



**DAIG**  
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.



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

AWMF-Register-Nr.: 055 - 002  
S2k-Leitlinie

Federführung: deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung  
von HIV- und AIDS-Patienten (DAGNÄ)

Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)

Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD)

Robert-Koch-Institut



---

## **Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand Mai 2014)**

### **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung
2. Der HIV-Test in der Schwangerschaft
3. Schwangerschaftsvorsorge
4. Therapieindikation und -regime in der Schwangerschaft
  - 4.1. Therapieindikation
  - 4.2. Resistenztestung
  - 4.3. Initiales Therapieregime
  - 4.4. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis-Koinfektion
    - 4.4.1. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis B-Koinfektion
    - 4.4.2. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis C-Koinfektion
  - 4.5. Beginn der antiretroviralen Therapie bzw. Transmissionsprophylaxe
    - 4.5.1. Keine mütterliche Behandlungsindikation
    - 4.5.2. Mütterliche Behandlungsindikation
  - 4.6. Intrapartale Medikation
5. Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe des Neugeborenen bei niedrigem Risiko
6. Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxe
  - 6.1. Risikosituationen
    - 6.1.1. Präpartal
      - 6.1.1.1. Risiko: Frühgeburtlichkeit
      - 6.1.1.2. Risiko: erhöhte Viruslast kurz vor der Geburt
      - 6.1.1.3. Risiko: keine antiretrovirale Prophylaxe vor der Geburt
    - 6.1.2. Peripartale bzw. -natale Risikofaktoren
  - 6.2. Erweiterte postnatale Prophylaxe
  - 6.3. Bei bis zur Entbindung unklarer HIV-Infektionslage
7. Entbindungsmodus
8. Versorgung des Neugeborenen im Kreißsaal
9. Stillen
10. Nachsorge der Kinder
11. Dokumentationsmöglichkeiten HIV-exponierter Schwangerschaften und Hotline



## 1. Einleitung

Die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen spiegelt den derzeitigen Wissensstand und die Erfahrungen in den deutschen Zentren für die Betreuung von Schwangeren, die mit HIV-1<sup>\*</sup> infiziert sind, und deren Neugeborenen wider. Die Anwenderzielgruppe dieser Leitlinie erstreckt sich auf alle Berufsgruppen, die HIV-positive Schwangere betreuen bzw. behandeln. Dazu gehören u.a. HIV-Behandler (Internisten, Allgemeinmediziner, Dermatologen etc.), Gynäkologen, Pädiater, Hebammen, psychosoziale Berufe. Auch wenn im Rahmen dieser Leitlinie nicht alle Konstellationen, Szenarien und Eventualitäten einer HIV-exponierten Schwangerschaft berücksichtigt werden können, stellen sie konkrete Entscheidungshilfen zu den wichtigsten und häufigsten Frage- und Problemstellungen in diesem Bereich dar. Da, wie generell in der Medizin, Behandlungsempfehlungen nicht jahrelange Erfahrungen mit Patienten und deren spezieller Fragestellung und Problematik ersetzen können, sollte die Behandlung von HIV-positiven Schwangeren in oder in enger Kooperation mit darauf spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

In Europa wurden vor Einführung der medikamentösen Transmissionsprophylaxe in einer nicht stillenden Population ca. 15 – 25 % der Kinder HIV-positiver Mütter mit HIV infiziert [1]. Durch die heutige antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) konnte bei Schwangeren mit bekannter HIV-Infektion die Mutter-Kind-Transmissionsrate auf <1% reduziert werden [2,3].

Ziel der interdisziplinären Zusammenarbeit von HIV-Behandlern, Geburtshelfern und Pädiatern bei der Betreuung von HIV-positiven Schwangeren und HIV-exponierten Neugeborenen ist einerseits die Verhinderung der maternofetalen HIV-Transmission, andererseits die optimale Behandlung der Schwangeren und die Minimierung unerwünschter Wirkungen der Medikamente auf die Schwangere und das Kind.

