66
2.1.1.	Diagnosestellung	66
2.1.2.	Betreuung des HIV-infizierten Kindes	67
2.1.2.1.	Gefährdung des HIV-exponierten Kindes durch maternale Risiken und konnatale Infektionen.	67
2.1.2.2.	Überwachung HIV-exponierter Kinder	68
2.1.2.3.	Impfungen	70
2.1.2.4.	Prophylaxe	70
2.2.	Langzeitfolgen antiretroviraler Medikamente (ARV) beim intrauterin HIV-exponierten nicht HIV-infizierten Kind	71
2.2.1.	Unerwünschte Wirkungen antiretroviraler Medikamente	72
2.2.1.1.	Mitochondriale Funktionsstörungen	72
2.2.2.	Untersuchungen zu Kombinationstherapien	75
2.2.3.	Schlussfolgerung	75
3.	Kinderwunsch und Schwangerschaft bei HIV-Infektion	80
3.1.	Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen	80
3.1.1.	HIV-Infektion und Reproduktionsmedizin – ein kurzer historischer Abriss	81
3.1.2.	Motivationen und Hintergründe des Kinderwunsches	82
3.1.3.	Grundlegende Aspekte der Beratung bei Kinderwunsch	82
3.1.4.	Zusätzliche Aspekte der Beratung bei HIV-Infektion der Frau	84
3.1.5.	Die Beratung HIV-konkordanter Paare	85
3.1.6.	Die Beratung bei Koinfektionen	85
3.1.7.	Ausblick	85
3.2.	Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin	87
3.2.1.	HIV-Infektion der Frau	88
3.2.1.1.	Besondere Schwangerschaftsrisiken	88
3.2.1.2.	Die materno-fetale Transmission	88
3.2.1.3.	Reproduktionsmedizinisch relevante Aspekte der HIV-Infektion	88
3.2.1.4.	Praktisches Vorgehen	89
3.2.2.	HIV-Infektion des Mannes	91
3.2.2.1.	HI-Viren im Ejakulat	92
3.2.2.2.	Spermienseparation und Testung	92
3.2.2.3.	Optionen und Probleme der Reproduktionsmedizin	94
3.2.2.4.	Praktisches Vorgehen	95
3.2.3.	Fazit	96
4.	Anhang	102
	Index	106

Die schwangere HIV-Patientin

1. Die schwangere HIV-Patientin

1.1. Positiver HIV-Test im Rahmen der Schwangerenuntersuchung

Die seit über 30 Jahren bekannte HIV-Infektion war zunächst eine Erkrankung homosexueller oder drogenabhängiger Männer.

Ende der 80er Jahre rückte das Problemfeld "Frauen und AIDS" zunehmend in den Blickpunkt, da die Anzahl der Frauen an den Gesamtinfizierten anstieg, um mittlerweile etwa 20 % zu betragen (1).

Heterosexuelle Infizierung steht bei Frauen mittlerweile ganz im Vordergrund, sowohl in Deutschland als auch in den Hochprävalenzländern.

Das Thema "Schwangerschaft" hat zentrale Bedeutung, da mehr als 2/3 der infizierten Frauen im gebärfähigen Alter sind und die potentielle Gefährdung der Mütter, ihrer Kinder wie auch des medizinischen Personals intensive Forschung begründete.

So bestand frühzeitig die Empfehlung ein HIV-screening in die Mutterschaftsrichtlinien aufzunehmen (2).

Bis Ende der 80er Jahre verband sich mit dem Vorliegen einer Schwangerschaft bei HIV-Infektion die Empfehlung zum Schwangerschaftsabbruch, da ausgegangen wurde von

- einer Immunsuppression durch eine Schwangerschaft mit Gefahr für die mütterliche Gesundheit
- einer etwa 50 % Übertragungswahrscheinlichkeit des HI-Virus auf das Kind und
- einer sehr eingeschränkten Lebenserwartung für die betroffene Frau durch eine unheilbare Erkrankung
- einer sehr eingeschränkten Lebenserwartung für die betroffene Frau durch eine unheilbare Erkrankung

Nicht selten wurde im Rahmen einer Abruption auch eine Sterilisation durchgeführt (3).

Auch unter drastisch veränderten äußeren Rahmenbedingungen bedeutet auch heute noch die Diagnose einer HIV-Infektion in der Frühschwangerschaft eine existentielle Krise, deren verschiedene Aspekte nachfolgend beschrieben werden.

1.1.1. Durchführung des Tests

Bei nur etwa 60-70 % (4) aller Schwangeren in Deutschland wird derzeit ein HIV-Screening durchgeführt. Die Unkenntnis des HIV-Status der Schwangeren ist jedoch der Hauptrisikofaktor für eine Infektion des Neugeborenen, so dass alle Schwangeren zu einer Testung motiviert werden sollten. Entsprechende deutlichere Empfehlungen sind 2007 den Mutterschaftsrichtlinien angefügt worden, auch existiert ein Merkblatt mit dessen Hilfe die Schwangeren beraten werden können (5).

Obligat sollte sein, dass der Arzt vor der Blutabnahme mit der Schwangeren das Für und Wider des Tests bespricht und ihn nur mit Einverständnis der Schwangeren durchführt. Bereits hier werden die irrationalen Ängste im Zusammenhang mit dem Thema HIV deutlich, in dem das erklärende Gespräch vermieden wird und der Gedanke "es wird schon alles in Ordnung sein" keine Auseinandersetzung mit der Möglichkeit eines positiven Testergebnisses zulässt. Internationale Erfahrungen zeigen jedoch, dass nur eine Opt-out-Regelung zu einer substantiellen Steigerung der HIV-Testung führt (6).

Aus Betroffenenkreisen wird immer wieder die Stimme laut, ein HIV-Test dürfe nur von Ärzten mit psychosomatischen Kompetenzen durchgeführt werden, die auch die Folgen eines positiven Befundes mit ihren Patientinnen besprechen und ihnen den nötigen Halt bieten können.

Selbstverständlich ist nach einem ersten positiven Befund vor der Diagnosestellung und Befundmitteilung eine Kontrolluntersuchung mit ebenfalls positivem Ergebnis zur Bestätigung erforderlich.

Bedauerlicherweise wird im Mutterpass lediglich die Beratung zum HIV-Test dokumentiert, aber weder die Durchführung noch das Ergebnis. Dies führt zu lästigen Rückfragen und anhaltender Unsicherheit in den Geburtsabteilungen. Der Schwangeren sollte auch bei negativem Test zumindest in einem separaten Umschlag der schriftliche Befund mitgegeben werden.

1.1.2. Diagnoseschock

Die Mitteilung der Diagnose HIV-Infektion oder AIDS ist nahezu immer ein Schock für die Betroffenen.

Erste Reaktionen sind Angst, Gedanken an den Tod, Verzweiflung, Bedrohung und Depression, nicht selten verbunden mit suizidalen Gedanken.

Aus diesem Grunde sollte die Diagnosemitteilung nur in einem persönlichen Gespräch und in einem geschützten Rahmen stattfinden, niemals am Telefon, schriftlich oder durch Dritte. Auch für den Arzt kann es sehr schwer sein, die Diagnose seiner Patientin mitzuteilen. Die Teilnahme an einer Balint-Gruppe oder Supervision sind mögliche Hilfen.

Für die betroffenen Frauen beginnt ein langer, phasenhaft verlaufender Prozess der psychischen Anpassung, der Krankheitsbewältigung (*coping*) (7, 8).

Ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen oder Bedrohungen lässt sich bald ein *coping*-Muster beobachten, welches zwischen den Polen Flucht und Kampf pendelt und schließlich eine Hauptrichtung einnimmt, die aus der persönlichen Geschichte begründet und mehr oder weniger anpassungsfördernd ist.

Insbesondere wenn es sich um traumatisierte Patienten handelt ist eine kompetente psychologische und ggf. psychiatrische Hilfe erforderlich.

Obwohl eine HIV-Infektion heute gut behandelbar ist und die Lebenserwartung Infizierter sich derjenigen Nichtinfizierter nähert brauchen Betroffene in der Regel eine lange Zeit, viele Gespräche und hilfreiche Kontakte um den ersten Schock zu überwinden. Wenn Frauenärzte, Hebammen und medizinisches Personal gut informiert sind werden sie durch kontinuierlichen Beistand ausreichend Halt bieten und die Betroffenen können nahezu immer die Infektion realitätsgerecht annehmen. Dies ist darüberhinaus nötig um den empfohlenen medizinischen Maßnahmen zuzustimmen (Compliance).

1.1.3. Schwangerschaftskonflikt

Nach dem ersten Schock durch die Diagnose, die sich überwiegend auf die eigene Person und die eigene Gesundheit auswirkt, tritt sehr rasch der Aspekt des erwarteten Kindes und dessen Zukunft hinzu (9).

Im Schwangerschaftskonflikt geht es für die Infizierten um folgende Problembereiche:

- in erster Linie befürchtet die Schwangere ihr Kind während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett ebenfalls mit dem HI-Virus zu infizieren und damit Schuld auf sich zu laden
- es besteht die Sorge um eine Verschlechterung des eigenen Gesundheitszustandes während der Schwangerschaft
- Ängste, das Kind allein zurücklassen zu müssen, nach dem eigenen verfrühten Tod, oder aber es aus Krankheitsgründen nicht angemessen selbst versorgen zu können
- unklare Langzeitfolgen für das Kind durch die medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft
- viele Frauen, aber besonders die aus den afrikanischen Endemiegebieten, fürchten die (in einigen Fällen) zur Transmissionsprophylaxe empfohlene Kaiserschnittentbindung als lebensbedrohlich

Im Schwangerschaftskonflikt wurde bis Ende der 80er Jahre, wie bereits erwähnt, von den Ärzten und auch von der Gesellschaft die Empfehlung zum Schwangerschaftsabbruch gegeben.

Leider finden auch heute noch einige die Mutterschaft HIV-Infizierter und insbesondere deren Kinderwunsch als unangemessen.

Mehrheitlich hat sich jedoch die Einstellung zugunsten einer Akzeptanz der Bedürfnisse nach Sexualität und Familie von HIV-infizierten Frauen gewandelt.

Hierzu haben wesentlich die deutlich verbesserte Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufes (↗ Kap. 1.5.5.) und des späteren Auftretens AIDS-definierender Erkrankungen beigetragen, als auch das nunmehr minimale Risiko einer vertikalen Transmission, das bei optimalen Bedingungen bei etwa 1 % liegt (↗ Kap. 1.5.) (10).

Die Frauen im Schwangerschaftskonflikt benötigen Zeit, Information und emotionale Zuwendung, um ihre Ambivalenz angemessen bewältigen zu können.

Dabei ist es hilfreich, die persönlichen Ressourcen auszuloten und frühzeitig auf mögliche Hilfen hinzuweisen wie beispielsweise psychologische Hilfe, AIDS-Hilfe, Sozialberatung, und ggf. Drogenhilfe.

Hin- und hergerissen zwischen Angst und Schuldgefühlen bzw. Freude und Hoffnung benötigen die Frauen manchmal mehrere Wochen um herauszufinden, welche Entscheidung für sie die passende ist.

1.1.4. Schwangerschaftsabbruch

Seit dem Bekanntwerden der HIV-Infektion besteht für eine infizierte Schwangere die Möglichkeit zum Schwangerschaftsabbruch nach § 218 a, Abs. 1 aus medizinischer Indikation. Grundlage dafür war zunächst die mögliche Immunsuppression durch eine Schwangerschaft mit nachteiligen Folgen für die Gesundheit der Schwangeren.

Wenn auch für eine solche Immunsuppression durch die neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse keine Belege existieren, ist die bestehende Regelung nach wie vor gültig. Da die medizinische Indikation eine Gefahr für die körperliche und gleichermaßen die seelische Gesundheit der Patientin beinhaltet, ist diese nach ausreichender Abwägung auch immer dann gegeben, wenn eine Frau sich aufgrund der HIV-Infektion außerstande sieht, ihr Kind auszutragen.

Hierbei muss gesetzlich keine Frist beachtet werden, so dass die benötigte Zeit immer zur Verfügung steht. In der Regel wird der Abbruch jedoch während der ersten drei Schwangerschaftsmonate durchgeführt.

Es muss auch keine Bescheinigung einer gesetzlichen Beratungsstelle, wie sie beim Abbruch ohne Indikation innerhalb der ersten 12 Schwangerschaftswochen vorgeschrieben ist, vorliegen, in praxi ist es jedoch kein Nachteil eine solche Beratung durchzuführen.

Im Zuge eines Schwangerschaftsabbruches sollte grundsätzlich nie gleichzeitig eine Sterilisation erfolgen.

Auch bei einem gut begründeten Abbruch ist immer erhebliche Trauerarbeit zu leisten und viele Frauen sind nachhaltig belastet. Eine simultane Sterilisation wird oft aus einem selbstdestruktiven Impuls heraus gewünscht bzw. von Ärzten unbewusst als Bestrafung empfohlen und belastet demnach zusätzlich, so dass es zu einem "kumulativen Trauma" kommt.

Nur in bester Kenntnis der Persönlichkeit und der Lebensgeschichte der Patientin sowie in medizinisch hart begründeten Fällen könnte ausnahmsweise von dem oben empfohlenen Vorgehen abgewichen werden.

1.1.5. Schwangerenbetreuung

Auch von den Frauen, die erst im Rahmen des Schwangerschafts-screensings von ihrer HIV-Infektion erfahren, entscheiden sich der überwiegende Teil der Frauen für das Austragen des Kindes.

Insbesondere wenn die Schwangerschaft geplant und die Umstände für ein Kind angemessen sind, sehen diese Schwangeren auch nach dem Schock durch die Diagnose HIV genügend Gestaltungsmöglichkeiten, um ihre Lebensplanung beizubehalten. Auch aus medizinischer Sicht bestehen in den allermeisten Fällen, mit Ausnahme einer fortgeschrittenen AIDS-Erkrankung, keine Einwände gegen eine Schwangerschaft. Den Besonderheiten in der Betreuung HIV-infizierter Schwangerer ist das Kap. 1.4. gewidmet.

Zusammenfassung

Auch heute noch ist es für eine Schwangere ein Schock, mit der Diagnose HIV konfrontiert zu werden. Die gesamte Lebensplanung gerät zunächst aus den Fugen und muss angesichts des ungewissen eigenen Krankheitsverlaufes und des Risikos einer Ansteckung des Kindes neu überdacht werden.

Insbesondere die mit HIV assoziierten Ängste und der Hang zur Isolation belasten die Schwangere. Im Schwangerschaftskonflikt sind neben Informationsangebot vor allem emotionale Zuwendung und ausreichend Zeit nötig, um keine voreiligen Entscheidungen zu treffen.

Bisweilen ist auch das medizinische Personal durch unverhoffte Konfrontation mit einer HIV-positiven Schwangeren oder eines positiven HIV-

Testergebnisses überfordert und orientierungslos und im Banne ihrer eigenen Ängste.

Da es sich um ein psychosomatisches Gebiet handelt, in dem körperliche und seelische Belange engstens ineinandergreifen, ist neben profunder medizinischer Betreuung die Bereitstellung psychologischer Hilfe erforderlich.

Literatur

1. Robert Koch Institut: Epidemiologisches Bulletin, Nov 2011, www.rki.de
2. Stauber M, Grosch-Wörner I, Schäfer A. Zur Frage eines Screenings auf HIV-Antikörper in der Schwangerschaft. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1987;47:87-89
3. Kästner R, Ersöz I, Müller M, Stauber M. Psychosomatisches Betreuungskonzept für HIV-infizierte Frauen. Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe (edition psychosozial) 1999, S. 183-190
4. Kost BP, Gingelmaier A, Kainer F et al. HIV testing in pregnancy: are we testing enough? Arch Gynecol Obstet 2010
5. Gemeinsamer Bundesausschuss: Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten? www.g-ba.de
6. Stringer EM, Stringer JS et al. Evaluation of a new testing policy for human immunodeficiency virus to improve screening rates. Obstet Gynecol 2001;98:1104-1108
7. Siegel K, Gluhoski VL, Karus D. Coping and mood in HIV-positive women. Psychol Reports 1997; 81: 435-442
8. Clement U. HIV-positiv. Psychische Verarbeitung, subjektive Infektionstheorien und psychosexuelle Konflikte HIV-Infizierter. (1992) Enke Verlag, Stuttgart
9. Larrabee KD, Eriksen N, Helfgott A, Monga M. Quality of life assessment in pregnant women with the human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol 1996;88:1016-1020
10. Gingelmaier A et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2005;65:1058-1063

1.2. Internistische Diagnostik bei der HIV-infizierten Schwangeren

Die HIV-Infektion ist eine chronische Multisystemerkrankung. Um die Sicherheit der Schwangeren mit HIV-Infektion zu gewährleisten, ist eine

internistisch-infektiologische Betreuung sinnvoll. Wie jede andere HIV-infizierte Person bedarf auch die HIV-infizierte Schwangere regelmäßiger Kontrollen, die über die geburtshilflichen Aspekte hinausgehen. Damit sollen Infektionen, Störungen am Herz-Kreislauf-System, Stoffwechsel und Immunsystem erfasst werden. Während der Schwangerschaft ist die internistisch-infektiologische Betreuung ähnlich wie ohne Schwangerschaft. Allerdings sind hier Besonderheiten zu vermerken, die über die reguläre Betreuungsintensität und -qualität hinausgehen. Das betrifft sowohl die Häufigkeit der Untersuchungen wie auch die Interdisziplinarität des Vorgehens. Bei HIV-Infizierten ohne Schwangerschaft sind monatliche bis dreimonatliche Kontrollen angeraten und üblich. Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen richtet sich dabei unter anderem nach der klinischen Situation, nach dem Stadium der HIV-Erkrankung und nach nicht medizinischen Gesichtspunkten wie z.B. Anfahrtsweg und Berufstätigkeit. Im Allgemeinen sind bei unkomplizierter HIV-Schwangerschaft monatliche Kontrollen empfehlenswert (AWMF-Leitlinie), wenn nicht eine besondere Problematik vorliegt (schwerer Immundefekt, Hypertonie, Neubeginn einer antiretroviralen Therapie). Sollte die Patientin mit Zidovudin behandelt werden so ist einer Kontrolle des Hämoglobinwerts monatlich empfehlenswert. Da heute andere Nucleoside/Nucleotid zur Verfügung stehen wird man versuchen, Zidovudin zu ersetzen um eine höhergradige Anämie zu vermeiden. Unter Nucleosidtherapie ist im dritten Trimenon eine monatliche Bestimmung von Transaminasen, LDH und Lipase anzuraten. Damit kann frühzeitig der Übergang einer Hyperlaktatämie in eine Laktatazidose erkannt und verhindert werden.

Die Vorgehensweise internistischer und bildgebender Diagnostik unterscheidet sich bei der schwangeren HIV-Patientin lediglich hinsichtlich des Umfangs und der Möglichkeit von radiologischen Untersuchungen. Außerdem wird besonderes Augenmerk auf interkurrente Infektionen gelegt, da jede Infektion nicht nur den Fortgang der Schwangerschaft und die Gesundheit des ungeborenen Kindes beeinflussen kann, sondern auch ungünstige Auswirkungen auf die Virusreplikation haben kann.

Die Vorgehensweise internistischer und bildgebender Diagnostik unterscheidet sich bei der

schwangeren HIV-Patientin lediglich hinsichtlich des Umfangs und der Möglichkeit von radiologischen Untersuchungen. Außerdem wird besonderes Augenmerk auf interkurrente Infektionen gelegt, da jede Infektion nicht nur den Fortgang der Schwangerschaft und die Gesundheit des ungeborenen Kindes beeinflussen kann, sondern auch ungünstige Auswirkungen auf die Virusreplikation haben kann.

1.2.1. Erstanamnese

Selbst bei subjektivem Wohlbefinden können systemische Symptome im Sinne HIV-typischer Manifestationen erfragt werden. Es lohnt sich also auf alle Fälle, nach typischen Vorerkrankungen und begleitenden Symptomen zu fragen. Das ist besonders dann wichtig, wenn die HIV-Infektion erst durch den Test in der Schwangerschaft entdeckt wurde. Die entsprechenden Fragen finden sich in Tab. 1.1.

- Erhöhte Temperatur, Frösteln, Schwitzen
- Nachtschweiß (Nachthemd gewechselt?)
- Gewichtsverlauf (wie war Ihr Gewicht vor 12 Monaten?)
- Körperliche Leistungsfähigkeit
- Atemnot bei Belastung (wie viele Stockwerke möglich?)
- Husten und Hustenqualität (Auswurf?)
- Herzstolpern
- Verdauung, Diarrhoe
- Schmerzen beim Wasserlassen?
- Gefühlsstörungen, Kribbeln, Taubheitsgefühl

Tab. 1.1: Systemanamnese bei neu bekannt gewordener HIV-Infektion: auch bei fehlender spontaner Angabe von Symptomen sollten Allgemeinsymptome erfasst werden.

1.2.2. Zwischenanamnese

Anlässlich der Verlaufsuntersuchungen muss nach fieberhaften Episoden, Gewichtsverlauf, Nachtschweiß, Diarrhoe, Atemnot und neu aufgetretenen Schwellungen gefragt werden. Zusätzlich ist eine Umgebungs- und Expositions-Anamnese sinnvoll. Reisen in oder Herkunft aus Hochprävalenzgebiete für Tuberkulose können von Bedeutung sein und zu einer Konversion eines zuvor

negativen Tuberkulin-Hauttests oder eines negativen *Interferon Gamma Release Assays* ("IGRA") im Blut (z.B. Quantiferon) führen.

1.2.3. Körperlicher Untersuchungsbefund

Die Vitalparameter Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Bewusstseinszustand werden ebenso wie Größe und Gewicht bestimmt. Bei der allgemein-internistischen Untersuchung liegt ein besonderes Augenmerk auf der Inspektion der Mundhöhle (Perleche, Soor, Haarleukoplakie?), der Abtastung aller Lymphknotenregionen und der Inspektion der (gesamten) Haut (Tab. 1.2). Bei Patientinnen aus Tuberkulose-Prävalenzgebieten ist die Durchführung eines Tuberkulose-Tests (IGRA) oder eines Hauttests sinnvoll.



Abb. 1.1: Mundsoor (orale Candidiasis) als typisches Zeichen einer HIV-Infektion im fortgeschrittenen Stadium: weißliche Beläge, die gut mit dem Spatel abgeschabt werden können. Die Schleimhaut darunter ist entzündlich gerötet.

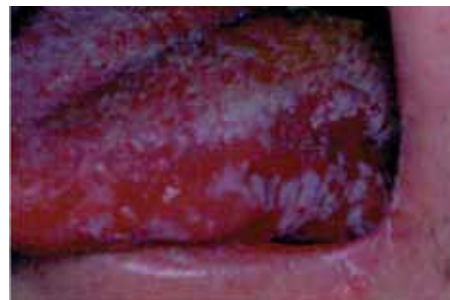


Abb. 1.2: Orale Haarleukoplakie. Weiße verrukös imponierende Leukoplakie typischerweise am lateralen Zungenrand. Nicht abwischbar und nicht schmerzhaft, meist von der Patientin selbst nicht bemerkt. Auch die Haarleukoplakie ist meist mit einer erheblichen Einschränkung des Immunsystems vergesellschaftet (z.B. CD4 weniger als 250/ μ l).

- Vitalparameter: Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, Rektaltemperatur, Bewusstseinslage (jedes Mal!)
- Inspektion der Haut (Ekzem? Exanthem? Follikulitis?)
- Inspektion der Mundhöhle (Soor, Haarleukoplakie?)
- Herz-Lungen-Auskultation
- Abdomen und Nierenlager
- Lymphknotenstatus (alle Stationen abtasten)
- Sensibilität, Motorik und Reflexe
- rektale Untersuchung (nur bei Symptomatik und nicht doppelt mit gynäkologischer Untersuchung)

Tab. 1.2: Die über die gynäkologische Untersuchung hinaus gehende komplette körperliche Untersuchung soll mögliche Komplikationen des HIV-bedingten Immundefektes erfassen.

1.2.4. Labor

Die Routinelaborparameter sollen Blutbild mit Differenzialblutbild, die wichtigsten Serumparameter sowie ein Urinsediment enthalten.

Zur internistischen Basisdiagnostik gehören heute nicht nur die HIV-typischen Parameter CD4-Zellen und Viruslast sondern auch eine Vielzahl von Laboruntersuchungen, deren Ergebnisse zur Auswahl und Steuerung der weiteren Diagnostik und Therapie erforderlich sind (Tab. 1.1). Die genotypische Resistenztestung ist heute vor Therapieeinleitung Standard. Die humangenetische Untersuchung des HLA B5701-Allels ist erforderlich, um eine mögliche Prädisposition für eine Abacavir-Hypersensitivitäts-Reaktion zu kennen. Im positiven Fall ist die Gabe von Abacavir im Rahmen der ART kontraindiziert. Stoffwechselparameter wie Triglyceride, Cholesterin und Blutzucker sollen bestimmt werden, um mögliche Auswirkung der ART im Sinn von Stoffwechselveränderungen zu erfassen oder im Verlauf zu monitorieren.

Bei der Erstuntersuchung und in der Folge bei klinischen Indikationen gehört die Bestimmung von Markern der Entzündungsreaktion zur Untersuchung. Neben dem C-reaktiven Protein (CRP), der Blutsenkung, der Elektrophorese und dem Eisenwert (incl. Ferritin und Transferrin) gewinnt bei klinischen Infektionszeichen zunehmend das Procalcitonin an Bedeutung für die Unterscheidung bakterieller Infekte von nicht-bakteriellen Infektionserregern und nicht-infektiöser Entzündung.

An serologischen Untersuchungen sind die in Tab. 1.3 aufgeführten Tests bei der ersten Untersuchung durchzuführen. Serologisch dürfen nicht fehlen: Toxoplasmose, Lues, Hepatitis A, B und C, EBV und CMV. Hier geht es darum, mögliche Co-Infektionen und behandelbare latente Infektionen aufzuspüren. Die HIV-Infektion hat denselben Übertragungsweg wie alle anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen. Daraus ergibt sich, dass nach diesen immer auch gefahndet werden muss. Ein entscheidender Stellenwert kommt der konsequenten Diagnostik und Therapie genitaler Infektionen zu (Deutsch-Österreichische Empfehlungen). Koinfektionen wie beispielsweise eine Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis, eine bakterielle Vaginose korrelieren mit einem erhöhten HIV-Transmissionsrisiko von Mutter zu Kind. Das gilt besonders bei vorzeitigen Wehen. Als neue Möglichkeit der Unterscheidung zwischen früher durchgemachter Impfung und tatsächlich vorhandener Infektion bietet sich neuerdings die Durchführung eines Tests an, der aus dem Blut gemacht wird und die Interferon-Produktion von Immunzellen nach spezifischer Exposition mit Tuberkulin anzeigt (z.B. Quantiferon-Test; 23).

Im einzelnen sind folgende Untersuchungen obligat: Eine pH-Bestimmung im Vaginalsekret, die Anlage eines Nativpräparates und einer mikrobiologischen Kultur, eine STD-Diagnostik, ein Toxoplasmose-Screening 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. Asymptomatische Harnwegsinfekte sollten z.B. mittels Urinstix, Urindesiment und ggf. Uricult-Untersuchung ausgeschlossen werden.

An HIV-spezifischen Untersuchungen sind die ebenfalls in Tab. 1.3 aufgeführten immunologischen und virologischen Tests angezeigt. Die CD4-Lymphozyten und die Viruslast werden bei virolo-

Parameter	Erstunter- suchung	Verlaufs- unter- suchung
Routine		
Blutbild mit Differenzialblutbild	x	x
Serumchemie	x	x
Retentionsparameter	x	x
Lebertransaminasen	x	x
Cholestaseparameter	x	x
Gerinnung	x	-
CRP, BKS	x	-
Procalcitonin	-	x [#]
Eisen, Ferritin	x	x [#]
Schilddrüsen- funktion, TSH	x	-
Blutfette	x ^H	x ^H
Blutzucker	x ^H	x ^H
HbA1c	x ^H	x ^H
Laktat	x ^H	x ^H
Bicarbonat	x ^H	x ^H

HIV-spezifische Parameter		
HIV-Genotyp (Resistenztest)	x ^I	
CD4-Lymphozyten	x	x*
CD8-Lymphozyten	x	x*
HIV-RNA quantita- tiv im Plasma (Virus- last)	x	x*
Serologie		
Hepatitis- Suchprogramm	x	-
Toxoplasmose	x	-
Cytomegalievirus	x	-
Röteln	x	-
Varicella Zoster Virus	x	-
Syphilis	x	-
Tuberkulose-Screen	Bei Herkunft aus Präva- lenzgebiet	Bei Sympto- matik
Genetik		
HLA-B5701-Allele	x	-

Tab. 1.3: Internistisch-infektiologische und immunologische Laboruntersuchungen bei HIV-Infektion in der Schwangerschaft: Unterschied zwischen Erstuntersuchung und Verlaufskontrollen.

* Abhängig von der Steuerung der antiretroviralen Therapie, [#] unterschiedlich nach klinischer Symptomatik, ^H nur unter HAART, ^I vor Beginn einer HAART.

gisch erfolgreicher Therapie nur alle zwei bis drei Monate erforderlich. Bei Therapiebeginn oder Therapiewechsel können im Einzelfall anfangs monatliche Kontrollen erforderlich sein.

Wegen der Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie (insbesondere der Nukleoside) hat es sich auch bewährt, Stoffwechselfparameter wie Triglyzeride, Cholesterin, Blutzucker, HbA_{1c}, Pankreasenzyme und Bicarbonat bzw. Laktat als *baseline*- wie auch als Verlaufsparemeter zu bestimmen. Da zunehmend auch das Nukleotid Tenofovir (Viread® oder Truvada®) während der Schwangerschaft verwendet wird, ist gegebenenfalls auch auf die substanzspezifische Nebenwirkung einer Verschlechterung des Kreatininwertes und der glomerulären Filtrationsrate zu achten. Die Einschränkung der Nierenfunktion kommt durch eine tubuläre Funktionsstörung zustande, die auch als "Fanconi-like" Syndrom bezeichnet wird und in der frühen Phase an einer Glucosurie und Hypophosphatämie erkannt wird. Bei An-

wendung der Substanz Tenofovir sollte auch bekannt sein, dass es zu Erhöhung des Muskelenzyms CK und zu einem falsch hohen Anteil des CK-MB-Anteils kommen kann. Dieses Phänomen ist durch die Erhöhung der Makro-CK verursacht (21).

Zur Erkennung bzw. zum Ausschluss eines Schwangerschaftsdiabetes ist zwischen der 23. und 27. Schwangerschaftswoche ein oraler Glukosetoleranztest empfohlen worden. Dies gilt vor allem dann, wenn die Schwangere mit Protease-Inhibitoren behandelt wird, da die Inzidenz eines neuen Diabetes mellitus unter Protease-Inhibitor-Therapie etwa dreifach erhöht ist (24, 25).

1.2.5. HIV-Stadium

Nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Eintreffen der Laborergebnisse (CD4) kann das Erkrankungsstadium nach der CDC-Klassifikation (*Centers for Disease Control*, gültig seit 1993) festgelegt werden. Die Stadieneinteilung ist sinnvoll für die Abschätzung der möglichen Differenzi-

aldiagnosen im Falle einer interkurrenten Infektion, notwendig für die Kommunikation unter Ärzten (z.B. Angabe des Stadiums im Arztbrief) und hilfreich im Hinblick auf epidemiologische Fragestellungen (anonyme Meldung aller AIDS-Vollbild-Erkrankungen und -Todesfälle an das Robert Koch Institut in Berlin). Die Definition sieht vor, dass das schlechteste jemals erreichte Stadium beibehalten wird, auch wenn es durch die antiretrovirale Therapie zwischenzeitlich zu einer Verbesserung der immunologischen Situation der Patientin gekommen ist. In diesem Fall ist es sinnvoll, die niedrigste jemals gemessene CD4-Zahl (und den CD4-Prozentsatz) als sogenannten CD4-Nadir anzugeben. Das Regelwerk der CDC ist nach einem klinischen und einem immunologischen Gesichtspunkt aufgebaut. Die Großbuchstaben A, B und C stehen dabei für die klinischen Diagnosen (Tab. 1.4).

Die drei klinischen Kategorien sind in der CDC Einteilung "A" für asymptomatische oder akute HIV-Infektion, "B" für HIV-assoziierte typische Symptome, die aber noch nicht das Vollbild der Erkrankung definieren (z.B. Mundsoor, Haarleukoplakie, Zoster, Thrombopenie) und "C" für Vollbild AIDS, ausgewiesen durch das Vorliegen einer AIDS-definierenden Manifestation aus der Gruppe der opportunistischen Infektionen und Tumoren (Non-Hodgkin-Lymphom, Kaposi-Sarkom), HIV-Enzephalopathie oder AIDS-Wasting-Syndrom.

Neben den klinischen Kategorien werden auch die drei Laborbereiche für die CD4-Helferzellen unterschieden: über 500/ μ l wird mit der Ziffer 1, zwischen 200 und 500/ μ l wird mit der Ziffer 2 und kleiner als 200 mit der Ziffer 3 beschrieben. Eine Patientin mit einer Tuberkulose und CD4-Lymphozyten von 180/ μ l würde als das Stadium CDC C3 haben. Auch nach erfolgreicher Therapie der Tuberkulose und einem Wiederanstieg z.B. auf 630 würde im Arztbrief weiter die Diagnose CDC C3 aufgeführt werden. Das liegt daran, dass das schlechteste jemals erreichte Stadium beibehalten wird. Auch ist es sinnvoll und gängige Praxis, den so genannten CD4-Nadir und die höchste jemals gemessene Viruslast anzugeben. Der Hintergrund hierfür ist die Einschätzung, dass CD4-Zellen von beispielsweise 400/ μ l funktionell einen besseren Status darstellen, wenn diese Zahl bislang nie unterschritten wurde im Gegensatz zu einer Patientin

bei der es bereits einmal zu einem Abfall auf 100/ μ l kam und bei der die Zahl von 400 erst wieder durch die Einleitung einer HIV-Therapie erreicht wurde. Die Angabe "CD4-Nadir = 100" würde darauf hinweisen. Dies macht aus insofern Sinn, als die Wahrscheinlichkeit eines erneuten raschen Abfalls der Helferzellen beispielsweise bei einer Therapieunterbrechung viel höher ist.

	A asymptomatisch akute HIV- Infektion	B symptomatisch kein AIDS- Vollbild ¹	C AIDS- Vollbild ²
CD4 >500/ μ l	A1	B1	C1
CD4 200-500/ μ l	A2	B2	C2
CD4 <200/ μ l	A3	B3	C3

Tab. 1.4: Centers for Disease Control (CDC)-Klassifikation der HIV-Infektion: Jede Patientin kann eindeutig einem Stadium zugeordnet werden. Das schlechteste jemals erreichte Stadium wird bei den Diagnosen beibehalten.

¹ z.B. Mundsoor, Haarleukoplakie, Zoster, rezidivierender Herpes, konstitutionelle Symptome, Zervixdysplasie, Condylomata acuminata.

² AIDS-definierende Erkrankungen: Pneumozystose, cerebrale Toxoplasmose, Tuberkulose, rezidivierende Pneumonie, Cryptococcose, Cryptosporidiose, CMV-Retinitis, HIV-Enzephalopathie, HIV *wasting syndrome*, Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe, Kaposi-Sarkom.

Die **CD4-Zahl** ist eingeteilt in drei Kategorien und gibt damit relativ grob Anhalt für den immunologischen Zustand des Patienten. Da Absolutzahlen verwendet werden, ist als Hinweis die Berechnungsformel für die CD4-Zellen von Interesse:

$$\text{Leukozyten} \times \frac{\% \text{Lymphozyten}}{100} \times \frac{\% \text{CD4}}{100}$$

Beispiel: Eine Patientin mit 8000 Leukozyten/ μ l hat im Differenzialblutbild 25 % Lymphozyten. Die Absolutzahl der Lymphozyten beträgt 2000/ μ l. In der CD4-Bestimmung ergibt sich ein Prozentsatz von 15 %. Die Absolutzahl der CD4 Zellen beträgt also 300/ μ l (Stadium "2"). Eine andere Patientin habe bei gleicher Leukozytenzahl einen Lymphozytenanteil von 32 %, d.h. Lymphozyten absolut von 2560/ μ l. Ihre CD4-Zellen betragen

12 %. Daraus errechnet sich eine Absolutzahl von 307/ μ l. Diese 307/ μ l entsprechen einem schlechteren Immunstatus als die 300/ μ l der ersten Patientin. Nach den Regeln für die Prophylaxe der Pneumozystose (bei CD4 <200/ μ oder <14 %) muss die zweite Patientin bereits eine Prophylaxe erhalten, während das bei Patientin 1 noch nicht erforderlich ist. Bei der Bewertung der CD4-Zahl kommt es also auf den Prozentwert und den Absolutwert an.

Da 1993 die **Viruslastbestimmung** noch nicht möglich war, ist dieser Parameter nicht Bestandteil der CDC-Klassifikation. Da die Prognose entscheidend von der Viruslast beeinflusst ist, sollte sie bei der Analyse des CDC-Stadiums mit ins Kalkül gezogen werden.

1.2.6. Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik beschränkt sich in der Routine auf die Verwendung von Verfahren, die ohne Röntgenstrahlung arbeiten. Für die Basisuntersuchung ist eine abdominelle Sonographie vorgesehen: Hier kann das Vorliegen einer Hepatosplenomegalie oder einer Harnstauungsnier oder abdomineller Lymphknotenvergrößerungen gut erkannt werden. Auch wenn diese Veränderungen nicht vorliegen, kann eine Ausgangsuntersuchung mit Normalbefunden von hoher Wichtigkeit sein, wenn sich in der Folge infektiöse Komplikationen entwickeln sollten. Das Beispiel einer Harnstauungsnier in der Schwangerschaft ist auf Abb. 1.3 veranschaulicht.

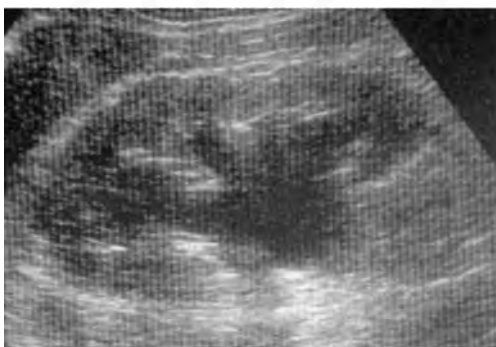


Abb. 1.3: Ultraschallbild eines typischen Harnstaus.

Eine Splenomegalie gehört im frühen Stadium der HIV-Infektion zum normalen Spektrum der immunologischen Veränderungen. Bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Helferlymphozyten bedeutet aber eine Splenomegalie oder Hepatosplenomega-

lie bis zum Beweis des Gegenteils das Vorliegen eines akuten oder latenten opportunistischen Geschehens (Mykobakteriose, Lymphom). Abb. 1.4 zeigt eine massive Splenomegalie bei einer Patientin mit atypischer Mykobakteriose (MAI-Infektion).



Abb. 1.4: Splenomegalie: mit dem Ultraschall schnell zu diagnostizieren.

Liegt bereits ein Röntgen-Thorax aus der Zeit vor der Schwangerschaft vor, so sollen die Bilder für den Bedarfsfall verfügbar sein und möglichst schon vorab besorgt werden. Bei den meisten HIV-infizierten Schwangeren wird nach den heutigen Empfehlungen eine operative Entbindung angestrebt. Selbst wenn eine peridurale Anästhesie normalerweise adäquat ist, können Situationen auftreten, in welchen der Anästhesist sich zur Intubation entscheiden muss. Auch hierfür ist das Vorliegen einer Thoraxuntersuchung als Ausgangsbasis hilfreich.

Bei klinischem Verdacht: Röntgenbild unerlässlich.

