

Ist die HIV-Übertragung an Neugeborene passé?

2004 erstmals durchwegs gelungene Prävention in der Schweiz

Seit 1985 wurden in der Schweiz zirka 250 Kinder mit HIV infiziert, die meisten durch ihre Mütter bei der Geburt. Dank eines immer besser greifenden HIV-Prophylaxe-Programms während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett wurde im letzten Jahr erstmals kein Neugeborenes von seiner Mutter peripartal angesteckt. Dies wurde aus dem Universitätskinderspital beider Basel (UKBB) bekannt, welches in der Schweizer Mutter-und-Kind-HIV-Kohortenstudie (MoCHiV-Studie) stark engagiert ist.

BÄRBEL HIRRLÉ, CHRISTOPH RUDIN

Heute leben in der Schweiz geschätzte 10 000 bis 15 000 HIV-infizierte Menschen, seit Mitte der Achtzigerjahre erkrankten 8000 Menschen an Aids, 5500 verstarben. Aktuell leben 150 HIV-infizierte Kinder in unserem Land. Obwohl die Zahl der Schwangerschaften bei infizierten Frauen stieg, nahm die Rate der mütterlichen HIV-Übertragungen auf die Kinder stetig markant ab. Noch bis 1994 wurde jedes vierte Kind einer HIV-infizierten Mutter mit dem HI-Virus angesteckt; im letzten Jahr bis zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Artikels (Mitte Juli 2005) ist es dank greifender Prophylaxemethoden gelungen, dass sich kein Neugeborenes peripartal infizierte (1).

Transmissionsprophylaxe in der Schwangerschaft: Entwicklungen

In der antiretroviralen Therapie HIV-infizierter Schwangerer geht es primär darum, eine vertikale Übertragung auf das Kind zu verhindern. Dabei darf die Therapie weder den Fetus noch die Mutter gefährden. Im Dezember 2004 wurden die Kernaussagen der neuen Empfehlungen im Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) publiziert (2), welche von der Fachkommission Klinik und Therapie des BAG erarbeitet und im Rahmen einer Vernehmlassung von der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (*gynécologie suisse*, SGGG), der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP), der Neonatologie-Gruppe Schweiz und der Pädiatrischen Infektiologie-Gruppe Schweiz (PIGS) genehmigt worden waren. In einem aktuellen Positionspapier (3) wird die Entwicklung der Transmissionsprophylaxe seit Mitte der Neunzigerjahre beschrieben. Die Hauptaussagen:

■ Die 1994 vorzeitig beendete und publizierte Studie der Pediatric AIDS Clinical Trials Group

(PACTG-076) hatte gezeigt, dass mit einem dreiteiligen Therapieprotokoll einer Zidovudin (AZT, Retrovir®)-Monotherapie während der Schwangerschaft, unter der Geburt und beim Neugeborenen während der ersten sechs Lebenswochen die Transmissionsrate um zwei Drittel gesenkt werden kann. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie ist seither in zahlreichen Untersuchungen bestätigt worden. Zudem konnte ein zusätzlicher Schutzeffekt durch die primäre Kaiserschnittbindung vor Blasensprung und Einsetzen von Wehen in einer grossen internationalen Metaanalyse eindrücklich bestätigt werden (4). Die Monotherapie vermag allerdings die mütterliche Viruslast kaum zu senken und führt häufig zur Entwicklung von Resistenzmutationen; deswegen gilt die Monotherapie während der Schwangerschaft seit längerer Zeit als obsolet.

■ 1999 konnte im Rahmen einer weiteren Studie (HIVNET 012) gezeigt werden, dass mit je einer einzelnen Dosis des Reverse-Transkriptase-Hemmers Nevirapin (Viramune®), der Mutter bei Beginn der Geburt und dem Neugeborenen in den ersten 72 Lebensstunden peroral verabreicht, die Hälfte der vertikalen Virusübertragungen verhindert werden kann. Allerdings führt dies bei bis zu 30 Prozent der Mütter ebenfalls zur Resistenzentwicklung, wie sich inzwischen gezeigt hat. Ferner ist bekannt geworden, dass derartige Resistenzmutationen eine spätere antiretrovirale Therapie der Mutter negativ beeinflussen können. Ein Teil dieser Mutationen kann zwar durch die Gabe von zwei zusätzlichen Medikamenten (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer) während zweier Wochen vermieden werden, allerdings ist auch hier grösste Zurückhaltung angezeigt.

