

## Schwangerschaft und HIV

# Effektive Kombinationstherapie senkt Übertragungsrisiko dramatisch

**Immer bessere antiretrovirale Kombinationstherapien haben das Risiko für eine vertikale HIV-Transmission von werdenden Müttern auf ihre Kinder auf rund 1 Prozent gesenkt. Allerdings fehlen zu vielen Behandlungen immer noch ausreichende Daten. An der virtuellen Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) gab Shahin Lockman aus Boston, USA, einen umfassenden Überblick.**

Rund 51 Prozent aller HIV-infizierten Personen sind Frauen, und jedes Jahr erwarten 1,3 Millionen von ihnen ein Baby. Um noch effektivere und sicherere Behandlungsoptionen zu entwickeln, seien noch viel mehr langfristige Studien erforderlich, erklärte Shahin Lockman vom Brigham and Women's Hospital, Boston, USA, am virtuellen CROI. Tatsächlich können neue therapeutische Erkenntnisse bei HIV-infizierten Schwangeren schnell globale Effekte nach sich ziehen. Beispiel Dolutegravir (DTG): Anfang 2018 starteten Behandlungsprogramme für schwangere Frauen unter Einbeziehung von DTG. Im Mai des gleichen Jahres häuften sich Berichte

von unerwarteten Defekten im embryonalen Neuralrohr unter einer Basisbehandlung mit DTG. Daraufhin wurde empfohlen, bei jungen Frauen komplett auf den Wirkstoff zu verzichten. Bereits im Juli 2018 warnte jedoch das «Kigali Communique» davor, dass ein solch pauschaler Ausschluss des Medikaments vielen Frauen den Zugang zu einer optimalen HIV-Behandlung verwehren würde. Da immer weniger DTG-bedingte Störungen des embryonalen Neuralrohrs beobachtet wurden, sprach die WHO im Juli 2019 schliesslich die Empfehlung aus, allen Erwachsenen, auch allen jungen Frauen im gebärfähigen Alter, eine First-Line-Behandlung mit DTG zukommen zu lassen. «Diese Erfahrung zeigt, dass neue Erkenntnisse zu HIV-Medikamenten bei Schwangeren Einfluss auf die antiretrovirale Therapie von Millionen von Menschen haben können.»

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die virale Suppression mit ART in einem frühen Schwangerschaftsstadium kann die vertikale Transmission bis zur Geburt nahezu eliminieren. Dabei ist eine Behandlung vor der Konzeption am erfolgreichsten. Raten von weniger als 1 Prozent sind – sogar inklusive Stillzeit – möglich.
- ▶ Eine noch intensivere Abdeckung mit ART und häufige mütterliche HIV-Testungen reduzieren die HIV-Inzidenzen.
- ▶ Die Schwangerschaften verlaufen schlechter bei Frauen mit HIV, auch unter ART, und die Verläufe unterscheiden sich signifikant unter verschiedenen ART-Regimes.
- ▶ Frühgeburten oder zu kleine und zu leichte Säuglinge sind die Hauptgründe für Morbidität und Mortalität unter den Kindern.
- ▶ Echte Teratogene treten nur sehr selten auf.
- ▶ Zu geringe ART-Plasmaspiegel gibt es bei Schwangeren eher selten.
- ▶ Verschiedene ART führen zu unterschiedlichen Gewichtszunahmen bei HIV-infizierten Schwangeren.
- ▶ Sowohl ein zu geringes als auch ein zu hohes Körpergewicht der Mutter kann den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflussen.

### Noch vor der Konzeption behandeln

Das Risiko einer schwangeren HIV-infizierten Frau, vor (5–10%), während (10–15%) oder nach der Geburt beim Stillen (5–20%) ihr Kind mit dem Virus zu infizieren, beträgt ohne Behandlung im Mittel 36,7 Prozent. «Eine effektive und rechtzeitige antiretrovirale Kombinationstherapie vermindert diese vertikale Transmission dramatisch bis auf rund 1 Prozent», berichtete Lockman. In der prospektiven, multizentrischen French-Perinatal-Cohort-(ANRS-EPF)-Studie mit 8075 HIV-1-infizierten Schwangeren konnte eine hoch aktive ART das Transmissionsrisiko auf 0,7 Prozent ( $n = 56$ ) senken (1). Dabei zeigten Frauen, die vor der Konzeption noch entsprechend erfolgreich behandelt worden waren und auf das Stillen der Babys verzichtet hatten, die niedrigsten Übertragungsraten. Von 2652 Neugeborenen, deren Mütter vor der Empfängnis eine Viruslast von unter 50 RNA-Kopien/ml aufwiesen, war keines mit HIV infiziert. Wurde jedoch erst im 1., 2. oder 3. Trimester mit der ART begonnen, stieg – auch bei geringer Viruslast von unter 50 Kopien/ml – die Transmissionswahrscheinlichkeit auf 0,4 respektive 0,9 und 2,2 Prozent ( $p < 0,001$ ). Das höchste Risiko von 4,4 Prozent hatten Frauen, die erst im 3. Trimester mit einer Therapie begonnen hatten und gleichzeitig eine hohe Viruslast ( $> 400$  Kopien/ml) aufwiesen. Aus dieser Untersuchung kristallisierten sich 3 Hauptfaktoren für die Vermeidung von