Immer wieder treten bei HIV-infizierten Schwangeren Situationen auf, in welchen trotz der Schwangerschaft auf ein Röntgenbild nicht verzichtet werden kann. Auch in den Richtlinien für Infektionsbetreuung in der Schwangerschaft wird die Durchführung radiologischer Bildgebung nach Abwägung von Nutzen und Risiko ausdrücklich erlaubt. Die Unterlassung einer Röntgenuntersuchung würde dazu führen, dass eine schwere behandlungsbedürftige Infektion nicht rechtzeitig oder adäquat erkannt wird. Insbesondere bei Pneumonieverdacht muss neben der klinischen

Untersuchung und der Blutgasuntersuchung ein Röntgen-Thorax angefertigt werden. Abb. 1.5 zeigt das Beispiel einer Schwangeren in der 32. Woche, bei der die Durchführung einer Röntgenuntersuchung zur Diagnose einer schweren Pneumonie beitrug. Die CDC-Guidelines zum Management von opportunistischen Infektionen bei HIV-Infektion (2005) weisen explizit auf die mögliche Notwendigkeit von radiologischen Untersuchungen hin. Die Strahlenbelastung liegt bei den meisten Untersuchungen mit maximal 5 Rad. Unterhalb dieser Strahlendosis gilt das fetale Risiko nicht als erhöht. Im Tiermodell wird Teratogenese ab Strahlendosen zwischen 100 und 200 Rad beobachtet. Beim Menschen sind die befürchteten Folgen von Strahlenbelastung in der Schwangerschaft eine Entwicklungsverzögerung, eine Mikrozephalie und eine Wachstumsverzögerung. Die Phase mit der höchsten Vulnerabilität ist die Zeit zwischen der 8. und 15. Gestationswoche (CDC). Die angenommene Schwelle für die mentale Entwicklungsverzögerung wird bei 20 bis 40 Rad angenommen. Die Kenntnis dieser Dosisangaben kann helfen, eine klinisch notwendige Röntgenuntersuchung nicht zu unterlassen.

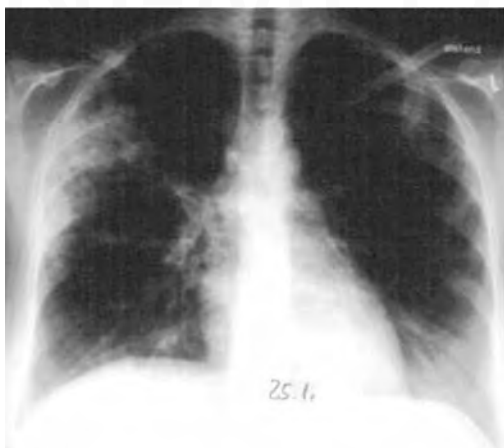


Abb. 1.5: Röntgen-Thorax einer HIV-infizierten Schwangeren in der 32. SSW: Husten mit Auswurf und Dyspnoe ergaben die Indikation zur Untersuchung. Es ergab sich ein Infiltrat im rechten Oberlappen mit Raffung des rechten Hilus. Trotz des hochgradigen Verdachts konnten Tuberkelbakterien nicht gesichert werden. Unter antibiotischer Kombinationstherapie kam es zu einer kompletten Rückbildung der Verschattung.

Eine weitere wichtige Indikation für eine Röntgenuntersuchung kann das akute Abdomen darstellen. Hier ist neben der Ultraschalluntersuchung der Ausschluss freier Luft oder das Vorliegen von Spiegeln bei Ileus erforderlich. Lebensbedrohliche Erkrankungen wie Appendizitis oder Cholezystitis können bei Schwangeren mit HIV-Infektion atypisch blande verlaufen. Erhöhte Vorsicht und im Zweifelsfall der Mut zu einer Röntgenuntersuchung können hier lebensrettend für Mutter und Kind sein.

1.2.7. Elektrokardiogramm

Wie bei jedem Patienten mit HIV-Infektion gehört auch bei der HIV-infizierten Schwangeren die Anfertigung eines EKGs als Ausgangsbasis zum Untersuchungsprogramm. Selten kann die HIV-Infektion selbst (HIV-Kardiomyopathie), die antiretrovirale Medikation (mitochondriale dilatative Kardiomyopathie nach Nukleosidtherapie) oder auch eine opportunistische Infektion zu Erkrankungen des Herzens führen. Zu den letztgenannten gehören die Toxoplasmose, die atypische Mykobakteriose und die CMV-Krankheit.

1.2.8. Verlaufsuntersuchungen

Im unkomplizierten Fall genügen monatliche bis zweimonatliche Kontakte beim mitbetreuenden Internisten/Infektiologen (weniger als der monatliche Rhythmus beim betreuenden HIV-Gynäkologen). Die Zwischenanamnese, die Vitalparameter und die HIV-typischen Routineparameter (Tab. 1.3) werden dabei jedes Mal erhoben. Nur im Bedarfsfall, bei spezieller Symptomatik ist eine gezielte zusätzliche Diagnostik erforderlich.

1.2.9. Thromboseerregung

Im Zusammenhang mit der HIV-Infektion wurde auch immer wieder auf die erhöhte Thromboseerregung in Folge der HIV-Infektion hingewiesen. Im Zusammenhang mit der Schwangerschaft rechtfertigt dieser Zusammenhang ein hohes Maß an klinischer Aufmerksamkeit und im Zweifelsfall eine früh einsetzende apparative Diagnostik sowie Labordiagnostik (D-Dimer). Allerdings kann eine niedrige bis moderate Erhöhung der D-Dimere auch durch die Schwangerschaft selbst ausgelöst werden. Von Saif und Kollegen wurde eine retrospektive Untersuchung an 131 Patienten veröffentlicht, die einen Beleg für die Problematik dar-

stellt und gleichzeitig das klinische *outcome* berücksichtigt. Besonders bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen war die Inzidenz von Thrombosen erhöht. Vom selben Autor erschien auch ein Übersichtsartikel zu dieser Thematik.

Da ein Antiphospholipid-Syndrom bei HIV vermehrt im Vergleich zu gesunden Kontrollen angetroffen wird, lohnt sich die Bestimmung von PTT und Antiphospholipid-Antikörpern.

Literatur

1. Guidelines for the performance of CD4+ T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41(RR-8):1-17.
2. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42(RR-14):1-102.
3. Technical guidance on HIV counseling. Center for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42(RR-2):11-17.
4. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA 1993;269(6):729-730.
5. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: part I. Prevention of exposure. Am Fam Physician 2000;61(1):163-174.
6. AWMF-Leitlinie 2011: AWMF-Register Nr. 055/002 Klasse: S2k: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. (access: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20HIV-Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV-exponierten%20Neugeborenen.pdf>).
7. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000;283(3):381-390.
8. Gea-Banacloche JC, Clifford LH. Immune reconstitution in HIV infection. AIDS 1999;13 Suppl A:S25-S38.
9. Kaplan JE, Parham DL, Soto TL, van Dyck K, Greaves JA, Rauch K et al. Adherence to guidelines for antiretroviral therapy and for preventing opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents in Ryan White-funded facilities in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr 1999;21(3):228-235.
10. Klaus BD, Grodesky MJ. Prophylaxis of HIV-associated opportunistic infections: 1997 recommendations [news]. Nurse Pract 1997;22(12):69-73,76,79.
11. Lindegren ML, Byers-RH J, Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States [see comments]. JAMA 1999;282(6):531-538.
12. McCarthy M. CDC recommends wider prenatal HIV screening [news]. Lancet 1995;346(8968):172.
- 12a. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP et al. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. Am J Obstet Gynecol 2007;197(3 Suppl): S26-S32
13. Zenilman JM. Update of the CDC STD treatment guidelines: changes and policy [editorial]. Sex Transm Infect 1998; 74(2):89-92.
14. Narani N, Epstein JB. Classifications of oral lesions in HIV infection. J Clin Periodontol 2001;28(2):137-145.
15. Becker K, Erckenbrecht JF. Präoperative Risikoabschätzung und perioperatives Management HIV-infizierter Patienten. Med Klin 2001;96(1):26-31.
16. Qaqish RB, Fisher E, Rublein J, Wohl DA. HIV-associated lipodystrophy syndrome. Pharmacotherapy 2000;20(1):13-22.
17. Radcliffe KW. Introduction. European STD guidelines. Int J STD AIDS 2001;12 Suppl 3:2-3.
18. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. HIV Med 2001;2(4):314-334.
19. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 5, 2001. HIV Clin Trials 2001;2(3):227-306.
20. Divine BT, Greby SM, Hunt KV, Kamb ML, Steketee RW, Warner L et al. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50(RR-19):1-57.
21. Schmid H, Mühlbayer D, Röling J et al. Macroenzyme creatine kinase (CK) type 2 in HIV-infected patients is significantly associated with TDF and consists of ubiquitous mitochondrial CK. Antivir Ther 2006;11(8): 1071-1080.
22. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS 2001;15(6):311-320.
- 22a. Jansen JM, Lijfering WM, Sprenger HG, van der MJ, van Pampus MG. Venous thromboembolism in HIV-positive women during puerperium: a case series. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19(1):95-97.
23. Hauer B, Loddenkemper R, Detjen A et al. [Interferon-gamma assays - description and assessment of a new

tool in the diagnosis of tuberculosis]. *Pneumologie* 2006; 60(1):29-44.

24. 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

25. Kominsky L. Energy expenditure in HIV infection (Review). *Am J Clin Nutr* 2011;94(6):1677S-1682S.

1.3. Interkurrente Infektionen während der Schwangerschaft

Die HIV-Infektion ist durch den resultierenden Immundefekt und opportunistische Sekundärinfektionen gekennzeichnet. Nicht nur in der Schwangerschaft wird deshalb besonderes Augenmerk auf interkurrente Infektionen gelegt. Jede Infektion kann nicht nur den Fortgang der Schwangerschaft und die Gesundheit des ungeborenen Kindes beeinflussen, sondern auch ungünstige Auswirkungen auf die Virusreplikation und damit die Prognose der Mutter haben.

Im Zeitalter der hoch aktiven antiretroviralen Therapie muss es aber unser Ziel sein durch Prophylaxe, Virussuppression und Immunrekonstitution durch die ART eine Situation zu schaffen, die interkurrente Infektionen möglichst unwahrscheinlich macht. Bei so genannten "late presenter"-Patientinnen ist die jedoch oft nicht rechtzeitig möglich. Deshalb sollte das betreuende Team die wichtigen infektiösen Komplikationen kennen und rechtzeitig erkennen.

1.3.1. HIV-typische Infektionen

Das Syndrom AIDS wurde ursprünglich an schweren Infektionen mit Erregern erkannt, die der zellulären Immunantwort bedürfen. In den vielen Jahren der HIV-Epidemie hat die klinische Erfahrung gezeigt, dass auch in früheren Stadien der HIV-Krankheit bereits eine erhöhte Infektanfälligkeit besteht. Überdies werden nach aktiven Schutzimpfungen geringere Antikörpertiter und niedrigere Ansprechraten erzielt.

Auch "banale" Infekte können mit mindestens derselben Frequenz auftreten wie bei nicht HIV-Infizierten. In der Schwangerschaft gibt ja auch eine "einfache" Pharyngitis Beweggrund zur Sorge und genauesten Abklärung.

Ist das Stadium der HIV-infizierten Schwangeren bekannt (☞ Kap. 1.2.), dann kann im Fall eines Infektionssyndroms nach Gruppen unterteilt ent-

weder an AIDS-definierende, an HIV-typische oder an nicht HIV-typische Infektionen gedacht werden. In Tab. 1.5 sind häufige Infektionen ohne Anspruch auf Vollständigkeit wiedergeben und mit einer entsprechenden Kategorie markiert.

1.3.2. Prophylaxe von opportunistischen Infektionen bei Schwangeren

Für die Prophylaxe opportunistischer Infektionen gilt grundsätzlich die gleiche immunologische Grenze wie bei nicht schwangeren HIV-Patienten: unterhalb von 200 CD4-Lymphozyten/ μ l ist eine erhöhte Inzidenz von schweren Infektionen mit opportunistischen Erregern bekannt. Daraus leitet sich die Prophylaxe-Indikation ab. Umgekehrt ist die Frage nach Beendigung einer Prophylaxe nach Einsetzen der immunologischen Normalisierung ebenfalls von der Marke 200 CD4-Zellen abhängig. Generell sollte dieser Wert für mindestens drei Monate überschritten werden, um eine Prophylaxe wieder zu beenden. Bei Patienten, die eine inkomplette Immunrekonstitution trotz Unterdrückung der Viruslast zeigen, kann nach einer neuen Arbeit von D'Egidio und Kollegen auf der Basis des virologischen Erfolgs auf eine Fortsetzung der Prophylaxe verzichtet werden (13a).

■ Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PjP)

Die Nomenklatur dieses Erregers wurde angepasst, da sich *P. carinii* (Meerschweinchen) und *P. jiroveci* (Mensch) unterscheiden.

Standardprophylaxe der ersten Wahl ist Cotrimoxazol (CDC), z.B. 3 Forte-Tabletten pro Woche (Montag, Mittwoch, Freitag). Bei Cotrim-Unverträglichkeit (Allergie, Blutbild) ist das Ausweichen auf eine Inhalations-Prophylaxe mit Pentamidin nicht unproblematisch. Über Pentamidin ist bekannt, dass es bei Ratten embryotisch, aber nicht teratogenetisch wirkt. Zwar ist die Anwendung per Inhalationem als topische Maßnahme zu betrachten. Dennoch ist die Resorption von Spuren des inhalierten Pentamidins möglich. Auch für Atovaquone sind nicht ausreichend Daten vorhanden, um es generell empfehlen zu können. Trimethoprim sollte nicht verwendet werden, weil hierfür Fetopathien beim Menschen bekannt sind.

■ Cerebrale Toxoplasmose

Für seronegative Patientinnen ist eine Expositionsprophylaxe sinnvoll: Vermeiden von unzureichend gegartem Fleisch und von Katzen. Für

Leitsymptome	Diagnostik	Häufige HIV-typische Diagnosen	Behandlungsprinzip und Problematik bei Schwangerschaft
Pilzkrankungen			
Juckreiz, Ekzem, schuppige Haut	klinischer Blick, Mikroskopie	Tinea	lokales Antimykotikum
fader Geschmack im Mund, Zungenbrennen	klinischer Blick, ggf. Mundspülwasser mikrobiologisch untersuchen	Mundsoor	zuerst Lokaltherapie mit Nystatin oder AmphoB, falls nicht wirksam: Fluconazol ^C oder Itraconazol ^C systemisch
retrosternale Schluckbeschwerden	Endoskopie, Bürstenabstrich, Biopsie	Candida-Ösophagitis	Fluconazol ^C oder Itraconazol ^C systemisch
Fieber, Kopfschmerz, Nachtschweiß, Somnolenz	Liquorpunktion mit Tuschepräparat, Antigennachweis im Serum	Kryptokokkose	systemisch mit Ampho B ^B
Trias von hohem Fieber, trockenem Husten und Atemnot	Röntgen-Thorax, LDH im Serum, Blutgase, Bronchiallavage	Pneumocystis jiroveci-Pneumonie	Cotrimoxazol ^C
Bakterielle Erkrankungen			
Husten, Fieber, Atemnot, Schmerz beim Atmen	Auskultation, Röntgen, Sputum bakteriologisch	bakterielle Pneumonie rezidivierend	Amoxicillin, Makrolidantibiotikum ^B
Fieber, Nachtschweiß, Lk-Schwellungen	Sputum, Röntgen-Thorax	Tuberkulose	übliche Tuberkulostatika ^{B-C} kein Streptomycin!
Fieber, Nachtschweiß, abdominale Schmerzen, Gewichtsabnahme	Blutkulturen aus Heparinblut, Probebiopsie (Lymphknoten, KM, Leber)	atypische Mykobakteriose	3er Kombination: Ethambutol ^{KD} Clarithromycin ^C oder Azithromycin ^B Rifabutin ^B
hohes Fieber	Blutkultur	Salmonellen-sepsis	Cotrimoxazol ^C
Protozoen-Erkrankungen			
Fieber, Kopfschmerz, fokale neurologische Zeichen, Anfälle	kraniale Computertomographie	cerebrale Toxoplasmose	Kombination aus Pyrimethamin ^C Sulfadiazin ^C Folinsäure
wässrige Durchfälle	Stuhl Mikroskopie	Cryptosporidiose	symptomatisch
Diarrhoe	Stuhl Mikroskopie	Amöbiasis	Metronidazol ^B , nicht im ersten Trimenon
Diarrhoe	Stuhl Mikroskopie	Lambliasis	Metronidazol ^B , nicht im ersten Trimenon

Virale Erkrankungen			
gruppierte Bläschen Lippe oder perioral	klinischer Blick	Herpes simplex	Lokaltherapie, nur bei Ulceration oder schwerem Verlauf systemisch mit Valaciclovir oder Aciclovir ^C
gruppierte Bläschen im Genitalbereich	klinischer Blick	Herpes genitalis	Lokaltherapie, nur bei Ulceration oder schwerem Verlauf systemisch mit Valaciclovir oder Aciclovir ^C
Schmerz gürtelförmig gruppierte Bläschen entlang eines Dermatoms	klinischer Blick, im Zweifelsfall Erregernachweis aus Läsion mit PCR	Zoster	Aciclovir i.v. ^C
Visusveränderung Gesichtsfeld-Verschlechterung	Fundoskopie durch spezialisierten Augenarzt	CMV-Retinitis	Ganciclovir i.v. ^C

Tab. 1.5: Typische Symptome, Diagnostik, Diagnose und Behandlungsprinzip bei HIV-typischen Infektionen. Besonderes Augenmerk wurde auf Informationen zu den verwendeten antimikrobiellen Substanzen gelegt:

^B in Studien am Menschen kein Risiko bei Anwendung in der Schwangerschaft oder im Tierversuch keine Schäden, jedoch am Menschen keine ausreichenden Untersuchungen,

^C in Tierversuchen wurde Toxizität in der Schwangerschaft gefunden, an Menschen keine systematischen Daten, die eine absolute Kontraindikation begründen; Nutzen kann im Einzelfall das Risiko überwiegen,

^D Nachweis der Gefährlichkeit bei Anwendung in der Schwangerschaft am Menschen erbracht; Nutzen kann jedoch im Einzelfall das Risiko überwiegen, ^{KD} keine Daten.

Patientinnen mit bereits stattgehabter Erregeraufnahme (serologisch positiv) ist die Reaktivierung der Toxoplasmose im Sinn einer Enzephalitis bei CD4-Werten unter Fünfzig bis Einhundert am wahrscheinlichsten. Eine medikamentöse Primärprophylaxe wird jedoch wegen der geringen Inzidenz nicht generell empfohlen. Die Seropositivität muss an den betreuenden Kinderarzt nach der Geburt kommuniziert werden, damit im Fall einer vertikalen Transmission der Toxoplasmose an diese Differentialdiagnose gedacht wird. Für Patientinnen mit Zustand nach cerebraler Toxoplasmose gelten die üblichen Regeln der Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe auch in der Schwangerschaft.

■ Tuberkulose

Nach Exposition oder bei typischen Symptomen sind diagnostische Maßnahmen wie üblich erforderlich. Eine medikamentöse Prophylaxe ist nicht generell empfohlen. Allerdings ist in der Situation eines positiven Hauttests oder bei Konversion des Hauttests von zahlreichen Experten und Guidelines eine INH-Prophylaxe vorgeschlagen worden. Da die Tuberkulose für Schwangere und Kind von erheblicher Gefahr sein können, ist eine rechtzeiti-

ge Prophylaxe und im Erkrankungsfall eine rechtzeitige Therapie von hoher Wichtigkeit (13b,c).

■ Atypische Mycobakteriose

Bei Patientinnen mit <50 CD4-Zellen kann eine Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Eine generelle Empfehlung hierfür ist in Mitteleuropa nicht erhältlich.

Weitere Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe und Behandlung von seltenen opportunistischen Infektionen sind zu finden in den Original-Empfehlungen der CDC (14).

1.3.3. Weitere Infektionen

Bei den nicht für HIV typischen Infektionen ist die klinisch-infektiologische Diagnostik und Therapie im Grundsatz vorzunehmen wie bei nicht HIV-infizierten Schwangeren. Bei "banalen" Infekten, die auf respiratorische Virusinfektionen zurückgehen, ist allenfalls eine symptomatische Therapie geboten bzw. erlaubt. Für die – gegebenenfalls antimikrobielle – Therapie ist hier auch wieder auf die mögliche fruchtschädigende Auswirkung zu achten (☞ Tab. 1.6).

Abacavir	C	Isoniazid	C
Acyclovir	B	Itraconazol	C
Adefovir	C	Ivermectin	C
Albedazol	C	Ketoconazol	C
Amantadin	C	Lamivudin	C
Amikacin	D	Levofloxacin	C
Aminglycoside allgemein	D	Linezolid	C
Amphotericin B	B	Lopinavir	C
Amprenavir	C	Maraviroc	B
Anidulafungin	C	Mebendazol	C
Artemether/ Lumefantrine	C	Mefloquin	C
Atazanvir	B	Meropenem	B
Atovaquone	C	Metronidazol	B
Azithromycin	B	Micafungin	C
Capreomycin	C	Moxifloxacin	C
Caspofungin	C	Nelfinavir	B
Cephalosporine	B	Nevirapin	B
Chinin	X	Nitrofurantoin	B
Chloramphenicol	C	Ofloxacin	C
Chloroquin	C	Oseltamivir	C
Chloroquin	C	Penicilline	B
Cidofovir	C	Pentamidin	C
Ciprofloxacin	C	Praziquantel	B
Clarithromycin	C	Prothionamid	X
Clindamycin	B	Pyrazinamid	C
Colistin	C	Pyrimethamin	C
Cotrimoxazol	C	Quinidin	C
Dapsone	C	Rifabutin	B
Darunavir	C	Rifampicin	C
Delavirdin	C	Rilpivirine	B
Didanosin	B	Ritonavir/ Saquinavir	B
Doxycyclin	D	Rivabirin	X
Efavirenz	X	Saquinavir	B
Enfuvirtide	B	Stavudin	C
Ertapenem	B	Streptomycin	D
Erythromycin	B	Tenofovir	B
Ethambutol	B	Terbinafin	B
Etravirine	B	Tetracycline	D
Famciclovir	B	Thalidomid	X
Fluconazol	C	Tobramycin	D
Fluorchinolone	C	Valacyclovir	B
Foscarnet	C	Valganciclovir	C
Fosfomycin	B	Vancomycin	C
Ganciclovir	C	Voriconazol	D
Gentamicin	D	Zalcitabin	C
Imipenem	C	Zanamivir	B
Indinavir	C	Zidovudin	C
Interferon	C		

Tab. 1.6: Antiinfektiva und deren Eignung während der Schwangerschaft (nach den Kriterien der *Food and Drug Administration* FDA); Sortierung alphabetisch nach Generika:

A: Es existieren Studien am Menschen: kein Risiko (Anmerkung: diese Kategorie kommt bei Antiinfektiva nicht vor und ist hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt).

B: Im Tierversuch keine Schäden, jedoch am Menschen keine ausreichenden Untersuchungen; oder: im Tierversuch Schäden beobachtet, in Studien am Menschen aber kein Risiko bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt geworden.

C: In Tierversuchen wurde Toxizität in der Schwangerschaft gefunden, an Menschen keine systematischen Daten, die eine absolute Kontraindikation begründen; Nutzen kann im Einzelfall das Risiko überwiegen.

D: Nachweis der Gefährlichkeit bei Anwendung in der Schwangerschaft am Menschen erbracht; Nutzen kann jedoch im Einzelfall das Risiko überwiegen.

X: Fötale Schäden beim Menschen bekannt; Risiko höher als der potenzielle Nutzen.

Infektion	Häufigste Erreger	Therapievorschlag
Obere respiratorische Infekte	meist viral	symptomatisch, nur bei Verdacht auf Superinfektion oder Allgemeinsymptomen Antibiotikum verwenden
Eitrige Bronchitis	bakteriell	abhängig vom Immunstatus; bei Allgemeinsymptomen engmaschige Überwachung; Pneumoniegefahr; ggf. Betalaktam-Antibiotikum ^B
Ambulant erworbene Pneumonie	2/3 bakteriell typische Erreger; 1/3 atypische Erreger wie z.B. Mykoplasmen, Chlamydien	z.B. Amoxicillin ^B oder Cefuroxim ^B z.B. Azithromycin ^B z.B. Kombination aus Betalaktam-Antibiotikum und Makrolid
Gastroenteritis	viral pathogene <i>E. coli</i> Salmonellen	symptomatisch, bei schwerem Verlauf ggf. antibiotisch (cave Fluorchinolone wg. Knorpelschäden beim Kind) z.B. Amoxicillin ^B oder Cotrimoxazol ^C
Appendizitis	gramnegative Darmkeime	Operation
Harnwegsinfekte	<i>E. coli</i>	z.B. Amoxicillin ^B oder Cotrimoxazol ^C
Haut- und Weichteilinfektionen	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Oxacillin ^B lokale Inzision/Wundpflege

Tab. 1.7: Interkurrente nicht HIV-typische Infektionen während der Schwangerschaft; Legende der hochgestellten Buchstaben ^B Tab. 1.6.

Eine Übersicht über die wichtigsten Infektionssyndrome gibt Tab. 1.7, gegliedert nach Diagnose und Therapievorschlag.

Literatur

- AWMF-Leitlinie 2011: AWMF-Register Nr. 055/002 Klasse: S2k: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. (access: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20HIV-Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV-exponierten%20Neugeborenen.pdf>).
- Grubman S, Simonds RJ. Preventing Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children: new guidelines for prophylaxis. CDC, US Public Health Service, and the Infectious Disease Society of America. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(2):165-168.
- Kaplan JE, Parham DL, Soto TL, van Dyck K, Greaves JA, Rauch K et al. Adherence to guidelines for antiretroviral therapy and for preventing opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents in Ryan White-funded facilities in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(3):228-235.
- Zenilman JM. Update of the CDC STD treatment guidelines: changes and policy [editorial]. *Sex Transm Infect* 1998;74(2):89-92.
- Bartlett JG, Anderson JR. Updated guidelines for managing HIV in pregnancy from the USPHS Task Force. *HIV Clin Trials* 2001;2(4):336-338.

6. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 5, 2001. HIV Clin Trials 2001;2(3):227-306.

7. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. HIV Med 2001;2(4):314-334.

8. Bartlett JG. New guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Hopkins HIV Rep 2001;13(2):1, 15.

9. Divine BT, Greby SM, Hunt KV, Kamb ML, Steketeer RW, Warner L et al. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50(RR-19):1-57.

10. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001;344(13):984-996.

11. Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. AIDS Patient Care STDS 2001;15(1):15-24.

12. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: part I. Prevention of exposure. Am Fam Physician 2000; 61(1):163-174.

13. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-8):1-52.

13a. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count <200 cells/microl when viral replication is suppressed. AIDS 2007;21(13):1711-1715.

13b. Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. Clin Perinatol 2005; 32(3):739-747.

13c. Mofenson LM, Laughon BE. Human immunodeficiency virus, mycobacterium tuberculosis, and pregnancy: a deadly combination. Clin Infect Dis 2007;45(2): 250-253.

14. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK: Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association. Infectious Diseases Society of America. Clin Inf Dis 2005;40:S131-S235.

15. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. J Pregnancy 2012;2012:379271.

16. Coutsoudis A, England K, Rollins N, Coovadia H, Newell ML, Bland R. Women's morbidity and mortality in the first 2 years after delivery according to HIV status. AIDS 2010;24(18):2859-66.

1.4. Schwangerenbetreuung bei HIV-Infektion

ung und Beratung ein HIV-Test angeboten werden. Falls erforderlich muss dies unter Einbeziehung eines Dolmetscherdienstes und kultureller Mediation erfolgen, 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). 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. Nach der Diagnose "Schwangerschaft bei HIV-Infektion" sollte umgehend der Kontakt zu einem interdisziplinären Zentrum mit HIV-Schwerpunkt hergestellt werden. Bei positivem Testergebnis sollte darüber hinaus ein Pädiater zur Beratung über Transmissionsrisiko, Kontrolluntersuchungen und Verlauf der HIV-Infektion beim Kind hinzugezogen werden.

In den Zentren mit HIV-Schwerpunkt konnte bei bekannter HIV-1-Infektion der Schwangeren durch eine interdisziplinäre Betreuung (s.o.) das materno-fetale HIV-1-Transmissionsrisiko unter optimalen Bedingungen auf derzeit unter 1-2 % gesenkt werden (1, 2). In der BRD entbinden pro Jahr ca. 250 HIV-1-positive Schwangere mit vor Geburt bekannter HIV-Infektion vorwiegend in darauf spezialisierten Zentren mit guter Kooperation zwischen HIV-1-Behandler der Mutter, Gynäkologe und Kinderarzt. Obwohl bei 250 Geburten HIV-positiver Schwangerer rein rechnerisch in der BRD nur 2-5 Kinder pro Jahr HIV-infiziert sein dürften, werden bedauerlicherweise pro Jahr 10-20 in der BRD geborene Kinder HIV-1-positiv diagnostiziert.

Ursächlich hierfür sind hauptsächlich:

- 1. Der nicht erfolgte HIV-Test in der Schwangerschaft (trotz der Empfehlung zur Testung aller Schwangeren in den Mutterschaftsrichtlinien

werden nur ca. 70 % tatsächlich auf HIV getestet!) und

- 2. Bei bekanntem HIV-Status der Mutter insufiziente Therapie- bzw. Prophylaxe von Mutter und Neugeborenem (3).

Ad 1): Abhängig von nationalen HIV-Beratungs- und Testungsstrategien in der Schwangerschaft variiert die Rate der auf HIV-getesteten Schwangeren in verschiedenen europäischen Ländern zwischen 70-95 %. Länder mit "opt-out"-Strategie wie z.B. Großbritannien erzielen bessere Raten (90-95%) der HIV-Testung bei Schwangeren als Länder mit "opt-in"-Strategie. Der "opt-out"-Ansatz beinhaltet, dass bei jeder Schwangeren im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge automatisch ein HIV-Test durchgeführt wird, außer sie spricht sich explizit dagegen aus. Bei "opt-in", wie z.B. in Deutschland, wird nur nach Beratung und Zustimmung, also nicht automatisch, auf HIV getestet.

Im Gegensatz dazu, nehmen die meisten Schwangeren in der BRD an, der HIV-Test erfolge automatisch mit der Blutentnahme für Infektionskrankheiten (Lues, Röteln, etc.). Ihnen ist nicht bekannt, dass sie für die HIV-Testung gesondert aufgeklärt werden müssen. Eine seit 2008 eingeführte Spalte im Mutterpass über die Aufklärung zum HIV-Test soll dieses Missverständnis beheben und sowohl die Schwangere als auch den Gynäkologen an die HIV-Testung erinnern.

Kürzlich publizierte Studienergebnisse zeigten auch, dass in entwickelten Ländern Schwangere mit Migrationshintergrund (4) und mit niedrigem sozioökonomischem Status (5) keinen oder nur verzögerten Zugang zur HIV-Testung in der Schwangerschaft hatten.

Ad 2): Eine neue Publikation aus Belgien zeigt, dass aktuelle Empfehlungen zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung von HIV1 nur in 66 % der Fälle befolgt wurden (6).

Von 81 zwischen 1995 und 2001 HIV1-infizierten Kindern in Deutschland wurde bei 38 (47 %) die Mutter nicht in der Schwangerschaft als HIV1-positiv identifiziert. Bei weiteren 21 (26 %) positiven Kindern wurde zwar die Mutter rechtzeitig in der Schwangerschaft als HIV1-positiv diagnostiziert, aber die entsprechenden Leitlinien zur Vermeidung der vertikalen Transmission von HIV1 bei Mutter oder Kind nicht befolgt (3).

Seltene Ursachen für vertikale HIV1-Transmission in entwickelten Ländern sind (7):

- Keine Schwangerschaftsvorsorge
- Verweigerung der HIV-Testung in der Schwangerschaft
- Verweigerung der Prophylaxemaßnahmen/ HAART oder Nonadhärenz zur HAART in der Schwangerschaft
- Neuinfektion mit HIV1 in der Schwangerschaft (nach negativem HIV1-Test in der Frühschwangerschaft)
- Schon vor der Schwangerschaft erworbene Resistenz gegenüber antiretroviralen Medikamenten oder Entwicklung von Medikamentenresistenz während der Schwangerschaft
- Genitale Infektionen, z.B. HSV, welche das Risiko der vertikalen HIV1-Transmission erhöhen

Wir weisen daher ausdrücklich darauf hin, dass der HIV-Test als Teil der Schwangerenvorsorge entsprechend budgetneutral ist. Er sollte auf keinen Fall als IGELEISTUNG angeboten werden, wodurch die Kosten von der Schwangeren zu tragen wären.

Häufig erfolgt die Vorstellung der Schwangeren in einem Zentrum mit HIV-Schwerpunkt erst im fortgeschrittenen Gestationsalter.

Primär ist auch 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 darf 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. Die Erstdiagnose HIV in der Schwangerschaft stellt für die betroffene Frau eine akute Krisensituation dar.

Der Erfahrungsaustausch mit anderen HIV-positiven Müttern hat sich in unserer Ambulanz in der Vergangenheit sehr bewährt. Oftmals erhalten die Frauen hier erstmals die Gelegenheit, sich mit anderen Personen auszutauschen. Nicht selten verweigert der Partner, sich mit der Thematik auseinanderzusetzen, weitere Bezugspersonen fehlen oder sind nicht eingebunden, so dass die Frauen häufig völlig isoliert sind. Ein erstes anonymes Gespräch an einem neutralen Ort wird nach unseren Erfahrungen sehr begrüßt.

In den Zentren erfolgt eine ausführliche Aufklärung der Patientin, die sich an der jeweils aktuellen wissenschaftlichen Datenlage und den aktuellen Leitlinien (8) orientieren muss. Die Aufklärung beinhaltet Informationen über das bestehende **materno-fetale Transmissionsrisiko**, die aktuellen Therapiemöglichkeiten zur **Reduktion der HIV-Mutter-Kind-Übertragungsrate**, die bestehenden **Restrisiken**, die möglichen **Kurz- bzw. Langzeitwirkungen** einer antiretroviralen Therapie auf das Kind *in utero*, über den möglichen Geburtsmodus sowie über die Notwendigkeit der **postpartalen Prophylaxe** beim Kind und des **Stillverzichtes** (5-7) (☞ Kap. 1.1., 1.2., 1.5.). 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 (insbesondere aus Afrika, Asien, aber auch Osteuropa) ist bei Bedarf ein **Dolmetscherdienst** hinzuzuziehen, da oft sowohl sprachliche als auch kulturelle Barrieren überwunden werden müssen. Nur die adäquate Aufklärung kann die Schwangere in ihrer Entscheidungsfindung unterstützen. Die Beratung sollte auch Aspekte des Verlaufs einer möglichen kindlichen HIV-Infektion sowie der möglichen Progredienz der Erkrankung der Frau oder des Vaters berücksichtigen. Das Ziel sollte sein, die Frau bzw. das Paar zu einer eigenständigen Entscheidungsfindung bezüglich der Fortsetzung der Schwangerschaft zu führen. Im Rahmen unserer interdisziplinären Sprechstunde erfolgt das Aufklärungsgespräch gemeinsam mit dem mit der Thematik vertrauten Kinderarzt.

Eine gute **Compliance/Adhärenz** ist Grundvoraussetzung, das bestehende Restrisiko einer Mutter-Kind-Übertragung so gering wie möglich zu halten. Bedeutend sind hierbei die regelmäßigen Medikamenteneinnahme, die Einhaltung der Vorsorgetermine sowie ein adäquates Verhalten in Risikosituationen wie beispielsweise vorzeitige Wehentätigkeit oder ein Blasensprung. Die **Compliance/Adhärenz** ist jedoch direkt abhängig von der Qualität der Aufklärung durch den betreuenden Arzt.

Hervorzuheben ist die besondere Situation von drogengebrauchenden Frauen. Sie kann durch Illegalität, Beschaffungsdruck, Verschuldung und weitere Abhängigkeitsverhältnisse erschwert sein.

1.4.1. Therapie

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 (8) festgelegt werden (☞ Kap. 1.5.). Nach Rücksprache mit dem HIV-Behandler müssen in diesem Therapieplan auch laufende Therapien oder Prophylaxen opportunistischer Infektionen berücksichtigt werden. Bei jeglicher nachweisbarer Viruslast ohne - aber auch unter antiretroviraler Therapie ist zur Erfassung von (Primär-) Resistenzen konsequenterweise eine **Resistenzbestimmung** vor Therapiebeginn bzw. unter laufender Therapie zu fordern.

Therapieänderungen im Rahmen einer Schwangerschaft oder ein Therapiebeginn sollten nur nach Absprache mit einem mit der antiretroviralen Therapie vertrauten Arzt/Zentrum erfolgen. In der Hand des Unerfahrenen wird die moderne antiretrovirale Therapie rasch zu einem gefährlichen Terrain mit katastrophalen Folgen für Mutter und Kind.

Die Schwangere sollte über mögliche Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie und deren Symptomatik aufgeklärt und ermuntert werden, verdächtige Beschwerden unverzüglich ihrem HIV-Behandler mitzuteilen (9-11). 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 Opiat-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.

1.4.2. Monitoring

Bei therapieresistentem Schwangerschaftserbrechen müssen, um eine Resistenzbildung zu vermeiden, alle antiretroviralen Medikamente gleichzeitig abgesetzt (NNRTI ggf. zeitversetzt einige Tage früher) und bei Besserung der Symptomatik gleichzeitig wieder angesetzt werden.

Therapiebegleitend ist ein **monatliches** Monitoring des Blutbildes empfehlenswert. Blutbildveränderungen sind insbesondere wegen möglicher medikamenten-assoziiertes 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) (12).

Die Bestimmung des Laktatspiegels, 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. In Zentren, in denen Erfahrungen mit der Durchführung und Bewer-

tung von Laktatspiegelbestimmungen vorhanden sind, sollte dieser im Hinblick auf die mögliche Entwicklung einer Laktatazidose unter Therapie mit Nukleosidanaloga regelmäßig kontrolliert werden (Tab. 1.8).

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 (13).

1.4.3. Frühgeburtlichkeit, vorzeitige Wehen

Zu bedenken ist, dass in mehreren Studien eine erhöhte Frühgeburtlichkeit bei Schwangeren unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie dokumentiert wurde (14). Auf der anderen Seite gibt es zwei große amerikanische Auswertungen [15, 16], 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.

Längst ist bekannt, dass lokale Ko-Infektionen, wie beispielsweise eine Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis, die genitale Candidose, eine bakterielle Vaginose, β -hämolisierende -Streptokokken u.a.m., mit einer Frühgeburtlichkeit und damit einer erhöhten HIV-Transmissionsrate korrelieren (17, 18).

Ein entscheidender Stellenwert kommt der konsequenten Diagnostik und Therapie genitaler Ko-Infektionen zu.

Diagnostische Maßnahme	Zeitpunkt/Häufigkeit	Begründung
HIV-Such- und ggf. HIV-Bestätigungstest	Bei unbekanntem HIV-Status (routinemäßig im 1. Trimenon); bei negativem Erstbefund und fortbestehendem Infektionsrisiko Testwiederholung zu Beginn des 3. 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 Therapie-/Prophylaxebeginn 2. Bei virologischem Therapieversagen während einer ART 3. 4-6 Wochen nach Einsatz einer reinen Transmissionsprophylaxe	1. Ausschluss einer primären Resistenz 2. Entsprechend allgemeinen Therapieempfehlungen zur Optimierung eines Therapiewechsels 3. Dokumentation einer eventuellen Resistenzinduktion mit Folgen für die zukünftige Therapie
Blutbild mit Hb-Wert	Monatlich	Erkennung von Anämien, Thrombopenien insbesondere bei Einsatz von ZDV
Oraler Glukoseoleranztest	Zwischen SSW 23+0 und 27+06	Erkennung eines Gestationsdiabetes, insbesondere bei Einsatz von Protease-Inhibitoren
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	Bei jeder Vorsorgeuntersuchung	Erkennung und rechtzeitige Behandlung lokaler Koinfektionen, die das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen können
Nativpräparat		
Mikrobiologische Kultur	Bei Erstvorstellung und klin. Verdacht	
STD-Diagnostik: Chlamydien, Gonorrhoe, Trichomonaden, Syphilis		
Hepatitisserologie		
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 zytol. Untersuchung sowie HPV-Testung; bei Auffälligkeiten kolposkopische Kontrollen und ggf. histol. Klärung (Biopsie)	Erhöhtes Dysplasierisiko bei HIV-Infektion
Messung der Nackentransparenz	SSW 11+0 - SSW 13+6	Abschätzung des Aneuploidierisikos
Sonographie, mindestens DEGUM-Stufe 2	SSW 19+6 - SSW 22+6	Fehlbildungsausschluss

Tab. 1.8: (Zusätzliche) Diagnostische Maßnahmen während einer HIV-Schwangerschaft.