- Schliesslich zeigte ein Protokoll, dass die postpartale Zidovudin-Therapie des Kindes auch bei verkürzter Dauer (3 Tage) wirksam ist.
- Nach aktueller Empfehlung wird an dem dreiteiligen antiviralen Therapieprotokoll (HIV-Prophylaxe während Schwangerschaft, Geburt, beim Neugeborenen) festgehalten – wobei bei vollständig unterdrückter Viruslast der Mutter bei Geburt und elektiver Sectioentbindung auf die zusätzliche Gabe von intravenösem Zidovudin verzichtet werden kann. Der Mutter soll während der Schwangerschaft eine Kombination von drei Medikamenten verabreicht werden (zwei Nukleosidanaloga, z.B. Zidovudin [Retrovir®] und Lamivudin [3TC®] plus ein Proteasehemmer, z.B. Nelfinavir [Viracept®]), mit der es gelingen soll, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken, ohne mit Resistenz-

entwicklungen unter der Zidovudin-Monotherapie rechnen zu müssen. Mit dieser antiviralen Prophylaxe, der primären Sectioentbindung und dem Verzicht auf Stillen liegen die Transmissionsraten heute unter 2 Prozent. Die – jeweils differenzierten – Therapiemodalitäten richten sich ferner danach, zu welchem Zeitpunkt die HIV-Infektion festgestellt (vor oder während der Schwangerschaft oder kurz vor der Geburt) und ob bereits antiviral therapiert wurde (3).

Alle HIV-infizierten Mütter und deren Kinder in der Schweiz sollen zur Behandlungskontrolle und zur Evaluierung von Risikofaktoren in die Schweizerische HIV-(SHCS) respektive die Mutter-und-Kind-HIV-Kohortenstudie (MoCHiV) eingeschlossen werden. Die Transmissionsprophylaxe sollte in Zusammenarbeit mit einem in HIV-Fragen erfahrenen Zentrum für Infektiologie – und in enger

Zusammenarbeit mit Internist, Geburtshelfer und Pädiater – erfolgen. ■

hir

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Christoph Rudin
 Universitätskinderhospital UKBB
 Leitender Arzt Allgemeine Pädiatrie
 Römergasse 8
 4058 Basel
 E-Mail: christoph.rudin@unibas.ch

Quellen:

1. Pressemitteilung des UKBB vom 10.6.2005.
2. BAG Bulletin 53, 27. Dezember 2004.
3. Rudin, Ch., Flepp, M., Vernazza, P.: Empfehlungen zur Behandlung und Betreuung HIV-infizierter Frauen während Schwangerschaft und Geburt sowie ihrer Kinder nach der Geburt. In: www.suchtund aids.bag.admin.ch/imperia/md/content/aids/87.pdf, Publikation: Dezember 2004.
4. Lancet 1999; 353: 1035–1039.

HIV-Infektion und Schwangerschaft: verschiedene Szenarien – differenziertes Vorgehen

Die antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft zielt auf die vollständige Suppression der Virusreplikation, spätestens zum Zeitpunkt der Geburt. Eine optimal wirksame Therapie sollte – falls keine anderen Gründe für eine Therapieanpassung vorliegen – beibehalten werden.

Szenarium A:

Eine unbehandelte Frau möchte schwanger werden

- Bei Bedenken gegen eine Schwangerschaft aufgrund klinischer Befunde und prognostischer Marker: Beginn einer antiretroviralen Therapie und Hinauszögerung der Schwangerschaft bis zur Stabilisierung des Gesundheitszustandes.
- Bei gutem Immunstatus und unbedenklicher Klinik: Eintritt der Schwangerschaft kann abgewartet werden, dann Vorgehen gemäss Szenarium B.
- Bei HIV-diskordanten Paaren Partnerinfektion unbedingt vermeiden (Methoden der assistierten Reproduktionsmedizin mit ausgeschlossenen Ansteckungsrisiko).
- Präkonzeptionell: Screening für STI, Infektionen, ggf. Drogenscreening, Zervixzytologie, Folsäureprophylaxe.