Nach ausführlicher Sichtung der Datenlage und Literaturstudium wurden die folgenden Handlungsempfehlungen von einer multidisziplinären Expertengruppe formuliert und diese im Konsensusverfahren entsprechend einer S2k-Leitlinie verabschiedet. Berücksichtigt wurden die am häufigsten zu erwartenden Situationen, Ausnahmen bedürfen individueller Entscheidungen. Nicht zu allen praktisch bedeutsamen Fragestellungen liegen Studienergebnisse vor, so dass in diesen Fällen auf klinische Erfahrungen und Expertenmeinungen zurückgegriffen werden musste. Ein Leitlinienreport über das Vorgehen wurde erstellt, in dem auch potentielle Interessenskonflikte dargelegt werden.

Auch wenn das Ziel dieser Empfehlungen eine optimale Behandlung von Mutter und Kind auf Grundlage der aktuellsten verfügbaren Erkenntnisse ist, soll ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Entscheidung zur Durchführung der empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen letztendlich nur im Einverständnis mit der Schwangeren getroffen werden kann. Das bedeutet, dass auch die Ablehnung einer empfohlenen diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahme respektiert werden muss, wenn ein Einverständnis der Schwangeren trotz adäquater Aufklärung nicht erreicht werden kann.

Diese Leitlinie sollte in **jedem** Kreißsaal verfügbar sein.

---

\* im weiteren Text bezieht sich die Bezeichnung HIV grundsätzlich auf HIV-1



**Die Bevorratung eines HIV-Postexpositionsprophylaxe-Notfall-Sets 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.**

## **2. Der HIV-Test in der Schwangerschaft**

Die notwendigen Maßnahmen zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung von HIV können nur dann erfolgreich eingesetzt werden, wenn die HIV-Infektion der Mutter bekannt ist. **Jeder** Schwangeren soll entsprechend den geltenden Mutterschaftsrichtlinien ein HIV-Antikörpertest empfohlen werden. Dieser sollte möglichst früh in der Schwangerschaft erfolgen und kann bei erhöhtem Risiko (z.B. HIV-positiver Partner) auch im Verlauf der Schwangerschaft wiederholt werden. Gemäß den bestehenden Test-Empfehlungen ist die Durchführung des HIV-Testes an die Beratung und Zustimmung der werdenden Mutter gebunden und besteht in der routinemäßigen Anwendung von Such- und Bestätigungstest (ELISA und Western Blot) [4,5]. Der Schwangeren sollten Adressen und Telefonnummern weiterer Beratungsangebote zur Verfügung gestellt werden. Im Rahmen der Beratung sind u.a. auch die persönlichen und medizinischen Konsequenzen eines eventuell positiven Testergebnisses für die Frau zu erörtern. Bei positivem Testergebnis sollte die Schwangere an ein auf HIV-spezialisiertes Zentrum zur interdisziplinären Beratung überwiesen werden. Die erfolgte Beratung zum Test ist laut den geltenden Mutterschaftsrichtlinien im Mutterpass zu dokumentieren, die Durchführung und das Ergebnis jedoch nicht.

## **3. Schwangerschaftsvorsorge**

Primär wird bei der HIV-positiven Schwangeren die übliche Schwangerschaftsvorsorge entsprechend den aktuell gültigen Mutterschaftsrichtlinien durch den niedergelassenen Frauenarzt empfohlen. Hier sollte die Patientin auch weiterhin betreut werden. Die Bindung an die vertraute und gewohnte Umgebung sollte nicht aufgehoben werden.

Bei der Diagnosestellung sollte umgehend der Kontakt zu einem interdisziplinären Zentrum mit HIV-Schwerpunkt hergestellt werden und von nun an die Schwangere in einer engen Kooperation mit dem niedergelassenen Frauenarzt betreut werden. Hierbei können durch eine geschickte Terminplanung engmaschige Kontrollen gewährleistet werden.