Lokale Koinfektionen wie beispielsweise eine Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis, eine bakterielle Vaginose korrelieren mit einem erhöhten HIV-Transmissionsrisiko, vor allem durch vorzeitige Wehen (19).

Im einzelnen sind folgende Untersuchungen obligat:

- eine pH-Bestimmung im Vaginalsekret
- die Anlage eines Nativpräparates und einer mikrobiologischen Kultur
- eine ausführliche Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen
- ein Toxoplasmosescreening zu Beginn der Schwangerschaft mit Wiederholungsuntersuchungen im 2. und 3. Trimenon zum Ausschluss einer Reaktivierung bzw. Neuinfektion am Ende der Schwangerschaft
- eine vollständige Hepatitisserologie (B+C)

Ein positiver Befund (außer bei Hepatitis B+C) sollte auch ohne Symptome großzügig therapiert werden. Der Therapieerfolg ist zu kontrollieren.

Begleitend erfolgt eine Toxoplasmose- und Zytomegalie-Virusdiagnostik.

Harnwegsinfekte sollten z.B. mittels Uricult-Untersuchung ausgeschlossen werden.

Die Befunde sind dem in die interdisziplinäre Betreuung einbezogenen Pädiater zu übermitteln.

Grundsätzlich steht die Minderung/Beseitigung der bei HIV-infizierten Schwangeren häufig gleichzeitig vorliegenden sozialmedizinischen Risiken und äußeren Stressfaktoren, die neben lokalen vaginalen Koinfektionen eine erhöhte Morbidität durch vorzeitige Wehen erwarten lassen, im Vordergrund der Schwangerschaftsvorsorge. Eindrücklich ist in den Aufklärungsgesprächen auf die Bedeutung der körperlichen Schonung der Mutter hinzuweisen. Gegebenenfalls ist eine Vorverlegung des Mutterschutzes großzügig zu handhaben. Frauengruppen der örtlichen AIDS-Hilfegruppen und Sozialdienste sollten, falls erforderlich, unterstützend einbezogen werden.

Ab der 25. Schwangerschaftswoche besteht bei der HIV-infizierten Schwangeren bei vorzeitiger Wehentätigkeit eine großzügige Indikation zur Tokolyse, einer Lungenreifung und gegebenenfalls einer antibiotischen Therapie. Bei nicht hemmbarer Wehentätigkeit sollte nach abgeschlossener Lungenreifung durch Sectio, bzw. bei fortgeschrittener Muttermundseröffnung spontan, entbunden wer-

den. Eine Cerclage ist bei der HIV-infizierten Schwangeren aufgrund der Gefahr einer chronischen Zervizitis mit erhöhtem HIV-Transmissionsrisiko kontraindiziert. Äußerste Zurückhaltung ist bezüglich einer Einlage eines Pessars nach Arabin geboten.

Bei einem vorzeitigen Blasensprung in der Frühschwangerschaft steht die sofortige Sectio caesarea unter Inkaufnahme aller Frühgeburtlichkeitsrisiken gegenüber einem zurückhaltenden Vorgehen mit sehr wahrscheinlichem HIV-Transmissionsrisiko zur Diskussion. Hier muss in jedem Einzelfall nach ausführlicher Beratung in Abhängigkeit von der Dauer des Blasensprungs, den Begleitumständen und der aktuellen Datenlage mit der Mutter/dem Elternpaar und einem Zentrum das weitere Procedere festgelegt werden.

1.4.4. Zytologie/Kolposkopie

Über 30 % der HIV-infizierten Frauen zeigen vulväre, vaginale, zervikale und perianale Dysplasien, die durch die HIV-induzierte Immunsuppression und HPV-Koinfektion schneller als sonst zu einem Karzinom progredieren können (20).

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 (biopsisch) abgeklärt werden. Hierbei gilt es, wie bei der nicht-schwangeren HIV-infizierten Frau, neben der Vulva, Vagina und Zervix auch die Perianalregion zu inspizieren. Unklar ist, ob eine Schwangerschaft ein zusätzlicher Faktor für eine akute Progredienz einer Dysplasie/Neoplasie bei der HIV-infizierten Frau darstellt. Einzelfallberichte zeigten eine schnelle Progression zu einem Zervixkarzinom. Auffällige, der Kolposkopie zugängliche Befunde sind durch sechswöchige zytologische Kontrollen, ergänzt durch eine Kolposkopie, auch im Rahmen der Schwangerschaft dringend zu kontrollieren. Ist der Befund für die Kolposkopie nicht zugänglich (en-

dozervikaler Sitz), ist ggf. auch in der Schwangerschaft eine Konisation durchzuführen.

Mögliche Voroperationen, wie beispielsweise eine Messerkonisation, können je nach Ausdehnung das Frühgeburtlichkeitsrisiko deutlich erhöhen. Gute Ergebnisse konnten wir in den zurückliegenden Jahren mit der aus unserer Sicht wesentlich schonenderen **Lasertherapie unter kolposkopischer Sicht** erzielen.

1.4.5. Sonographie

Eine Ultraschalluntersuchung sollte bei allen Vorsorgeterminen durchgeführt werden. Die engmaschige Überwachung eines regelrechten fetalen Wachstums ist sowohl bei bestehender HIV-Infektion als auch unter einer antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft obligat. Vaginalsonographische Untersuchungen geben Aufschluss über die Zervixlänge sowie den inneren Muttermund und lassen im Verlauf eine sich anbahnende Zervixinsuffizienz erkennen. Zervixlängen unter 3 cm deuten auf eine vorzeitige Wehentätigkeit hin. Eine trichterförmige Erweiterung des inneren Muttermundes beweist eine abgelaufene vorzeitige Wehentätigkeit.

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 2) empfohlen. Die heutige hochwertige Fehlbildungs-sonographie lässt jedoch nur ein geringes Restrisiko offen. Es ist zu beachten, dass unter einer Therapie mit Proteaseinhibitoren der gerne zur Abschätzung des Fehlbildungsrisikos durchgeführte Triple-Test nicht aussagekräftig ist.

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 (21, 22). Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV bei einer Amniozentese wesentlich reduzieren (23).

Bei unbekanntem HIV-Status der Mutter und Indikation zur invasiven pränatalen Diagnostik

sollte immer ein HIV-Test angeboten werden. Liegt bei einer geplanten Amniozentese kein HIV-Test der Schwangeren vor, sollte dieser unverzüglich jeder Schwangeren erneut angeboten und nach Einwilligung durchgeführt werden.

1.4.6. Entbindung

Bei der Wahl der Entbindungsklinik kommt der Passus B2/5 der Mutterschaftsrichtlinien zum Tragen. Danach soll der betreuende Arzt die Schwangere bei der Wahl der Entbindungsklinik unter dem Gesichtspunkt beraten, dass die Klinik über die nötigen personellen und apparativen Möglichkeiten zur Betreuung von Risikogeburten und/oder Risikokindern verfügt.

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 (24). 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 (25-27).

Die Sectio caesarea hat – unabhängig von einer HIV-Infektion – ein höheres Komplikationsrisiko als eine vaginale Geburt (28). Es gibt Untersuchungen, die sogar eine erhöhte Komplikationsrate bei einer Kaiserschnittentbindung HIV-infizierter Frauen zeigten (z.B. häufiger Fieber, Hämatoeme und Wundheilungsstörungen (1, 29, 30)). Andere Studien konnten dies hingegen nicht nachweisen (31-34).

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 (31).

Praktische Empfehlungen für eine vaginal intendierte Geburt:

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

Auch am Tag der Geburt soll die Schwangere ihre antiretrovirale Medikation wie üblich einnehmen. Eine prä- und intraoperative intravenöse Zidovudin-Gabe mit Beginn 3 h 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) (35), soll nur zum Einsatz kommen, wenn die mütterliche Viruslast >50 Kopien/ml ist. Auch andere zusätzliche antiretrovirale Therapien bei Einnahme einer HAART und einer Viruslast <50 Kopien/ml am Tag der Geburt sind unabhängig vom Geburtsmodus nicht erforderlich

Die primäre zügige und möglichst blutarme Sectio am wehenlosen Uterus bei Schwangerschaftswoche 37+0 bis 37+6 mittels Uterotomie unter einer i.v. Gabe von Zidovudin ist durch ein erfahrenes Team durchzuführen. Nach eigenen Untersu-

chungen kann die intensive interdisziplinäre Schwangerschaftsvorsorge (s.oben) die postoperative Komplikationsrate drastisch senken. Nach Möglichkeit führen wir alle Eingriffe in Peridural- bzw. Spinal-Anästhesie durch, zur Vermeidung pulmonaler Komplikationen bei einer Intubationsnarkose. Eine prophylaktische Antibiose ist in unserem Kollektiv nicht erforderlich gewesen.

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.

1.4.7. Pädiater

Oftmals unterschätzt wird die **Versorgung und Prophylaxe des Neugeborenen** durch einen mit der Therapie und ihren möglichen Nebenwirkungen vertrauten Pädiater. Auch bei einer intensiven interdisziplinären Schwangerschaftsvorsorge ist das Kind gefährdet, wenn die Therapie des Kindes im Sinne einer risikoadaptierten Postexpositionsprophylaxe nicht rechtzeitig begonnen wird. Diese Therapie gehört in die Hand eines mit der antiretroviralen Therapie und ihren möglichen Nebenwirkungen vertrauten Pädiaters und ist innerhalb der ersten Stunden *post partum*, zu beginnen. Nancy Wade et al. zeigten einen deutlich reduzierten Benefit der antiretroviralen Therapie der Kinder im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe, wenn die Therapie nach mehr als 48 Stunden postpartal begonnen wurde (36).

Der in die interdisziplinäre Betreuung einbezogene Pädiater sollte ausführlichst über den Schwangerschaftsverlauf, die antiretrovirale Therapie der Mutter, deren Monitoring und ggf. auffällige Befunde unterrichtet sein.

1.4.8. Follow-up

Die nach wie vor dürftige Datenlage zu möglichen Kurz- bzw. Langzeitwirkungen einer antiretroviralen Therapie auf das Kind *in utero* erfordern die **Erfassung der *in utero* antiretroviralen Substanzen exponierten Kinder** und ihre kontinuierliche Nachbetreuung (☞ Kap. 2.2.). Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass wegen der intrauterinen und postnatalen Exposition des Kindes gegenüber antiretroviralen Substanzen mit bisher unbekann-

ten Langzeitfolgen eine Nachsorge der Kinder unabdingbar ist, um langfristige Schäden erfassen zu können.

Da hinsichtlich des Einsatzes neuer Medikamente und Medikamentenkombinationen in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen oftmals nur wenige oder gar keine Erfahrungen und Informationen vorliegen, werden alle betreuenden Ärzte dringend aufgerufen, neue und unerwartete Beobachtungen und Erfahrungen mitzuteilen und auf jeden Fall an das "Antiretroviral Pregnancy Registry" (APR), das größte Register über Erfahrungen mit antiretroviralen Substanzen in der Schwangerschaft zu melden:

Tel-Nr.: +1-910-256-0238
 Fax: +1-910-256-0637 oder +44 1895 825 005
 Website: www.APRRegistry.com

Dies gilt auch für das **follow-up der Mütter**. Somit ist eine Datenbank zu fordern, die mit der Diagnose einer Schwangerschaft beginnt und ein **Follow-up** von Mutter und Kind garantiert.

Die 1999 in Mannheim gegründete Arbeitsgruppe HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe sieht hier einen ihrer Arbeitsschwerpunkte.

Eine intensive interdisziplinäre HIV-Schwangerschaftsvorsorge ist ein Baustein auf dem Weg zu einem gesunden Kind. Zwei Prozent Übertragungsrate scheinen derzeit in Deutschland das Ergebnis einer optimalen interdisziplinären HIV-Schwangerschaftsvorsorge zu sein.

Das Risiko einer materno-fetalen HIV-Transmission ist nie völlig auszuschließen.

Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass trotz intensiver Bemühungen jedes Jahr auch in Deutschland HIV-infizierte Kinder geboren werden.

Literatur

1. Gingelmaier 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
2. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C et al.: Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. Jama 2001; 285:2083-93
3. Buchholz B, Dunsch D, Sollinger F et al. HIV1-Infektion bei Kindern in Deutschland und Österreich: Häufigkeit und Ursachen der HIV1-Transmission. Eur J Med Res 2003; 8 Suppl. 1: 12
4. Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R et al. ANRS French Perinatal Cohort. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Saharan African immigrants and for French women? AIDS 2008; 22: 1503-11.
5. Cunningham CK, Balasubramanian R, Delke I et al. The impact of race/ethnicity on mother-to-child HIV transmission in the United States in Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36: 800-7.
6. Vandermaelen A, Barlow P, Manigart Y et al. Optimal management of HIV-infected women during pregnancy and delivery: an audit of compliance with recommendations, J Womens Health (Larchmt) 2009; 18: 1881-7.5.
7. Paintsil E, Andiman WA. Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Pediatr 2009; 21: 94-101.
8. Buchholz B, Beichert M, Marcus U et al. German-Austrian recommendations for HIV1-therapy in pregnancy - Update 2008. Eur J Med Res. 2009; 14: 461-79
 Aktuellste Internetversion unter: <http://www.awmf-online.de> (Leitliniendatenbank; Buchstabe "A" unter "AIDS": "HIV1-Therapie in der Schwangerschaft")
9. 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
10. 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
11. Lorenzi, 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 241-7
12. 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;32:298-3029.
13. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler 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
14. European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study: Combination antiretroviral

- therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14:2913-2920
15. 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
 16. 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
 17. 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;184:279-85
 18. Mwanjumba F, Gaillard P, Inion I, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *JAIDS* 2002;29:262-69
 19. 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
 20. 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
 21. 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):137-41
 22. 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):145-48, 149-52
 23. 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;200(2):160.e1-9. Epub 2008 Nov 4.
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care* 2005;17(2):17.
 28. Danforth DN. Cesarean section. *JAMA.* 1985;253(6): 811-8.
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. Watts DH, Lambert JS, Stiehm 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
 35. 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
 36. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus [see comments]. *N Engl J Med* 1998;339(20):1409-1414

1.5. Reduktion des Übertragungsrisikos: Geburtshilfliche Aspekte und antiretrovirale Prophylaxe

1.5.1. Die vertikale HIV-Transmission

Die erste Publikation über erworbene Immundefekte bei Kindern von drogenabhängigen Müttern und bei Müttern mit hoher Promiskuität erschien bereits 1983 (1). Seitdem sind die Mechanismen der vertikalen HIV-Transmission Gegenstand der

Forschung, mit dem Ziel, die Virusübertragung von der Mutter auf ihr Kind möglichst zu verhindern. Erfreulicherweise wurden mittlerweile Wege gefunden, das Risiko der HIV-Übertragung während der Schwangerschaft und der Geburt zu minimieren.

1.5.1.1. Zeitpunkt und Mechanismus der HIV-Übertragung

Die Übertragung von HIV kann zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft stattfinden. Offenbar gibt es die Möglichkeit einer *frühen* intrauterinen Transmission bereits bei der Befruchtung, bei der Nidation, oder während der Frühschwangerschaft. Dies scheint jedoch ein seltenes Ereignis zu sein (2, 3). Eine ältere Untersuchung zeigte eine – von der mütterlichen Viruslast unabhängige – vertikale Infektionsrate von 5 % an abortierten Feten der 17.-24. SSW (4). In vitro-Experimente wiesen darauf hin, dass die intrauterine Übertragung von HIV möglicherweise durch eine direkte Wechselwirkung von HIV-infizierten mütterlichen Zellen mit Trophoblastzellen zustande kommt, was zu einer Selektion von viralen Quasispezies führt (5). Eine Untersuchung der viralen Divergenz in konkordant intrauterin oder peripartal infizierten Zwillingspaaren in Malawi zeigte, dass auch identische Zwillinge nicht immer mit der gleichen HIV-Quasispezies infiziert waren. Dies bedeutet, dass bei den übertragenden Müttern mehrere HIV-Quasispezies zu einer vertikalen Transmission fähig sind (6).

Dass im Rahmen der vertikalen Transmission, abhängig vom Zeitpunkt der Übertragung, unterschiedlicher Selektionsdruck auf den mütterlichen HIV-Typ ausgeübt wird zeigt auch eine Arbeit von Dickover et al. (7): Intrauterin und intrapartal infizierte Kinder unterschieden sich deutlich anhand des Musters der übertragenen mütterlichen HIV-Varianten.

Etwa zwei Drittel der HIV-Übertragungen (bei unbehandelten Müttern) erfolgen offenbar wenige Wochen vor oder während der Geburt (späte Transmission). Dies zeigte die Beobachtung von virologischen, immunologischen und klinischen Verläufen bei HIV-infizierten Kindern (8-13), sowie die Tatsache, dass die Transmissionsrate durch verschiedene geburtshilfliche Faktoren beeinflusst werden kann (siehe Transmissionsfaktoren) (14-18).

Eine in Kenia durchgeführte Studie zeigte erstmals eine unabhängige Assoziation intrapartaler bzw. früher postpartaler HIV-Transmission mit dem Nachweis von HIV-RNA im Zervikal/Vaginalsekret der Mütter und dem Nachweis von HIV-DNA in oropharyngealen Abstrichen der Neugeborenen (19). Offenbar kann im Vaginalsekret noch immer eine signifikante HI-Viruslast vorhanden sein, auch wenn im mütterlichen Plasma die HIV-RNA durch entsprechende Therapie unter die Nachweisgrenze abfällt (20).

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass bei mehr als einem Drittel von in utero HIV-exponierten, aber nicht infizierten Kindern HIV-spezifische CD4-T-Zell Immunantworten gefunden werden (21). Eine Untersuchung zeigte, dass selbst im Nabelschnurblut von Feten HIV-infizierter Mütter unter HAART Leukozyten mit transkriptionell aktiver, integrierter, proviraler DNA zirkulieren können (22) ohne dass diese Kinder später HIV-infiziert sein müssen. Diese Ergebnisse sind vor allem im Hinblick auf die Entwicklung von möglichen HIV-Impfstoffen für Neugeborene von Bedeutung. Darüber hinaus finden sich im Fruchtwasser im Vergleich zum Plasma erhöhte Spiegel von HIV-1-spezifischen IgG-Antikörpern, was möglicherweise eine natürliche Barriere für eine in utero-Infektion darstellt (23).

Durch die erfolgreiche Präventionsstrategie der peripartalen HIV-Transmissionen der letzten Jahre scheint der relative Anteil der Kinder, die bereits frühzeitig intrauterin infiziert wurden, zuzunehmen (24).

1.5.1.2. Transmissionsraten

Unabhängig vom Land und von der Art der Untersuchung wurden in der vor-HAART-Ära sehr unterschiedliche Transmissionsraten (15-20 % in westlichen Industrienationen, bis 25-45 % in afrikanischen Ländern) publiziert, was die unterschiedliche Qualität der prä-, bzw. postnatalen Versorgung der Schwangeren und auch des Stillverhaltens widerspiegelt (25-36). Seit etwa fünfzehn Jahren werden in Ländern, in denen HIV-positiven Schwangeren Interventionsmöglichkeiten, v.a. eine antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft und/oder eine elektive Schnittentbindung, zur Verfügung stehen, deutlich niedrigere Transmissionsraten erreicht. In den Industrienationen, in denen ein Maximum an Präven-

tionsmöglichkeiten verfügbar ist, werden durchgängig Transmissionsraten um ein Prozent im Bezug auf die Gesamtheit erzielt. In der Untergruppe der Schwangeren innerhalb der französischen Perinataalkohorte, bei denen die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte und die in Terminnähe entbunden wurden, lag die MTCT-Rate in den Jahren 1997-2004 sogar nur bei 0,4 % (37). Eine Nulltransmission ist derzeit offenbar, auch bei optimalen Präventionsbedingungen, nicht erreichbar.

1.5.1.3. Risikofaktoren für die HIV-Transmission

Um HIV-positive Schwangere besser bezüglich ihres Risikos der HIV-Übertragung auf ihr Kind beraten zu können, bzw. um geeignete Maßnahmen zur weitestgehenden Minimierung des Risikos zu ergreifen, wurde nach Laborparametern gesucht, die eine Risikoeinschätzung ermöglichen. Die wichtigste Rolle spielt hierbei heutzutage die Bestimmung der peripheren HI-Viruslast, da diese den besten prädiktiven Wert für eine vertikale HIV-Übertragung hat. Alle Therapieentscheidungen während der Schwangerschaft zielen auf eine maximale Senkung der Viruslast. Die Definition eines Schwellenwerts an Virus-RNA-Kopien im Serum, unter dem sicher keine, bzw. oberhalb dessen sicher eine Transmission erfolgt, gelang allerdings nicht (38-43). Der Zusammenhang zwischen der Viruslast im Blut und der HIV-Transmissionsrate konnte in einer amerikanischen Studie dargestellt werden. Unterhalb einer Viruslast <1000 Kopien/ml bzw. unter der Nachweisgrenze ist eine vertikale Übertragung bei behandelten Frauen ein seltenes Ereignis (ca. 1 %) (44, 45). Wie bereits erwähnt, scheint eine Nulltransmission jedoch derzeit nicht erreichbar zu sein. Eine Analyse von Transmissionsfällen innerhalb der französischen Perinatal-Kohorte weist auf die Wichtigkeit einer frühen und nachhaltigen Kontrolle der Viruslast während der Schwangerschaft hin (46).

Aus der Zeit, in der eine Senkung der HIV-Viruslast noch nicht möglich, bzw. nur wenige Substanzen für diesen Zweck zur Verfügung standen, lassen sich jedoch einige laborchemische, klinische und geburtshilfliche Faktoren erkennen, die offensichtlich Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Virusübertragung haben. Obwohl heute nur noch von akademischem bzw. historischem Interesse,

sollen einige dieser Faktoren im Folgenden kurz genannt werden:

1.5.1.3.1. Laborparameter

Einheitlich wird eine hohe **HI-Viruskonzentration** im peripheren Blut von schwangeren Frauen als ein Risikofaktor angesehen. Diese kann sich etwa als hohe p24-Konzentration, genauer jedoch als eine große Anzahl von RNA-Kopien des Virus im Serum darstellen. Ebenfalls ein höheres Übertragungsrisiko haben Schwangere mit einer niedrigen **CD4-Zellzahl** und damit verknüpft mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (33, 47-50). Diese einzelnen Faktoren sind jedoch nicht unabhängig voneinander. So gehen fortgeschrittenes Krankheitsstadium, hoher p24-Antigentiter und niedrige CD4-Zellzahl meist mit einer hohen Viruslast einher. Die Mittelwerte bzw. Medianwerte von RNA-Kopien der einzelnen Studien unterhalb derer keine vertikale Transmission mehr stattfand, unterschieden sich exorbitant. Diese Diskrepanzen in den Mittelwerten/Medianen der angeführten Studien lassen sich nur zu einem gewissen Teil durch unterschiedliche Labormethodik (Probensammlung, Qualität tiefgefrorener Proben, Aufbewahrung, Art des Tests, Standards, etc.) erklären. Darüber hinaus weisen Frauen mit gleicher Viruslast, abhängig von der Behandlung mit AZT, unterschiedliche Transmissionsraten auf (41): die durch AZT gesenkte Viruslast allein scheint also nicht die verminderte Transmissionsrate unter AZT-Behandlung hinreichend zu erklären. Obwohl kein "sicherer" unterer Schwellenwert gefunden werden konnte, ist in allen Studien eine Risikozunahme bei steigenden Viruslastwerten nachweisbar und es besteht eine mehr oder weniger lineare Beziehung zwischen diesen beiden Messgrößen. Allerdings scheint auch ein oberer Schwellenwert (oberhalb dessen alle Kinder infiziert sind) nicht zu existieren. Die Bestimmung der Viruslast ist daher ein wichtiger Marker, der statistisch mit der vertikalen Transmissionsrate korreliert, jedoch nicht den einzigen Faktor darstellt (51).

Die Bestimmung der Viruslast, hat neben der Prognoseeinschätzung für die vertikale Transmission, auch eine herausragende Bedeutung für die Indikationsstellung einer antiretroviralen Therapie für eine HIV-positive Schwangere selbst.

In diesem Zusammenhang interessant sind aktuelle Daten über eine von der RNA-Viruslast unab-

hängige Assoziation der vertikalen Transmission mit der zellassozierten HIV-1-DNA-Viruslast aus PBMC bei Frauen unter antiretroviraler Prophylaxe (52).

Uneinheitlich wird die Bedeutung von **neutralisierenden Antikörpern gegen die HIV-Hüllproteine gp120 und gp41** gewertet. Während sich bei einigen Studien (53, 54) Hinweise für einen protektiven Effekt ergaben, konnte dies in anderen Studien nicht bestätigt werden (55-57). Die Präsenz HIV-spezifischer Antikörper im Zervikalkanal zeigte ebenfalls keinen protektiven Effekt gegen die perinatale HIV-Transmission (58).

Zum Einfluß des **HIV-Subtyps** sowie bestimmter **biologischer Eigenschaften des Virus** wie z.B. Synzytienbildung (SI; *rapid-high* Variante) und Nicht-Synzytienbildung (NSI; *slow-low* Variante) auf die vertikale Transmissionsrate gibt es widersprüchliche Ergebnisse (57, 59-63). In einer neuen Studie aus Tansania war die Übertragungsrate bei Schwangeren, die mit dem HIV-Subtyp C infiziert waren, im Vergleich zu denen mit Subtyp A oder D infizierten deutlich höher (64).

Eine erhöhte Konzentration eines schleimhaut-eigenen Proteins, des sekretorischen Leukozyten Protease-Inhibitors, ist mit verminderten HIV-Transmissionsraten assoziiert (65). Das Vorhandensein von **entzündlichen plazentaren Läsionen**, sowie das Ausmaß der **plazentaren Interferonproduktion** scheint keinen Einfluss auf die vertikale Transmission zu haben (66, 67). Andererseits scheint ein anderes plazentares Protein, der plazentare Leukämie-Inhibitionsfaktor (LIF) ein potenter Suppressor der HIV-Replikation zu sein. In Plazenten vertikal infizierter Kinder zeigte sich eine deutlich schwächere Expression dieses Proteins als in denen nicht infizierter (68).

Der maternale genetische Polymorphismus in einem Gen, das für einen Chemokinrezeptor-Liganden codiert, scheint ebenfalls einen gewissen Einfluss auf die HIV-Übertragungsrate zu haben. So wurde gezeigt, dass Patientinnen mit einem **heterozygoten SDF1-Genotyp** (SDF1 3'A/wt) ein fast doppelt so hohes Risiko für die perinatale HIV-Übertragung auf ihr Kind haben (69).

1.5.1.3.2. Epidemiologische und klinische Parameter

Hier wurden Rauchen während der Schwangerschaft (70) und multiple Sexualpartner der Mutter (71) als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Beides scheint eher von geringer klinischer Relevanz zu sein. Bedeutsamer, weil einer medizinischen Intervention zugänglich, sind Berichte über erhöhte vertikale Transmissionsraten beim Vorhandensein von Vitamin-A-Mangel (72) sowie sexuell übertragbarer Erkrankungen (28, 73), insbesondere bei HSV-2-Koinfektion (74). Auch das Vorhandensein von zervikalen oder vaginalen Ulzerationen, sowie puerperale Mastitis oder puerperale Mammaabszesse erhöhen das Risiko für die vertikale intra- bzw. peripartale Transmission (75).

1.5.1.3.3. Geburtshilfliche Parameter

Eine bestehende Vaginalbakteriose, Chorionamnionitis, vorzeitiger Blasensprung und Frühgeburtlichkeit gelten als Risikofaktoren für eine erhöhte Transmissionsrate (28, 31, 76-78). Diese verschiedenen mütterlichen und kindlichen Faktoren können sich jedoch auch gegenseitig beeinflussen oder bedingen (79).

Während in den älteren Arbeiten generell bei vorzeitigem Blasensprung ein erhöhtes Transmissionsrisiko beschrieben wurde, fanden Landesman et al. ein deutlich erhöhtes Risiko insbesondere bei länger als 4 Stunden zurückliegendem Blasensprung. Diese klinischen Parameter hängen aber auch von einer antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft ab (31). Unter AZT-behandelten Müttern war das Transmissionsrisiko durch zervikovaginale Infektionen, Frühgeburtlichkeit, länger als 4 Stunden zurückliegendem Blasensprung und Fieber während der Geburt nicht mehr signifikant erhöht (78). Dies untermauert die Hypothese, dass es durch Entzündungsmediatoren zu einer vermehrten Einwanderung sowohl von zellfreiem als auch zellgebundenem HIV ins Fruchtwasser, die Amnionhäute und den Zervikalkanal kommen kann. Durch eine antiretrovirale Therapie kann eine niedrigere mütterliche Viruslast erreicht werden und so bewirken (im Zusammenspiel mit anderen, noch zu klärender Mechanismen) diese geburtshilflichen Faktoren offenbar keine signifikante Erhöhung der vertikalen Transmission mehr. Weitere Unterstützung erhält diese Hypothese durch die Beobachtung, dass blutig tin-

giertes Fruchtwasser in beiden Gruppen, den un-behandelten und den mit ART behandelten Frauen, ein signifikanter Risikofaktor für erhöhte Transmission blieb.

1.5.1.3.4. Kindliche Faktoren

Offenbar können auch bereits bestimmte kindliche Eigenschaften auf das Risiko der perinatalen HIV-Transmission Einfluss nehmen. Es ist bekannt, dass bestimmte Cluster von funktionell in Beziehung stehenden Klasse I MHC-Allelen, sogenannten HLA-Supertypen, bei Erwachsenen mit einem reduzierten Risiko für die horizontale HIV-Transmission assoziiert sind. Eine Arbeit konnte zeigen, dass Kinder, die den HLA A2/6802-Supertyp besitzen, deutlich weniger suszeptibel für eine vertikale HIV-Infektion sind (80).

Kinder, in deren Nabelschnurblut eine T-Zell-Antwort gegen HIV-*env*-Peptide nachweisbar ist, sind nach einer weiteren Arbeit offenbar besser gegen eine intrapartale und auch postnatale Infektion über das Stillen geschützt (81).

Interessant, aber derzeit ohne befriedigende Erklärung sind Daten einer prospektiven Kohorte von 4151 Neugeborenen aus dem italienischen Register für HIV-Infektionen bei Kindern, die ein geringeres Infektionsrisiko für männliche Neugeborene zeigen, und zwar unabhängig vom Geburtsmodus und der antiretroviralen Prophylaxe in der Schwangerschaft (82).

1.5.2. Interventionsmöglichkeiten zur Reduktion des vertikalen Transmissionsrisikos

Die substanziellen Fortschritte, die in den letzten Jahren bezüglich der Prävention der Mutter-Kind-Übertragung gemacht worden sind, haben dazu geführt, dass sich das Problem der perinatalen HIV-Infektion weltweit in zwei Gruppen teilt. In den reicheren Nationen hat die pränatale HIV-Beratung und Testung in existierende antepartale Vorsorge-Infrastrukturen Eingang gefunden und antiretrovirale Medikamente und künstliche Säuglingsnahrung sind verfügbar. Dies hat in diesen Ländern dazu geführt, dass perinatale HIV-Infektionen eher selten geworden sind. In Deutschland kommen fast alle vertikalen HIV-Infektionen, die jährlich beim Robert-Koch-Institut gemeldet werden, dadurch zu Stande, dass eine HIV-Infektion der Mutter nicht erkannt und

damit alle Präventionsmöglichkeiten verpasst werden. Auch in der neuesten Aktualisierung der Mutterschaftsrichtlinien von 2007, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen herausgegeben werden, wird ein HIV-Test zwar empfohlen, nicht aber verpflichtend verlangt. Neu eingeführt wurde lediglich eine Beratungspflicht mit verbesserter Information der Mütter zu diesem Thema. Im Mutterpass wird zukünftig nur noch die durchgeführte Beratung dokumentiert, nicht jedoch die Durchführung oder das Ergebnis des Tests (83). Aktuelle amerikanische Daten zeigen dass ein Teil der verbleibenden Fälle von vertikaler HIV-1-Übertragung in westlichen Ländern auf das Konto "falsch" negativer Testergebnisse bei der Routine-HIV-1-Antikörperbestimmung gehen, nämlich bei Frauen die sich in der Schwangerschaft frisch mit HIV-1 infizieren und somit zum Testzeitpunkt noch keine Antikörper aufweisen (84). Als Lösungsmöglichkeit für dieses Problem wird von den Autoren der Arbeit ein HIV-RNA-Test aus gepoolten Patientenseren nach einem geeigneten Algorithmus vorgeschlagen.

Weitere Problematik liegt bei Therapie- bzw. Präventionsversagern durch mangelnde Compliance der Mütter oder unzureichender antiretroviraler Therapie, sowie bei der Überwachung von ART-exponierten Kindern bezüglich potentieller unerwünschter Effekte der Medikamente. In ärmeren Ländern, die die Hauptlast der HIV-Pandemie tragen, sind Vorsorge- und Testprogramme nur begrenzt vorhanden, oder nicht existent (85). Das Dilemma hier ist, dass effektive Präventionsstrategien aus Mangel an Ressourcen nur schwer etabliert werden können und die Prävention der postnatalen Infektionen durch Brustmilchernährung nicht möglich ist, ohne eine adäquate Säuglingsernährung überhaupt zu gefährden (86). Die Überwindung der Kluft zwischen den Präventionsprogrammen und die Lösung der Problematik beider Gruppen ist weiterhin eine große Herausforderung für die betroffenen Länder.

Wie oben dargestellt, ließen sich mit dem kombinierten Vorgehen von antiretroviraler Kombinationstherapie und primärer Schnittentbindung am wehenfreien Uterus Transmissionsraten zwischen 0,8 % und 1,5 %, oder im Fall der kleinen Schweizer Neonatalstudie von 0 % erreichen (78, 87, 88).

Sämtliche alternativen Vorgehensweisen müssen sich an diesen unter 2 % liegenden Transmissionsraten messen.

In den vergangenen Jahren wurde intensiv die Frage diskutiert, ob bei erfolgreich eingesetzter Kombinationstherapie in der Schwangerschaft und daraus folgender nicht nachweisbarer oder sehr niedriger Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt auf die primäre Schnittenbindung verzichtet und so den HIV-positiven Schwangeren eine vaginale Entbindung ermöglicht werden kann. Immerhin konnte man errechnen, dass etwa 100 Kaiserschnitte "unnötig" durchgeführt würden, um einen Fall von vertikaler Transmission zu verhindern (89). Tatsächlich haben die Erfahrungen der letzten 3-4 Jahre gezeigt, dass unter optimalen Voraussetzungen und bei sorgfältiger Auswahl der Patientinnen keine erhöhte Übertragungsgefahr durch eine vaginale Entbindung droht (☞ Kap. 1.6.2.2. Geburtsmodus).

1.5.2.1. Antiretrovirale Therapie (ART) während der Schwangerschaft

Über die Anwendungsmöglichkeit von antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft bestand zu Beginn der antiretroviralen Ära große Unsicherheit. Zunächst waren weder Daten über mögliche mutagene oder embryotoxische Wirkungen, noch über Plazentagängigkeit und Pharmakokinetik von Nukleosidanaloga in der Schwangerschaft verfügbar. Lediglich einige Kasuistiken über AZT-exponierte Schwangerschaften ohne offensichtliche, schädigende Effekte waren veröffentlicht.

Heute ist die antiretrovirale Kombinationstherapie während der Schwangerschaft in Europa und den USA weit verbreitet und hat zu einer beträchtlichen Senkung der vertikalen Transmissionsrate geführt (90, 91). Jährlich kommen neue Substanzen und Substanzgruppen auf den Markt, die Komplexität der antiretroviralen Therapie nimmt beträchtlich zu. Damit einher geht auch die stark gestiegene Komplexität von Pharmakologie und Pharmakokinetik der Medikamente, ihrer Wechselwirkungen und der Resistenzentwicklungen, der in der vorliegenden Auflage dieses Buches ein ausführlicher Abschnitt gewidmet wird (☞ Kap. 1.5.2.1.5.). Viele Substanzen, mit denen keinerlei Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft bestehen, werden relativ rasch nach ihrer

Entwicklung und Markteinführung eingesetzt – sei es auf Grund fehlender anderer Behandlungsoptionen in Fällen einer fortgeschrittenen Infektion mit ausgedehnter Resistenzentwicklung, sei es, weil eine Schwangerschaft unter laufender Therapie mit neuen Substanzen erst spät bekannt wird.

Der protektive Effekt der ART scheint mit der Dauer und der Komplexität der eingesetzten Kombination zuzunehmen (37, 92). Trotzdem ist jedoch, insbesondere bei asymptomatischen Frauen mit geringer sozialer Unterstützung, die Adhärenz bei einer präventiven ART häufig mangelhaft (93). Leider stellt sich auch zunehmend heraus, dass in manchen afrikanischen Ländern, die von der HIV-Pandemie am stärksten betroffen sind, weniger die Kosten für die Medikamente, als vielmehr unzureichende Beratungs- und Test-Infrastruktur die Haupt-Hemmschwelle für einen breiten Einsatz einer Transmissionsprophylaxe sind (94).

Die Datenlage zur Anwendung von antiretroviralen Substanzen in der Schwangerschaft wird zwar jährlich besser, ist aber nach wie vor begrenzt und ermöglicht keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung. In Deutschland ist nach wie vor nur AZT für die Übertragungsprophylaxe offiziell zugelassen. Beim Einsatz anderer Substanzen muss jede Schwangere über diese Tatsache aufgeklärt werden.

Als Hilfestellung für die niedergelassenen Ärzte und Kliniken in Deutschland, die HIV-positive Schwangere betreuen, fand im Mai 1998 in Berlin erstmals ein **Konsensustreffen** der Experten statt, auf dem erstmals Therapieempfehlungen für die HIV-Infektion in der Schwangerschaft erarbeitet wurden (95). Diese führten zur Entstehung der **Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen**, die seitdem – weiterhin als Konsensempfehlung – in unregelmäßigen Abständen aktualisiert wird, zuletzt im September 2011. Die Veröffentlichung erfolgte erstmals in Form einer S2k-Leitlinie unter dem Dach der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG), so dass die Empfehlungen überall und allgemein verfügbar sind (www.awmf.org).

Die Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Behandlung HIV-positiver Schwangerer unterscheiden bezüglich des Einsatzes der verschiedenen Substanzen zwischen der Transmissionsprophylaxe

xe bei HIV-positiven Schwangeren mit normalem Risiko, bzw. beim Fehlen einer mütterlichen Behandlungsindikation, und der risikoadaptierten Transmissionsprophylaxe bei Schwangeren/Neugeborenen bzw. Situationen mit erhöhtem Risiko. Darüber hinaus finden sich auch Empfehlungen zur Schwangerenvorsorge bei HIV-infizierten Schwangeren, Empfehlungen zum Management von Schwangerschaften mit Hepatitis-B- und -C-Koinfektionen, sowie Empfehlungen zur Post-expositionsprophylaxe des Neugeborenen und zum Stillen.

In den folgenden Abschnitten wird der Inhalt der Leitlinien lediglich kurz umrissen, basierend auf dem Stand der letzten Aktualisierung von September 2011.