Szenarium B:

Eine Frau ist bereits schwanger, aber ohne antiretrovirale Therapie

- Einsatz der Kombinationstherapie mit drei antiretroviralen Substanzen mit Zidovudin als Komponente (siehe Text).
- Optimaler Zeitpunkt für Therapiebeginn je nach Viruslast und CD-4-Zellzahl im Blut.
- Mögliche Probleme (Unverträglichkeit, Frühgeburt) sind einzukalkulieren.

Szenarium C:

Eine Frau unter antiretroviraler Therapie wird schwanger

- Therapie ohne Unterbruch – auch im ersten Trimenon – grundsätzlich weiterführen.
- Modifikation der Kombination kann notwendig oder wünschbar sein, vor allem bei neuen Medikamenten.

Szenarium D:

Die Diagnose der HIV-Infektion wird erst kurz vor oder unter der Geburt gestellt

- Kommt eine Schwangere ohne vorherige Vorsorgeuntersuchungen zur Geburt, sollte umgehend ein HIV-Test empfohlen werden.
- Unverzögerlicher Beginn einer Kombinationsbehandlung nach Szenarium B.
- Entbindung ab 38. Woche mittels elektiver Sectio planen, bei laufender Geburt rasch entbinden, ggf. sekundäre Sectio.
- Unter der Geburt wenn möglich Zidovudin, eventuell Einmaldosis Nevirparin.

«Das Wichtigste ist, mütterliche HIV-Infektion vor oder früh in der Schwangerschaft zu erfassen»



Prof. Dr. med. Christoph Rudin,
Universitätskinderhospital UKBB,
Leitender Arzt Allgemeine Pädiatrie
sowie Leiter der MoCHiV-Studie

Gynäkologie: Herr Prof. Rudin, wie viele HIV-infizierte Schwangere werden derzeit (d.h. 2004 bzw. 2005) pro Jahr in der Schweiz erfasst beziehungsweise adäquat behandelt?

Prof. Dr. Christoph Rudin: In der Schweiz werden im Rahmen der Schweizer Mutter-und-Kind-HIV-Kohortenstudie (MoCHiV) jährlich zwischen 60 und 80 Schwangerschaften von HIV-infizierten Frauen erfasst. Die Behandlungsrichtlinien werden im Allgemeinen sehr gut befolgt: Der Anteil der Frauen, die, mit einer Dreierkombination behandelt, durch einen elektiven Kaiserschnitt (vor Einsetzen der Wehen und vor Blasensprung) entbunden werden und die auf das Stillen verzichten, dürfte in der Schweiz heute über 95 Prozent liegen.

Wodurch konnte dieser grosse Erfolg – keine einzige perinatale HIV-Übertragung auf das Neugeborene – in der Hauptsache erreicht werden?

Rudin: Im HIV-Bereich existiert seit den Achtzigerjahren eine exzellente landesweite Zusammenarbeit, sowohl bei den Internisten als auch bei den Pädiatern und Geburtshelfern. In den frühen Neunzigerjahren sind Prophylaxe und Therapie schweizweit koordiniert worden. Im Rahmen der Pädiatrischen Aids-Gruppe Schweiz (PAGS) und der Fachkommis-

sion Klinik und Therapie (FKT) wurden in regelmässigen Abständen aktualisierte Empfehlungen publiziert. Ausserdem werden seit 1986 gesamtschweizerisch Daten von HIV-exponierten Kindern und seit 1989 auch von HIV-infizierten Schwangeren anonym gesammelt und regelmässig ausgewertet. Durch diese schweizweite, enge Zusammenarbeit konnte und kann jede neue Erkenntnis und Beobachtung ohne Verzug den schwangeren Frauen zugute kommen.

Könnten Sie Details zur MoCHiV-Studie nennen? Wie ist sie konzipiert, welche praktisch relevanten Erkenntnisse sind momentan besonders herauszuheben?