Tabelle:

**Bevorzugte antiretrovirale Substanzen während der Schwangerschaft (DHHS/EACS, WHO)**

	NRTI		INSTI		PI	NNRTI
<b>DHHS und EACS</b>	TDF/XTC oder ABC/3TC	+	DTG oder RAL BID	oder	DRV/r oder ATV/r	
<b>WHO</b>	TDF/3TC	+	DTG		oder	EFV 400

Bei Empfängnis unter ART mit erfolgreicher HIV-1-Suppression: prinzipiell die Therapie fortführen

(jedoch: Wechsel in Betracht ziehen bei Behandlung mit Cobicistat-boosted-Regime), Wechsel empfohlen bei Behandlung mit d4T, ddI, FPV, IDV, NFV, SQV, TPV, 2-Substanzen-ART, Tripel-NRTI)

NRTI: nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, INSTI: Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren, NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, DHHS: Department of Health and Human Services, EACS: European AIDS Clinical Society, WHO: World Health Organization

HIV-Übertragungen von Schwangeren auf ihre Kinder heraus:

1. Möglichst früh mit der ART beginnen (noch vor der Konzeption).
2. Die mütterliche HIV-RNA-Last ist ein unabhängiger Prädiktor für vertikale Transmission und sollte möglichst stark supprimiert werden.
3. Stillen vermeiden.

**Beste Resultate bei präkonzeptioneller Therapie**

Welchen Einfluss haben unterschiedliche Therapieregimes auf das Ergebnis? In einer Studie aus Botswana zeigten sich zwischen Emtricitabin (FTC)/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und DTG (n = 999) sowie FTC/TDF und Efavirenz (EFV; n = 883) hinsichtlich der HIV-Transmission von Müttern auf ihre Feten sehr geringe Unterschiede (2). Wurde vor der Schwangerschaft mit der Behandlung begonnen, beobachteten die Wissenschaftler bei 213 Behandelten keine (DTG) respektive bei 1497 Behandelten (EFV) nur 1 HIV-Übertragung. Bei Therapiebeginn während der Schwangerschaft betrug die Transmissionsraten 0,8 Prozent (DTG) respektive 0,9 Prozent (EFV). In einer Vergleichsstudie wurden 268 werdende Mütter im südlichen Afrika erst in einer späten Schwangerschaftsphase, nämlich im 3. Trimester, entweder mit DTG oder EFV behandelt (3). Eine niedrige Viruslast von < 50 Kopien/ml erreichten 74 respektive 50 Prozent.

**85 Prozent der HIV-infizierten Schwangeren behandelt**

In den vergangenen Jahren unternahm UNAIDS – das Programm der Vereinten Nationen zur Reduzierung von HIV/Aids – erhebliche Anstrengungen, vertikale Transmissionen zu verhindern. Das schlägt sich in Zahlen nieder: Global erhielten 85 Prozent der Schwangeren mit HIV-Infektion eine entsprechende ART. Zwischen 2015 und 2019 konnten damit 940 000 Kinder in den 21 am stärksten betroffenen Ländern vor einer HIV-Infektion bewahrt werden (4). Trotzdem werden weltweit jährlich immer noch rund 150 000 Kinder von der Mutter mit dem Virus infiziert, darunter 110 000 Kinder in Ländern wie Nigeria (20%), Mosambik (14%), Südafrika (9%), Tansania (8%), der Demokratischen Republik Kongo (7%), Kenia (6%), Sambia (5%), Uganda (5%) und Simbabwe (5%). Die 3 Hauptgründe für solche Übertragungen während der Schwangerschaft oder der Stillperiode sind eine fehlende ART, eine Infektion der Mutter sowie ein Therapieabbruch in dieser Zeit.