Zur Klärung konkreter Fragen sollte immer in der aktuellen Leitlinie unter www.awmf.org nachgeschlagen werden, in deren Langfassung jeweils auch die ausführliche Begründung für jede Empfehlung mit den zugrunde liegenden Referenzen angegeben ist.

1.5.2.1.1. Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe bei normalem Risiko

Bahnbrechend für die antiretrovirale Transmissionsprophylaxe waren die Ergebnisse der nordamerikanischen placebokontrollierten Studie ACTG 076 (30), in welcher durch die Verabreichung von AZT an Schwangere und deren Neugeborene die vertikale HIV-Transmission um zwei Drittel gesenkt werden konnte (von 25,5 % auf 8,3 %). Nach der Publikation dieser Studie fand die AZT-Therapie in der Schwangerschaft zur Senkung der Mutter-Kind-Übertragung weite Verbreitung. Die vertikalen Transmissionsraten gingen daraufhin in verschiedenen Studienkollektiven erheblich, auf Raten von 6,5-11 %, zurück (96, 78).

Da das Original-Behandlungsschema der Studie insbesondere in vielen Entwicklungsländern nicht finanzierbar war, wurde und wird nach kostengünstigeren und mindestens ebenso effektiven Therapieschemata gesucht (97-99).

Nach den aktuellen Leitlinien stellt die AZT-Monoprophylaxe jedoch keine Therapieoption mehr dar und sollte in Ländern, in denen eine cART möglich ist, keine Verwendung mehr finden. Grundsätzlich gilt der Einsatz einer einzelnen

antiretroviralen Substanz als nicht mehr vertretbar, da hiermit der Patientin Nachteile durch Resistenzentwicklung und damit ggf. Wegfall von potentiellen, zukünftigen Behandlungsoptionen entstehen könnten. Auch in der Schwangerschaft gelten die für erwachsene HIV-Patienten formulierten Behandlungsindikationen für eine Kombinationstherapie (100-102).

Nach der aktuellen Empfehlung wird bei normalem Risiko zwischen Frauen mit einer HIV-Viruslast kleiner oder größer 100 000 HIV-Kopien/ml unterschieden. Die Prophylaxe sollte bei einer Viruslast <100.000 Kopien/ml mit der 28. SSW, bei sehr niedriger Viruslast ggf. auch erst mit der 32. SSW begonnen werden.

Bei einer Viruslast >100.000 Kopien/ml sollte der Prophylaxebeginn bereits in der 24. SSW liegen, um bis zur Entbindung möglichst eine Viruslastsenkung bis unter die Nachweisgrenze zu erreichen.

Die Auswahl der Substanzen sollte durch einen erfahrenen HIV-Behandler erfolgen und sich ebenfalls an den Vorgaben der aktuellen Leitlinien orientieren.

Eine ausführliche Darstellung und Wertung der verfügbaren Medikamente bezüglich ihrer Eignung für die Transmissionsprophylaxe findet sich im Kap. 1.5.2.1.5.

1.5.2.1.2. Transmissionsprophylaxe bei mütterlicher Behandlungsindikation

Beim Einsatz einer kombinierten antiretroviralen Therapie cART während einer Schwangerschaft steht meist die adäquate Behandlung der mütterlichen HIV-Infektion und nicht allein die Reduktion des Transmissionsrisikos im Vordergrund (103, 104).

Besteht bei einer HIV-positiven Schwangeren eine eigene Therapieindikation, wird sie entsprechend der Therapieleitlinien für Erwachsene behandelt (101). Wenn klinisch vertretbar, wird eine antiretrovirale Therapie erst ab 13+0 Schwangerschaftswochen und somit nach Abschluss der Organogenese begonnen.

Besteht beim Eintritt der Schwangerschaft bereits eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, wird diese, wenn hinsichtlich der kindlichen Exposition vertretbar, weitergeführt. Empfohlene, bzw. ver-

trebare Therapieregime finden sich wiederum in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie (101, 105).

Eine Unterbrechung einer bestehenden antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, da Studien, in denen Therapieunterbrechung gegen kontinuierliche Therapie randomisiert wurde, ein schlechteres Ergebnis in der Gruppe mit Therapieunterbrechung bezüglich kardialer Ereignisse, opportunistischer Infektionen, AIDS und Tod zeigten (106).

1.5.2.1.3. Risikoadaptierte Transmissionsprophylaxe

Bei nicht nachweisbarer Viruslast unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und einer unkomplizierten Entbindung in Terminnähe werden Situationen wie z.B. ein protrahierter Geburtsverlauf, ein mehr als 4 Stunden zurückliegender Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, vaginal operative Entbindungen in der Regel nicht als erhöhtes Risiko eingestuft, da auch hier davon auszugehen ist, dass die maximale

Viruslastreduktion das entscheidende Kriterium für die Mutter-Kind-Transmission von HIV ist.

Es gibt jedoch eine Reihe von geburtshilflichen oder virologischen Risikosituationen in denen die antiretrovirale Transmissionsprophylaxe risikoadaptiert gesteigert werden sollte.

Zu einigen denkbaren Szenarien werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien konkrete Hilfestellungen gegeben. Hierzu gehören die folgenden Situationen:

- Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitige Wehen, Frühgeburt $\geq 33+0$. SSW
- Frühgeburtlichkeit $< 33+0$. SSW/früher vorzeitiger Blasensprung (PROM)
- Viruslast der Schwangeren kurz vor der Geburt $\geq 1000-10.000$ Kopien/ml
- Viruslast der Schwangeren kurz vor der Geburt > 10.000 Kopien/ml
- Schnittverletzung des Kindes/Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Magen oder Lunge
- Vorgehen bei unvollständiger Transmissionsprophylaxe
- Vorgehen bei unklarer HIV-Infektionslage

In einer konkreten Risikosituation sollten Entscheidungen jedoch, wenn irgend möglich immer in Rücksprache mit einem Zentrum erfolgen, das

Erfahrung mit dem Management von Schwangerschaften bei HIV-positiven Frauen besitzt.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie in der Schwangerschaft zur Behandlung der mütterlichen HIV-Infektion wird – trotz für manche Substanzen spärlicher Datenlage – derzeit für vertretbar gehalten. Bisher gibt es, mit Ausnahme des NNRTI Efavirenz (Sustiva®), keine belegten Hinweise auf Teratogenität oder Fetotoxizität der entsprechenden Substanzen (107, 108). In Abhängigkeit von der jeweiligen Medikamentenkombination sind jedoch im Einzelfall stets eine Nutzen/Risiko-Abwägung und eine entsprechende Aufklärung der Mutter notwendig. Über mögliche Spätfolgen der Medikamentenexposition gibt es naturgemäß noch relativ wenige Daten. Die ersten Kinder, die einer intrauterinen AZT-Behandlung ausgesetzt waren, sind noch nicht älter als 24 Jahre.

1.5.2.1.4. Postexpositionsprophylaxe für das Neugeborene

Resultierend aus den Ergebnissen der bereits zuvor erwähnten ACTG 076-Studie (30) empfehlen die Deutsch-Österreichischen Leitlinien eine orale, postnatale Zidovudin-Gabe für das Neugeborene für 2-4 Wochen. Eine Verkürzung des ursprünglichen ACTG 076-Protokolls (sechswöchige postnatale Transmissionsprophylaxe) ist nach Expertenmeinung auf Grund der Studienlage zu rechtfertigen.

Da zukünftig möglicherweise vermehrt Infektionen mit Zidovudin-resistenten HIV-Stämmen auftreten können, wird vor einer Zidovudin-Gabe der genotypische Nachweis eines HIV-Wildtypus bei der Schwangeren empfohlen. Zur Prophylaxe des Neugeborenen bei nachgewiesener Zidovudinresistenz der Schwangeren oder für die Übertragung von multiresistenten Viren gibt es keine Studien. Entsprechende Empfehlungen müssen in der jeweils aktuellen Version der Leitlinien recherchiert werden.

1.5.2.1.5. Bekannte Nebenwirkungen und Auswirkungen antiretroviraler Medikamente in der Schwangerschaft

Die Datenlage zur Sicherheit sowie zum Auftreten von Nebenwirkungen und Auswirkungen der antiretroviralen Medikamente in der Schwangerschaft ist leider weiterhin sehr begrenzt. Darüber sollten alle Schwangeren aufgeklärt werden.

Es kommt jedoch in der Schwangerschaft zu physiologischen Veränderungen (z.B. ist das Plasmavolumen um 50 % vermehrt, die gastrointestinale Motilität gesteigert, die Magensäureproduktion vermindert), die dazu führen, dass durch die veränderte Pharmakokinetik und -dynamik einzelner Substanzen bestimmte Nebenwirkungen antiretroviraler Substanzen in der Schwangerschaft häufiger auftreten und sich ggf. auch schwerwiegender auswirken. Abgesehen davon ist weiterhin unklar, ob verminderte Wirkspiegel der HIV-Medikamente Auswirkungen auf die kurz- und langfristige Therapieeffizienz bzw. die Entwicklung von Resistenzen haben.

Da fast alle antiretroviralen Medikamente zumindest teilweise die Plazentaschranke passieren können, ist das Ungeborene den kurz- und langfristigen Folgen einer solchen Exposition in utero ausgesetzt. Das "*Antiretroviral Pregnancy Registry*" (www.apregistry.com, APR) stellt die größte prospektive und retrospektive Datensammlung weltweit dar, deren primäres Ziel die Auswertung ART- und HIV-exponierter Neugeborener in Bezug auf eine mögliche Teratogenität ist. Bei inzwischen weit über 10.000 dokumentierten HIV- und ART-exponierten Schwangerschaften ließ sich keine erhöhte Fehlbildungsrate gegenüber einem Normalkollektiv feststellen. Das APR vergleicht die gemeldeten Fehlbildungsraten mit Daten aus dem Fehlbildungsregister der CDC (*Centers of Disease Control*) zwischen 1989 und 2003 und hat genügend Daten, um zumindest eine zweifache Erhöhung des allgemeinen Fehlbildungsrisikos bei Menschen für die meisten antiretroviralen Medikamente ausschließen zu können. Allerdings gibt es einzelne Substanzen, z.B. Efavirenz, bei denen eine erhöhte Teratogenität im Tierversuch nachgewiesen wurde (109). Die prozentualen Angaben der Fehlbildungen bei den Einzelsubstanzen beziehen sich alle auf eine Exposition im ersten Trimenon und sind in dem Interimsreport vom Dezember 2011 nachzulesen (107).

Zu den kurzfristigen und langfristigen Folgen gehört aber auch eine mögliche Embryotoxizität. Bei antiretroviralen Medikamenten stehen hier Auswirkungen einer mitochondrialen Toxizität im Vordergrund, die z.B. für ein geringeres Geburtsgewicht verantwortlich sein können. So gibt es Hinweise darauf, dass zum Beispiel nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) in der

Schwangerschaft zu einer klinisch erfassbaren mitochondrialen Toxizität beim Neugeborenen führen können, die sogar zum Tod zweier Kinder geführt hat (110). Vor allem über die langfristigen Nebenwirkungen, z.B. eine erhöhte Rate an malignen Erkrankungen im späteren Lebensalter, die ebenfalls Folge einer mitochondrialen Toxizität sein könnte und im Tierexperiment auch nachgewiesen wurde (111), wissen wir noch wenig.

Die bisherigen Studienergebnisse zur Anwendung antiretroviraler Medikamente in der Schwangerschaft werden im Folgenden nach Substanzklassen getrennt dargestellt. Es werden nicht alle zur Verfügung stehenden HIV-Medikamente einzeln bewertet, sondern es wird bevorzugt auf aktuell empfohlene Substanzen in der Schwangerschaft eingegangen und auf besonders problematische Wirkstoffe hingewiesen. Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wird nur auf für die Schwangerschaft spezifische oder in der Schwangerschaft ggf. schwerwiegendere Auswirkungen der Medikamente eingegangen. Außerdem werden die FDA-Kategorien der einzelnen Medikamente angeführt (☞ Tab. 1.9).

Kategorie	Beschreibung
A	Adäquate und kontrollierte Studien haben kein erhöhtes Risiko für den Feten im ersten Trimenon gezeigt (es gibt keine Evidenz für ein Risiko in einem späteren Trimenon)
B	Reproduktive Tierversuche haben kein Risiko für den Feten ergeben. Es gibt keine adäquaten und kontrollierten Studien beim Menschen.
C	Im Tierversuch zeigten sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Feten. Es gibt keine adäquaten und kontrollierten Studien beim Menschen. Der potentielle Nutzen kann die Anwendung des Medikaments in der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken rechtfertigen.

D	Es gibt eine Evidenz für unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Feten durch Beobachtungsstudie und/oder klinische Studien am Menschen. Der potentielle Nutzen kann die Anwendung des Medikaments in der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken rechtfertigen.
X	Tierversuche oder Studien am Menschen haben Fehlbildungen beim Feten nachgewiesen und/oder Beobachtungsstudien und/oder klinischen Studien zeigten fetale Risiken. Die Risiken überwiegen den potentiellen Nutzen bei einer Anwendung in der Schwangerschaft

Tab. 1.9: FDA (US Food and Drug Administration)-Kategorien zu fetalen Risiken bei der Anwendung von Medikamenten in der Schwangerschaft.

■ Nukleosid/-tidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)

Da bei HIV-infizierten Schwangeren in der Regel eine Kombinationstherapie bestehend aus zwei NRTIs und wahlweise einem Proteaseinhibitor (PI) oder einem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) eingesetzt wird, sind die NRTIs fast immer involviert.

Aufgrund des kausalen Zusammenhangs der NRTI mit einer mitochondrialen Toxizität (112) kann der Einsatz dieser Substanzen bei nachgewiesenem gutem Plazentatransfer (113) somit erhebliche Auswirkungen auf das ungeborene Kind haben. Bereits erwähnt wurde der Bericht aus Frankreich über zwei fatale Fälle von mitochondrialer Dysfunktion bei Kindern HIV-positiver Mütter (110). Eine benigne, selbstlimitierende Hyperlaktatämie als Folge der Behandlung der Schwangeren mit Nukleosidanaloga konnte bei jedem zweiten exponierten Kind noch 12 Monate nach der Geburt nachgewiesen werden (114). Im Nabelschnurblut von AZT/3TC-exponierten, nicht HIV-infizierten Kindern ließen sich morphologische und molekulare Mitochondrienschäden nachweisen (115). Gleichzeitig kann die mitochondriale Toxizität auch bei den Schwangeren zu akuten Nebenwirkungen führen, z.B. zu einer lebensbedrohlichen Laktatazidose (116). Dies kann durch eine gezielte Überwachung der Schwangeren und Einsatz von Substanzen mit einem niedri-

gen mitochondrientoxischen Potential vermieden werden. Aufgrund dessen sollten in der Schwangerschaft inzwischen der Einsatz sog. D-Drugs und vor allem die Kombination dieser Substanzen (z.B. Didanosin und Stavudin) obsolet sein.

► Azidothymidin (AZT)

AZT (Azidothymidin oder Zidovudin) ist nicht nur das älteste antiretrovirale Medikament, das auf den Markt kam, sondern auch das erste, das sich in der Reduktion der vertikalen Transmission von HIV in der berühmten ACTG 076-Studie (30) als wirkungsvoll erwiesen hat. In Deutschland stellt es weiterhin das einzige antiretrovirale Medikament dar, das offiziell für die Behandlung von HIV-infizierten Schwangeren zugelassen ist. Es ist somit die bei Schwangeren am besten untersuchte antiretrovirale Substanz. Trotzdem muss sie nach den aktuellen Leitlinien nicht mehr Bestandteil der cART in der Schwangerschaft sein, da es aufgrund seiner Nebenwirkungen nicht mehr als First-line-Medikament in der HIV-Therapie eingesetzt wird (101). In einer retrospektiven Analyse hatten 10 % aller Schwangeren mit AZT-Therapie ein so schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, dass die Therapie umgestellt werden musste (117).

FDA-Kategorie: C

Nebenwirkungen: Anämie, mitochondriale Toxizität

Plazentatransfer: Schneller und nahezu vollständiger Transfer von AZT bzw. des Glucuronid-Metaboliten über die Plazenta in beide Richtungen per einfacher Diffusion (118-120). Klinische Studien konnten dies bestätigen (121).

Teratogenität/Embryotoxizität: Bei Menschen ließ sich keine gegenüber dem Normalkollektiv erhöhte Teratogenität nachweisen (APR: 3,2 %). Im Tierversuch war bei hohen Dosen die Fehlbildungsrate erhöht. Außerdem konnte eine karzinogene Wirkung von AZT im Tierversuch bei hohen Dosen nachgewiesen werden (122). Da AZT auch in die nukleäre DNA von Feten inkorporiert wird (123), erscheinen nicht nur die bereits erwähnten Folgen einer mitochondrialen Toxizität, sondern auch eine erhöhte Rate an malignen Erkrankungen bei den in utero HIV- und AZT-exponierten Kindern möglich. Auswirkungen auf Lymphozyten konnten bis zum 8. Lebensjahr bei den entsprechend exponierten Kindern nachgewiesen werden (124).

► **Lamivudin (3TC)/Emtricitabine (FTC)**

Ein weiteres häufig in Kombination mit AZT in der Schwangerschaft angewandtes antiretrovirales Medikament ist das Lamivudin (3TC). In der Fixkombination Tenofovir/Emtricitabine wird seit einiger Zeit auch FTC eingesetzt.

FDA-Kategorie: C/B

Nebenwirkungen: Mitochondriale Toxizität

Plazentatransfer: Vollständiger Plazentatransfer per einfacher Diffusion unabhängig von AZT (125). In vivo konnten Mandelbrot et al. (126) zusätzlich zeigen, dass 3TC im Fruchtwasser akkumuliert und teilweise der Fetus sehr hohen Konzentrationen ausgesetzt war. Auch FTC überwindet die Plazenta vollständig (127).

Teratogenität/Embryotoxizität: Die Teratogenität ist beim Menschen nicht erhöht (APR: 3,1 % bzw. 2,4 %). Auch gibt es keinen Hinweis auf eine relevante Teratogenität oder Embryotoxizität in Tierversuchen. In Kombination mit AZT existieren die oben beschriebenen Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen.

► **Abacavir (ABC)**

FDA-Kategorie: C

Nebenwirkungen: Unbedingt sollte auch bei Schwangeren eine vorherige Abklärung von HLBA5701 zur Risikobewertung einer Hypersensitivitätsreaktion erfolgen.

Plazentatransfer: Vollständiger Plazentatransfer (113).

Teratogenität/Embryotoxizität: Die Teratogenität ist beim Menschen nicht erhöht (APR: 3,2 %). Laut Fachinformation gibt es im Tierversuch Studien, die eine erhöhte Rate von niedrigem Geburtsgewicht und Körperlänge, vermehrte Fehlbildungen, sowie eine erhöhte Karzinogenität bei Mäusen und Ratten im Langzeitversuch zeigten.

► **Tenofovir (TDF)**

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Bisher gibt es insbesondere keine Hinweise auf eine erhöhte Rate von Nierenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft.

Plazentatransfer: Im Tierversuch (128) und beim Menschen fand sich ein hoher Plazentatransfer (129).

Teratogenität/Embryotoxizität: Die Teratogenität ist beim Menschen nicht erhöht (APR: 2,2 %). Im Tierversuch an schwangeren Rhesusaffen zeigte sich bei einer allerdings sehr hohen Dosis von TDF ein signifikanter Plazentatransfer verbunden mit einer Wachstumsretardierung und Knochentoxizität (128). Es gibt in inzwischen ausreichenden Publikationen keinen Hinweis auf eine entsprechende Toxizität beim Menschen (z.B. 130) bei Gabe der normalen Tagesdosis.

■ **Nicht nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)**

Nevirapin wurde viele Jahre bevorzugt in der Schwangerschaft v.a. in der reinen vertikalen Transmissionsprophylaxe eingesetzt. Erst über das Bekanntwerden häufig auftretender Komplikationen, z.B. einer erhöhten Lebertoxizität bei Frauen mit guten Helferzellen, Hypersensitivitätsreaktionen sowie einer niedrigen Schwelle zu einer Resistenzentwicklung, war die Anwendung in der Schwangerschaft zurückgegangen. Durch die Einführung neuerer NNRTIs (Etravirin, Rilpivirin) könnte in Zukunft die Anwendung von NNRTIs bei Schwangeren wieder zunehmen, wenn die Datenlage etwas validere Aussagen zulässt.

► **Nevirapin (NVP)**

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: V.a. bei schwangeren Frauen mit CD4-Zellen >250/µl kommt es häufig zu Komplikationen (Hypersensitivitätsreaktionen und Lebertoxizität) (131). Durch die lange Halbwertszeit und niedrige Schwelle für eine Resistenzentwicklung kommt es zu einer hohen Rate von Resistenzen nach Absetzen einer vertikalen Transmissionsprophylaxe (132).

Plazentatransfer: Nevirapin überwindet die Plazenta vollständig (133).

Teratogenität/Embryotoxizität: Die Teratogenität ist beim Menschen und Tier nicht erhöht (APR: 2,6 %). In der Fachinformation gibt es Hinweise aus Tierstudien, dass die Entwicklung hepatozellulären Adenomen vermehrt sei und Ratten, die höheren Dosen exponiert waren, ein niedrigeres Geburtsgewicht aufwiesen.

► **Efavirenz (EFV)**

FDA-Kategorie: D

Nebenwirkungen: Ebenfalls niedrige Resistenzschwelle und lange Halbwertszeit.

Plazentatransfer: In Tierstudien vollständiger Plazentatransfer, keine humane Studien.

Teratogenität/Embryotoxizität: Im Tierversuch zeigten sich bei Affen schwere ZNS-Malformationen (109). Auch Fallberichte und retrospektive Daten ließen auf vermehrte Neuralrohrdefekte bei menschlichen Feten schließen (z.B. 134). Im APR und in einer großen Metaanalyse (135) findet sich keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Ersttrime-nonexposition (2,6 %). Jedoch wurden auch hier prospektiv zwei Fälle von schweren ZNS-Malformationen beobachtet. Aufgrund der unklaren Datenlage ist weiterhin der Einsatz von Efavirenz in der Schwangerschaft weiterhin nicht zu empfehlen.

▶ Etravirin (ETV)

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Bisher nur Einzelfallberichte ohne Komplikationen.

Plazentatransfer: Bisher nur Einzelfallberichte mit einem nachgewiesenen, aber niedrigem Plazentatransfer (136).

Teratogenität/Embryotoxizität: In Tierstudien laut Hersteller bisher kein Hinweis, humane Daten noch ausstehend.

▶ Rilpiverin (RLP)

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Keine Daten am Menschen vorliegend.

Plazentatransfer: Keine Daten vorliegend.

Teratogenität/Embryotoxizität: Im Tierversuch laut Hersteller keine Hinweise auf Teratogenität, jedoch vermehrtes Auftreten von hepatozellulären Neoplasmen. Humane Daten ausstehend.

■ **Proteaseinhibitoren (PI)**

Lange Zeit war Nelfinavir der PI, für den die meisten Erfahrungen bei Schwangeren vorlagen. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit zum Boostern mit Ritonavir (RTV) ist dieser jedoch auch bei Schwangeren im Vergleich zu geboosterten PIs in den Hintergrund getreten. Inzwischen wird – aufgrund ausreichender Erfahrungen – der Einsatz von geboosterten Lopinavir (LPV/r) oder geboos-

tertem Atazanavir und alternativ geboostertes Saquinavir (SQV/r) empfohlen.

Vorteile der Proteaseinhibitoren ist der meist niedrige Plazentatransfer (133) und damit eine niedrige Exposition des Feten gegenüber der Substanz. Auch die hohe Resistenzbarriere von Proteaseinhibitoren ermöglicht einen Einsatz in der vertikalen Transmissionsprophylaxe, der die Optionen der Schwangeren für weitere Therapie erhält (137).

Häufige Probleme in der Schwangerschaft sind gastrointestinaler Beschwerden sowie ein erhöhtes Risiko für eine Lebertoxizität. Immer wieder wurde die Substanzklasse der PI für eine erhöhte Frühgeburtlichkeit verantwortlich gemacht (138, 139). Der Zusammenhang ist aber weiterhin nicht bewiesen bzw. lässt sich in anderen Kohorten nicht nachweisen (140, 141), sollte aber zu einer erhöhten Aufmerksamkeit führen. Eine erhöhte Inzidenz von Gestationsdiabetes ließ sich nicht nachweisen, eine Glukosetoleranzstörung sollte aber beim Einsatz von PI ausgeschlossen werden (142).

▶ Atazanavir (ATV)

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Keine schwangerschaftsspezifischen Auswirkungen bekannt (143), auf Hepatotoxizität muss geachtet werden.

Plazentatransfer: Niedrig (144).

Teratogenität/Embryotoxizität: Die Teratogenität ist beim Menschen und im Tierversuch nicht erhöht (APR: 2,1 %). In toxischen Dosen zeigte sich im Tierversuch ein niedrigeres Geburtsgewicht. Ebenfalls im Tierversuch war laut Hersteller die Inzidenz hepatozellulärer Adenome auf lange Sicht erhöht, nicht jedoch die von malignen Tumoren.

Bei menschlichen Neugeborenen besteht vermutlich keine erhöhte Inzidenz von behandlungsbedürftigen Bilirubinerhöhungen (145), aufgrund der geringen Datenlage sollte dies aber postnatal kontrolliert werden.

▶ Saquinavir (SQV)

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Erhöhtes Risiko der Hepatotoxizität (146, 147).

Plazentatransfer: Niedrig (133)

Teratogenität/Embryotoxizität: Die Daten im APR sind nicht ausreichend für eine abschließende Beurteilung der Teratogenität beim Menschen,

aber bisher zeigte sich keine erhöhte Fehlbildungsrate. Laut Hersteller ergab sich im Tierversuch kein Hinweis für eine relevante Teratogenität/Embryotoxizität. Auch eine Karzinogenität konnte am Tiermodell nicht gefunden werden.

► Darunavir (DRV)

FDA-Kategorie: C

Nebenwirkungen: Bisher nur Fallberichte ohne Komplikationen (148).

Plazentatransfer: Einzelfallberichte zeigen einen niedrigen bis mittleren Plazentatransfer (149, 150).

Teratogenität/Embryotoxizität: Keine ausreichenden Daten am Menschen. Im Tierversuch gab es laut Hersteller Hinweise auf ein niedrigeres Geburtsgewicht sowie eine erhöhte Mortalität aufgrund von Krampfanfällen. Es wurde im Tiermodell auch eine dosisabhängig erhöhte Karzinogenität nachgewiesen.

■ Entryinhibitoren

Publizierte Berichte liegen bei Schwangeren bisher vorwiegend mit dem Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T-20) vor. Aufgrund der subkutanen Applikation ist T-20 jedoch nur sehr beschränkt akzeptabel für die Schwangerschaft. In Einzelfällen kann es bei virologischem Versagen am Ende der Schwangerschaft zur Therapieeskalation geeignet sein.

► Enfuvirtide (T-20)

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Bisher nur Fallberichte ohne wesentliche Komplikationen (151, 152).

Plazentatransfer: Aufgrund der Molekülgröße ist ein Plazentatransfer unwahrscheinlich. In einem ex-vivo Plazentamodell (153) sowie in zwei Fallberichten (152, 154) konnte auch kein Enfuvirtide im fetalen Kompartiment nachgewiesen werden.

Teratogenität/Embryotoxizität: Keine humanen Daten. Im Tierversuch laut Hersteller keine Hinweise auf eine relevante Teratogenität/Embryotoxizität. Karzinogenitätstudien sind bisher nicht bekannt.

► Maraviroc (MVC)

FDA-Kategorie: B

Nebenwirkungen: Keine Daten.

Plazentatransfer: Ein Tierversuch mit einer einmaligen Gabe von Maraviroc vor Entbindung

zeigte einen extrem niedrigen Plazentatransfer (155). Es liegen bisher keine Berichte am Menschen vor.

Teratogenität/Embryotoxizität: Keine humanen Daten. Im Tierversuch laut Hersteller keine Hinweise auf eine relevante Teratogenität/Embryotoxizität. Im Tierversuche bisher keine erhöhte Karzinogenität.

■ Integraseinhibitoren

Bisher gibt es nur einen zugelassenen Integraseinhibitor mit noch wenig publizierten Daten in der Schwangerschaft. Jedoch ergäbe sich aus der Kombination mit Lopinavir/r erstmals eine sinnvolle NRTI-freie Therapie in der Schwangerschaft, die das Risiko der mitochondrialen Toxizität für den Feten minimieren kann und eine gute virologische Effektivität besitzt.

► Raltegravir

FDA-Kategorie: C

Nebenwirkungen: Bisher nur Fallberichte mit guter Verträglichkeit (156).

Plazentatransfer: Vollständiger Plazentatransfer (157).

Teratogenität/Embryotoxizität: Keine humanen Daten. Im Tierversuch laut Hersteller keine Hinweise auf eine relevante Teratogenität oder Embryotoxizität. Karzinogenitätstudien sind bisher nicht bekannt.

1.5.2.2. Geburtsmodus

Eine große Wende gab es in den letzten Jahren in Bezug auf den optimalen Geburtsmodus bei einer HIV-exponierten Schwangerschaft, denn der seit den 90er Jahren favorisierte Kaiserschnitt ist nach neueren Studien unter optimalen Bedingungen nicht mehr erforderlich. Im Zuge des routinemäßigen Einsatzes der modernen antiretroviralen Kombinationstherapien (cART) in der Schwangerschaft kann die Viruslast auch bei Schwangeren bis unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. Ein geplanter Kaiserschnitt erbringt bei HIV-positiven Schwangeren, die eine cART einnehmen und eine sehr niedrige Viruslast haben, nach Auswertung einer großen französischen Kohortenstudie (37) keinen zusätzlichen Benefit für die Reduktion des vertikalen Transmissionsrisikos. In dieser französischen Kohorte wurde als "cut-off" für eine vaginale Geburt eine Viruslast <400 Kopien/ml ge-

wählt. Unter dieser Grenze ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rate vertikaler Transmissionen bei einer primären (geplanten) Sectio caesarea (0,5 %) vs. einer vaginalen Geburt (0,7 %). Auch ein ungeplanter oder auch notfallmäßiger (sog. sekundärer) Kaiserschnitt zeigte vergleichbare HIV-Übertragungsraten von der Mutter auf ihre Kind (MTCT) (0,7 %). Angesichts dieser Zahlen wurde 2008 die deutsch-österreichische Leitlinie zur "HIV-Therapie in der Schwangerschaft und beim HIV-exponierten Neugeborenen" geändert und die vaginale Geburt bei Einnahme einer cART und einer Viruslast <50 Kopien/ml kurz vor dem errechneten Geburtstermin empfohlen (105).

Daten aus der vor-cART-Ära zeigten einen deutlichen Benefit der primären Sectio gegenüber der vaginalen Geburt hinsichtlich der MTCT. Eine europäische prospektiv randomisierte Studie (158) als auch eine Metaanalyse von 15 prospektiven Kohortenstudien (159) wiesen eine Reduktion der perinatalen HIV-Übertragung um 50 % durch den elektiven Kaiserschnitt nach. Diese Daten führten zumindest in Europa dazu, dass Ende der 90er Jahre die primäre Sectio zum bevorzugten Entbindungsmodus bei Vorliegen einer HIV-Infektion wurde. In einer multizentrischen Studie mit fast 600 Schwangerschaften mit HIV-Infektion in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2003 sind 98,3 % der Frauen per Kaiserschnitt entbunden worden (bei einer HIV-Übertragung von <2 %) (160). Vor allem die US-Amerikaner setzten schon früh auf die optimale Viruslastreduktion von HIV in der Schwangerschaft durch die cART als wichtigster Säule der MTCT. Cooper et al. identifizierten 2002 in einer prospektiven Kohortenstudie die Höhe der Viruslast bei Geburt sowie die Komplexität des antiretroviralen Regimes und die Dauer der Gabe in der Schwangerschaft als die einzigen unabhängigen Faktoren für eine HIV-Transmission bei HIV-exponierten Schwangerschaften (92). Obwohl in den USA nur 22 % der HIV-positiven Schwangeren (vs. 61 % in Europa) per Kaiserschnitt entbunden wurden, erreichten in den ersten Jahren des neuen Jahrtausend mit jeweils unter 2 % beide Regionen vergleichbar niedrige MTCT-Raten (161). Dies führte auch in Europa zu einem Wiederanstieg der vaginalen Geburten bei HIV-positiven Frauen (162).

Dass der Kaiserschnitt eine insgesamt erhöhte Komplikationsrate im Vergleich zu einer vaginalen Geburt aufweist, ist schon lange bekannt (z.B. 163). Bei HIV-infizierten Frauen ist die Komplikationsrate im Vergleich zu HIV-negativen Schwangeren nach einer Sectio caesarea deutlich höher (164). Auch potentielle Risiken bei Z.n. nach Sectio für die Folgeschwangerschaften sollen nicht unerwähnt bleiben (z.B. erhöhte Raten für einen intrauterinen Fruchttod und Plazentationsstörungen). Abgesehen von den medizinischen Argumenten wünschen sich viele HIV-positive Frauen mit oder ohne Migrationshintergrund das Erleben einer natürlichen Geburt.

Für die Planung des Geburtsmodus erweist sich ein möglichst frühzeitiges Gespräch darüber in der Schwangerschaft als sinnvoll. Zwischen der 33. und 36. Schwangerschaftswoche sollte die Viruslast nochmals bestimmt werden, um ggf. zu intervenieren, wenn diese noch nicht optimal gesenkt werden konnte. Ebenso müssen logistische Probleme bei einem weiter entfernten Wohnort zur Geburtsklinik geklärt werden. Eine Einbeziehung einer wohnortnahen Klinik kann hierbei hilfreich sein.

Unter der Geburt sollten sicherheitshalber invasive Eingriffe (wie das Legen einer Kopfschwartenelektrode oder eine fetale Mikroblutuntersuchung) vermieden und eine großzügige Indikation zu einer Sectio caesarea gestellt werden, wenn sich ein sehr protrazierter Geburtsverlauf oder andere Komplikationen abzeichnen. Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, dass peripartale Komplikationen (z.B. ein Amnioninfekt) unter diesen optimalen virologischen Bedingungen das Risiko der MTCT von HIV erhöhen. Dementsprechend besteht auch keine Veranlassung für eine Eskalation der Post-expositionsprophylaxe beim Neugeborenen. Eine peripartale i.v. Zidovudingabe ist bei einer Viruslast <50 Kopien bei Geburt nicht mehr erforderlich.

Bei HIV-positiven Frauen mit einer nachweisbaren Viruslast mit sollte weiterhin unabhängig von der antiretrovirale Therapie die elektive Kaiserschnittentbindung bevorzugt werden.

1.5.2.3. Stillen

Es wird geschätzt, dass ein Drittel bis die Hälfte der über 1,5 Millionen HIV-positiver Kinder auf der Welt die HIV-Infektion über Brustmilchernäh-

rung erworben hat. 85 % der gestillten Kinder HIV-positiver Mütter werden jedoch nicht infiziert. In der Muttermilch sind bis zu mehreren Monaten nach der Geburt Zellen mit HIV-DNA nachweisbar. Postnatale Infektionen durch Muttermilchernährung wurden insbesondere für afrikanische Länder beschrieben (165-168), in denen Brustmilchernährung naturgemäß eine erhebliche Rolle spielt. So fand sich in Zaire eine um 12 % erhöhte Transmissionsrate bei gestillten Kindern (165). Im Rahmen einer Meta-Analyse mehrerer Studien wurde ein um 14 % erhöhtes Transmissionsrisiko durch Stillen errechnet (169). Der größte Teil der Transmissionen soll hierbei während der ersten sechs Monate (ca. 70 % aller postnatalen Transmissionen) stattfinden (166). Eine Studie aus Cote d'Ivoire findet für nach dem sechsten Lebensmonat gestillte Kinder noch ein zusätzliches Risiko einer HIV-Infektion von 9 %, wenn die Mutter HIV-1-positiv, bzw. von 5 %, wenn die Mutter HIV-1- und HIV-2-positiv ist. Bei Infektion der Mutter mit HIV-2 allein wurde bisher nicht von erhöhten Transmissionsraten durch Stillen berichtet. Der daraus resultierenden Empfehlung von Ekpini (168), den Frauen in den entsprechenden Ländern im sechsten Lebensmonat des Kindes das Abstillen anzuraten, wurde engagiert widersprochen (170): In schwierigen Verhältnissen würde der Stillverzicht und die damit verbundene Zubereitung von Säuglingsnahrung unter schlechten hygienischen Bedingungen die Zahl der Atemwegsinfektionen und Diarrhoen, und damit die Morbidität und Mortalität bei Kindern auch nach dem sechsten Lebensmonat deutlich erhöhen.

Eine Studie aus Malawi demonstriert einen Zusammenhang zwischen hoher HI-Viruslast in der Muttermilch bei puerperaler Mastitis und positivem Infektionsstatus des Kindes (171). In der Milch von Müttern, die HIV auf ihre Kinder übertrugen, waren signifikant höhere HIV-RNA-Konzentrationen nachweisbar als bei Nichtüberträgerinnen. Andererseits kann offenbar mit einer peripartalen Einzeldosis-NVP oder einem AZT-Kurzregime eine deutliche Senkung der HIV-RNA-Last in der Milch und damit eine Senkung der Transmissionsrate erreicht werden (172, 173). Eine antiretrovirale Kombinationstherapie stillender Mütter und/oder prophylaktische antiretrovirale Behandlung der gestillten Kinder ist in der Lage,

die postnatale HIV-Transmission drastisch zu vermindern (174-177).

Im Rahmen eines Ernährungs-Supplementationsprogramms in Tanzania, sowie in einer Studie in Kenia konnte ebenfalls gezeigt werden, dass stillende Mütter mit Brustläsionen das doppelte bis dreifache Risiko haben ihre Kinder durch Brusternährung zu infizieren. Bei fehlender Verfügbarkeit einer antiretroviralen Therapie sind eine Vitamin-supplementation der mütterlichen Ernährung, sowie Methoden zur Prävention von Mastitiden und Mamillenläsionen mögliche Maßnahmen um die HIV-Übertragungsrate durch Stillen zu senken (178, 179).

Die aktuelle Empfehlung der WHO lautet daher wie folgt: Säuglinge HIV-1-positiver Mütter 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, sollen sechs Monate exklusiv gestillt werden (180). Für die westlichen Industrienationen ist dies nicht zutreffend. Dem entspricht auch die aktuelle deutsch-österreichische Leitlinie (105): Aufgrund des schwer abschätzbaren Risikos einer verlängerten Exposition des Kindes gegenüber antiretroviralen Medikamenten, die in die Muttermilch übergehen können (181, 182), sowie dem weiterhin bestehenden Risiko einer vertikalen Transmission von HIV durch das Stillen, wird HIV-positiven Müttern weiterhin ein Stillverzicht empfohlen.

1.5.3. Praktisches Vorgehen

Bei Erstdiagnose der HIV-Infektion in der bestehenden Schwangerschaft sind meist mehrere einfühlsame Gespräche erforderlich, da erfahrungsgemäß nur ein Bruchteil der gegebenen Information auf Anhieb verstanden und verarbeitet werden kann (183).

Sollte durch die HIV-Diagnose bei der Frau ein Schwangerschaftskonflikt mit Überlegungen zum Abbruch der Schwangerschaft eingetreten sein, sollte auf keinen Fall eine eilige Entscheidung getroffen werden. Die Schwangere sollte in ihrer Entscheidungsfindung gestützt werden, bis der für sie richtige Entschluss die Oberhand gewinnt.

Bei **Kinderwunsch oder Frühschwangerschaft** bei bekannter HIV-Infektion steht eine ausführliche Beratung über die durch die verfügbaren Interventionsmöglichkeiten niedrige vertikale Transmissionsrate im Vordergrund. Die Information sollte auch die derzeitigen Empfehlungen zum Beginn oder zur Fortführung einer Kombinationstherapie in der Schwangerschaft beinhalten.