Rudin: Die Schweizerische Mutter-und-Kind-HIV-Kohortenstudie (MoCHiV) existiert seit 1999. Damals wurden die Daten der Neonatalen HIV-Studie (gegründet 1986; Prof. C. Kind, St. Gallen) und der Schweizer Studie HIV und Schwangerschaft (gegründet 1989; Prof. Ch. Rudin, Basel) in eine einzige Datenbank überführt und am Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB) koordiniert. Vor drei Jahren wurde MoCHiV nun in die Schweizer HIV-Kohortenstudie (SHCS) überführt, und sämtliche Daten werden am Koordinationszentrum in Lausanne gesammelt.

MoCHiV konnte in den vergangenen Jahren zwei wesentliche Forschungsbeiträge leisten: In der Schweiz wurde die Wirksamkeit der elektiven Sectioentbindung bezüglich Virusübertragung auf das Kind von C. Kind (St. Gallen) erstmals beschrieben. Ausserdem konnte im Rahmen von MoCHiV gezeigt werden, dass eine kombinierte antiretrovirale Therapie der Mutter während der Schwangerschaft zu einer Erhöhung der Frühgeburtlichkeit bei den Kindern führt.

Wo sehen Sie aktuell noch Schwierigkeiten in der Schweiz, um die Transmissionsrate langfristig auf Null zu halten?

Rudin: Das Wichtigste ist sicherlich, dass die mütterliche HIV-Infektion vor oder früh in der Schwangerschaft erfasst wird.

Dementsprechend hat ja die FKT vor zwei Jahren den HIV-Test bei Kinderwunsch respektive früher Schwangerschaft zur «good clinical practice» erhoben. Im Jahr zuvor (2002) waren in der Schweiz mehrere Kinder HIV-infiziert zur Welt gekommen, weil bei den Müttern kein HIV-Test durchgeführt worden war. Ausserdem ist es unverzichtbar, dass HIV-infizierte Schwangere interdisziplinär durch ein im Umgang mit HIV erfahrenes Team von ÄrztInnen aus Innerer Medizin, Geburtshilfe und Pädiatrie betreut werden.

Stichwort empfohlener HIV-Test in der Schwangerschaft: Es heisst, dass ein Grossteil der Frauen erst in der Schwangerschaft, im Rahmen der Vorsorge, von ihrer HIV-Infektion erfährt. Es gibt auch Gegner, die einen generellen HIV-Test in der Schwangerschaft ablehnen. Wie stehen Sie zu dieser Situation?

Rudin: Ein generelles Screening der Bevölkerung ist aus verschiedenen Gründen abzulehnen. Erstens wäre in einem Land mit sehr geringer Seroprävalenz mit verhältnismässig vielen falschpositiven Resultaten zu rechnen. Ausserdem ist ein Test eine Momentaufnahme – Menschen mit negativem Test können sich jederzeit neu anstecken, wenn sie Risiken (z.B. ungeschützte sexuelle Kontakte) eingehen. Ein zurückliegendes negatives Testresultat könnte auch dazu führen, dass sich ein Sexualpartner in falscher Sicherheit wiegt.

In der Schwangerschaft ist das etwas anderes. Wenn die mütterliche HIV-Infektion frühzeitig erkannt wird, kann das Kind fast sicher vor einer Ansteckung geschützt werden. In der Europäischen Empfehlung steht übrigens auch, dass neben der schwangeren Frau jeweils auch ihrem Sexualpartner ein Test empfohlen werden sollte.

Gibt es Risikogruppen, denen der HIV-Test vorrangig – evtl. nach Beratungsgespräch – angeboten werden soll? Wird der HIV-Test bei Schwangeren grundsätzlich von den Krankenkassen bezahlt?

Rudin: Natürlich gibt es Risikogruppen – beispielsweise Frauen aus Ländern mit hoher Seroprävalenz (z.B. Afrika südlich der Sahara). Allerdings ist immer schon ein einzelner ungeschützter sexueller Kontakt in der Vergangenheit als Risiko anzusehen. Dementsprechend sollten alle Frauen mit Kinderwunsch oder früher Schwangerschaft getestet werden. Der Test wird von der Krankenkasse bezahlt, so wie die übrigen Routineuntersuchungen in der Schwangerschaft auch.

Was wünschen Sie sich als Kinderarzt von den gynäkologisch grundversorgenden Ärzten in der Geburtshilfe im Hinblick auf die HIV-Transmissionsprophylaxe zum einen und auf die allgemeine Prävention zum anderen?