**Unterschiede zwischen den ART**

Was bedeutet eine HIV-Infektion der Mutter für den Säugling? In einer Metaanalyse mit 35 Studien und Daten von insgesamt 53 623 unbehandelten HIV-infizierten Frauen zeigte sich, dass eine mütterliche HIV-Infektion – speziell in der Subsahararegion – mit einem erhöhten Risiko für eine vorzeitige Geburt (Relatives Risiko [RR]: 1,50), einem geringeren Geburtsgewicht (RR: 1,62) und vermehrten Totgeburten (RR: 1,67) assoziiert ist (5). Eine effektive ART während der Schwangerschaft ist deshalb essenziell für die Gesundheit von Mutter und Kind. In einer Reihe von Studien wurden nun unterschiedliche Therapieformen miteinander verglichen. So habe sich in einer Arbeit aus dem Jahr 2016 eine Kombination aus Zidovudin (ZDV) und Single-dose-Nevirapin (sdNVP) der Kombination aus Lamivudin (3TC), ZDV und Lopinavir-Ritonavir (LPV-RTV) hinsichtlich des Gesamtergebnisses der Schwangerschaft, eines zu niedrigen Geburtsgewichts und vorzeitiger Niederkunft als signifikant überlegen erwiesen, erklärte die amerikanische Expertin (p < 0,001) (6). In einer weiteren Studie mit HIV-infizierten Frauen aus Botswana (Datenaufnahme zwischen 2014 und 2016) waren unter der Dreierkombination TDF/FTC + EFV mit 36,4 Prozent die wenigsten ungünstigen Geburtsergebnisse im Vergleich zu den anderen Kombinationen zu verzeichnen (TDF/FTC/NVP: 41,7%; TDF/FTC/LPV-RTV: 48,5%; ZDV/3TC/NVP: 47,4%; ZDV/3TC/LPV-RTV: 44,9%) (7). Eine mit 4,1 Prozent besonders hohe Rate an schweren Ereignissen (darunter Totgeburten bei 2,3%) wurde unter der Kombination ZDV/3TC/NVP beobachtet, die niedrigste unter TDF/FTC + EFV mit 2,4 Prozent. Beim Vergleich modernerer Therapieregimes habe hingegen in der VESTED-TRIAL-Studie hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse die Kombination FTC/TAC + DTG mit 24,1 Prozent, inklusive neonataler Mortalität (1%) und Frühgeburten (5,8%), im Vergleich zu TDF/FTC + DTG (32,9%) und TDF/FTC + EFV (32,7%) am besten abgeschnitten, berichtete Lockman. Auch kongenitale Anomalitäten könnten durch die antivirale Medikation verursacht werden, allerdings, so die Expertin, würden echte Teratogene nur sehr selten auftreten. Zudem sei die Datenlage hier noch recht dürftig.

**Nicht zu wenig und nicht zu viel Gewicht**

Eine ganze Reihe von physiologischen Vorgängen kann die Wirkspiegel von HIV-Medikamenten während der Schwangerschaft verändern, darunter die Aktivität bestimmter metabolischer Enzyme, eine erhöhte renale Filtrationsrate, höhe-

res Blutvolumen, abnehmendes Serumalbumin oder höhere intestinale pH-Werte. Tatsächlich können die Wirkspiegel gerade während der späteren Schwangerschaft abfallen. Trotz dieser Verminderung seien die Spiegel für eine effektive HIV-Therapie in den meisten Fällen jedoch noch ausreichend, so die Expertin. Bei einigen wenigen Medikamenten (z. B. Elvitegravir/Cobicistat, Cobicistat) seien die Level jedoch gelegentlich inadäquat. Prinzipiell sollte deshalb die Pharmakokinetik während der Schwangerschaft überprüft werden.

Zu einem weiteren Problem können Ausschläge beim mütterlichen Körpergewicht werden. So führt Untergewicht zu geringerem Geburtsgewicht, geringerer Grösse und Frühgeburten, während ein zu hohes mütterliches Gewicht Makrosomie, Kaiserschnitt, Hypertonie und Diabetes für den Säugling bedeuten kann. ART besitzen hinsichtlich ihrer gewichtsfördernden Eigenschaften durchaus Unterschiede. In einer Vergleichsstudie zeigten HIV-infizierte, nicht schwangere Frauen nach 144 Wochen Behandlung unter TDF/FTC+EFV mit 5,5 kg den geringsten Gewichtszuwachs, danach folgen TDF/FTC+DTG mit 7,4 kg und TAF/FTC+DTG mit einer exzessiven Gewichtszunahme von 12,3 kg (8). Bei HIV-infizierten Schwangeren ist jedoch eher die zu geringe Gewichtszunahme das Problem. So erreichten die ins-

gesamt 643 schwangeren Frauen aus der IMPACT-Studie sowohl im 1. als auch im 2. Trimester weder unter TDF/FTC+EFV (0,29 kg) noch unter TDF/FTC+DTG (0,32 kg) die von der International Organisation for Migration empfohlene wöchentliche Gewichtszunahme von 0,42 kg (9). Am besten schnitten Teilnehmerinnen unter einem TAF/FTC+DTG-Regime ab. Sie unterschritten mit 0,38 kg nur knapp die Empfehlungen. TAF/FTC+DTG wies auch die niedrigste Rate an Adverse Pregnancy Outcomes (24,1%) gegenüber TDF/FTC+DTG (32,9%) oder TDF/FTC+EFV (32,7%) auf.