Für betroffene Paare mit unerfülltem Kinderwunsch gibt es in Deutschland verschiedene kompetente Behandlungszentren. Zu diesem Thema existiert auch eine S1-Leitlinie der DAIG ("Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch") die ebenfalls auf der Website der AWMF zur allgemeinen Verfügung steht.

Bei bekanntem positivem HIV-Status wird gemäß den bereits mehrfach erwähnten, aktuellen, in einer Konsensuskonferenz erarbeiteten Deutsch-Österreichischen Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) ein risikoadaptiertes Vorgehen empfohlen (105). Diese Leitlinien, die im Internet jederzeit in aktualisierter Version abrufbar sind (www.awmf.org), geben detaillierte Hinweise zu notwendigen diagnostischen Maßnahmen im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung, zum Entbindungsmodus, zur Versorgung des Neugeborenen und zur Postexpositionsprophylaxe.

Wesentlich für den erfolgreichen Einsatz aller Interventionsstrategien zur Verhinderung der vertikalen HIV-Übertragung ist, dass der *HIV-Status der schwangeren Frau bekannt* ist. Die meisten der in den letzten Jahr in Deutschland diagnostizierten kindlichen HIV-Infektionen sind darauf zurückzuführen, dass zum Zeitpunkt der Geburt die HIV-Positivität der Mutter nicht bekannt war und somit die prophylaktischen Maßnahmen nicht eingesetzt werden konnten. Der **Nutzen des HIV-Screenings in der Schwangerschaft** überwiegt die geäußerten Bedenken, die sich auf eine möglicherweise ungenügende Aufklärung der Schwangeren und das noch immer häufig zu konstatierende mangelnde Fachwissen der durchführenden Ärzte zu diesem Thema beziehen. Es sollten daher alle Anstrengungen unternommen werden, solche Informationsdefizite zu beseitigen.

Grundsätzlich wird für schwangere, HIV-positive Frauen zumindest eine **Mitbetreuung der Schwangerschaft in einem spezialisierten Zentrum** empfohlen. Bereits während der Schwangerschaft sollte

der Kontakt zu einem mit kindlicher HIV-Infektion vertrauten Pädiater geknüpft werden. Die Postexpositionsprophylaxe, die in der Regel in der Geburtsklinik beginnt, wird zusammen mit dem Pädiater festgelegt. Die betroffenen Mütter sollten auf die Notwendigkeit einer längerfristigen pädiatrischen Betreuung ihres in utero antiretroviralen Substanzen ausgesetzten Kindes hingewiesen werden.

Alle ART-exponierten Schwangerschaften sollten in anonymisierter Form an das **Antiretroviral Pregnancy Registry** (siehe auch 107) gemeldet werden, um assoziierte Fehlbildungen weltweit möglichst vollständig zu erfassen. Die Etablierung eines Registers zur Nachsorge dieser Kinder zum Ausschluss oder der Erfassung von derzeit nicht bekannten Langzeitfolgen ist auch für Deutschland in Arbeit.

Literatur

1. Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A, et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *J Am Med Assoc* 1983;249(17): 2350-6.
2. Douglas GC, King BF. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection. *Clin Infect Dis* 1992;15(4):678-91.
3. Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, et al. HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission. *Lancet* 1991;338(8761):203-7.
4. Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A, et al. maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid trimester gestation. *AIDS* 1999; 13:1927-31.
5. Lagaye S, Derrien M, Menu E, et al. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol* 2001;75(10):4780-91.
6. Biggar RJ, Janes M, Pilon R, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection in twin pairs infected at birth. *J Infect Dis* 2002;186(2):281-5.
7. Dickover RE, Garratty EM, Plaeger S, Bryson YJ. Perinatal transmission of major, minor, and multiple maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in utero and intrapartum. *J Virol* 2001;75(5):2194-203.
8. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990;144(11):1210-5.

9. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992;327(17):1246-7.
10. Krivine A, Firtion G, Cao L, et al. HIV replication during the first weeks of life. *Lancet* 1992;339(8803):1187-9.
11. Lindgren S, Anzén B, Bohlin AB, Lidman K. HIV and child-bearing: clinical outcome and aspects of mother-to-infant transmission. *AIDS* 1991;5:1111-6.
12. Human immunodeficiency virus type 1 infection and breast milk. The Italian Register for HIV Infection in Children. *Acta Paediatr Suppl* 1994;400:51-8.
13. Schupbach J, Tomasik Z, Jendis J, et al. IgG, IgM, and IgA response to HIV in infants born to HIV-1 infected mothers. Swiss Neonatal HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(5):421-7.
14. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, et al. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. *Lancet* 1991;338(8781):1471-5.
15. Duliege AM, Amos CI, Felton S, et al. Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. International Registry of HIV-Exposed Twins. *J Pediatr* 1995;126(4):625-32.
16. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *AIDS, Suppl 2* 1993;7(2):S49-S52.
17. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol* 1995;142(12):1330-7.
18. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 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.
19. Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F, et al. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000;14(15):2341-8.
20. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2004;23(2):111-5.
21. Kuhn L, Meddows-Taylor S, Gray G, Tiemessen C. Human Immunodeficiency virus (HIV)-specific cellular immune responses in newborns exposed to HIV in utero. *Clin Infect Dis* 2002;34:267-76.
22. Ellis JE, Hair GA, Lindsay MK, et al. Fetal cord blood mononuclear cells that are collected at term from HIV-1 infected women harbor transcriptionally active integrated proviral DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):371.e1-6.
23. Jaspan HB, Robinson JE, Amedee AM, et al. Amniotic fluid has higher relative levels of lentivirus-specific antibodies than plasma and can contain neutralizing antibodies. *J Clin Virol* 2004;31(3):190-7.
24. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):87-9.
25. The European Collaborative Study: Cesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994;343:1464-7.
26. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV: Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8(5):506-10.
27. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;337:253-60.
28. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3 Pt 1):661-7.
29. Hutto C, Parks WP, Lai S, et al. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1991;118(3):347-53.
30. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New Engl J Med* 1994;331(18):1173-80.
31. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996;334(25):1617-23.
32. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *New Engl J Med* 1989;320(25):1637-42.
33. St Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *J Am Med Assoc* 1993;269(22):2853-9.
34. Moodley D, Bobat RA, Coutsooudis A, Coovadia HM. Caesarean section and vertical transmission of HIV-1. *Lancet* 1994;344(8918):338.

35. Vuthipongse P. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission -Thailand, 1996-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(8):151-4.
36. Shaffer N, Bhiraleus P, Chinayon P, et al. High viral load predicts perinatal HIV-1 subtype E transmission. In: 11th International Conference on AIDS; 1996; Vancouver; 1996.
37. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec et al. for the ANRS French Perinatal Cohort. Mother to child transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008;22(2):289-99.
38. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *J Am Med Assoc* 1996; 275(8):599-605.
39. Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, et al. Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr* 1994;125(3):345-51.
40. Fang G, Burger H, Grimson R, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(26): 12100-4.
41. 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. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1996; 335(22):1621-9.
42. O'Shea S, Newell ML, Dunn DT, et al. Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol* 1998;54(2):113-7.
43. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med* 1999;341(6):385-93.
44. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183(4):539-45.
45. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med* 1999;341(6): 394-402.
46. 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. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):585-96.
47. Borkowsky W, Rigaud M, Krasinski K, et al. Cell-mediated and humoral immune responses in children infected with human immunodeficiency virus during the first four years of life. *J Pediatr* 1992;120(3):371-5.
48. Jackson JB, Kataaha P, Hom DL, et al. Beta 2-microglobulin, HIV-1 p24 antibody and acid-dissociated HIV-1 p24 antigen levels: predictive markers for vertical transmission of HIV-1 in pregnant Ugandan women. *AIDS* 1993;7(11):1475-9.
49. Thomas PA, Weedon J, Krasinski K, et al. Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(6):489-95.
50. Newell ML, Dunn DT, Peckham CS, et al. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *AIDS* 1996;10(14):1675-81.
51. European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999;13:1388-5.
52. Arvold ND, Ngo-Giang-Huong N, McIntosh K, et al. Maternal HIV-1 DNA load and mother to child transmission. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(9):638-43.
53. Scarlatti G, Leitner T, Hodara V, et al. Neutralizing antibodies and viral characteristics in mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1993;7(2):9269-370.
54. Khouri YF, McIntosh K, Cavacini L, et al. Vertical Transmission of HIV-1. Correlation with Maternal Viral Load and Plasma Levels of CD4 Binding Site Anti-gp120 antibodies. *J Clin Invest* 1995;95:732-37.
55. Robertson Ca, Mok JYQ, Froebel KS, et al. Maternal Antibodies to gp120 V3 Sequence Do Not Correlate with Protection against Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* 1992;166:704-9.
56. Markham RB, Coberly J, Ruff AJ, et al. Maternal IgG1 and IgA antibody to V3 loop consensus sequence and maternal-infant HIV-1 transmission. *Lancet* 1994;343: 390-91.
57. Husson RN, Lan Y, Kojima E, et al. Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: autologous neutralizing antibody, virus load, and virus phenotype. *J Pediatr* 1995;126(6):865-71.
58. Chuachoowong R, Shaffer N, VanCott TC, et al. Lack of association between human immunodeficiency virus type 1 antibody in cervicovaginal lavage fluid and plasma and perinatal transmission, in Thailand. *J Infect Dis* 2000;181(6):1957-63.
59. Scarlatti G, Leitner T, Halapi E, et al. Comparison of variable region 3 sequences of human immunodeficiency

- cy virus type 1 from infected children with the RNA and DNA sequences of the virus populations of their mothers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(5):1721-5.
60. Contag CH, Ehrnst A, Duda J, et al. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 involving five envelope sequence subtypes. *J Virol* 1997; 71(2):1292-300.
61. De Rossi A, Ometto L, Masiero S, et al. Viral phenotype in mother-to-child HIV-1 transmission and disease progression of vertically acquired HIV-1 infection. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421:22-8.
62. Guevara H, Casseb J, Zijenah LS, et al. Maternal HIV-1 antibody and vertical transmission in subtype C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5): 435-40.
63. LaRussa P, Magder LS, Pitt J, et al. Association of HIV-1 viral phenotype in the MT-2 assay with perinatal HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(1):88-94.
64. Renjufi B, Gilbert P, Chaplin B, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS* 2004;18(12):1629-36.
65. Pillay K, Coutoudis A, Agadzi Naqvi AK, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor in vaginal fluids and perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Inf Dis* 2001;183(4):653-6.
66. Schwartz DA, Sungkarat S, Shaffer N, et al. Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2000;182(6):1652-7.
67. Zachar V, Fazio Tirrozzo G, Fink T, et al. Lack of protection against vertical transmission of HIV-1 by interferons produced during pregnancy in a cohort from east African Republic of Malawi. *J Med Virol* 2000;61(2): 195-200.
68. Patterson BK, Behbahani H, Kabat WJ, et al. Leukemia inhibitory factor inhibits HIV-1 replication and is upregulated in placenta from nontransmitting women. *J Clin Invest* 2001;107(3):287-94.
69. John GC, Rousseau C, Dong T, et al. Maternal SDF1 3'A polymorphism is associated with increased perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Virol* 2000;74(12):5736-9.
70. Burns DN, Landesman S, Muenz LR, et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4(+) levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(7):718-26.
71. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1993;7(12):1639-45.
72. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1994;343:1593-7.
73. Newell ML, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993;7(Suppl 1):S91-7.
74. Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, et al. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra partum transmission of HIV-1: results of a case-control study. *AIDS* 2008;22(2): 193-201.
75. John GC, Nduati RW, Mbori Ngacha DA, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: Association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001;183(2): 206-12.
76. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339:1007-12.
77. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):585-9.
78. 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. *J Am Med Assoc* 1998;280(1):55-60.
79. Goldenberg RL, Vermund SH, Goepfert AR, Andrews WW. Choriodecidual inflammation: a potentially preventable cause for perinatal HIV-1 transmission. *Lancet* 1998; 352:1927-30.
80. MacDonald KS, Embree JE, Nagelkerke NJD, et al. The HLA A2/6802 supertype is associated with reduced risk of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Inf Dis* 2001;183(3):503-6.
81. Kuhn L, Coutoudis A, Moodley D, et al. T-helper cell responses to HIV envelope peptides in cord blood: Protection against intrapartum and breast-feeding transmission. *AIDS* 2001;15(1):1-9.
82. Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Lower mother to child HIV-transmission in boys is independent of type of delivery and antiretroviral prophylaxis: The Italian Register for HIV-Infection in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(4):479-85.
83. www.g-ba.de/downloads/39-261-484/2007-09-13-Mutter-HIV_BAnz.pdf
84. Patterson KB, Leone, PA, Fiscus SA, et al. Frequent detection of acute HIV-infection in pregnant women. *AIDS* 2007;21(17):2303-8.
85. Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 2002;359(9323):2097-104.

86. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000;355(9222):2237-44.
87. Lutz-Friedrich R, Grubert TA, Kästner R, et al. Combination of ZDV treatment during pregnancy and elective Cesarean Section results in a vertical HIV-1 transmission rate lower than 2 %. In: 12th World AIDS Conference 1998; Geneva; 1998.
88. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. *AIDS* 1998;12(2):205-10.
89. Stringer JS, Rouse DJ, Goldenberg RL. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. *J Am Med Assoc* 1999;281(20):1946-9.
90. European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; 16(6):761-70.
91. Minkoff H, Ahdieh L, Watts H, et al. The relationship of pregnancy to the use of highly active antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6):1221-7.
92. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):484-94.
93. Demas PA, Webber MP, Schoenbaum EE, et al. Maternal adherence to the zidovudine regimen for HIV-exposed infants to prevent HIV infection: a preliminary study. *Pediatrics* 2002;110(3):e35.
94. Meda N, Leroy V, Viho I, et al. Field acceptability and effectiveness of the routine utilization of zidovudine to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *Aids* 2002;16(17):2323-8.
95. Brockmeyer N. German-Austrian guidelines for HIV-therapy during pregnancy. *Eur J Med Res* 1999; 4:35-42.
96. Wilfert CM. Beginning to make progress against HIV. *N Engl J Med* 1996;335(22):1678-80.
97. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353(9155):773-80.
98. 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 Infect Dis* 2000;181(1):99-106.
99. 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. *New Engl J Med* 2000;343(14):982-91.
100. 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.
101. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion – S2k-Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG). *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134; S4-S15.
102. Coll O, Fiore S, Florida M, et al. Pregnancy and HIV-infection: A european consensus on management. *AIDS* 2002;16 (Suppl 2):S1-8.
103. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 478-89.
104. 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(RR-2):1-30.
105. Deutsch-Osterreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand September 2011). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html>
106. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2 283-96.
107. The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim report – 1 January 1989 through 31 July 2011. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
108. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: Maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998;12(18):F241-f7.
109. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1999;280(17):1472.
110. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
111. Walker DM, Malarkey DE, Seilkop SK, et al. Transplacental carcinogenicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in B6C3F1 mice and F344 rats. *Environ Mol Mutagen* 2007;48(3-4):283-98.
112. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002;16:2165-73.

113. Chappuy H, Tréluyer JM, Jullien V, et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4332-6.
114. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004;114(5):e598-603.
115. Divi RL, Walker VE, Wade N, et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. *AIDS* 2004;18(7):1013-21.
116. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter. January 5, 2001. 2001.
117. Weinberg A, Forster-Harwood J, Davies J, et al. Safety and tolerability of antiretrovirals during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:867674.
118. Schenker S, Johnson RF, King TS, et al. Azidothymidine (zidovudine) transport by the human placenta. *Am J Med Sci* 1990;299:16-20.
119. Liebes L, Mendoza S, Wilson D, et al. Transfer of zidovudin (AZT) by human placenta. *J Infect Dis* 1990; 161:203-7
120. Lopez-Anaya A, Unadkat JD, Schumann LA, et al. Pharmacokinetics of zidovudine (azidothymidine). I. Transplacental transfer. *J Acquir Immune Defic Syndrome* 1990; 3:959-64.
121. Rodman JH, Flynn PM, Robbins B, et al. Systemic pharmacokinetics and cellular pharmacology of zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected women and newborn infants. *J Infect Dis* 1999;180: 1844-1850.
122. Ayers KM, Torrey CE, Reynolds DJ. A transplacental carcinogenicity bioassay in CD-1 mice with zidovudine. *Fundam Appl Toxicol* 1997;38(2):195-198.
123. Olivero OA, Anderson LM, Diwan BA, et al. Transplacental effects of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(21):1602-08.
124. Bunders M, Thorne C, Newell ML. Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in uninfected children of HIV-1-infected mothers. *AIDS* 2005;19:1071-9.
125. Bloom SL, Dias KM, Bawdon RE. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:291-3.
126. Mandelbrot L, Peytavin G, Firtion G, et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:153-8.
127. Hirt D, Urien S, Rey E, et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(3):1067-73.
128. 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;20:323-33.
129. Bonora S, de Requena DG, Chiesa E, et al. Transplacental passage of tenofovir and other ARVs at delivery. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Feb 25-28, 2007; Los Angeles, CA.
130. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS* 2012;26(9): 1151-9.
131. Kondo W, Carraro EA, Prandel E. Nevirapine-induced side effects in pregnant women: experience of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(6):544-8.
132. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS* 2005;19:63-7.
133. Gingelmaier A, Kurowski M, Kästner R, et al. Placental transfer and pharmacokinetics of lopinavir and other protease inhibitors in combination with nevirapine at delivery. *AIDS* 2006;20:1737-43.
134. Fundarò C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16:299-300.
135. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and metaanalysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS* 2010;24:1461-70.
136. Izurieta P, Kakuda T, Feys C, Witek J. Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-1-infected women. *HIV Med* 2011; 12:257-58.
137. Gingelmaier A, Eberle J, Kost BP, et al. Protease inhibitor-based antiretroviral prophylaxis during pregnancy and the development of drug resistance. *Clin Infect Dis* 2010;50:890-94.
138. European-Collaborative-Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14(18): 2913-20.
139. 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):2337-9.

140. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *New Engl J Med* 2002; 346(24):1863-70.
141. Dola CP, Khan R, Denicola N, et al. Combination antiretroviral therapy with protease inhibitors in HIV-infected pregnancy. *J Perinat Med* 2011;40(1): 51-5.
142. González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S, et al. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. *HIV Med* 2008;9:868-74.
143. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2011;12:570-9.
144. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007;21:2409-15.
145. Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, et al. Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(1):18-21.
146. Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardeguet A, et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2208-10.
147. Hanlon M, O'Dea S, Clarke S, et al. Maternal hepatotoxicity with boosted saquinavir as part of combination ART in pregnancy. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Feb. 25-28, 2007; Los Angeles, CA.
148. 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.
149. Pinnetti C, Tamburrini E, Ragazzoni E, et al. Decreased plasma levels of darunavir/ritonavir in a vertically infected pregnant woman carrying multiclass-resistant HIV type-1. *Antivir Ther* 2010;15(1):127-9.
150. Ripamonti D, Cattaneo D, Cortinovis M, et al. Transplacental passage of ritonavir-boosted darunavir in two pregnant women. *Int J STD AIDS* 2009;20(3):215-6.
151. Jeantils V, Alloui C, Rodrigues A, et al. Use of enfuvirtide in pregnancy in HIV positive women in seven cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:396-400.
152. Weizsaecker K, Kurowski M, Hoffmeister B, et al. Pharmacokinetic profile in late pregnancy and cord blood concentration of tipranavir and enfuvirtide. *Int J STD AIDS* 2011;22:294-5.
153. Ceccaldi PF, Ferreira C, Gavard L, et al. Placental transfer of enfuvirtide in the ex vivo human placenta perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e431-2.
154. Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS* 2006;20:297-9.
155. Winters MA, Van Rompay KK, Kashuba AD, et al. Maternal-fetal pharmacokinetics and dynamics of a single intrapartum dose of maraviroc in rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4059-63.
156. Taylor N, Touzeau V, Geit M, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS* 2011;22:358-60.
157. Best BM, Capparelli EV, Stek A, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. Paper presented at: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); Sep. 12-15, 2010; Boston, MA.
158. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999;353(9158):1035-9.
159. 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 Engl J Med* 1999;340:977-87.
160. Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn S, et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geburtsh Frauenheilk* 2005;65(11):1058-63.
161. Newell ML, Huang S, Fiore S, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. *BMC Infect Dis* 2007;7:60.
162. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:458-65.
163. Liu S, Liston RM, Joseph KS, et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176(4):455-60.
164. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective caesarean delivery, emergency caesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:784-9.
165. Bertolli J, St. Louis ME, Simonds RJ, et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of hu-

- man immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996;174(4):722-6.
166. Simonon A, Lepage P, Karita E, et al. An assessment of the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 by means of polymerase chain reaction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(9):952-7.
167. Van de Perre P. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1: the breast-feeding dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):483-7.
168. Ekpini ER, Wiktor SZ, Satten GA, et al. Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan Cote d'Ivoire. *Lancet* 1997;349:1054-59.
169. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340(8819):585-8.
170. Van de Perre P, Meda N, Cartoux M, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 and early weaning. *Lancet* 1997;350(9072):221.
171. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999;180(1):93-8.
172. Chung MH, Kiarie JN, Richardson BA, et al. Independent effects of nevirapine prophylaxis and HIV-1 RNA suppression in breast milk on early HIV-1 transmission. *J AIDS* 2007;46(4):472-8.
173. Mother-to-child transmission of HIV among women who chose not to exclusively breastfeed their infants in Pune, India. *Indian J Med Res* 2007;126(2):131-4.
174. 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.
175. 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;11(3):171-80.
176. 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;21 Suppl 4:S65-71.
177. Slater M, Stringer EM, Stringer JS. Breastfeeding in HIV-positive women: What can be recommended? *Paediatr Drugs* 2010; 12(1):1-9.
178. Embree JE, Njenga S, Datta P, et al. Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2000;14(16):2535-41.
179. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, et al. Transmission of HIV-1 Through Breastfeeding Among Women in Dar es Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(3):331-8.
180. WHO. Guidelines on HIV and infant feeding 2010. http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241599535/en/index.html
181. 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.
182. 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.
183. Grubert T, Lutz-Friedrich R. Schwangeren-Betreuung und Geburtshilfe bei HIV-infizierten Frauen. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1997;88-93.

Das Kind der HIV- infizierten Mutter

2. Das Kind der HIV-infizierten Mutter

2.1. Kinderärztliche Betreuung vertikal HIV-exponierter Kinder

2.1.1. Diagnosestellung

Im Vordergrund der kinderärztlichen Bemühungen steht neben der Vorsorgeuntersuchung eines Neugeborenen der schnelle Ausschluss oder Nachweis einer HIV-Infektion des Kindes. Es gilt nicht nur, die besorgten Eltern zu beruhigen, sondern ein vertikal infiziertes Kind möglichst früh zu behandeln.

Kinder HIV-infizierter Mütter haben diaplazentar übertragene IgG-Antikörper, die über Monate persistieren. Bei 75 % der nicht HIV-infizierten Kinder sind die HIV-AK im Alter von 12 Monaten und bei 90 % mit 15 Monaten nicht mehr nachweisbar. Nur bei 2 % der Kinder findet man auch nach dem 18. Lebensmonat noch mütterliche HIV-AK, meist handelt es sich nur noch um einzelne Banden im *Westernblot*.

Das Neugeborene weist normalerweise im *Westernblot* dasselbe Antikörpermuster wie seine Mutter auf. Nur bei Frühgeborenen können die HIV-IgG-Antikörper schwach oder gar nicht nachweisbar sein, da IgG vor allem nach der 28. bis 32. Gestationswoche übertragen wird.

Die Frühdiagnose wurde mit Einführung von molekularbiologischen Techniken, wie der Amplifikation von HIV-DNA oder -RNA mittels PCR, möglich. Da die Viruskultur zu aufwendig ist und zu lange dauert, und der Nachweis von p-24-Antigen nicht ausreichend sensitiv ist, wurden diese Methoden verlassen.

HIV kann *in utero*, unter der Geburt und postpartal über das Stillen (14-32 % in Entwicklungsländern) übertragen werden. Entsprechend den unterschiedlichen Infektionszeitpunkten kann bei 15-50 % der infizierten Neugeborenen innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Geburt HIV nachgewiesen werden (1). Bei diesen Kindern wird angenommen, dass die Infektion bereits *in utero* erfolgte. Innerhalb von 4 Wochen werden über 95 % aller HIV-infizierten Kinder diagnostiziert (2). Zur Sicherheit empfiehlt sich, auch bei der Mutter die HIV-DNA-PCR zu überprüfen, da manche HIV-Subtypen, die v.a. in Afrika und Thailand

vorkommen, mit den in Deutschland verwendeten *primern* nicht erfasst werden (3). Für diesen seltenen Ausnahmefall wird die Frühdiagnose bei einem Säugling erschwert. Manche neueren RNA-Assays sind in der Detektion von nicht-HIV-B-Subtypen sensitiver (z.B. Amplicor Roche oder Versant Quantiplex (bDNA) Bayer). Sollten auch diese Testes bei der Mutter negativ ausfallen, müssen andere Möglichkeiten des Virusdirektnachweises (Kultur, p24-Antigen, evtl. andere *primer*) verwendet werden.

Es ist umstritten, ob die antiretrovirale Prophylaxe den HIV-Nachweis mittels PCR verzögert. In einer französischen Studie wurde festgestellt, dass unter Zidovudinprophylaxe bei vertikal infizierten Kindern der HIV-Nachweis zwei Wochen später erfolgte als beim Vergleichskollektiv (4). Andere Autoren konnten dies nicht bestätigen. Mit wiederholten PCR-Kontrollen (⇨ Tab. 2.1) ist man gegen diagnostische Verzögerungen abgesichert.

Alter	HIV-DNA PCR	HIV-1-Elisa/ Westernblot
-48 h postpartal	X*	
1.-2. Lebenswoche	X	
4.-6. Lebenswoche	X	
4.-6. Lebensmonat	X	
18.-24. Lebensmonat		X

Tab. 2.1: HIV-Diagnostik beim vertikal HIV-exponierten Säugling. *fakultativ.

In den ersten Lebenswochen werden die Kinder kontrolliert, um möglichst frühzeitig eine HIV-Infektion zu erfassen. Die PCR in den ersten Lebensstunden ist eher von wissenschaftlichem Interesse zur Unterscheidung des Infektionszeitpunktes (intrauterin versus perinatal). Nach zwei negativen PCR-Tests, wobei einer im 4. Lebensmonat oder danach gemacht sein sollte, kann davon ausgegangen werden, dass das Kind nicht mit HIV infiziert wurde. Die abschließende Diagnose wird gestellt, wenn auch die HIV-AK nicht mehr nachweisbar sind (Seroreversion). Den Eltern kann nach einem negativen Testergebnis in der 4.-6. Lebenswoche mitgeteilt werden, dass ihr Kind

mit größter Wahrscheinlichkeit nicht infiziert wurde. Nach einem weiteren negativen Testergebnis im 4.-6. Lebensmonat wird den Eltern mitgeteilt, dass nach allen bisherigen Erfahrungen ihr Kind nicht HIV-infiziert wurde. Bislang ist bei keinem Kind mit vertikaler HIV-Exposition und wiederholt negativen PCR-Resultaten (Tab. 2.1) zu einem späteren Zeitpunkt eine vertikale HIV-Infektion diagnostiziert worden. Zur absoluten Sicherheit wird zwischen dem 18.-24. Lebensmonat die Seroreversion dokumentiert (5).

2.1.2. Betreuung des HIV-infizierten Kindes

Bei positivem HIV-DNA Nachweis wird innerhalb von 7 Tagen die PCR mit einer neuen Blutprobe wiederholt, da es durch Kontamination im Labor zu falsch positiven Resultaten gekommen sein kann. Die Eltern müssen über den Grund der erneuten Blutuntersuchung informiert werden. Wird auch in der Kontrolluntersuchung HIV nachgewiesen, muss das Kind als HIV-infiziert betrachtet werden. Es empfiehlt sich, gleichzeitig die Viruskonzentration (*viral load*), die Lymphozytensubpopulationen und die Immunglobuline als weitere Infektionsmarker zu bestimmen. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte das Kind in einem pädiatrischen HIV-Zentrum vorgestellt werden. Dort finden die Eltern nicht nur medizinische Betreuung für ihr Kind, sondern auch Unterstützung von Sozialpädagogen oder Psychologen in dieser belastenden Situation. HIV-infizierte Säuglinge sollten gemäß internationaler Empfehlungen möglichst früh antiretroviral behandelt werden. Die Therapie sollte in einem mit HIV erfahrenen pädiatrischen Zentrum, anfangs evtl. unter stationären Bedingungen, eingeleitet werden.

2.1.2.1. Gefährdung des HIV-exponierten Kindes durch maternale Risiken und konnatale Infektionen

Der Kinderarzt sollte über die Krankengeschichte der Mutter und über die während der Schwangerschaft verordneten Medikamente informiert sein, sofern sie die Gesundheit des Neugeborenen beeinflussen könnten (6). In Tab. 2.2 sind die für den Kinderarzt wichtigen Informationen zusammengefasst.

- Stadium der HIV-Infektion nach der Klassifikation der *Centers for Disease Control* (CDC)
- Dauer der HIV-Infektion
- antiretrovirale Therapie
- Ergebnisse von Resistenzbestimmungen, Therapieversagen in der Vorgeschichte
- Viruskonzentration, evtl. Ergebnisse einer Virusanzucht
- Immunologie
- Infektionsanamnese: opportunistische Infektionen, Infektionen des Genitalbereiches, sexuell übertragbare Erkrankungen
- akute Erkrankung an: Herpes simplex genitalis, Chlamydien, Gonorrhoe, Lues, CMV-Retinitis, Toxoplasmose, Hepatitis B und C, Tuberkulose
- Schwangerschafts- und Entbindungsanamnese
- akuter und ehemaliger Drogen-, Nikotin-, Alkoholabusus

Tab. 2.2: Für die Betreuung eines HIV-exponierten Neugeborenen erforderliche Angaben über die Patientinmutter.

Bei HIV-infizierten Schwangeren sollte nach Koinfektionen mit CMV, HSV 2, Toxoplasmose, Hepatitis B und C, Tuberkulose und Lues gesucht werden. Bei ausgeprägter virusbedingter Immunsuppression der Schwangeren besteht die Gefahr der Reaktivierung latenter Infektionen mit dem Risiko der Übertragung auf das Kind.

Auch beim Kind sollte nach konnatalen Infektionen gesucht werden. Als *Screening* für eine kongenitale oder perinatale CMV-Infektion wird im Urin das CMV-*early*-Antigen und die CMV-PCR bestimmt. Bei positivem Nachweis werden weitere Kontrolluntersuchungen veranlasst und die Entwicklung und das Gehör des Kindes genau überprüft.

Bei positivem Toxoplasmose-titer der Mutter und besonders, wenn deren CD4-Zellzahl $<200/\mu\text{l}$ ist, muss auch beim Kind wiederholt die Toxoplasmose-Serologie überprüft werden. Bei V.a. eine Toxoplasmose-Infektion muss das Kind behandelt und entsprechende Untersuchungen (Augenarzt, CT) veranlasst werden. Gleiches gilt für eine ungenügend behandelte Lues der Mutter. Die Lues-

Serologie muss beim Kind kontrolliert und gegebenenfalls mit der Behandlung begonnen werden.

Bei Exposition des Neugeborenen durch genitalen Herpes simplex, B-Streptokokken oder Tuberkulose sollte das Kind nachuntersucht und behandelt werden.

Bei aktiver oder chronischer Hepatitis B wird das Neugeborene nach den Richtlinien simultan aktiv und passiv geimpft. Bei positiver Hepatitis-C-Serologie der Mutter wird die HCV-RNA mittels PCR bestimmt, um eine Infektion zu bestätigen. Bei mütterlicher Koinfektion von HIV und Hepatitis C ist die vertikale Transmission von HCV häufiger als bei nicht HIV-infizierten Müttern. Eine Infektionsprophylaxe für das Kind gibt es nicht.

2.1.2.2. Überwachung HIV-exponierter Kinder

Bei vertikal HIV-exponierten Kindern sollte mit großer Sorgfalt auf frühe klinische Symptome und Laborveränderungen geachtet werden (5, 7) (Tab. 2.3).

Klinische Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Hepato- und/oder Splenomegalie • vergrößerte Lymphknoten, besonders axillär und inguinal • orale Candidiasis
Laborveränderungen
<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie • Anämie • Thrombozytopenie • erhöhte Transaminasen • Hypergammaglobulinämie

Tab. 2.3: Frühe klinische Symptome und Laborveränderungen bei vertikaler HIV-Infektion.

Nahezu alle Kinder erhalten eine antiretrovirale Prophylaxe, meistens mit Zidovudin. Die Empfehlungen reichen von 10 Tagen Zidovudin i.v. bis 6 Wochen oral (8). Nach dem Protokoll der ACTG 076-Studie, die die Wirksamkeit einer Zidovudinprophylaxe während der Schwangerschaft, unter der Geburt und an das Neugeborene bewies, wurden die Säuglinge 6 Wochen lang mit Zidovudin oral behandelt (9). Eine Deeskalation des sechs-wöchigen postnatalen Teils der Transmissionsprophylaxe ist nach den Ergebnissen einer in Thailand

durchgeführten Studie zu verkürzten Zidovudin-Regimen (10) und der in Deutschland bislang vorliegenden Erfahrungen zu rechtfertigen. In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft (8) wird ein risikoadaptiertes Vorgehen empfohlen. Bei einer komplikationslosen (Mehrlings) Schwangerschaft und niedriger Viruslast (<1000 Kopien/ml) aber auch bei einer Frühgeburt ($\geq 33+0$ SSW) und VL<50 Kopien/ml besteht kein erhöhtes HIV-Transmissionsrisiko und es genügt die Postexpositionsprophylaxe (PEP) mit Zidovudin 4×2 mg/kg/KG p.o. für 2-4 Wochen. Bei erhöhtem Risiko (Frühgeburt $\geq 33+0$ SSW + VL >50 Kopien/ml; Frühgeburt <33+0 SSW + VL <50 Kopien/ml für ≥ 12 Wochen; VL kurz vor der Geburt 1000-10.000 Kopien/ml) wird Zidovudin 4×2 mg/kg/KG p.o. für 6 Wochen empfohlen. Für Frühgeborene muss die Zidovudindosis reduziert werden auf 2×2 mg/kg/KG p.o. oder $2 \times 1,5$ mg/kg/KG i.v. Bei FG >30+0 SSW wird Zidovudin ab der 3. Lebenswoche auf 3×2 mg/kg/KG p.o. erhöht; bei FG $\geq 30+0$ SSW erfolgt die Erhöhung ab der 4. Lebenswoche. Ein sehr hohes Transmissionsrisiko besteht bei Frühgeburt <33 +0 SSW und VL>50Kopien/ml oder VL<50 Kopien/ml für <12 Wochen oder bei einer hohen Viruslast (>10.000 Kopien/ml) kurz vor Entbindung. Hier wird zusätzlich zur 6-wöchigen Zidovudingabe (Dosis bei FG beachten) die Gabe von Lamivudin 2×2 mg/kg/KG p.o für 6 Wochen und die einmalige Nevirapin-Gabe (2 mg/kg/KG) im Alter von 48-72 Stunden (falls die Mutter präpartal NVP erhielt) empfohlen. Wurde präpartal kein NVP verabreicht muss das Neugeborene die 1. Dosis kurz nach der Geburt und die 2. Dosis am dritten Lebenstag erhalten. Die 2. Dosis entfällt, falls NVP Bestandteil der mütterlichen Therapie in der Schwangerschaft war).

Auch durch Geburtskomplikationen (Schnittverletzung des Kindes, Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal – oder Respirationstrakt des Kindes) kann sich das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen. Bei maternaler VL<50 Kopien/ml wird eine PEP des Neugeborenen mit Zidovudin 4×2 mg/kg/KG p.o. für 4-6 Wochen empfohlen. Bei höherer maternaler Viruslast ist das Risiko als sehr hoch einzustufen und es wird eine Dreifachtherapie wie oben empfohlen.

Häufigste Nebenwirkungen einer Zidovudinprophylaxe sind Anämie und Neutropenie, gelegent-

lich findet sich auch ein leichter Anstieg der Transaminasen. Treten Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, wird die Zidovudindosierung auf die Hälfte reduziert oder Zidovudin abgesetzt.

Nebenwirkung	Dosisreduktion	Therapieunterbrechung
Anämie mit Hb	7,5-9 g/dl	<7,5 g/dl
Thrombopenie		<50.000/ μ l
Neutropenie	750-1000/ μ l	<750/ μ l
Transaminasen		GOT/GPT >5-fache der Norm

Tab. 2.4: Zidovudin-assoziierte Nebenwirkungen.

Auffällige Befunde werden kontrolliert, durch weiterführende Diagnostik ergänzt und zusätzliche Untersuchungstermine vereinbart. Bei über der Hälfte der HIV- und ART-exponierten Kinder werden erhöhte Laktatspiegel gemessen. Da diese meistens transient sind und die Kinder keine Symptome aufweisen, wird eine routinemäßige Bestimmung des Laktatspiegels nicht empfohlen (11). Entwickelt ein Kind jedoch schwere, vor allem neurologische Symptome ungeklärter Ätiologie, sollte der Laktatspiegel bestimmt und bei deutlicher Erhöhung eine weitere Abklärung auf eine mitochondriale Störung erfolgen (12, 13). Gezielt wird der Frage einer mitochondrialen Toxizität in der 2008 initiierten MITOC-Studie (14) nachgegangen. Den Eltern wird empfohlen, sich möglichst bald einen niedergelassenen Kinderarzt zu suchen, der die allgemeine kinderärztliche Betreuung übernimmt. Der Kinderarzt sollte mit Einverständnis der Eltern über die HIV- und Medikamentenexposition des Kindes informiert werden, um mögliche Langzeitnebenwirkungen zu erkennen und dem entsprechenden Zentrum mitzuteilen.

Entbindungsklinik
<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Blutbild, Differenzialblutbild • klin. Chemie (Elektrolyte, GOT, GPT, AP, Bilirubin, γ-GT, Hst, Kreatinin, Glucose, Laktat) • Blutgase • Urinstatus • HIV-PCR bis 48 h pp (fakultativ) • EBV, CMV, Toxo, HSV, Hepatitis B,C, Lues
2. Lebenswoche
<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Blutbild, Differenzialblutbild, GOT, GPT • HIV-PCR • mütterliche PCR abfragen • Kontrolle auffälliger Vorbefunde • Hüft-Sono, evtl. Schädel-Sono, evtl. EKG
4. Lebenswoche
<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Blutbild, Differenzialblutbild • klin. Chemie (Elektrolyte, GOT, GPT, AP, γ-GT, CK, Hst, Krea, Lipase, Glucose) • HIV-PCR • Absetzen der ART-Prophylaxe, nur weiterführen (insgesamt 6 Wochen) bei weiteren Risikofaktoren • Bei unklaren Fällen Beginn der PCP-Prophylaxe
14. Lebenswoche
<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Blutbild, Differenzialblutbild • klin. Chemie (GOT, GPT, AP, γ-GT, Krea, Lipase) • HIV-PCR
18.-24. Lebensmonat
<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Blutbild, Differenzialblutbild, IgG • HIV-Elisa/WB • Wenn möglich Teilnahme an MITOC-Studie

Tab. 2.5: Langzeitbetreuung vertikal HIV-exponierter Kinder.

2.1.2.3. Impfungen

(15)

Impfstoff	Alter in Monaten				
	2	3	4	11-14	15-23
T*	1.	2.	3.	4.	
D*	1.	2.	3.	4.	
aP*	1.	2.	3.	4.	
HiB*	1.	2. a)	3.	4.	
IPV*	1.	2. a)	3.	4.	
HB*	1.	2. a)	3.	4.	
Pneumokokken	1.	2.	3.	4.	
Menigokokken					1. ab 12 Mon.
MMR**				1.	2.
Varizellen				1.	b)
Influenza: ab 6. LM/jährlich (gilt für HIV-infizierte Kinder)					

Tab. 2.6: Impfempfehlungen für HIV-exponierte und -infizierte Kinder. LM = Lebensmonat, T = Tetanus, D = Diphtherie, aP = Pertussis, HiB = Haemophilus influenzae, IPV = Poliomyelitis, MMR = Masern, Mumps, Röteln.

a) Bei monovalenter Anwendung bzw. bei Kombinationsimpfstoffen ohne Pertussiskomponente kann diese Dosis entfallen.

b) Bei Anwendung des Kombinationsimpfstoffes MMRV sind die Angaben des Herstellers zu beachten. Entsprechend den Fachinformationen ist die Gabe einer 2. Dosis gegen Varizellen erforderlich. Zwischen beiden Dosen sollten 4 bis 6 Wochen liegen.