Rudin: Meine Wünsche an die praktizierenden GynäkologInnen leiten sich aus dem oben Gesagten ab. Ich wünsche mir ausserdem, dass die ÄrztInnen ganz allgemein ihre Angst oder Hemmschwelle ablegen und über das HIV-Risiko und den Test mit ihren Patientinnen offen und ausführlich reden.

Für die Schwangerschaft, während der die Frau in ärztlicher Betreuung stehen soll, existieren Empfehlungen bezüglich Vorsorgeuntersuchungen und prophylaktischen Massnahmen. Zu den allgemeinen Empfehlungen gehören natürlich der Verzicht auf Alkohol und Nikotin, eine gesunde Ernährung, genügend Schlaf, die Folsäureprophylaxe, intrauterine Ultraschalluntersuchungen und Abstriche auf Streptokokken B.

Herzlichen Dank für das Gespräch! ■

Drei von vier akuten HIV-Infektionen im Praxisalltag unerkannt

Aktuelle Ergebnisse einer Zürcher Studie

Bei unspezifischen Allgemeinsymptomen einer Infektion wird zu wenig an eine akute HIV-Infektion gedacht. Gerade publizierte Zwischenergebnisse einer prospektiven Studie des Zürcher Universitätsspitals an Frauen und Männern mit dokumentierter akuter HIV-Infektion ergab, dass bei weniger als einem Drittel beim ersten Arztbesuch die richtige Verdachtsdiagnose gestellt wird.

Die Untersuchung erfolgte in den Jahren 2002 bis 2004 an 62 inzwischen adäquat antiretroviral behandelten HIV-Patienten im Grossraum Zürich, dem grössten Einzugsgebiet HIV-infizierter Menschen in der Schweiz. Die Patienten hatten sich primär an ihren Hausarzt (37,5%) oder an grössere Ambulatorien und Notfallstationen (37,5%) gewandt. Klinisch prädominierten

- Fieber (77%),
- Pharyngitis (56%),
- Malaise/Müdigkeit (52%),
- Gastrointestinale Symptome (45%)
- Exanthem (39%).

Bei der ersten Arztkonsultation wurde nur zu 27 Prozent primär ein akutes retrovirales Syndrom diagnostiziert, in weiteren 27 Prozent hiess die Diagnose zunächst virale («grippaler Infekt») oder bakterielle Infektion, in 5 Prozent wurde eine Gastroenteritis, in 10 Prozent eine Geschlechtskrankheit vermutet (bei 16%

später eine weitere STI diagnostiziert!), und in 26 Prozent wurden andere Verdachtsdiagnosen gestellt.

Das akute retrovirale Syndrom ist unspezifisch

Die Autoren weisen darauf hin, dass die Diagnose einer akuten HIV-Infektion gerade wegen der sehr unspezifischen Symptomatik oftmals verspätet gestellt wird. Explizit wird daran erinnert, dass die Patienten in diesem Stadium sehr hohe Virenmengen im Blut und in den Genitalsekreten besitzen und damit zu diesem Zeitpunkt besonders kontagiös sind. Nahezu ein Drittel aller HIV-Neuinfektionen in Europa und in den USA werden von Personen übertragen, die sich erst kürzlich selbst infiziert haben. In der Studie waren 61,5 Prozent über homosexuelle und 34 Prozent über heterosexuelle Kontakte angesteckt worden, 71 Prozent der Betroffenen stammten

aus Europa, Nordamerika oder Australien, ferner waren alle Alters- und Bevölkerungsschichten vertreten.

Die Autoren geben folgende Botschaften an die Praxisärzte:

- Bei unspezifischen Infektionssymptomen immer auch an HIV denken
- Sexualanamnese bei viralen Symptomen erheben
- HIV-Tests niederschwellig durchführen
- HIV-Tests immer bei neu aufgetretener STI und bei Schwangerschaft durchführen. ■

hir

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. H. Günthard
Abteilung für Infektionskrankheiten
und Spitalhygiene
UniversitätsSpital Zürich
E-Mail: huldrych.gunthard@usz.ch

Quelle:

Aceto, L. et al.: Die akute HIV-1-Infektion in Zürich: 2002–2004. *Praxis* 2005; 94: 1199–1205.