### Noch zu wenig Daten

Durch den adäquaten Einsatz von ART und die damit verbundene geringe vertikale Transmission leben heute rund 15 Millionen Kinder, die in ihrer Embryonalentwicklung HIV-exponiert waren. Obwohl sie nicht infiziert sind, sind bei solchen Kindern in ärmeren Ländern eine höhere Morbidität und Mortalität festzustellen. Der Grund hierfür ist vor allem das geringere Wachstum der Feten, möglicherweise durch die In-Utero-Exposition mit ART (10, 11). Hingegen scheint die neuronale Entwicklung der Kinder durch die Medikation mehrheitlich nicht beeinflusst zu werden. Eine diesbezügliche Ausnahme könnten möglicherweise Atazanavir (ATV) und EFV darstellen, die für eine leicht verzögerte Sprachentwicklung respektive andere neurologische Anomalitäten verantwortlich sein könnten (12, 13). Die Empfehlungen zur ART für schwangere Frauen sind in der *Tabelle* aufgeführt. Von den derzeit in klinischen Prüfungen befindlichen neuen HIV-Medikamenten wird nur ein Teil auch auf den Einsatz bei werdenden Müttern geprüft (in Phase III: Cabotegravir LA, Islatravir [ISL/DOR], Dapivirine-Ring; in Phase IV: Tenofovir Alafenamid, Bictegravir, Doravirin, Ibalizumab, Fostemsavir und Cabotegravir/Rilpivirin LA).

Obwohl lang wirksame Wirkstoffe auch für die Behandlung von HIV-infizierten schwangeren Frauen sowie für die Prävention einer Übertragung auf deren Kinder sehr wichtige Medikamente wären, existierten dazu bis heute fast keine Daten, berichtete Lockman. Auch bei den bislang eingesetzten Substanzen liegen in über 90 Prozent der von der FDA geprüften Medikamente keine Daten hinsichtlich Sicherheit und Effektivität bei Schwangerschaft vor, weil die entsprechenden Frauen von vornherein aus Studien ausgeschlossen sind. Trotzdem: Was die Entwicklung neuer Substanzen angehe, «befinden wir uns heute in sehr spannenden Zeiten», sagte die Expertin. ▲

Klaus Duffner

Quelle: «HIV treatment in pregnancy: beyond prevention of vertical transmission». Vortrag von Shahin Lockman im Rahmen des CROI, April 2021.

### Abkürzungen

3TC: Lamivudin  
 ABC: Abacavir  
 ART: antiretrovirale Therapie  
 ATV: Atazanavir  
 ddl: Didanosin  
 d4T: Stavudin  
 DRV/r: Darunavir/Ritonavir  
 DTG: Dolutegravir  
 FPV: Fosamprenavir  
 EFV: Efavirenz  
 FTC: Emtricitabin  
 IDV: Indinavir  
 LPV-RTV: Lopinavir-Ritonavir  
 NFV: Nelfinavir  
 NVP: Nevirapin  
 RAL: Raltegravir  
 sdNVP: Single-dose-Nevirapin  
 SQV: Saquinavir  
 TAF: Tenofovir Alafenamid  
 TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarat  
 XTC: 3TC oder FTC  
 ZDV: Zidovudin

## Referenzen:

1. Mandelbrot L et al.: No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1715-1725.
2. Davey S et al.: Mother-to-Child HIV Transmission With In Utero Dolutegravir vs. Efavirenz in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;84(3):235-241.
3. Kintu K et al.: Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2020;7(5):e332-e339.
4. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report_en.pdf)
5. Wedi CO et al.: Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2016;3(1):e33-e48.
6. Fowler MG et al.: Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1726-1737.
7. Zash R et al.: Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172222.
8. Venter F et al.: Dolutegravir, emtricitabine plus two prodrugs of tenofovir for the treatment of HIV-1 infection: ADVANCE trial. *AIDS 2020: 23rd International AIDS Conference Virtual, July 6-10, Abstract OAXL BO104.*
9. Chinula L et al.: Safety and efficacy of dtg vs efv and tdf vs taf in pregnancy: impaact 2010 trial. 2020; CROI Abstract: 130LB.
10. Powis KM et al.: In-utero triple antiretroviral exposure associated with decreased growth among HIV-exposed uninfected infants in Botswana. *AIDS.* 2016;30(2):211-220.
11. le Roux SM et al.: Growth trajectories of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children under conditions of universal maternal antiretroviral therapy: a prospective study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(4):234-244.
12. Sirois PA et al.: Safety of perinatal exposure to antiretroviral medications: developmental outcomes in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):648-655.
13. Cassidy AR et al.: In Utero Efavirenz Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in HIV-exposed Uninfected Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(8):828-834.