* Abstände zwischen den Impfungen der Grundimmunisierung mindestens 4 Wochen: Abstand zwischen vorletzter und letzter Impfung der Grundimmunisierung mindestens 6 Monate.

** Mindestabstand zwischen den Impfungen mindestens 4 Wochen.

HIV-exponierte Kinder können gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (15) geimpft werden. Mit Ausnahme der Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) gilt dies auch für HIV-infizierte Kinder. Totimpfstoffe stellen für Immunsupprimierte kein Risiko dar, während Lebendimpfungen zu Komplikationen führen

können. Inzwischen wird für alle Impflinge die inaktivierte Polio-Vakzine nach Salk empfohlen, so dass auch für HIV-exponierte und -infizierte Kinder die entsprechenden Kombinationsimpfstoffe verwendet werden können. Da es sich bei der MMR-Impfung um einen Lebendimpfstoff handelt, sollten HIV-infizierte Kinder mit ausgeprägter Immunsuppression nicht geimpft werden, Kinder mit leichter bis mäßiger Immunsuppression können jedoch MMR geimpft werden. Die Impfung gegen Varizellen wird für alle Kinder sowie HIV-infizierte Kinder ohne Immunsuppression ($CD4 \geq 25\%$) und für HIV-nichtinfizierte Haushaltsmitglieder, die bisher keine Varizellen durchgemacht haben, um eine Ausbreitung der Varizellen innerhalb der Familie weitestgehend zu verhindern, empfohlen. Als zusätzliche Indikationsimpfungen wird die Pneumokokkenimpfung ab vollendetem 2. Lebensmonat und die jährliche Influenza-Impfung ab dem 6. Lebensmonat empfohlen.

Bei HIV-infizierten Kindern muss, wegen des virusbedingten Immundefektes, der Impferfolg regelmäßig überprüft werden.

2.1.2.4. Prophylaxe

Die Pneumocystis jiroveci-Pneumonie (PCP) ist die häufigste opportunistische Infektion im Kindesalter. Vorwiegend erkranken Säuglinge zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat. Eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX) kann den Ausbruch der Erkrankung fast vollständig verhindern. Wegen des jungen Manifestationsalters und dem schweren Krankheitsverlauf wird in den USA für alle HIV-exponierten Säuglinge ab der 4.-6. Lebenswoche die PCP-Prophylaxe empfohlen (16). Die Prophylaxe wird unabhängig von der CD4-Zellzahl bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres durchgeführt und nur beendet, wenn gesichert ist, dass der Säugling nicht HIV-infiziert wurde (15 Tab. 2.7).

Alter	T-Helferzellzahl
6 Wochen-12 Monate	alle HIV-Infizierten, unabhängig von der T-Helferzellzahl, sowie alle HIV-exponierten Kinder [#] , solange bis HIV-Status geklärt ist
1 Jahr-6 Jahre	<500/µl oder <15 %
>6 Jahre und Erwachsene	<200/µl oder <15 %

Tab. 2.7: Empfehlungen zur PCP-Prophylaxe für HIV-exponierte und-infizierte Kinder nach CDC, 2009.

[#]Wir empfehlen ein modifiziertes Vorgehen: Wurden während der Schwangerschaft, Geburt und Neonatalperiode die Empfehlungen zur Verhütung einer vertikalen Transmission angewandt, das Kind entsprechend nachbetreut und traten keine weiteren Risikofaktoren auf, kann auf die PCP-Prophylaxe verzichtet werden. Bei oben empfohlenem Zeitplan zur HIV-Diagnostik kann eine HIV-Infektion bis zur 6. Lebenswoche mit fast 100 %iger Sicherheit ausgeschlossen werden. Im Zweifelsfall (Nichteinhalten der Empfehlungen, *non-adherence*, Risikofaktoren für erhöhte Transmission) sollte jedoch mit der PCP-Prophylaxe begonnen und diese erst beendet werden, wenn feststeht, dass das Kind nicht HIV infiziert wurde. Für HIV-infizierte Kinder gelten die von den CDC erarbeiteten Empfehlungen zur PCP-Prophylaxe.

Als Mittel der Wahl gilt TMP/SMX in folgender Dosierung: 150 mg TMP/m²/Tag + 750 mg SMX/m²/Tag oral in 2 Einzeldosen (ED) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche (oder an 7 Tagen der Woche oder 3 mal wöchentlich an alternierenden Tagen oder in 1 ED an 3 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche). Bei Säuglingen kann bei TMP/SMX-Unverträglichkeit Dapson 2 mg/kg/Tag verwendet werden.

Literatur

- Dunn DT, Brandt CD, Krivine A et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995;9: F7-F11
- Owens DK, Holodny M, Mc Donald TW et al. A meta-analytic evaluation of the polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in infants. *JAMA* 1996; 275:1342-1348
- McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2004;14 (Suppl.13):S31-44
- Delamare C, Burgard M, Mayaux MJ et al. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15:121-125

5. Coll O, Fiore S, Florida M et al. Pregnancy and HIV infection: A european consensus on management. *AIDS* 2002 jun;16 Suppl 2:S1-18

6. Pizzo PA, Wilfert CM (eds.): *Pediatric AIDS. Advances in the Management and Care of HIV-Positive Newborns and Infants*. 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore 1999

7. Havnes PL, Waters D. Management of the infant born to a mother with HIV infection. *Pediatr Clin N Am* 2004 (51):909-937

8. Beichert M, Buchholz B, G Gingelmaier A, Grubert T, Haberl A, Marcus U. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen*. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. <http://www.awmf.org/leitlinien>; Stand September 2011

9. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *NEJM* 1994 (331):1173-1180

10. 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. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *NEJM* 2000(14):982-91

11. Ekouevi DK, Touré R, Becquet R et al. Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother-to-child transmission of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hépatites Virales 1209 study, Abidijan, Ivory Coast. *Pediatrics* 2004;118:e1071-7

12. Divi RL, Walker VE, Vade NA. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. *AIDS* 2004 (7):1013-1021

13. Foster C und Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *JAC* 2007; published online 13.November

14. Buchholz B, Wintergerst U et al. European Study among mitochondrial toxicity in HIV-negative children. *Eur J Res* 2007 (12) Suppl II:15

15. STIKO (2011). *Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut*. Epidemiologisches Bulletin, Nr. 30, 275-294

16. Centers for Disease Control. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR* 2009;58:45-50

2.2. Langzeitfolgen antiretroviraler Medikamente (ARV) beim

intrauterin HIV-exponierten nicht HIV-infizierten Kind

Die prophylaktische Gabe von Reverse-Transkriptase-Hemmern bei HIV-infizierten Schwangeren führte zu einer dramatischen Senkung der vertikalen HIV-Transmission (1, 2).

Bisher gibt es keine Labormarker, die Überträgerinnen sicher von Nicht-Überträgerinnen von HIV zu unterscheiden vermögen, sodass derzeit allen HIV-infizierten Schwangeren die Prophylaxe angeboten wird. Nukleosid-Analoga wie Zidovudin besitzen zytotoxisches, antiproliferatives und mutagenes Potential, weshalb Bedenken hinsichtlich der Langzeittoxizität bestehen.

Die "natürliche" Transmissionsrate (ohne Intervention) betrug in Europa ca. 15 % (3). Durch alleinige Durchführung der Geburt durch Sectio caesarea (S.c.) kann die HIV-Transmissionsrate um ca. 50 % reduziert werden (4). Durch Kombination mit antiretroviralen Medikamenten kann die vertikale Transmission zusätzlich um weitere 80-90 % verringert werden. Um 5-9 Kinder vor der HIV-Infektion zu schützen, müssen 100 Kinder prophylaktisch behandelt werden. Die sogenannte "Number needed to treat (NTT)" beträgt somit 11-20 um eine HIV-Infektion zu verhindern.

Eine Nutzen-Risiko-Analyse muss neben der positiven Wirkung der Verringerung der Transmission die Nebenwirkungen der Exposition von Nukleosid-Analoga bei HIV-negativ gebliebenen Kindern mit einschließen.

2.2.1. Unerwünschte Wirkungen anti-retroviraler Medikamente

In der initialen plazebo-kontrollierten Studie von Connor et al. (1) konnte zwischen Zidovudin und plazebo-behandelten Kindern kein Unterschied hinsichtlich neonataler Letalität, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Frühgeburtlichkeit und Fehlbildungsrate gefunden werden. Lediglich die neonatale Hämoglobin-Konzentration war in der Verum-Gruppe zum Zeitpunkt der Geburt signifikant, aber nicht biologisch bedeutsam erniedrigt. Dies ist eine bekannte Nebenwirkung von Zidovudin und die Hb-Konzentration normalisierte sich wenige Wochen nach Absetzen von Zidovudin.

Nachuntersuchungen dieses Kollektivs nach 18 Monaten und 4 Jahren (5) (Tab. 2.8) konnten hinsichtlich Wachstumsparameter und Immunfunktionen (CD4-/CD8-Zellzahl, IgG-Spiegel) wiederum keinen Unterschied zwischen der Zidovudin- und Plazebo-behandelten Gruppe finden. Maligne Tumore traten in beiden Gruppen bisher nicht auf.

In der Studie ACTG 219 sollen alle Zidovudin-exponierten Kinder Studie 076 bis zum 21. Lebensjahr nachbeobachtet werden. In der nationalen französischen Kohortenstudie wurde bei exponierten Kindern allerdings eine persistierende, klinisch nicht bedeutsame Verminderung von Neutrophilen, Lymphozyten und Thrombozyten im Alter von 18 Monaten gefunden (6). Ferner traten in diesem Kollektiv bei exponierten Kindern signifikant häufiger fiebergebundene Krampfanfälle auf (7).

2.2.1.1. Mitochondriale Funktionsstörungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Nukleosid-Analoga und der Beobachtung mitochondrialer Funktionsstörungen bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie wurden in utero mit Nukleosid-Analoga exponierte, nicht-HIV-infizierte Kinder nachuntersucht. Erste Hinweise für ein potentielles Risiko stammen aus der französischen Kohortenstudie, die bei 1754 untersuchten Kindern 8 Kinder mit mitochondrialer Funktionsstörung fanden. Vier waren gegenüber Zidovudin und 4 gegen der Kombination Zidovudin-Lamivudin exponiert (8).

Angeregt durch die Beobachtungen von Blanche et al. (8) wurden inzwischen eine größere Zahl von Studien zu mitochondrialen Funktionsstörungen bei ART exponierten Kindern durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass der mitochondriale DNA (mtDNA) Gehalt der Lymphozyten bei HIV-infizierten Frauen ohne ART um ca. 50 % und mit ART um weitere 50 % reduziert ist. Die Mitochondrien "erholen" sich zwar im Laufe der Zeit, hatten aber nach 2 Jahren immer noch nicht den mittleren DNA-Gehalt von Kindern HIV-negativer Frauen erreicht (9). Desweiteren war auch der mtDNA-Gehalt von Plazentagewebe bei HIV-infizierten Frauen unter ART gegenüber Kontrollen um 75 % reduziert. In Tierversuchen wurden darüber hinaus signifikant verminderte Enzymaktivitäten von Complex I und IV der Atmungskette im

Referenz	Substanz	N	Nachbeobachtung	unerwünschte Ereignisse	Kommentar
Sperling et al. (5)	Zidovudin	342	18 Monate	Transiente Anämie	Kein Unterschied zu Plazebo
Culnane et al. (24)	Zidovudin	122	4 Jahre	1 x milde Kardiomyopathie, 2 x retinale Veränderungen*	Kein signifikanter Unterschied zu Plazebo
Barret et al. (16)	Zidovudin, Zidovudin+ Lamivudin	2644	18 Monate	8 x mitochondriale Zytopathien	Keine einheitlichen Störungen
Grubert et al. (26)	Zidovudin+ Lamivudin	10	6 Monate	1 x transiente Laktatazidose	Mittlere Behandlungszeit 11 Wochen
Lorenzi et al. (27)	2 NRTI bzw. 2 NRTI +PI	20 x 2 NRTI, 16 x 2 NRTI + 2 PI	5 Monate	1 x Extrauteringravidität [#] , 2 x Kryptorchismus [§] , 1 x extrahepatische Gallengangsatresie ^{&} , 2 x intrazerebrale Hirnblutung ^{&}	Keine Kontrollgruppe
McGowan et al. (23)	2 NRTI bzw. 2 NRTI +PI	17 x 2 NRTI, 13 x 2 NRTI + 2 PI		1 x Totgeburt 1 x Mikrozephalie	11/30 Frauen nahmen illegale Drogen
Silverman et al. (28)	Zidovudin + Lamivudin	39	3 Monate	Transiente Anämie Keine Fehlbildungen	Zidovudin ab 13. SSW, Lamivudin ab 17. SSW
ECS (19)	Zidovudin, Kombinationen mit/ohne PI	1008	27 Monate	Transiente Anämie, keine Fehlbildungen, keine mitochondriale Toxizität	
Noguera et al. (15)	Zidovudin, Lamivudin, Stavudin, Didanosin, Nevirapin, Nelfinavir	127		50 % erhöhte Laktatspiegel, 1/3 bis zu 12 Monate, 3 Kinder mit neurologischen Symptomen mit Hyperlaktatämie und spontaner Besserung	Assoziation von Hyperlaktatämie mit Didanosin
Poirier et al. (9)	Zidovudin	20	24 Monate	MtDNA bei ZDV-exponierten Kindern signifikant erniedrigt	Kontrollierte Studie mit Vergleichskollektiv
US-Metaanalyse (17)	HAART	>20.000		Keine erhöhte Letalität	
Alimenti et al. (29)	HAART	39	18-36 Monate	Keine Beeinträchtigung der psychomentalen Entwicklung durch HAART	

Brogly et al. (30)	ZDV und ZDV/3TC	1037	< 3 Jahre	Beginn mit 3TC im dritten Trimenon möglicherweise mit mitochondrialer Toxizität assoziiert. 17/933 (1,8 %) exponierte Kinder mit mitochondrialer Erkrankung versus 3/104 (2,9 %) Nicht-exponierte ! Beeinflussende Faktoren unklar.
Hankin et al. (31)	HAART	2612	2,5 Jahre (Median)	Keine Tumore bei HIV-exponierten Kindern. Letalität 2,0/1000 Kinder-Jahre (Frühgeburtlichkeit, Fehlbildungen etc.)

Tab. 2.8: Bisherige Erfahrungen zu Nebenwirkungen antiretroviraler Substanzen bei HIV-negativen exponierten Kindern. * dünne Gefäße und blasse Papille, "Kupferbeschlag-artig", [†] Didanosin, Stavudin, Hydroxyurea, [§] Zidovudin und Lamivudin, [‡] Zidovudin, Lamivudin, Indinavir.

Skelettmuskel gefunden (10) Diese Verminderungen waren unter Kombinationstherapie mit Zidovudin plus Lamivudin ausgeprägter als unter Monotherapie mit Zidovudin (11).

Dass diese Reduktionen biologische Auswirkungen haben, zeigen Verlaufuntersuchungen von erhöhten Laktat- und Alaninkonzentrationen im Plasma als Parameter mitochondrialer Funktionsstörungen. Bis zu 50 % HIV-negativer ART exponierter Kinder haben postpartal erhöhte Laktat Spiegel, die sich erst nach 6-12 Monaten normalisieren (12-15). Dabei war das Risiko für das Auftreten erhöhter Laktatwerte zwischen den einzelnen Nukleosidanaloga im wesentlichen gleich. Interessanterweise wurden Laktat-Azidosen bei diesen Kindern nicht beobachtet.

In der schon oben erwähnten französischen Nachuntersuchung (16) wurden in einem erweiterten Kollektiv bei 12 von 2644 exponierten HIV-negativen Kindern, die intrauterin und postnatal gegenüber Zidovudin und teilweise auch Lamivudin exponiert waren, schwere persistierende mitochondriale Störungen gefunden, an denen 2 Kinder verstarben. Diese Häufung mitochondrialer Störungen liegt etwa um den Faktor 25 über der zu erwartenden Inzidenz in der Normalbevölkerung. Eine Abhängigkeit von der Dauer der Prophylaxe bzw. der Schwangerschaftswoche bei Beginn bestand nicht. Die beobachteten Störungen ließen sich auch nicht auf etwaigen Beikonsum von Dro-

gen zurückführen, da in dieser Studie alle Frauen HIV heterosexuell erworben hatten und als Medikamente nur Eisen und Vitamine-Präparate zusätzlich einnahmen. Während bei Erwachsenen mitochondriale Störungen unter der Therapie beschrieben wurden und mit einer Depletion der mitochondrialen DNA einhergehen, die nach Absetzen reversibel war, erkrankten die Kinder in dieser Studie erst Monate nach Absetzen der Prophylaxe. Die histologische und biochemische Untersuchung von Muskelgewebe ergab bei 2 Kindern schwere mitochondriale Veränderungen (*ragged red fibers*, Fetteinschlüsse, Anhäufung abnormer Mitochondrien) und bei 10 Kindern sogenannte Minorveränderungen (*rimmed red fibers*, geringe strukturelle Auffälligkeiten). Die Studie legt eine Häufung mitochondrialer Störungen bei antiretroviral exponierten Kindern von 0,26 % mit einer Letalität von 0,07 % nahe.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde eine US Perinatal Safety Working Group gebildet, die die Todesursachen in fünf großen Kohortenstudien mit insgesamt 20.000 HIV-exponierten Kindern untersuchte. Hierbei ergaben sich bei insgesamt 353 Todesfällen keine Hinweise für mitochondriale Dysfunktionen (17). In einer US-amerikanischen Studie mit 1954 und einer afrikanischen Präventionsstudie mit 1798 Kindern konnte ebenfalls keine erhöhte Rate mitochondrialer Störungen gefunden werden (18). Auch die "European collabo-

native study (ECS)“ (19) fand bei 1008 exponierten Kindern und eine deutsche Nachuntersuchung bei 367 Kindern (20) keinen Hinweis auf klinische Manifestationen mitochondrialer Erkrankungen. Warum mitochondriale Erkrankungen bisher nur in der französischen Kohortenstudie beobachtet wurden, ist unklar. Die ART führt zwar bei einem Großteil der Kinder zu reversiblen Schäden an den Mitochondrien, für manifeste Erkrankungen bedarf es aber möglicherweise einer zusätzlichen genetischen Disposition.

2.2.2. Untersuchungen zu Kombinationstherapien

Immer mehr Frauen nehmen aus mütterlicher und kindlicher Indikation in der Schwangerschaft eine antiretrovirale Kombinationstherapie ein. Bei Protease-Inhibitoren wurden in Tierversuchen Entwicklungsverzögerungen und Fehlbildungen wie Anophthalmie beobachtet (21). In einer Schweizer Studie bei 37 Frauen verliefen nur 16 Schwangerschaften ohne medizinische Probleme. Bei 5 Frauen traten schwerwiegende Ereignisse auf (Tab. 2.8, 1 × extrahepatische Gallengangsatriese, 2 × Kryptorchidismus, 2 × intrazerebrale Hirnblutungen, 1 × Extrauterin gravidität) (22). McGowan et al. (23) beobachteten bei 30 Frauen unter Kombinationstherapien eine Fehlgeburt und ein Kind mit Mikrozephalie. In dieser Kohorte berichteten 11/30 Frauen über Beigebrauch von illegalen Drogen. In großen Studien mit hohen Fallzahlen war wiederum die Fehlbildungsrate bei ART exponierten Kindern nicht erhöht (19). Ebenso konnte bisher kein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen beobachtet werden (24, 25). Da chemisch induzierte Tumore bis zu 30 Jahre benötigen können um sich zu manifestieren, kann das potentielle Tumorrisiko derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Tab. 2.8 fasst die wesentlichen Studien hierzu zusammen.

2.2.3. Schlussfolgerung

Die Transmissionsprophylaxe mit Zidovudin hat ihren unbestreitbaren Nutzen und sollte jeder HIV-infizierten schwangeren Frau ab der 32. Schwangerschaftswoche angeboten werden. Die hierunter beobachteten schweren Nebenwirkungen sind pathogenetisch bisher noch nicht einzuordnen und andererseits so selten, dass der Nutzen bisher klar überwiegt. Eindeutig wurden mito-

chondriale Störungen bei ARV-exponierten Kindern bisher nur in Frankreich beobachtet. In der neuen Studie von Brogly et al., die die französischen Kriterien für eine mitochondriale Erkrankung auf amerikanische Kinder anwenden, tritt diese zwar in bis zu 1,8 % auf, jedoch auch in 2,9 % bei nicht-ARV-exponierten Kindern. Interessanterweise war das Risiko am höchsten, wenn Lamivudin-Zidovudin im dritten Trimenon begonnen wurde. In dieser Studie war jedoch unklar, welche Rolle der Drogenbeikonsum spielt. Es ist bekannt, dass z.B. Kokain zu psychomentaler Retardierung (eines der Kriterien) führt. Nichtsdestotrotz steht die eventuelle zusätzliche Letalität und Morbidität von 0,3 % einer Senkung der Transmissionsrate von >90 % gegenüber. Trotzdem sind weitere Studien notwendig, u.a. um erhöhte Risiken einzelner Medikamente zu erkennen und diese dann zu ersetzen. Auf Betreiben der *European Medical Evaluation Agency* (EMA) ist in mehreren europäischen Ländern gerade eine groß angelegte Studie zur Sicherheit von Nukleosid-Analoga bei der Transmissionsprophylaxe angelaufen (MITOC-Studie). In diese Studie sollen 3000 exponierte Kinder aufgenommen werden. Die Bedeutung der transienten Verminderung mitochondrialer Funktionen bei einem Großteil der ART-exponierten Kinder auf den wachsenden Organismus ist derzeit noch unklar. Diese Befunde aber betonen die Notwendigkeit von Langzeit-Nachuntersuchungen dieser Kinder.

Literatur

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
2. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285:2083-93.
3. Grosch-Wörner I BB, Debatin KM, Enenkel-Stoodt S, Hoyer P, Landwehr-Dobberstein C, Wahn V, Wintergerst U. Intermediate results of a multicenter study in long-term management of HIV exposed and infected children. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141:227-236.
4. group IPH. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *NEJM* 1999; 340:977-987.

5. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12:1805-13.
6. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. Perinatal antiretroviral treatment and hemopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003;17: 2053-61.
7. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, Tardieu M, Blanche S. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002; 359:583-4.
8. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-9.
9. Poirier MC, Divi RL, Al-Harhi L, et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:175-83.
10. Gerschenson M, Nguyen V, Ewings EL, et al. Mitochondrial toxicity in fetal *Erythrocebus patas* monkeys exposed transplacentally to zidovudine plus lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:91-100.
11. Gerschenson M, Nguyen VT, St Claire MC, et al. Chronic stavudine exposure induces hepatic mitochondrial toxicity in adult *Erythrocebus patas* monkeys. *J Hum Virol* 2001; 4:335-42.
12. Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L, et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:370-4.
13. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:782-9.
14. Giaquinto C DRA, Giacomet V, Rampon O, Ruga E, Burlina A, De Rossi A, Sturkenboom M, D'Elia R. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. *AIDS* 2001; 15:1074-1075.
15. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004; 114:e598-603.
16. 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; 17:1769-85.
17. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:261-8.
18. Lange J SR, Brinkman K et al. Review of neurological adverse events in relation to mitochondrial dysfunction in the prevention of mother to child transmission of HIV: Petra study. Second Conference on Global Strategies for the prevention of HIV transmission from mothers to infants, Montreal, 1.-6.9.1999. 1999.
19. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:380-7.
20. Engelhorn C SG, Buchholz B, Dunsch D, Neubert J, Vetsi T, Notheis G, Belohradsky B.H., Wintergerst U. The long term influence of intra-and/or peripartal antiretroviral prophylaxis on HIV-exposed not HIV-infected children. *Convir, Regensburg* 14.-16.5.2004. 2004.
21. Riecke K B-WI, Stahlmann R. Anophthalmia induced in rats by pre- and postnatal exposure to indinavir and ritonavir. 39th Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 26.-29.9.1999 1999.
22. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12:F241-7.
23. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:641-6.
24. Culnane M FM, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999; 281:151-157.
25. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M, Fowler MG, Kalish LA, Lee SS, McSherry G, Mofenson L, Shapiro DE. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1999; 20:463-7.
26. Grubert TA WU, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Rolinski B. Long-term antiretroviral combination therapy including lamivudine in HIV-1 infected women during pregnancy. *AIDS* 1999; 13:1430-1.
27. Lorenzi P SV, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin, C, Irion O, Kaiser L. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998; 12:F241-F7.

28. Silverman NS WD, Hitti J, Money DM, Livingston E, Axelrod J, Ernest JM, Robbins D; DiVito MM. Initial multicenter experience with double nucleoside therapy for human immunodeficiency virus infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 237-43.

29. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics* 2006; 118:e1139-45.

30. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS* 2007; 21:929-38.

31. Hankin C, Lyall H, Peckham C, Tookey P. Monitoring death and cancer in children born to HIV-infected women in England and Wales: use of HIV surveillance and national routine data. *AIDS* 2007; 21:867-9.

Copyright 2012

UNI-MED Verlag AG

28323 Bremen

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei HIV-Infektion

3. Kinderwunsch und Schwangerschaft bei HIV-Infektion

3.1. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen

Ende 2011 lebten in Deutschland etwa 73.000 Menschen mit HIV und AIDS, davon etwa 14.000 Frauen und 200 Kinder (1). Die geschätzte Zahl der Neuinfektionen lag 2011 bei ca. 2.700 Fällen.

Durch den Einsatz effektiver antiretroviraler Therapien ist die HIV-Infektion in den letzten Jahren zu einer chronischen, aber behandelbaren Erkrankung geworden. Wo der Zugang zu einer optimalen Behandlung gewährleistet ist, haben sich Erkrankungs- und Sterblichkeitsraten deutlich vermindert. Die Lebenserwartung von Menschen mit HIV nähert sich in einigen Ländern dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung an. Damit normalisieren sich auch Lebensentwürfe, z.B. in Bezug auf Beruf, Ausbildung, Partnerschaft und Familie. Zur zukunftsorientierten Lebensplanung gehört häufig der Wunsch nach einem eigenen Kind. Die Transmissionsrate von HIV-positiven Müttern auf die Kinder kann mit geeigneten Maßnahmen auf unter 1 % gesenkt werden. Mit zunehmender Normalisierung der Familienplanung bei Menschen mit HIV und wachsender gesellschaftlicher Akzeptanz des Kinderwunsches verzeichnen HIV-Schwerpunktpraxen, AIDS-Beratungsstellen, gynäkologische Praxen und reproduktionsmedizinische Zentren immer häufiger entsprechende Anfragen HIV-positiver Männer und Frauen.

Dennoch ist es für von der HIV-Infektion betroffene Paare nicht selten schwierig, Informationen und fachliche Unterstützung im Hinblick auf die Verwirklichung des Kinderwunsches zu finden. In vielen Fällen ist der Ausweg aus dem Dilemma zwischen ungewollter Kinderlosigkeit und dem Wunsch nach einer Konzeption ohne Infektionsrisiko aber möglich: Die Optionen umfassen dabei ein Spektrum vom Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum Zeitpunkt der Ovulation bis hin zu Verfahren der assistierten Reproduktion (2).

Einen maßgeblichen Einfluss auf die Beratung beim Kinderwunsch hatten die im Januar 2008 veröffentlichten, durchaus kontrovers diskutier-

ten Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Aidsfragen (3).

Das "EKAF-Statement" hielt fest, dass HIV-infizierte Personen unter folgenden Voraussetzungen das HI-Virus im sexuellen Kontakt nicht weitergeben:

- die ART wird durch den HIV-infizierten Menschen eingehalten und durch den behandelnden Arzt kontrolliert
- Die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze (d.h., die Virämie ist supprimiert)
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Die EKAF schloss ein Restrisiko für eine Transmission nicht aus, hielt dieses aber für vernachlässigbar klein. Grundlage für diese Einschätzung waren u.a. wenige Längsschnittstudien an heterosexuellen serodiskordanten Paaren mit Kinderwunsch, wenn die Partner unter ART waren bzw. die Viruslast bei unbehandelten Personen unterhalb 1.000 Kopien/ml lag (4,5).

Mit Blick auf die Kinderwunschbehandlung folgte die EKAF, dass die Insemination mit aufbereitetem Ejakulat – im Fall der HIV-Infektion des Mannes – bei vollständig supprimierter Viruslast nicht mehr indiziert sei, wenn sie nur erfolge, um eine HIV-Transmission zu verhindern.

Die Ergebnisse der Studie HPTN 052 an 1763 serodiskordanten überwiegend heterosexuellen Paaren (6) haben die Datenlage weiter gestützt: Eine frühzeitig einsetzende ART beim HIV-positiven Partner senkte das Transmissionsrisiko um 96 %.

Auch die aktuellen Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch (2) – 2001 erstmals veröffentlicht und mehrfach aktualisiert – berücksichtigen die Einschätzung, dass das Risiko einer HIV-Übertragung beim ungeschützten Geschlechtsverkehr unter den von der EKAF genannten Bedingungen drastisch reduziert ist. Sie bieten ÄrztInnen eine fundierte Grundlage für den Umgang mit dem Kinderwunsch ihrer PatientInnen und beschreiben folgende Optionen:

"Bei HIV-Diskordanz, cART mit optimaler supprimierter Viruslast des HIV-positiven Partners, ohne Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Infektionen und bei Fertilität beider Partner:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum optimalen Zeitpunkt
- Geschlechtsverkehr ohne Kondom plus PrEP zum optimalen Zeitpunkt (bei sehr hohem Sicherheitsbedürfnis des Paares)
- Selbstinsemination im Fall der HIV-Infektion der Frau
- Intrauterine Insemination nach Spermaaufbereitung bei HIV-Infektion des Mannes

Bei HIV-Diskordanz, nachweisbarer Viruslast, ohne cART, bei Vorliegen von Fertilitätsstörungen:

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion, bei HIV-positivem Partner nach Spermaaufbereitung und Kryokonservierung

Bei HIV-Konkordanz und erfolgreicher cART, ohne Einschränkungen der Fertilität:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom

Bei HIV-Konkordanz, ohne cART bzw. bei nicht supprimierter Viruslast oder bei Einschränkungen der Fertilität

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion"

Heute realisieren in Deutschland viele HIV-betroffene Paare ihren Kinderwunsch durch Geschlechtsverkehr ohne Kondom, wenn die Viruslast des HIV-positiven Partners/der Partnerin optimal supprimiert ist und keine Fertilitätsstörungen vorliegen. Ärztliche und psychosoziale Angebote werden häufig dann aufgesucht, wenn im Zusammenhang mit der Realisierung des Kinderwunsches Schwierigkeiten auftreten, z.B. erfolglose Versuche der Konzeption, Einschränkungen der Fertilität, nachweisbare Viruslast, Infektionsängste oder auch finanzielle oder rechtliche Probleme.

Darüber hinaus spielt aber eine Vielzahl weiterer psychosozialer Faktoren eine große Rolle in der Beratung und Betreuung betroffener Paare und Familien. Hintergründe und motivationale Aspekte des Kinderwunsches sowie Strategien der Beratung und Unterstützung sollen in diesem Beitrag dargestellt werden.

Die verschiedenen Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches werden in Kap. 3.2 ausführlich beschrieben.

3.1.1. HIV-Infektion und Reproduktionsmedizin – ein kurzer historischer Abriss

Im Jahr 1989 begann die Mailänder Arbeitsgruppe um Augusto Semprini (7, 8) mit der reproduktionsmedizinischen Behandlung der ersten Paare, bei denen der Partner HIV-positiv, die Partnerin negativ war. Um auch in Deutschland betroffenen Paaren eine reproduktionsmedizinische und zusätzlich psychosoziale und medizinische Beratung, Betreuung und Unterstützung anzubieten, wurde im Oktober 1991 durch das Kuratorium für Immunschwäche in München das Projekt "Kinderwunsch bei HIV-diskordanten Paaren" gegründet. Bis zum Ende des Projektes im Jahr 2002 wurden mehr als 250 Paare – auch aus dem europäischen Ausland – beraten. In den ersten Jahren wurden die Behandlungen zunächst in Kooperation mit den Universitätsfrauenkliniken in Bonn und Mailand, ab 1995 überwiegend in Mannheim durchgeführt (9). In den darauf folgenden Jahren stieg die Zahl der Zentren, die HIV-betroffene Paare reproduktionsmedizinisch unterstützten, nur langsam an.

Die dokumentierten Erfolge der assistierten Reproduktion nach Spermaaufbereitung – bis heute ohne einen einzigen Nachweis der Infektion einer HIV-negativen Mutter durch die Behandlung – haben weltweit in vielen weiteren Ländern, zur Einrichtung von Programmen der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Sperma geführt (10-13). CREAThE, ein Zusammenschluss europäischer reproduktionsmedizinischer Zentren, veröffentlichte 2007 die Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 1036 Paaren mit HIV-positivem Partner, die in 3390 Zyklen mit aufbereitetem Sperma behandelt wurden. In keinem Fall wurde von einer Serokonversion der Mutter berichtet (14). Die tatsächliche Zahl der Behandlungen dürfte wesentlich höher liegen, da nicht alle europäischen Zentren an dieser Studie beteiligt waren (15). Auch aus den USA, Kanada, Japan und anderen Ländern liegen Daten vor, die weitere Hinweise auf die Sicherheit der Aufbereitungs- und Behandlungsmethoden liefern (16, 17).

Für Frauen mit HIV war der Zugang zu reproduktionsmedizinischer Unterstützung noch sehr viel länger eingeschränkt, obwohl schon seit 2001 HIV-positive Frauen mit Sterilitätsursachen im Fertility Center Berlin behandelt wurden. Inzwischen gibt es sowohl in Deutschland als auch im europäischen Ausland eine wachsende Zahl von Angeboten: (18-22, 28, 29).

Die Bereitschaft deutscher Kinderwunschzentren zur Behandlung HIV-positiver Menschen mit Kinderwunsch steigt seit Ende des ersten Jahrzehnts deutlich: Einer Umfrage des Bundesverbands reproduktionsmedizinischer Zentren zufolge waren im Dezember 2011 insgesamt 23 reproduktionsmedizinische Zentren und Praxen bereit, HIV-betroffene Paare zu behandeln. 16 davon bieten eine reproduktionsmedizinische Unterstützung für Frauen und Männer an, fünf nur für Frauen und zwei nur für Männer (30).

3.1.2. Motivationen und Hintergründe des Kinderwunsches

Die Gründe für den Kinderwunsch sind sowohl bei Frauen wie bei Männern eher emotional als rational geprägt und von Gefühlen und Sehnsüchten beeinflusst. Dieser Aspekt betrifft aber keineswegs nur Menschen mit HIV, sondern auch andere Paare mit Kinderwunsch. Diese sind allerdings nur selten einem Rechtfertigungsdruck ausgesetzt und setzen sich oft auch nicht so intensiv mit ihrer Lebenssituation und -perspektive auseinander wie von der HIV-Infektion betroffene Paare.

War in den frühen neunziger Jahren noch ein häufiger Grund für den Kinderwunsch vieler Betroffener, dass nach ihrem Tod ein Teil von ihnen oder auch von der Partnerschaft weiterleben sollte, wird heute diese Begründung kaum noch genannt. Im Vordergrund stehen jetzt die durch die antiretrovirale Therapie verlängerte Lebensperspektive und verbesserte Lebensqualität und die Hoffnung auf eine möglichst lange gemeinsame Zukunft als Familie. Häufig ergibt sich der Kinderwunsch in einer als besonders tragfähig und einzigartig erlebten Partnerschaft. Dieses betrifft auch und insbesondere HIV-konkordante Paare. Das Bedürfnis nach Sicherheit und Geborgenheit in einer vollständigen Familie und das Zutrauen in die eigene Fähigkeit zur Elternschaft sind elementare Bestandteile der neuen Lebensplanung, ebenso wie Wünsche, Verantwortung für ein Kind tragen und

Liebe und positive Erfahrungen weitergeben zu wollen. Das Gefühl, dass ihre "biologische Uhr tickt" haben häufig Frauen, die – in einem jungen Alter infiziert – den Kinderwunsch wegen ihrer Erkrankung aufgegeben hatten, sich aber nach mehreren Jahren erfolgreicher HIV-Therapie gesundheitlich stabil genug für Schwangerschaft und Mutterschaft fühlen.

Einflüsse des sozialen Umfeldes eines Paares können eine große Rolle spielen: Herkunftsfamilien und Freunde sind oft nicht über die Infektion informiert und können hinsichtlich der Familienplanung starken Druck ausüben. Nicht zuletzt ist der Kinderwunsch auch oft motiviert durch ein Bedürfnis nach sozialer Integration als vollständige Familie.

Auch alleinstehende, HIV-positive Männer und Frauen setzen sich mit dem Kinderwunsch auseinander. Die Thematik ist oft mit der Frage nach der eigenen Lebensperspektive verknüpft. Mit der Vorstellung, Vater oder Mutter zu werden, kann die als begrenzt erlebte Lebensperspektive wieder eine Ausweitung erfahren.

In der Beratung von Menschen mit Migrationshintergrund wird häufig deutlich, wie sehr auch kulturelle Hintergründe den Kinderwunsch bestimmen. Viele Betroffene kommen aus Ländern, in denen die Reproduktionsfähigkeit traditionell noch sehr viel mehr Gewicht hat als in Deutschland. Beratung und Aufklärung finden hier häufig nicht nur in sprachlicher Hinsicht unter schwierigen Bedingungen statt und erfordern Einfühlung in andere Lebenswelten und -vorstellungen.

3.1.3. Grundlegende Aspekte der Beratung bei Kinderwunsch

Die erste Beratung sollte möglichst beide Partner einbeziehen und zumindest folgende Aspekte beinhalten: Informationen zur notwendigen Diagnostik, die unterschiedlichen Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches, die je nach Option entstehenden Kosten und Erstattungsmöglichkeiten durch die gesetzliche Krankenversicherung (§§ Kap. 3.2.), die psychosoziale und gegebenenfalls die materielle Situation sowie mögliche weitere aktuelle Probleme.

Die Entscheidungsspielräume des Paares sollten ausführlich besprochen werden. Dazu gehört auch die Aufklärung der Paare über das EKAF-State-

ment und die aktuelle Datenlage zum Transmissionsrisiko bei nicht nachweisbarer Viruslast. Es gibt allerdings deutliche Unterschiede in der individuellen Risikoeinschätzung und im Sicherheitsbedürfnis von Paaren (23), die zu berücksichtigen sind und die Wahl einer Option beeinflussen können. Auch der bisherige Umgang mit Safer Sex und Kontrazeption kann eine Rolle spielen. In einigen Fällen kann auch die Entscheidung für den Beginn einer antiretroviralen Therapie ohne aktuelle Behandlungsindikation diskutiert werden, um das Transmissionsrisiko zu senken.

In mehreren europäischen Projekten zur assistierten Reproduktion bei HIV-Infektion sind PsychologInnen und/oder SozialarbeiterInnen fester Bestandteil der multidisziplinären Teams (20). Auch die aktuellen kanadischen Empfehlungen zur Familienplanung bei HIV-Infektion betonen die Notwendigkeit der Beratung und Unterstützung wegen der Vielfalt der psychosozialen Aspekte, die mit der Thematik verbunden sind – nicht zuletzt wegen der Stigmatisierung und Diskriminierung HIV-betroffener Menschen (24).

Manchmal ist die Beratung wegen eines Kinderwunsches die erste Möglichkeit für ein Paar, überhaupt einmal offen über familiäre Lebensentwürfe und die zugrunde liegenden Motivationen zu sprechen. Gerade bei heterosexuellen Paaren ist die Angst, die HIV-Infektion eines oder gar beider Partner im sozialen Umfeld zu offenbaren, häufig sehr groß. Noch schwerer ist es oft, den Kinderwunsch innerhalb der Ursprungsfamilie zu thematisieren. Meist wird die Ablehnung und Zurückweisung durch Angehörige oder auch deren Überlastung befürchtet. Eine vorurteilsfreie Beratung ist eine gute Basis für eine Auseinandersetzung mit der Bedeutung des Kinderwunsches, zukünftigen Belastungen, fehlender sozialer Unterstützung, Ängsten vor einer Krankheitsprogression oder einer aktuell stark belasteten Lebenssituation.

Ziel der Beratung und, wenn möglich, weiteren Begleitung sollte sein, die Paare zu unterstützen, ihre Problemsituation eigenverantwortlich zu bewältigen und eigene Handlungskompetenzen zu entwickeln. Es kann sehr hilfreich sein, die Kontaktaufnahme zu Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, der Migrationsarbeit, der Selbsthilfe oder niedergelassenen PsychotherapeutInnen zu fördern und Dolmetscherdienste hinzuzuziehen.

Einige Paare haben sich schon vor einer Kinderwunschberatung mit der möglichen Erkrankung, Pflegebedürftigkeit oder auch dem Tod des Partners/der Partnerin auseinandergesetzt. Weitere Fragen, deren Abklärung hilfreich sein kann, sind z.B. Welche Pläne gibt es hinsichtlich der zukünftigen Lebensgestaltung, in Bezug auf Elternzeit, Betreuung der Kinder oder berufliche Entwicklungen? Welches Maß an Sicherheit in der finanziellen und sozialen Situation braucht das Paar? Gibt es Personen im nahen Umfeld, deren Unterstützung erwartet werden kann?

In Partnerschaften, durch soziale Isolation, Druck von Seiten der Herkunftsfamilie, für Nachkommen zu sorgen, durch den Wunsch, das Bild einer "Normalfamilie" aufrechtzuerhalten, oder auch durch unsichere Zukunftsperspektiven geprägt sind, kann der Kinderwunsch zu starken Belastungen führen und im Einzelfall die gesamte Lebensführung dominieren. Manchmal sind dieser Wunsch und die Versuche der Verwirklichung das einzige Mittel, um eine Partnerschaft noch aufrechtzuerhalten. In solchen Fällen sollte dem Paar psychosoziale Unterstützung angeboten werden, damit es, einen Ausweg aus dieser einengenden Situation zu finden und möglicherweise alternative Lebenskonzepte zu entwickeln.

Die Paare sollten auf mögliche Belastungen vorbereitet werden, die im Zusammenhang mit Diagnostik und Behandlung auftreten können, z.B. durch die gynäkologische und andrologische Diagnostik zum Ausschluss von Fertilitätsstörungen. Mehrere Studien zeigen eine erhöhte Rate von Fertilitätseinschränkungen bei HIV-positiven Frauen. Eine sorgfältige Beratung und interdisziplinäre Zusammenarbeit kann dennoch zu guten Erfolgsraten führen (25). Die Angst vor Befunden, die bedeuten könnten, dass der Kinderwunsch nicht oder noch nicht realisiert werden kann, oder auch gynäkologische Eingriffe oder Hormonbehandlungen werden manchmal als belastend erlebt.

In einigen Fällen muss mit Paaren die Enttäuschung ihrer Erwartungen bearbeitet werden. Die Abwehrmechanismen können so stark sein, dass eine Nichterfüllbarkeit des Kinderwunsches überhaupt nicht vorstellbar ist. In jedem Fall ist es notwendig, dem Paar die Möglichkeit zu geben, auch

Emotionen wie Enttäuschung, Wut oder Trauer zu äußern.

Unterstützung brauchen manche Paare auch während der Zeit, in der sie versuchen, eine Schwangerschaft durch natürliche Konzeption zu verwirklichen, oder während einer reproduktionsmedizinischen Behandlung. Manche Paare setzen sich einem hohen Druck aus. Die Kontrolle des Zyklus, die Konzeptionsversuche oder die Behandlung erhalten dann einen Stellenwert, der die gesamte Lebensgestaltung überschattet (eine Reaktion, die auch bei anderen Paaren im Laufe von Fertilitätsbehandlungen beobachtet wird). Da in der Regel mehrere Zyklen erforderlich sind, bevor es zu einer Schwangerschaft kommt, besteht die Gefahr einer Fixierung auf den unbedingten "Erfolg" der Behandlung. Misserfolge führen zu Gefühlen des Versagens, der Wertlosigkeit oder Resignation. Hinzu kommt manchmal die Angst, dass bei langer Behandlungsdauer eine Progression der HIV-Erkrankung oder das Alter der Partnerin die Verwirklichung des Kinderwunsches unmöglich macht.

Führt die reproduktionsmedizinische Behandlung nach mehreren Versuchen nicht zum Erfolg, liegt der Abbruch oder die Weiterführung im Ermessen des Paares und des behandelnden Arztes/der Ärztin. Im Idealfall sind begleitend zur Behandlung schon Gespräche über Alternativen im Fall des Scheiterns möglich. Kann ein Paar seine Beziehung auch ohne Kind als bereichernd und erfüllt erleben, bleibt dennoch der schmerzhafteste Prozess des Abschieds von der Lebensperspektive als Familie. In seltenen Fällen entscheiden sich Paare wegen des Scheiterns oder der Nichtdurchführbarkeit einer homologen Behandlung für die heterologe Insemination oder für Verfahren, die nur in wenigen europäischen Ländern zu Verfügung stehen, wie z.B. die Eizellspende.

Auch während der Schwangerschaft und nach der Geburt kann eine erneute Beratung erforderlich werden. Manchmal werden z.B. bei den nicht infizierten Partnerinnen schon überwunden geglaubte Ängste vor einer HIV-Infektion aktualisiert und führen zu Beeinträchtigungen der partnerschaftlichen Sexualität. Gefühle der Überlastung und Überforderung mit der neuen Lebenssituation können ebenfalls auftreten.

3.1.4. Zusätzliche Aspekte der Beratung bei HIV-Infektion der Frau

Eine große Rolle spielt die Vermittlung von Informationen über den Verlauf der Schwangerschaft, die antiretrovirale Therapie und die Transmissionsprophylaxe (26).

HIV-positive Frauen setzen sich in der Regel sehr intensiv mit ihrer Verantwortung für die Gesundheit und die Entwicklung ihres Kindes auseinander. Fragen, die sich nicht infizierte Frauen selten stellen, wie z.B. nach der Versorgung des Kindes im Krankheits- oder Todesfall, nach der zur Verfügung stehenden Lebenszeit, nach der Verantwortung für die Gesundheit und das Wohl des Kindes, sind für betroffene Frauen oft schon während des Prozesses der Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaft relevant. Neben der Angst, die HIV-Infektion zu übertragen, tritt gerade bei schon vorbehandelten Frauen die Befürchtung, dem Ungeborenen durch die antiretroviralen Medikamente Schaden zuzufügen. Die vorbehaltlose, sachliche Vermittlung von Grundlageninformationen und die Möglichkeit, aktiv mitentscheiden zu können, wenn es um die Änderung von Therapieregimes geht, sind wichtige Voraussetzungen für die Adhärenz und verantwortungsbewusste Entscheidungen.

Obwohl in der Betreuung HIV-positiver Schwangerer häufig deutlich wird, wie positiv sich die Schwangerschaft auf das Lebensgefühl und den Gesundheitszustand auswirken kann, ist die Aufrechterhaltung des Beratungsangebotes nach Eintreten der Schwangerschaft sehr wichtig. Es können neue Fragen und Probleme oder Krisen auftreten, die Angst oder Hoffnungslosigkeit auslösen, z.B. durch Veränderungen und Beeinträchtigungen der körperlichen Verfassung und des subjektiven Krankheitserlebens.

Auch der Phase der Vorbereitung auf die Geburt sollte im ärztlichen oder Beratungsgespräch Zeit gewidmet werden. Jede Frau hat Wünsche und Vorstellungen hinsichtlich des Geburtsverlaufes und der Atmosphäre, in der eine Entbindung stattfindet. Die Auseinandersetzung mit der Entscheidung für eine vaginale Geburt oder eine Kaiserschnittentbindung, mit der antiretroviralen Behandlung der Mutter und nach der Geburt auch des Kindes und mit der Empfehlung zum Stillverzicht, kann einen oft schmerzhaften Abschied von

diesen Vorstellungsbildern bedingen. Wichtig ist, der künftigen Mutter die Sicherheit zu vermitteln, dass sie ihrem Kind auch ohne es zu stillen die Sorge und Zuwendung geben kann, die es braucht. Für Frauen mit Migrationshintergrund kann ein Gespräch wichtig sein, wie das Nicht-Stillen erklärt werden kann, ohne die HIV-Infektion offenzulegen. Spezialisierte Hebammen können während der Schwangerschaft und nach der Geburt einen wichtigen Beitrag zur Unterstützung liefern.

Unabdingbar ist hier eine hohe Qualität des medizinisch-beraterischen Netzwerkes, die eine Zusammenarbeit in den Bereichen HIV-spezifische Behandlung, Gynäkologie, Pädiatrie, mit Hebammen und dem psychosozialen Beratungssystem gewährleistet.

Die Phase der Unsicherheit nach der Geburt, ob das Kind infiziert wurde oder nicht, ist dank sensitiver Nachweismethoden heute auf wenige Wochen verkürzt. Die tatsächliche Tragfähigkeit der Partnerschaft und des weiteren sozialen Netzes wird sich in der kommenden Zeit herausstellen, wenn viele neue Fragen und Befürchtungen hinsichtlich der weiteren Zukunft mit ihrem Kind auf die Mutter zukommen.

Die Reaktionen des sozialen Umfeldes werden mit Sicherheit nicht immer hilfreich zur Bewältigung der Anforderungen beitragen. Immer noch befürchten – und erfahren – vor allem HIV-positive Mütter Diskriminierungen im gesellschaftlichen Umfeld und sehen sich gezwungen, ihre Infektion zu verheimlichen.

Im Fall einer HIV-Infektion des Kindes kann es neben der Sorge um den eigenen Krankheitsverlauf zu Sorgen um das Kind und möglicherweise auch zu Schuldgefühlen und Selbstzweifeln kommen. Psychosoziale Unterstützung und der Erfahrungsaustausch mit anderen betroffenen Müttern ist hier oft hilfreich.

3.1.5. Die Beratung HIV-konkordanter Paare

Sind beide Partner HIV-positiv, ist der Geschlechtsverkehr ohne Kondom – bei nicht nachweisbarer Viruslast – eine Option zur Verwirklichung des Kinderwunsches. Allerdings sollte in der Beratung die Möglichkeit einer Superinfektion thematisiert werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist diese (ggf. verbunden mit der Übertra-

gung medikamentenresistenter Viren) bei erfolgreicher Therapie mit dauerhaft supprimierter Viruslast jedoch als eher selten anzusehen. Liegen allerdings bei einem oder beiden Partnern Einschränkungen der Fertilität vor, wird eine reproduktionsmedizinische Behandlung in Deutschland aus ethischen und juristischen Gründen zurzeit noch kontrovers diskutiert. Die neuen Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sehen einen grundsätzlichen Ausschluss dieser Paare von der reproduktionsmedizinischen Behandlung als nicht gerechtfertigt an und legen eine individuelle Beratung und Entscheidung nahe (2). Bisher sind aber nur wenige reproduktionsmedizinische Einrichtungen in Deutschland zur Behandlung HIV-konkordanter Paare bereit.

3.1.6. Die Beratung bei Koinfektionen

Nicht selten findet sich bei einer HIV-Infektion auch eine zusätzliche Infektion beispielsweise mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus.

Letzere kann in bestimmten Fällen heutzutage mehr Implikationen auf die Lebenserwartung und mehr Bedeutung bei der Vermeidung einer Transmission als das HI-Virus haben. Nicht zuletzt muss auch hier der enge Kontakt zu einer internistisch-infektiologisch ausgerichteten Schwerpunktpraxis gesucht werden. Für die reproduktionsmedizinischen Zentren, die hier Therapieoptionen anbieten, bedeuten Koinfektionen in der Regel einen deutlichen Mehraufwand an Beratung und der Vorhaltung von bestimmten Gerätschaften. Die Kryo-Lagerung muss beispielsweise hier angepasst werden und eine Vielzahl entsprechender Behälter vorgehalten werden.

3.1.7. Ausblick

Der Wunsch nach einem Kind wird in unserer Gesellschaft in der Regel als völlig selbstverständlich angesehen. Die Entscheidung für eine Lebensplanung, in der Kinder keinen Platz haben, wird dagegen eher als Ausnahme betrachtet und nicht immer akzeptiert. Ungewollt kinderlose Paare sehen sich häufig einem starken sozialen Druck ausgesetzt und erleben vielfältige psychische Belastungen. Kinderlosigkeit und niedrige Geburtenraten wurden und werden in vielen Gesellschaften als Beeinträchtigung familiärer, sozialer und politischer Systeme eingeschätzt.

Familien, Paare oder Einzelpersonen, die von der HIV-Infektion betroffen sind, leben nicht unbeeinflusst von diesen gesellschaftlichen Haltungen. Sie mussten aber oft erleben, dass ihr Wunsch nach einem Kind (oder auch nach weiteren Kindern) ignoriert, abgelehnt, kritisiert oder verurteilt wurde. In den letzten Jahren ist die Haltung gegenüber Menschen mit HIV/AIDS, die Eltern werden möchten, deutlich offener und akzeptierender geworden.

Diesen stehen heute verschiedene Wege zur Verwirklichung eines Kinderwunsches offen. Seit der Veröffentlichung des EKAF-Statements ist der Geschlechtsverkehr ohne Kondom bei dauerhaft supprimierter Viruslast des HIV-positiven Partners oder der Partnerin zu einer immer häufiger diskutierten Option geworden. Viele Paare wählen diesen Weg, ohne eine spezialisierte Beratungseinrichtung aufzusuchen. Unterstützung wird häufig erst dann angefragt, wenn ein sehr hohes Sicherheitsbedürfnis in Verbindung mit Infektionsängsten besteht, Fertilitätsprobleme schon bekannt oder mehrere Versuche, schwanger zu werden, erfolglos verlaufen sind.

Beratung, Begleitung und Unterstützung stellen hohe Anforderungen an interdisziplinäre Kooperation, die noch längst nicht in allen Regionen gewährleistet ist. Noch immer werden Aspekte der sexuellen und reproduktiven Gesundheit im ärztlichen Gespräch zu selten thematisiert. PatientInnen wünschen sich häufig, dass ihre Ärztinnen und Ärzte einen möglichen Kinderwunsch oder die Familienplanung aktiv ansprechen und Informationen zur Verfügung stellen (27), da dies ihnen selbst oft schwer fällt.

Literatur

1. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 46/2011, Berlin, 25. November 2011.
2. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch 2011. [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL %20HIV %20Paare %20Kinderwunsch %2010_2011.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL_%20HIV_%20Paare_%20Kinderwunsch%2010_2011.pdf)
3. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008;89,5:165-169.
4. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. J AIDS 2006; 43:324-6.
5. Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? Hum Reprod 2007;9:2353-58.
6. Cohen MS, Chen YC, McCauley M, Gamble T, Hosseinour MC et al. Prevention of HIV-1-Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2011;365:493-505, August 2011
7. Semprini AE, Castagna C, Fiore S et al. Assisted Conception in Fertile and Infertile HIV-Discordant Couples. In: Jäger, H. (Hrsg.): Mit AIDS leben. Landsberg/Lech: ecomed 1999
8. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. Lancet 1992;340:1317-9
9. Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F: 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland. Geburtsh Frauenheilk 2003;63:315-320
10. Dulioust E, Du AL, Costagliola D et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. Hum Reprod 2002;17(8): 2112-8
11. Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. Current Obstetrics & Gynecology 2003; 13:307-313
12. Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A et al. Safety and Efficacy of Sperm Washing in HIV-1-Serodiscordant Couples where the Male is Infected: Results from the European CREATHE Network. AIDS 2007;21:1909-1914
13. Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C. A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. Hum Reprod 2010;25:1869-76
14. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. Hum Reprod 2007; 22:772-777.
15. Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Jäger H, Hollander L. Die Projekte zur assistierten Reproduktion bei HIV: Zugang, Angebote und Ergebnisse im europäischen Vergleich. Hoffmann Ch., Jäger H. AIDS - Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/Lech: verlag moderne industrie mi, 2002
16. Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. Fertil Steril 2003;80:356-62

17. Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: A clinical review. *Reproductive BioMedicine Online* 2005;10:135-140
18. Kölm P, Tandler-Schneider A, Stief G, Siemann A et al. Erfolgreiche assistierte Reproduktion bei einer HIV-infizierten Patientin - ethische und medizinische Aspekte. *Geburtshilfe & Frauenheilkunde* 2007;67:156-159
19. Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F et al. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. *Reproductive BioMedicine Online* 2007;14/4: 488-494
20. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women with assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005;20:3136-40
21. Fiore S, Heard I, Thorne C, et al. Reproductive experience of HIV-infected women living in Europe. *Hum Reprod* 2008;23:2140-4.
22. Gingelmaier A, Wiedenmann K, Sovric M, Müller M, Kupka MS, Sonnenberg-Schwan U et al. Consultations of HIV-infected women who wish to become pregnant. *Arch Gynec Obstet* 2011;283(4):893-8
23. van Leeuwen E, Prins JM, Juraans S, Boer K et al. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Human Reproduction* 2007;13(2): 197-206
24. Loutfy MR, Margolese S, Money DM, Gysler M et al. Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines. *J Obst Gynaecol Can* 2012; 34(6): 575-590
25. Gingelmaier A, Wiedenmann K, Sovric M, Müller M, Kupka MS, Sonnenberg-Schwan U et al. Consultations of HIV-infected women who wish to become pregnant. *Arch Gynec Obstet* 2011;283(4):893-898
26. DAIG e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. September 2011. <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20HIV-Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV-exponierten%20Neugeborenen.pdf>
27. Finocchiaro-Kessler S, Dariotis JK, Sweat MD, Trent ME et al. Do HIV-Infected Women Want to Discuss Reproductive Plans with Providers, and Are Those Conversations Occurring? *AIDS Patient Care STDs*, Vol 24, No 5, 2010
28. Kupka MS, Franz M, Friese K. Reproduktionsmedizin für HIV-Patienten. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2009;03:2-6
29. Kupka MS, Franz M. Hepatitis, HIV und Kinderwunsch - Teil 2: HIV, gyn - *Praktische Gynäkologie* 10 (2010)

30. Mitteilungen der Gesellschaften - BRZ: Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch, *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011;8(6): 430-439

3.2. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin

Ein eigenes Kind zu haben ist für viele Menschen Ausdruck einer erfüllten Partnerschaft und fester Bestandteil ihrer Lebensplanung. Für HIV-Infizierte schien diese Perspektive schon verloren. Doch seit in den letzten Jahren die moderne antiretrovirale Therapie (A.R.T., hier nicht zu verwechseln mit assistierter Reproduktionstechnik) nicht nur die Lebenserwartung verlängert, sondern auch vielfach die Lebensqualität verbessert hat, keimt die Hoffnung auf, dass die Infektion – wenn schon noch immer nicht heilbar – so doch wenigstens kontrollierbar geworden ist. Da etwa 75 % der Betroffenen zwischen 20 und 39 Jahren alt sind, ist es nicht verwunderlich, wenn bei stabilem Infektionsverlauf auch Kinderwunsch erwächst.

Für dessen Erfüllung wird spätestens seit dem EKAF-Statement 2008 vielfach ungeschützter Geschlechtsverkehr erwogen oder sogar praktiziert. Dabei ist den meisten Paaren die Infektionsgefahr für die gesunde Partnerin bzw. den gesunden Partner und ggf. auch für das Kind vollkommen bewusst (→ Abb. 3.1): Das Risiko einer sexuellen Transmission wird in der Literatur statistisch zwar "nur" mit 0,05 bis 0,8 % je Koitus beziffert, kann im Einzelfall aber deutlich höher liegen (1, 2). Das Infektionsrisiko des Kindes kann durch medizinische Maßnahmen unter idealen Bedingungen auf unter 1 % reduziert werden (3, 4).

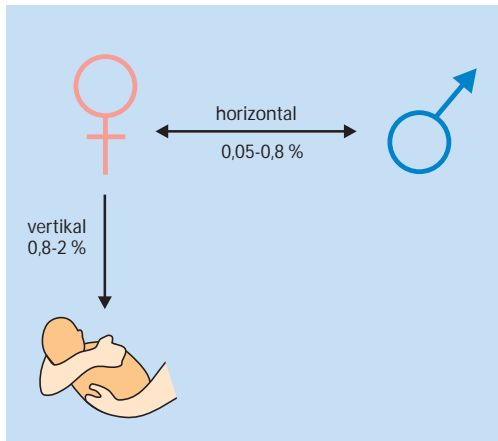


Abb. 3.1: Daten zur horizontalen und vertikalen Virusübertragung.

Um Auswege aus diesem Dilemma zwischen ungewollter Kinderlosigkeit und risikobehafteter Konzeption aufzuzeigen, ist eine intensive Beratung über die Optionen – aber auch die Grenzen – der Reproduktionsmedizin bei Kinderwunsch HIV-Infizierter erforderlich. Der vorliegende Beitrag soll hierfür als Grundlage dienen.

Grundsätzlich ergeben sich aus dem Kinderwunsch HIV betroffener Paare drei Konstellationen mit unterschiedlicher Problematik:

- Ist der Mann HIV-infiziert, muss der Infektionsschutz der HIV-negativen Partnerin berücksichtigt werden.
- Ist die Frau HIV-infiziert, müssen neben dem Infektionsschutz des HIV-negativen Partners auch das Infektionsrisiko des Kindes berücksichtigt werden.
- Sind beide Partner infiziert, muss das Infektionsrisiko des Kindes ebenso berücksichtigt werden wie die etwaige Vermeidung der Übertragung von Viren zwischen den Partnern.

3.2.1. HIV-Infektion der Frau

Die Beratung HIV-positiver Frauen mit Kinderwunsch muss neben dem Schutz des gesunden Partners auch mögliche Interaktionen von Infektion und Gravidität, besondere Schwangerschaftsrisiken, die Gefahr der materno-fetalen Virusübertragung und reproduktionsmedizinisch relevante Besonderheiten der Infektion berücksichtigen. Einige dieser Aspekte werden ausführlich in anderen Kapiteln dieses Handbuchs behandelt

und sollen deshalb hier nur zusammenfassend dargestellt werden.

3.2.1.1. Besondere Schwangerschaftsrisiken

Aus der Literatur gibt es keinen hinreichenden Anhalt dafür, dass Schwangerschaft und Geburt die Prognose der bestehenden HIV-Infektion verschlechtern, sofern nicht bereits eine manifeste AIDS-Erkrankung eingetreten ist (5). Ebensovienig gibt es Hinweise auf eine mögliche Teratogenität des HI-Virus. Zur Embryo- bzw. Fetotoxizität der aus mütterlicher und/oder kindlicher Indikation eingesetzten antiretroviralen Medikamente ist hingegen die Datenlage – mit Ausnahme von Zidovudin – vielfach noch unbefriedigend, ein mögliches karzinogenes Potenzial wegen der kurzen Beobachtungszeit noch nicht auszuschließen (7-9).

3.2.1.2. Die materno-fetale Transmission

Das Übertragungsrisiko korreliert allgemein mit der HI-Viruslast im Blut und dem Stadium der Infektion (10). Neben globalen Risikomarkern definieren vor allem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf das fetale Infektionsrisiko, welches lediglich bei erhöhter Viruslast durch bakterielle Vaginosen, pathologische Wehentätigkeit, Frühgeburtlichkeit, blutiges Fruchtwasser, vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektion und eine vaginale Geburt erhöht werden kann.

Deshalb definieren heute die Empfehlungen für die Betreuung HIV-positiver Schwangerer eine differenzierte HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) spätestens ab der 28. SSW, eine antiretrovirale Prophylaxe des Neugeborenen und den Stillverzicht. Die elektive Schnittentbindung am wehenlosen Uterus gehört nicht mehr als Standard zur Prävention der materno-fetalen Transmission (51), da bei Viruslast unter der Nachweisgrenze die Sectio keinen Vorteil gegenüber der vaginalen Entbindung hat. Im Gegenteil, das Risiko postoperativer mütterlicher Komplikationen ist nach Sectio erhöht.

3.2.1.3. Reproduktionsmedizinisch relevante Aspekte der HIV-Infektion

Bekanntlich können einige antiretrovirale Medikamente das Endokriniem ungünstig beeinflussen. So kann unter einer Therapie mit Proteasehemmern nicht nur das Auftreten einer Insulin-

resistenz, sondern auch einer medikamentös induzierten Hyperprolaktinämie beobachtet werden (13), sowie (vermutlich sekundär) die Entwicklung hyperandrogenämischer Störungen. Nach ersten Daten aus dem französischen Kinderwunschprogramm scheint insgesamt die Fertilität HIV-positiver Frauen vermindert zu sein (14), was wohl nur zum Teil durch das durchschnittlich höhere Alter der Patientinnen bei Behandlungsbeginn erklärlich ist. HIV-infizierte Frauen berichten zudem häufiger über Menstruationsstörungen, wobei deren Relevanz für die Fertilität unklar ist. Zumindest in Risikokollektiven muss aber mit einer hohen Prävalenz von bis zu 25 % tubo-peritonealen Störungen gerechnet und entsprechende Diagnostik veranlasst werden (15).

Der Kinderwunsch HIV-positiver Frauen enthält zudem eine ethische Dimension, die viele Reproduktionsmediziner(innen) von einer Behandlung abhält (☞ Kap. 3.1.). Da diese Problemstellungen individuell entschieden werden müssen, sollen sie hier nur angerissen werden: So ist zum einen die Lebenserwartung der künftigen Mutter trotz der verbesserten Möglichkeiten der modernen HAART nach wie vor als eingeschränkt zu betrachten. Andererseits wird mittlerweile die Reproduktionsmedizin auch in Karzinomfällen zur Fertilitätsprophylaxe genutzt. Hier ist das Mortalitätsrisiko deutlich höher. Ein weiteres Problem ergibt sich aus der moralischen Verantwortung für Dritte, die sich beispielsweise als Operationsassistenten, Anästhesie- oder Pflegepersonal im Rahmen invasiver Diagnostik oder fertilitätschirurgischer Eingriffe dem Infektionsrisiko exponieren. Viele dieser Probleme spielen im Zeitalter der HAART aber eine deutlich geringere Rolle.

Haftungsrechtliche Risiken für den behandelnden Arzt sind weiterhin zu berücksichtigen: Wird nach eingehender Aufklärung lediglich beraten, eine endokrine Störung korrigiert oder eine Ovulation induziert, findet ja die Konzeption in der Eigenverantwortung der Betroffenen statt und juristische Konsequenzen sind kaum vorstellbar. Problematischer kann die Situation bereits dann sein, wenn eine Polyovulation induziert und eines der Kinder infiziert geboren wurde. Da Mehrlingsschwangerschaften bekanntlich oft durch vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit kompliziert werden, welche wiederum wesentliche Risikofaktoren für eine HI-Virusübertragung repräsentieren,

würde man sich hier zumindest des Vorwurfs der Fahrlässigkeit erwehren müssen. Tritt, wie bei den Verfahren der assistierten Reproduktion, also Insemination oder in vitro-Fertilisation, ein Reproduktionsmediziner(in) als "dritte Person" bei der Zeugung hinzu, übernimmt diese zudem eine weitgehende Verantwortung für das mit ihrer/seiner Hilfe erzeugte Kind. Angesichts des mit bis zu 1 % bezifferbaren Transmissionsrisikos kann somit grundsätzlich die Gefahr nicht ausgeschlossen werden, für eine Infektion des Kindes und die damit verbundenen Folgekosten haftbar gemacht zu werden (16).

Da es zumindest in der Literatur und auch aus unseren Erfahrungen keine Infektion im Kollektiv der Kinderwunschpaare gegeben hat und die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen die HIV-Infektion nicht als Kontraindikation gegen die Behandlung ansehen, ist jedoch davon auszugehen, dass ein Haftungsrisiko für die behandelnden Ärzte sehr unwahrscheinlich geworden ist. Aus diesem Grund sind auch nach einer Umfrage des Bundesverbandes der reproduktionsmedizinischen Zentren 23 von 120 deutschen Zentren bereit, eine Kinderwunschbehandlung bei HIV-positiven Frauen durchzuführen. Eine Adressenliste findet sich unter www.repro-med.de oder beim Verfasser (54).

3.2.1.4. Praktisches Vorgehen

Möchte eine HIV-positive Frau ihren Kinderwunsch realisieren, bedarf sie einer umfassenden Beratung und einer intensiven Betreuung. Wegen der Komplexität der Problematik, insbesondere im Zusammenhang mit Koinfektionen und der adäquaten Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft, sollten dabei HIV-Schwerpunktärzte, Infektiologen, Gynäkologen, geburts-hilffliche Kliniken und Neonatologen eng kooperieren. Eine psychosoziale Begleitung oder die Einbindung in Selbsthilfegruppen kann nicht zuletzt bei der Verarbeitung von Misserfolgsereignissen hilfreich sein.

Erster Anlaufpunkt der Ratsuchenden sollte die betreuende Schwerpunktpraxis sein. Aufgrund des bisherigen Infektionsverlaufs, des klinischen Bildes und der Laborkonstellation sollen dort etwaige Risiken für die Patientin aufgrund des Infektionsstadiums erörtert, das materno-fetale Transmissionsrisiko individuell abgewogen und über The-

rapiemöglichkeiten zu dessen Reduktion, aber auch über mögliche Folgen der antiretrovirale Medikation für das Kind in utero beraten werden.

In der gynäkologischen Praxis sollte über die allgemeine gynäkologische Routineuntersuchung hinaus zur Prävention späterer Schwangerschaftskomplikationen eine konsequente Diagnostik und Therapie genitaler Infektionen sowie ein serologisches screening erfolgen. Das Führen einer Basaltemperaturkurve kann zunächst orientierend eine ovarielle Dysfunktion ausschließen; bei entsprechenden Hinweiszeichen wie anovulatorischem Zyklus oder Lutealphasendefekten ist eine weiterführende endokrinologische Analytik indiziert. Wegen der hohen Prävalenz tubo-peritonealer Störungen ist auch frühzeitig eine sonographische oder radiologische Tubenfaktorprüfung durch Hysterosalpingographie indiziert. Tab. 3.1 fasst die Diagnostik bei Kinderwunsch HIV-positiver Frauen zusammen.

Grundsätzlich sollte man bei jeglicher reproduktionsmedizinischen Behandlung HIV-positiver Frauen die in interdisziplinären Empfehlungen festgelegten Rahmenbedingungen beachten (18). Demnach muss eine ovarielle Stimulationsbehandlung mit Antiöstrogenen oder Gonadotropinen qualifiziert überwacht werden mit dem Ziel einer Monoovulation, um den Eintritt einer Mehrlingschwangerschaft mit ihren oben genannten Risiken zu vermeiden. Sonstige endokrine Störungen wie Hyperprolaktinämie oder Hypothyreose werden in üblicher Weise therapiert.

Durch ein Spermogramm kann bereits im Vorfeld eine andrologische Subfertilität ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sind der Hormon- und der Infektionsstatus des nicht infizierten Partners zu überprüfen.

Zum Schutz des nicht HIV-infizierten Partners sollte das Paar über die Möglichkeiten der Selbstinsemination durch ein evertiertes Kondom unterrichtet werden (19). Bevor diese durchgeführt wird, sollte aber eine Abklärung der Fertilität durch die Frauenärztin / den Frauenarzt erfolgen. Ist keine Einschränkung der Fertilität festzustellen, können Selbstinseminationen durchgeführt werden. Hierbei sollte von dem Paar zunächst die Bestimmung des Ovulationszeitpunktes mittels LH-Messstäbchen oder computergesteuerter LH-Messung vorgenommen werden. Sobald das LH ansteigt, wird die Selbstinsemination in der Regel mittels eines Spermizid freien Kondoms, das nach Masturbation oder geschütztem Geschlechtsverkehr umgestülpt in die Vagina eingeführt wird, durchgeführt. Alternativ kann das Ejakulat mittels Portiokappe, Diaphragma, Vaginalapplikator oder einer Spritze in die Vagina eingeführt werden.

Dieses Vorgehen sollte wie bei allen anderen Paaren mit Kinderwunsch maximal ein Jahr, der ungeschützte Geschlechtsverkehr maximal 1 bis 2 Mal pro Zyklus bei nachgewiesenem LH-Peak durchgeführt werden. Spätestens dann sollte eine Abklärung der Fertilität erfolgen.

Der Eintritt einer Schwangerschaft sollte frühestmöglich festgestellt werden, um erforderlichenfalls die ART risikoadaptiert modifizieren zu können.

Bei der Frau	Beim Partner
<ul style="list-style-type: none"> • Gynäkologische Basisdiagnostik (Anamnese, Inspektion, Palpation, Zytologie, Kolposkopie, Sonographie) • Mikrobiologie (Nativpräparat, Kultur, Chlamydien-PCR) • Serologie (Röteln, Toxoplasmose, Syphilis, Zytomegalie, Hepatitis B, C) • Basaltemperaturkurve • ggf. Endokrinologie (LH, FSH, TSH, Prolaktin, DHEA-S, Östradiol, Testosteron, Progesteron, Anti-Müller-Hormon) • Hysterocontrastsonographie • ggf. Pelviskopie, Hysteroskopie • HIV-Status (Anamnese, Untersuchung, quantitative HIV-PCR, CD4/CD8-Zellen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Spermogramm mit bakteriologischer Ejakulatuntersuchung • Serologie (HIV, Hepatitis B, C) • Endokrinologie (FSH, LH, Testosteron, Prolaktin, ggf. Inhibin)

Tab. 3.1: Paardiagnostik bei Kinderwunsch und HIV-Infektion der Frau.

Im Morgenurin ist dies mittels handelsüblicher Urinteststreifen mit einer Empfindlichkeit von 25 bis 50 IU HCG (humanes Chorion-Gonadotropin) bereits zwei Tage vor dem erwarteten Eintritt der Regelblutung möglich.

Die dargestellte Beratung und Diagnostik sollte bereits frühzeitig, d.h. bei Bekanntwerden des Kinderwunsches, erfolgen. Dadurch können etwaige Fertilitätshindernisse (eingeschränktes Spermogramm, niedrige Eizellreserve, Tubenschäden) frühzeitig erkannt werden, so dass für das Paar die höchstmögliche Chance pro Zyklus schwanger zu werden besteht. Sind alle Parameter im Normbereich, ist von einer vergleichbaren altersentsprechenden Fruchtbarkeit auszugehen. Eine pelviskopische Diagnostik ist grundsätzlich bei Verdacht auf einen Tubenverschluss oder Hinweisen auf eine tubo-peritoneale Störung indiziert. Gegebenenfalls kann dabei in der gleichen Sitzung durch Adhäsiolyse, Salpingo-Ovariolyse oder Salpingostomie die Konzeptionsfähigkeit wieder hergestellt bzw. verbessert werden. Sonographische Auffälligkeiten sollten hysteroskopisch abgeklärt und ggf. durch Abtragung von Polypen oder ENUKLEATION von Myomen therapiert werden. Das Infektionsrisiko für das Operationsteam kann es aber im Einzelfall schwierig machen, eine Einrichtung zu finden, an der solche elektiven Eingriffe durchgeführt werden.

Verfahren der assistierten Reproduktion bei HIV positiven Frauen werden mittlerweile in vielen deutschen Kinderwunschzentren erfolgreich durchgeführt. Die Erfolgsaussichten sind durch die Bestimmungen des Deutschen Embryonenschutzgesetzes limitiert. Eine Selektion von Embryonen ist verboten. Eine Kultur über 5 Tage bis zum Erreichen des sog. Blastozysten-Stadium ist hingegen nach liberaler Interpretation des Gesetzes möglich. Verfolgt man nun bei HIV positiven Frauen das Ziel, Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden und kultiviert nur einen Embryo weiter, sind Schwangerschaftsraten von 10 % zu erwarten. Daher werden in der Regel 2 Embryonen transferiert.

Insgesamt werden die Schwangerschaftsraten nach In vitro-Fertilisation bei HIV positiven Patientinnen niedriger angegeben als im Gesamtkollektiv. Dies könnte zum Einen mit der niedrigeren Anzahl der transferierten Embryonen, zum Anderem aber

mit dem Immunstatus der Patienten bzw. auch der HAART zusammenhängen.

Eigene Zahlen bestätigten dies. Die Schwangerschaftsrate bei 35 Frauen und 58 IVF- oder ICSI-Zyklen im Fertility Center Berlin lag bei 23 % pro Embryotransfer versus 40 % Gesamtschwangerschaftsrate in 2010 (44, 45).

Wie bereits oben beschrieben, beteiligen sich die gesetzlichen Krankenkassen seit dem 16. September 2010 mit 50 % an den Kosten (8 Inseminationen im unstimulierten Zyklus, 3 Inseminationen im stimulierten Zyklus und 3 IVF- oder ICSI-Zyklen). Der Eigenanteil liegt bei den Inseminationen bei 100 bis 300 Euro, bei der In vitro-Fertilisation bzw. intrazytoplasmatischen Spermieninjektion bei 1.500 bis 2.000 Euro pro Zyklus, wenn das Paar verheiratet und die Frau zwischen 25 und 40 Jahre alt ist.

3.2.2. HIV-Infektion des Mannes

Ist der (Ehe-)Mann HIV-infiziert, die Frau aber seronegativ, gilt es bei der Kinderwunschbehandlung alleine eine Übertragung der Infektion auf die (Ehe-)Partnerin zu vermeiden. Heute eröffnen sich dem (Ehe-)Paar, dank verbesserter Erkenntnisse über die Virustransmission im Ejakulat, hochsensitiver Methoden des Virusnachweises und adaptierter Verfahren der assistierten Reproduktion, nahezu gefahrlose Wege zur Erfüllung des Kinderwunsches (20-22).

Mittlerweile wird, insbesondere seit dem EKAF-Statement (Kap. 3.1.), in vielen HIV-Schwerpunktpraxen die Beratung zur Realisierung des Kinderwunsches durch ungeschützten Geschlechtsverkehr unter Einsatz einer Präexposition prophylaxe angeboten, sofern die Viruslast in einer ultrasensitiven PCR unter der Nachweisgrenze liegt und keine Koinfektion vorliegt. (23). Auch wenn man davon ausgehen kann, dass eine zweimalige Gabe einer antiretroviralen Prophylaxe das Transmissionsrisiko senken wird (24), gehen viele Praxen dazu über, ungeschützten Verkehr zum Zeitpunkt der Ovulation ohne PrEP zu propagieren. Das EKAF-Statement wird allerdings aufgrund von nicht genügend vorliegender valider Daten zumindest von einigen Experten in Frage gestellt.

In den britischen Nice-Guidelines (49) vom Mai 2012 wird empfohlen, die Entscheidung über die

Formen der Fortpflanzung nach einer Diskussion zwischen dem Paar, einem Fertilitätsspezialisten und einem HIV-Spezialisten zu treffen.

Ein Vorteil für die Insemination statt Verkehr zum optimalen Zeitpunkt wird nicht mehr gesehen, vorausgesetzt:

- Der Partner ist unter einer HAART eingestellt
- Die Viruslast liegt unter 50 Kopien/ml
- Es sind keine anderen Infektionen bekannt
- Der ungeschützte Verkehr findet zum optimalen Zeitpunkt statt (49)

In der Praxis werden häufig Paare mit Kinderwunsch und HIV-Infektion des Mannes nicht mehr in Fertilitätszentren gesehen. Dies hat zur Folge, dass ein gewisser Teil der Paare ein unnötiges Risiko eingeht, da bei eingeschränkter Fertilität, z.B. durch eine Asthenozoospermie des Partners, der Eintritt einer Schwangerschaft extrem unwahrscheinlich wird. Daher sollten alle Paare, die den Weg der PrEP gehen, vorher zumindest ein Spermioogramm durchführen lassen.

Laut den britischen Empfehlungen vom Mai 2012 liegt ein vernachlässigbares Infektionsrisiko der Partnerin vor, wenn der Mann unter HAART mit weniger als 50 Kopien pro ml eingestellt ist, keine anderen Infektionen bekannt sind (insbesondere Hepatitis B und C) und der ungeschützte Verkehr lediglich zum Zeitpunkt des Eisprungs erfolgt.

Liegen diese Kriterien zeitgleich vor, besteht kein zusätzlicher Schutz durch swim up oder andere Spermienaufbereitungen mit anschließender Kryokonservierung, da hierunter die Schwangerschaftsrate reduziert sei (49).

3.2.2.1. HI-Viren im Ejakulat

Die Ejakulatflüssigkeit besteht zu etwa 90 % aus Seminalplasma, knapp 10 % des Volumens entfallen auf zelluläre Bestandteile. Diese umfassen üblicherweise nicht nur 200 bis 300 Millionen Spermien, sondern auch bis zu 10 Millionen sogenannter "Begleitzellen", also Leukozyten und Vorläuferzellen der Spermio-genese. Während als gesichert gilt, dass HI-Viruspartikel in weißen Blutzellen und zellfreiem Seminalplasma enthalten sein und auf Wirtszellen übertragen werden können, wurde über Spermien als Virusträger lange Zeit kontrovers diskutiert (Übersicht bei (25)): In histologischen Hodenschnittpräparaten HIV-Infizierter ist mittels in-situ-PCR (Polymerase-Kettenreaktion)

provirale DNA in Spermatogonien, Spermatozyten und seltener auch in Spermatischen beschrieben worden (26). Neuere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse nicht mehr bestätigen (27). Offenbar würde diese klonale Infektion aber ohnehin nicht zu infektiösen Spermien zu führen. Denn nach Spermien-separation fanden sich zwar vereinzelte Hybridisierungssignale für virales Progenom bei toten bzw. immobilen Spermien, in motilen Spermien waren jedoch weder mittels in-situ-PCR noch mittels hochsensitiver PCR solche nachweisbar (28, 29).

Untersucht man die Ejakulatbestandteile nach alleiniger Dichtegradientenzentrifugation, kann HIV-RNA auch in der Spermienfraktion detektierbar sein (30). Werden aber motile Spermien separat untersucht, sind darin unter Anwendung unterschiedlicher elektronenoptischer und molekularbiologischer Methoden weder virale Partikel noch Virusgenom nachweisbar (27, 28). Den heutigen Kenntnisstand über die Möglichkeit einer HI-Virusstransmission (☞ Tab. 3.2) darf man somit dahingehend zusammenfassen, dass eine Assoziation von HIV und reifen, vitalen Spermien außerordentlich unwahrscheinlich ist und vitale, motile Spermien somit als Virusträger nicht in Betracht kommen.

3.2.2.2. Spermien-separation und Testung

Bewegliche Spermien lassen sich mit relativ einfachen Aufbereitungstechniken isolieren, wie sie jede reproduktionsmedizinische Einrichtung anbietet (☞ Abb. 3.2): In einem ersten Schritt werden zunächst die Begleitzellen und das Seminalplasma durch Dichtegradientenzentrifugation von den Spermien abgetrennt. In einem zweiten Schritt, dem sogenannten swim-up, werden diese mit Kulturmedium überschichtet und bei 37 °C inkubiert. Während unbewegliche Spermien und etwaige Beimengungen im Sediment verbleiben, reichern sich nach etwa 30 Minuten die motilen Spermien in der oberen Grenzschicht an. Nach neuerlicher Zentrifugation und swim-up resultiert dann eine Fraktion reiner, motiler Spermien (21, 31). Um die Spermienausbeute bei gleichzeitiger Optimierung der Separation zu erhöhen, werden derzeit Aufbereitungsverfahren in speziellen Systemen wie dem "double tube" oder dem "needle tube" erprobt (23).

	Nachweis	Technik	Quelle
Viruspartikel/RNA	ja	EM	Baccetti et al. 1991
Viruspartikel/RNA	ja	EM	Baccetti et al. 1991
	ja	EM	Dussaix et al. 1993
	ja	EM, ISH, RT-PCR	Baccetti et al. 1994
	ja	EM, ISH, RT-PCR	Baccetti et al. 1994
	nein*	ISH, RT-PCR	Brechard et al. 1997
	nein*	ISH, RT-PCR	Brechard et al. 1997
	nein*	EM, ISH, RT-PCR	Quayle et al. 1998
	nein*	EM, ISH, RT-PCR	Quayle et al. 1998
Provirale DNA	nein	PCR	Mermin et al. 1991
Provirale DNA	nein	PCR	Mermin et al. 1991
	nein	PCR	Anderson 1992
	ja	IS-PCR	Bagasra et al. 1994
	ja/nein*	IS-PCR	Scofield et al. 1994
	ja/nein*	IS-PCR	Scofield et al. 1994
	nein*	PCR	Quayle et al. 1997
	nein*	PCR	Quayle et al. 1997
	nein*	IS-PCR, PCR	Pudney et al. 1998
	nein*	IS-PCR, PCR	Pudney et al. 1998

Tab. 3.2: Literaturübersicht zum Virusnachweis an bzw. in Spermien. EM = Elektronenmikroskopie, ISH = *in situ*-Hybridisierung, IS-PCR = *in situ*-PCR, * = an vitalen, motilen Spermien.

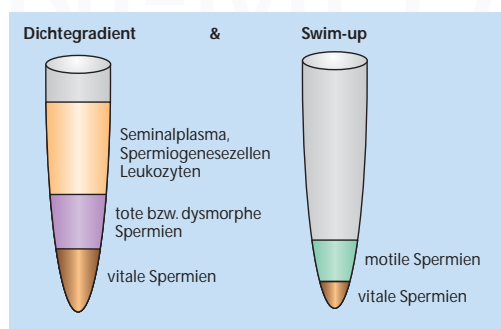


Abb. 3.2: Prinzip der Spermienaufbereitung durch Dichtegradientenzentrifugation, Waschen und swim-up.

Offenbar kann aber auch eine optimale Aufbereitungstechnik die Kontamination mit HI-Viren bzw. Viruspartikeln nicht ausschließen: Von 185 entsprechend der oben beschriebenen Technik aufbereiteten Proben musste die Arbeitsgruppe von Weigel 5 wegen schwach-positiver Reaktion auf HIV-RNA der hochempfindlichen RT-PCR verwerfen (32). Die Arbeitsgruppe um Marina (33) fand Virusgenom in 6 von 107 Proben, Chrystie und Kollegen gar in 7 von 76 (34). Da Viruslast

und -verteilung im Ejakulat nicht konstant sind, darf man auch nicht auf das Ergebnis einer früheren Aufbereitung vertrauen (35). Provirale DNA wird hingegen offenbar durch die Aufbereitung vollständig eliminiert. Spuren viraler RNA bedeuten zwar nicht zwingend, dass die Probe auch tatsächlich infektiös ist. Käme es aber im Gefolge einer assistierten Reproduktion mit einem kontaminierten Inseminat zu einer Infektion der Frau oder des Kindes, wären neben ethisch-moralischen Schuldfragen dennoch sicherlich auch haftungsrechtliche Konsequenzen zu diskutieren (16).

In der eigenen Arbeitsgruppe wurde bei 33 Patienten Ejakulat eingefroren. In keinem Fall konnte nach Spermienaufbereitung ein Virus nachgewiesen werden (Sensitivität <20 Kopien/ml).

Schlussendlich kann die Positiv-Testung nach Aufarbeitung ggf. zu einer Umstellung der HAART führen, die dann wiederum in der Regel eine virusfreie Probe nach erneuter Aufarbeitung zeigt.

Die Paare sollten darauf hingewiesen werden, dass die nachfolgende Kryokonservierung von aufbe-

reiteten Spermien keine Kassenleistung ist und mit Kosten von 400 bis 500 Euro zu rechnen ist.

Deshalb fordern die interdisziplinär getragenen Empfehlungen zu Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch auch die Testung jeder Probe, die für eine reproduktionsmedizinische Behandlung vorgesehen ist (18). Als empfindlichste Methoden gelten hierfür die PCR bzw. die RT-PCR (Reverse Transkription mit Polymerase-Ketten-reaktion), die theoretisch die Detektion eines einzigen Virus bzw. seiner proviralen DNA ermöglichen. Allerdings ist diese große Empfindlichkeit auch mit einem hohen Zeitaufwand und einer gewissen Störanfälligkeit verbunden. Hochsensitive Testsysteme haben deshalb eine untere Nachweisgrenze von etwa 5-10 Viruskopien. Andere Verfahren zum Virusnachweis liefern zwar schneller ein Ergebnis, sind aber auch wesentlich unempfindlicher.

3.2.2.3. Optionen und Probleme der Reproduktionsmedizin

Aufbereitete, getestete Spermien können grundsätzlich bei allen Verfahren der assistierten Reproduktion verwendet werden. Diese unterscheiden sich aber teilweise erheblich in ihren Erfolgsaussichten und ihrer relativen Sicherheit, aber auch in der Belastung für die Patientin und in den Therapiekosten. Letztere sind deshalb erwähnenswert, weil unabhängig von der HIV-Infektion maximal die Hälfte der Kosten getragen werden (17). Die Wahl des Therapieverfahrens ergibt sich aus den Befunden der Paardiagnostik (Tab. 3.3).

Die *intrauterine Insemination (IUI)* ist unter den VVerfahren der assistierten Reproduktion das ein-

fachste und preiswerteste: Wenige Stunden vor dem Eisprung appliziert man über einen dünnen Katheter etwa 3 bis 5 Millionen beweglicher Spermien in Gebärmutter und Eileiter. Bei regelrechtem Zyklusverlauf ist hierzu eine hormonelle Vorbehandlung nicht unbedingt erforderlich, lediglich der Ovulationszeitpunkt muss durch sonographisches und endokrinologisches Monitoring erfasst werden. Wie oben erläutert, kann heute die Verwendung eines ungetesteten Inseminats nicht mehr empfohlen werden. Auch das negative Ergebnis einer früheren Testaufbereitung gibt keine Gewähr für eine komplette Viruselimination in der aktuellen Probe, da Viruslast und -verteilung im Ejakulat nicht konstant sind (35). Sofern ein schnelles Testsystem vor Ort verfügbar ist, kann man die aufbereiteten Spermien bis zum Vorliegen des Testergebnisses am nächsten Tag ohne wesentlichen Motilitätsverlust bei 4°C kältekonservieren (36). Andernfalls muss das Inseminat kryokonserviert werden, auch wenn damit ein Motilitätsverlust von bis zu 30 % verbunden sein kann (37). Dies ist umso bedeutsamer, als bei HIV-Infizierten die Spermienqualität ohnehin gegenüber Gesunden häufig reduziert ist (38, 39). Die Kosten einer Behandlung belaufen sich auf 500 bis 1.000 Euro, die Schwangerschaftsrate erreicht abhängig von Spermienzahl und -motilität maximal 10 % je Zyklus.

Die Paare müssen darüber informiert werden, dass eine Insemination ausschließlich aus Gründen des Infektionsschutzes im Vergleich zum periovulatorischen Verkehr die Schwangerschaftsrate senkt und dass das Waschen der Spermien das Risiko ei-

Bei der Frau	Beim Mann
<ul style="list-style-type: none"> • Gynäkologische Basisdiagnostik (Anamnese, Inspektion, Palpation, Zytologie, Sonographie) • Basaltemperaturkurve • ggf. Hormonstatus 3.-5. ZT (LH, FSH, AMH, TSH, Prolaktin, DHEA-S, E2, Testosteron) • Mikrobiologie (Nativpräparat, Chlamydien-PCR) • Serologien (HIV, Röteln, Varizellen, TPHA, Hepatitis B und C) • ggf. Hysterosalpingokontrastsonographie, Hysteroskopie, Chromo-Pelviskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-Status (Anamnese, Untersuchung, quantitative HIV-PCR, CD4/CD8-Zellen) • Serologien (Hepatitis B und C) • Chlamydien-PCR (Urin) • Spermogramm mit bakteriologischer Ejakulatuntersuchung • Hochsensitive HIV-PCR (DNA und RNA) in Nativejakulat und aufbereiteten Spermien • ggf. Hormonstatus (Prolaktin, LH, FSH, Testosteron)

Tab. 3.3: Paardiagnostik bei Kinderwunsch und HIV-Infektion des (Ehe-)Mannes.

ner HIV-Übertragung zwar erniedrigt, aber nicht hundertprozentig eliminiert (49).

Eine in vitro-Fertilisation (IVF) ist insbesondere bei tubo-peritonealen Funktionsstörungen indiziert, kann aber auch wegen andrologischer Subfertilität oder sekundär nach mehrmaliger erfolgloser IUI erforderlich werden. Die Belastung für die Patientin ist durch die obligate hormonelle Vorbehandlung, das dadurch erforderliche intensive Zyklusmonitoring und die transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme deutlich höher. Nach Transfer von maximal 3 Embryonen beträgt die Schwangerschaftsrate unter den Auflagen des deutschen Embryonenschutzgesetzes etwa 29 bis 30 % je Transfer, die Mehrlingsrate liegt bei 25 % (40).

Ist die Spermienqualität – sei es nativ oder nach Kryokonservierung – so stark eingeschränkt, dass eine IUI oder IVF nicht mehr aussichtsreich erscheinen, bietet sich die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) an. Von der konventionellen IVF unterscheidet sich dieses Verfahren lediglich dadurch, dass die Fertilisation assistiert erfolgt, d.h. dass unter mikroskopischer Kontrolle ein einzelnes Spermium des Ehemannes direkt in die Eizelle der Ehefrau injiziert wird. Theoretisch ist diese Mikroinjektion eines morphologisch unauffälligen, motilen Spermiums als das sicherste Behandlungsverfahren einzuschätzen.

Da in der Regel die Motilität nach Einfrieren von Spermien eingeschränkt ist, wird man nach Kryokonservierung am ehesten eine ICSI-Behandlung durchführen. Die Chancen für eine Schwangerschaft sind mit denen des Gesamtkollektives vergleichbar. Auch in der eigenen Arbeitsgruppe kam es nach 66 ICSI-Zyklen zu 25 Schwangerschaften (Schwangerschaftsrate 37,9 %) mit ausschließlich kryokonserviertem Ejakulat (46, 47).

Die ethische Frage, ob die eingeschränkte Lebenserwartung des künftigen Vaters einer Behandlung entgegensteht, muss individuell beantwortet werden. Sicherlich hat das Argument, durch eine Behandlung "Halbwaisen in die Welt zu setzen", durch die Fortschritte der antiretroviralen Therapie in den letzten Jahren ganz erheblich an Gewicht verloren. Gleichwohl ist die verbleibende Lebenserwartung aber ein Gesichtspunkt, der mit dem Paar im Rahmen des Aufklärungsgesprächs offen erörtert werden muss.

Selbstverständlich müssen beide (Ehe-)Partner auch eingehend darüber aufgeklärt werden, dass trotz Spermienaufbereitung und der Anwendung aufwendigster Testverfahren die Möglichkeit einer Virusübertragung – im Zuge der Behandlung – letztlich auch mit der denkbaren Folge einer kindlichen Infektion – nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Ähnlich wie der ungeschützte Geschlechtsverkehr zum Ovulationszeitpunkt ist dieses Restrisiko aber nur noch hypothetisch (16, 49). Untermauert wird diese Argumentation auch durch die bislang bekannt gewordenen Daten zur Behandlung HIV-diskordanter Paare: Auf dem "1st European Symposium on HIV and Assisted Reproduction" wurde 1999 eine europaweite Kooperation und Datenerfassung beschlossen, die 2001 zur Gründung des CREATH-Netzwerks (*Centres for Reproductive Assistance Techniques in HIV in Europe*) führte. Aus diesem Netzwerk liegen bereits Daten von 3.390 Behandlungszyklen IUI, IVF und ICSI vor. Obwohl dabei hinsichtlich Aufbereitung und Testung teilweise Standards verwendet wurden, die weit unter den geschilderten Möglichkeiten liegen, trat bei keiner der 1.036 behandelten Patientinnen und keinem der über 400 geborenen Kinder eine Serokonversion ein (41).

3.2.2.4. Praktisches Vorgehen

Da bei HIV-Infektion des (Ehe-)Mannes vielfältige Möglichkeiten zur Realisierung des Kinderwunsches zur Verfügung stehen, ist die Basis einer erfolgreichen Behandlung die Kooperation zwischen HIV-Schwerpunktmediziner, Infektiologen und Reproduktionsmediziner unter Einbindung psychosozialer Dienste.

Erster Ansprechpartner sollte die betreuende Schwerpunktpraxis sein. Anhand des bisherigen Infektionsverlaufs, des klinischen Bildes und der Laborkonstellation kann hier offen die Prognose und ggf. eine erkennbar eingeschränkte Lebenserwartung erörtert werden. Idealerweise sollte die Partnerin mit in dieses Gespräch einbezogen werden. Dabei sollte das Paar auch darüber informiert werden, dass unter einer HAART die Virusbelastung im Ejakulat nicht unbedingt mit der quantitativen PCR im Blut korreliert, mithin also auch bei nicht messbarer Viruslast im Serum ein ungeschützter Geschlechtsverkehr ein, wenn auch ge-

ringes, aber nicht auszuschließendes Infektionsrisiko birgt (42, 43).

Bei HIV-Infizierten findet sich häufiger ein pathologischer SpermioGrammbefund (38, 39), möglicherweise bedingt durch eine Spermienreifungsstörung bei gestörter Nebenhodenfunktion. Antiretrovirale Medikamente können direkt durch mitochondriale Toxizität oder indirekt über eine Hyperprolaktinämie die SpermioGrammparameter alterieren. Entzündliche Genitalerkrankungen müssen konsequent antibiogrammgerecht behandelt werden, um nicht zuletzt die Viruslast im Ejakulat zu senken.

Die übliche gynäkologische Sterilitätsdiagnostik muss um einige infektionsspezifische Parameter erweitert werden. Insbesondere die HIV-Serologie sollte regelmäßig kontrolliert werden. Um überflüssige Inseminationen zu vermeiden, ist zur Tubendiagnostik zumindest eine Kontrastsonographie zu fordern.

Entsprechend den Musterrichtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion sollten ausschließlich Paare behandelt werden, die verheiratet sind oder in einer eheähnlichen Gemeinschaft leben. Durch diese Regelung sollen insbesondere soziale und rechtliche Nachteile des Kindes abgewendet werden, ein gerade angesichts der potentiell eingeschränkten Lebenserwartung des künftigen Vaters sehr wesentlicher Aspekt. Die endgültigen Regelungen werden aber von den Landesärztekammern getroffen, die individuell durchaus unterschiedlich sein können.

Da die Krankenversicherungsträger maximal zur Hälfte leistungspflichtig sind, ist es wichtig, mit dem Paar auch über die zu erwartenden Kosten zu sprechen. Erfreulicherweise werden seit dem September 2010 die Kosten für verheiratete Paare analog zu nicht HIV-infizierten Patienten übernommen. Dies trifft auch für privat versicherte Patienten zu, bei denen nach dem Verursacherprinzip die Kosten komplett übernommen werden.

Die Wahl des Behandlungsverfahrens ergibt sich aus den Befunden der Paardiagnostik (Tab. 3.3). Vor einer Behandlung wird das Ehepaar eingehend über das nicht auszuschließende hypothetische Restrisiko einer Virustransmission aufgeklärt und versichert mit seiner Unterschrift, dass

seit mindestens 6 Monaten ausschließlich geschützter Geschlechtsverkehr praktiziert wird.

Eine reproduktionsmedizinische Behandlung HIV-diskordanter Paare bei Infektion des Ehemannes wird derzeit in Deutschland von etwa 23 reproduktionsmedizinischen Zentren angeboten. Damit hat sich in Deutschland die Situation innerhalb der letzten 5 Jahre für die HIV dis- und koncordanten Paare deutlich verbessert. Nahezu in jeder Großstadt / in jedem Ballungsraum kann ein Ansprechpartner für Kinderwunschbehandlung gefunden werden. Immer noch gibt es viele Zentren, die hierfür nicht offen sind und die die zusätzlichen Kosten für ein getrennt arbeitendes Labor scheuen. Häufig sind auch medizinisch nicht nachvollziehbare Vorurteile in der Entscheidung, ob ein Kinderwunschzentrum HIV-positive Patienten behandelt oder nicht, ausschlaggebend.

3.2.3. Fazit

Der Kinderwunsch HIV-Infizierter stößt heute in Deutschland keineswegs mehr nur auf Unverständnis und generelle Ablehnung. Teilweise stehen einer aktiven Behandlung aber ethische, medizinische und haftungsrechtliche Bedenken entgegen.

Bei HIV-Infektion der Frau scheint diese Zurückhaltung, insbesondere wegen des Risikos einer materno-fetalen Virustransmission, zumindest im Hinblick auf Verfahren der assistierten Reproduktion noch nachvollziehbar. Allerdings gehen nach unserer Erfahrung HIV-positive Frauen mit Kinderwunsch sehr verantwortungsbewusst mit ihrer Infektion um. Eine vertikale Transmission nach Kinderwunschbehandlung ist bisher nicht beschrieben.

Grundsätzlich schützen eingehende Beratung, frühzeitige Sterilitätsdiagnostik und die Therapie bestehender Störungen die Patientin, ihren gesunden Partner und – bei Eintritt einer Schwangerschaft – auch das Kind vor einer Virustransmission.

Bei HIV-Infektion des Mannes besteht die Möglichkeit des Verkehrs zum Ovulationszeitpunkt, der Insemination nach vorheriger Kryokonservierung und den Maßnahmen der außerkörperlichen Befruchtung (IVF/ICSI). Motile Spermien können durch Aufbereitung von im Ejakulat enthaltenen HI-Viren separiert werden. Mittlerweile raten wir

bei Normozoospermie und fehlender Koinfektion zum Geschlechtsverkehr und bei eingeschränktem Spermogramm zur In-vitro-Fertilisation mit Mikroinjektion nach Kryokonservierung von Spermien. Für die Insemination ergibt sich nur noch selten eine Indikation. Nach diesem Vorgehen kann die gesunde Partnerin nahezu risikolos schwanger werden und gesunde Kinder bekommen.

Literatur

1. Chakraborty H, Sen PK, Helms RW et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *AIDS* 2001;15: 621-627
2. Royce RA, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-1078
3. Hawkins D, Blott M, Clayden P et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Medicine* 2005;6 (Suppl 2),107-148.
4. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:458-65.
5. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, Byrne DW, Rebeiro PF, Byram BR, Kheshti A, Carter JD, Graves CR, Raffanti SP, Sterling TR. Pregnancy and HIV Disease Progression during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Infective Diseases* 2007;196(7):1044-52
6. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:836-48
7. Schäfer A. HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologie* 1999;32: 540-51
8. 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;18:2337-2339.
9. Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn S, Faul-Burbes C, Gröger S, Beichert M, Buchholz B, Weigel M, Funke AM, Grubert TA, Friese K. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005;65:1058-1063
10. 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 Engl J Med* 1999; 341:394-402
11. Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gingelmaier A, Haberl A et al. German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy and in HIV-exposed newborns - update 2005. *European Journal of Medical Research* 2006;11:359-376
12. Grubert TA, Reindell D, Kastner R et al. Complications after caesarean section in HIV-1-infected women not taking antiretroviral treatment. *Lancet* 1999;354: 1612-1613
13. Rizk B, Dill SR. Counselling HIV patients pursuing infertility investigation and treatment. *Hum Reprod* 1997;12: 415-6
14. Ohl J, Partisani M, Wittemer C et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum. Reprod.* 2003;18:1244-1249
15. Frankel RE, Selwyn PA, Mezger J et al. High prevalence of gynecologic disease among hospitalized women with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1997;25:706-712
16. Eberbach W. Ethische und rechtliche Fragestellungen der HIV-Erkrankung. In: Jäger H (Hrsg.) *Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte*, ecomed-Verlag, Landsberg, (1999) 369-374
17. Gemeinsamer Bundesausschuss Richtlinien über künstliche Befruchtung: Anspruch auf Leistungen gemäß § 27a SGB V bei HIV-betroffenen Paaren Bundesanzeiger Nr. 182 (S. 4003)vom 01.12.2010
18. Tandler-Schneider A, Sonnenberg-Schwan U, Gingelmaier A, Meurer A, Kremer H, Weigel M et al. Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2008; 5(4):186-192
19. Sonnenberg-Schwan U. Der Kinderwunsch HIV-positiver Frauen und Möglichkeiten zur Verwirklichung. In: Jäger H (Hrsg.) *Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte*, ecomed-Verlag, Landsberg, (1999) 304-12.
20. Sonnenberg-Schwan U, Hengelein H, Reuter U et al. Planned fatherhood in HIV-discordant couples. VIII. International Conference on AIDS, Amsterdam (1992), Abstract PuD9175.
21. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo, M et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-1319
22. Weigel M, Friese K, Beichert M, et al. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Möglichkeiten und Grenzen der assistierten Reproduktion. In: Jäger H (Hrsg.) *AIDS - Neue Perspektiven. Therapeutische Erwartungen. Die Realität* 1997. Ecomed, Landsberg/Lech, 396-398
23. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksa-

- mer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008;89,5:165-169
24. Vernazza L, Hollander L, Semprini A, Anderson D, Duerr A. Correspondence - HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006;20:236-237
25. Weigel M, Beichert M, Melchert F. Assistierte Reproduktion bei HIV-Infektion des Ehepartners - Von der Kontraindikation zur Indikation? *Reproduktionsmedizin* 1999;15: 410-418
26. Muciaccia B, Filippini A, Ziparo E et al. Testicular germ cells of HIV-seropositive asymptomatic men are infected by the virus. *J Reprod Immunol* 1998;41:81-93
27. Pudney J, Nguyen H, Xu C, Anderson DJ. Microscopic evidence against HIV-1 infection of germ cells or attachment to sperm. *J Reprod Immunol* 1998;41(1-2): 105-125.
28. Scofield VL, Rao B, Broder S, Kennedy C, Wallace M, Graham B et al. HIV interaction with sperm [letter]. *AIDS* 1994;8(12):1733-1736.
29. Quayle AJ, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. The case against an association between HIV-1 and sperm: molecular evidence. *J Reprod Immunol* 1998;41(1-2):127-136
30. Dulioust E, Tachet A, De Almeida M et al. Detection of HIV-1 in seminal plasma and seminal cells of HIV-1 seropositive men. *J Reprod Immunol* 1998;41:27-40
31. Anderson DJ. Mechanisms of HIV-1 transmission via semen. *J NIH Res* 1992;4:104-108
32. Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F. 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63:315-320
33. Marina S, Marina F, Alcolea R et al. Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998;70:35-9
34. Chrystie LL, Mullen JE, Braude PR et al. Assisted conception of HIV discordant couples: evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load. *J Reprod Immunol* 1998;41:301-6
35. Weigel M. Aktuelle Untersuchungen zur Virusbelastung des Ejakulats HIV-infizierter Männer. In: Hoffmann C, Jäger H (eds.) *AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter, verlag moderne industrie, Landsberg/Lech* 2002:325-327
36. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human Reproduction* 2007;22:772-77732
37. Schill WB. Fertilitätsstörungen des Mannes - Diagnostik und Therapie. In: Runnebaum B, Rabe T (Hrsg): *Gynäkologische Endo-krinologie und Fortpflanzungsmedizin Bd. 2*, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1994) S 287-337
38. Nicopoullos JD, Almeida PA, Ramsay JW et al. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Human Reproduction* 2004;19:2289-97
39. Bujan L, Sergerie M, Moinard N et al. Decreased Semen Volume and Spermatozoa Motility in HIV-1-Infected Patients Under Antiretroviral Treatment. *Journal of Andrology* 2007;28:444-452
40. DIR (2010) Deutsches IVF-Register
- J Reproduktionsmed Endokrinol 2011;8(4):253-80.
- ???
41. Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. (2007). Safety and Efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *AIDS* 21:1909-1914
42. Coombs RW, Speck CE, Hughes JP et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998;177:320-30
43. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1803-9
44. Coll O, Suy A, Figueras F et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006;20(1):121-123
45. Douglas NC, Wang JG et al. (2009) A systematic, multidisciplinary approach to address the reproductive needs of HIV-seropositive women. *Reprod Biomed Online* (19 (2): 257-263
46. Sauer MV, Wang JG et al. Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus: reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2009;19(6):2455-2460
47. Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril* 2011;95(5):1684-1690
48. Prisant N, Tubiana R, Lefebvre G et al. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome. *Fertil Steril* 2010;93(3):1020-1023

49. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2012). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update)

50. Nationaler Aids-Beirat beim Bundesministerium für Gesundheit (2012). Der nationale Aids-Beirat positioniert sich zur Prävention von HIV mit antiretroviralen Medikamenten. Bundesministerium für Gesundheit

51. DAIG e.V.. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. September 2011. [http://www.dagnet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien %20zur %20HIV-Therapie %20in %20der %20Schwangerschaft %20und %20bei %20HIV-exponierten %20Neugeborenen.pdf](http://www.dagnet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20HIV-Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV-exponierten%20Neugeborenen.pdf)

52. Kupka MS, Franz M, Friese K., Reproduktionsmedizin für HIV-Patienten, Gynäkologie + Geburtshilfe 2009;03:2-6

53. Kupka MS, Franz M., Hepatitis, HIV und Kinderwunsch - Teil 2: HIV, gyn - Praktische Gynäkologie 10 (2010)

54. Mitteilungen der Gesellschaften - BRZ: Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch, J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2011;8(6): 430-439

Anhang

4. Anhang

Leitlinie für HIV-Therapie

<http://www.eacs.eu/guide/index.htm>
<http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>

- Evidenzbasierte Leitlinie unter Berücksichtigung von:
- Abgeschlossenen klinischen Studien
- Zwischenergebnissen, Kongress-Abstracts
- Erkenntnissen zur Pathogenese
- "Expertenmeinung"

2 oder 3 NRTI:

Zidovudin/Lamivudin	Combivir®
Abacavir/Lamivudin	Kivexa®
Tenofovir/Emtricitabin	Truvada®
Zidovudin/Lamivudin/Abacavir	Trizivir®

2 NRTI + 1 NNRTI:

Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz*	Atripla®
Tenofovir/Emtricitabin/Rilpivirin	Eviplera®

*Efavirenz **nicht** geeignet bei Schwangerschaft

Antiretrovirale Therapie: Indikationen

- Symptomatische HIV-Infektion
- Asymptomatische HIV-Infektion
 - <350 CD4-Zellen/µl
 - Viruslast nicht Therapie-entscheidend
- Akute HIV-Infektion: nur bei schwerem Verlauf oder ZNS-Beteiligung
- Prophylaxe vertikaler Transmission
- Postexpositionsprophylaxe

Initialbehandlung

Kombination	Vorteile	Nachteile
NNRTI + 2 NRTI	Kompakte Therapie Hohe Effektivität PI-Einsatz verzögert	Schränkt späteren NNRTI-Einsatz ein Niedrige Resistenzbarriere
PI + 2 NRTI	Klinische Daten Langste Erfahrung mit VL-Suppression	Hohe Tablettenzahl Schränkt späteren PI-Einsatz ein Langzeit-Toxizität

ART/cART/HAART (Synonym) empfohlen (unabhängig von Schwangerschaft) wenn:			
Klinik	CD4 ⁺ -T-Lymphozyten/µl	Zusatzkriterien*	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte	–	(I=RCT) AI
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	<200	–	AI
		–	AII
	350-500	gegeben	BII
		nicht gegeben	CII
	>500	gegeben	CIII (III=Exp)
	nicht gegeben	DIII**	
Akute HIV-Infektion mit schwerer Symptomatik	Alle Werte	–	(II=CHS) BII
HIV akut asymptomatisch/ gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	–	CII

Tab. 4.1: DAIG-Leitlinie 2010. cART = combination antiretroviral therapy; HAART = hoch aktive antiretrovirale Therapie, RCT = nach randomisierten klinischen Studien; Exp = nach Expertenmeinung; CHS = nach Kohortenstudien. * z.B. >50 Jahre oder CV-Risiko; ** abzulehnen.

Antiretrovirale Therapie: Substanzklassen und Wirkmechanismen

Nukleoside: Kettenabbruch bei der reversen Transkription	NRTI
Nichtnukleoside: sterische Hemmung der RT am Bindungszentrum	NNRTI
Proteaseinhibitoren: Verhinderung der Virusreifung: Polyprotein-Strukturproteine	PI
Attachment/Fusionsinhibitoren: Verhinderung der Neuinfektion von Zielzellen	
Integraseinhibitoren: Verhinderung der DNA-Integration im Zellkern	INI

Integrasehemmstoff

Raltegravir (RAL) Isentress®

NRTI (Nukleoside)

Zidovudin (AZT)	Retrovir®
Didanosin (ddI)	Videx®
Stavudin d4T	Zerit®
Lamivudin (3TC)	Epivir®
Abacavir (ABC)	Ziagen®

Häufige Kombination: AZT+3TC

Nicht kombinieren: AZT+d4T

NNRTI ("Nicht-Nukleoside")

Nevirapin	Viramune®
Delavirdin*	Rescriptor®
Efavirenz [†]	Sustiva®
Etravirin	Intelence®
Rilpivirin	Edurant®

Häufige Kombinationen: 1 NNRTI + 2 NRTI

* In Europa nur als Import verfügbar

[†] In der Schwangerschaft kontraindiziert

PI (Proteaseinhibitoren)

("r" bedeutet Ritonavir, PI werden praktisch immer mit Ritonavir als Booster kombiniert)

Saquinavir/r	Invirase®
Indinavir/r	Crixivan®
Nelfinavir/r	Viracept®
Fosamprenavir/r	Telzir®
Lopinavir/r	Kaletra®
Atazanavir/r	Reyataz®
*Tipranvir/r	Aptivus®
*Darunavir/r	Prezista®

Häufige Kombinationen: 1 PI + 2 NRTI

2 PI + 2 NRTI

Noch ungewöhnlich: PI + andere Substanzen

*Auch bei Patienten mit PI-Kreuzresistenzen wirksam

Nukleotid

Tenofovir (TDF) Viread®

Entry-Inhibitor

Maraviroc (MVC) Celsentri®

Fusions-Inhibitor

Enfuvirtide (ENF) Fuzeon®

Therapiewechsel

- wegen Ineffektivität:
 - alle Substanzen austauschen
 - vorherige Resistenzbestimmung erforderlich
 - Überprüfung der Patientenadhärenz
- wegen Toxizität:
 - angeschuldigte Substanz auswechseln

Index

Index

A

Abacavir	51
Abruptio	16
Aciclovir	29
Amöbiasis	28
Amoxicillin	28
AmphotericinB	28
Antiinfektiva	30
Atazanvir	52
Atemnot	20
Azidothymidin	50

B

Bakterielle Erkrankungen	28
Beratung	80
Bildgebung	24
BKS	22
Bläschen	29
Blutbild	22

C

Candida-Ösophagitis	28
CD4-Lymphozyten	22
CD4-Zahl	23
CD8-Lymphozyten	22
Cholestaseparameter	22
CMV-Retinitis	29
Compliance	34
Cotrimoxazol	28
CRP	22
Cryptosporidiose	28
Cytomegalievirus	22

D

Darunavir	53
Diagnosemitteilung	17
Diagnostik	
Bildgebung	24
Elektrokardiogramm	25
Erstanamnese	20
HIV-Stadium	22
Inspektion	21
Internistische	19
Kolposkopie	37
Körperlicher Untersuchungsbefund	20
Röntgen-Thorax	25
Sonographie	38
Systemanamnese	20
Verlaufsuntersuchungen	25
Zwischenanamnese	20
Zytologie	37
Diarrhoe	20, 28

E

Efavirenz	51
Eisen	22
Ejakulat	92
Elektrokardiogramm	25

Emtricitabine	51
Enfuvirtide	53
Entbindung	38
Entryinhibitoren	53
Etravirin	52

F

Ferritin	22
Fieber	28
Fluconazol	28
Follow-up	39
Frühgeburtlichkeit	35

G

Ganciclovir	29
Geburtsmodus	53
Gewichtsverlauf	20

H

Haarleukoplakie	20
Harnstau	24
Hepatitis-Suchprogramm	22
Herpes genitalis	29
Herpes simplex	29
Herzstolpern	20
HIV-Diagnostik	66
HIV-exponiertes Kind	67
Antiretrovirale Medikamente	72
Betreuung	67
Diagnosestellung	66
HIV-Diagnostik	66
Impfempfehlungen	70
Infektionen	67
Kombinationstherapien	75
Langzeitbetreuung	69
Prophylaxe	70
Überwachung	68
HIV-infiziertes Kind	67
Betreuung	67
Impfempfehlungen	70
Prophylaxe	70
Zidovudin	69
HIV-Postexpositionsprophylaxe	39
HIV-RNA	22
HIV-Screening	16
HIV-Stadium	22
HIV-Test	
Aufklärung	32
Durchführung	16
Husten	20

I

Infektionen	27
Antiinfektiva	30
Appendizitis	31
Bakterielle Erkrankungen	28
Bronchitis	31
Gastroenteritis	31
Harnwegsinfekte	31

Haut- und Weichteilinfektionen	31	Routinelaborparameter	21
HIV-typische	27	S	
Infektionssyndrome	31	Salmonellensepsis	28
Ko-Infektionen	35	Saquinavir	52
Pilzkrankungen	28	Schilddrüsenfunktion	22
Pneumonie	31	Schwangerenbetreuung	18, 32
Protozoen-Erkrankungen	28	Schwangerschaftsabbruch	16, 18
Sekundärinfektionen	27	Schwangerschaftskonflikt	17
Virale Erkrankungen	29	Schwangerschaftsrisiken	88
Weitere	29	Schwangerschaftsvorsorge	33
Integraseinhibitoren	53	Sectio caesarea	39
Intrauterine Insemination	94	Sonographie	38
Itraconazol	28	Soor	20
K		Spermienseparation	92
Kinderwunsch		Splenomegalie	24
Beratung	82	Sterilisation	16
Motivationen	82	Stillen	54
Paardiagnostik	90, 94	Syphilis	22
Praktisches Vorgehen	89, 95	T	
Reproduktionsmedizin	94	Tenofovir	51
Schwangerschaftsrisiken	88	Therapie	34
Kolposkopie	37	Antiretrovirale	34
Kryptokokkose	28	Resistenzbestimmung	34
L		Tinea	28
Labor	21	Toxoplasmose	22, 28
Lambliasis	28	Transmission, vertikale	41
Lamivudin	51	Transmissionsprophylaxe	75
Lebertransaminasen	22	TSH	22
Leistungsfähigkeit	20	Tuberkulose	28
M		Tuberkulostatika	28
Maraviroc	53	U	
Metronidazol	28	Untersuchung	21
Monitoring	35	V	
Mundsoor	28	Varicella Zoster Virus	22
Mutterschaftsrichtlinien	16	Verlaufsuntersuchungen	25
Mykobakteriose, atypische	28	Virale Erkrankungen	29
N		Viruslastbestimmung	24
Nachtschweiß	20, 28	W	
Nevirapin	51	Wehen, vorzeitige	35
NNRTI	50, 51	Z	
NRTI	50	Zidovudin	50, 68
P		Zoster	29
Pädiater	39	Zytologie	37
pH-Bestimmung	37		
Pilzkrankungen	28		
Pneumocystis jiroveci-Pneumonie	28		
Pneumonie	28		
Procalcitonin	22		
Proteaseinhibitoren	52		
Protozoen-Erkrankungen	28		
R			
Raltegravir	53		
Reproduktionsmedizin	94		
Resistenzbestimmung	34		
Rilpiverin	52		
Röntgen-Thorax	25		
Röteln	22		