Spätestens in den Zentren sollte jeder HIV-positiven Schwangeren eine psychosoziale Betreuung und die Kontaktaufnahme zu Frauengruppen der AIDS-Selbsthilfeorganisationen angeboten werden. In den Zentren erfolgt die ausführliche Aufklärung der Patientin über das bestehende maternofetale Transmissionsrisiko und die aktuellen Interventionsmöglichkeiten zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragungsrate von HIV sowie deren Risiken. Diese Aufklärung ist bei dem sich rasch entwickelnden Wissensstand zur HIV-Thematik am ehesten in den Zentren in einer adäquaten und jeweils aktuellen Form gewährleistet. Bei Migrantinnen ist bei Bedarf ein Dolmetscherdienst hinzuzuziehen.

In Absprache zwischen dem betreuenden HIV-Behandler, dem Frauenarzt, dem Geburtshelfer und dem Kinderarzt sollte gemeinsam mit der Patientin eine an das individuelle Risiko adaptierte antiretrovirale Therapie bzw. Prophylaxe entsprechend der aktuellen „Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-



Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ festgelegt werden. Nach Rücksprache mit dem HIV-Behandler müssen in diesem Therapieplan auch laufende Therapien oder Prophylaxen opportunistischer Infektionen berücksichtigt werden. Therapieänderungen im Rahmen einer Schwangerschaft oder ein Therapiebeginn sollten nur nach Absprache mit einem mit der antiretroviralen Therapie vertrauten Arzt/Zentrum erfolgen.

Die immunologischen und virologischen Parameter (Lymphozytensubpopulationen, HI-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 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.

Therapiebegleitend ist ein **monatliches** Monitoring des Blutbildes empfehlenswert. Blutbildveränderungen sind insbesondere wegen möglicher medikamenten-assoziierten Anämien und wegen möglicher Thrombozytopenien von Bedeutung. Fallen die Hb-Werte bei der Schwangeren auf unter 10 mg/dl, ist in enger Abstimmung mit dem HIV-Behandler zu entscheiden, ob ein Abwarten bei engmaschiger Kontrolle und Eisensubstitution möglich ist, oder ob ein Umsetzen der Therapie nach Ausschluss anderer Ursachen erfolgen muss.

Zur Erkennung eines Schwangerschaftsdiabetes ist zwischen SSW 23+0 und SSW 27+6 ein oraler Glukosetoleranztest zu empfehlen [6]. Die Bestimmung der Leber- und Nierenwerte sollten zu Beginn der Schwangerschaft, sowie nach Ansetzen bzw. im Verlauf einer antiretroviralen Therapie erfolgen.

Die Schwangere sollte über mögliche Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie und deren Symptomatik aufgeklärt und aufgefordert werden, verdächtige Beschwerden unverzüglich ihrem HIV-Behandler mitzuteilen [7]. Außerdem sollten alle schwangeren Frauen darüber aufgeklärt werden, dass nach momentaner Datenlage klinisch relevante Langzeitfolgen bei den intrauterin ART-exponierten Kindern nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. 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 ihren HIV-Behandler zu konsultieren.

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

Zu bedenken ist, dass in mehreren Studien eine erhöhte Frühgeburtlichkeit bei Schwangeren unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie dokumentiert wurde [8]. Auf der anderen Seite gibt es zwei große amerikanische Auswertungen [7,9], die keine erhöhte Frühgeburtlichkeit unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie feststellen konnten. Ein besonderes Augenmerk ist angesichts widersprüchlicher Studienergebnisse auf Frauen mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie oder anderen möglichen Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit 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 großzügige Hospitalisierung in einem Zentrum beinhalten. Ein entscheidender Stellenwert kommt hier der konsequenten Diagnostik und Therapie genitaler Infektionen zu. Lokale Koinfektionen wie beispielsweise eine Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis, eine bakterielle Vaginose korrelieren mit einem erhöhten HIV-Transmissionsrisiko [10]. Im Einzelnen sind folgende



Untersuchungen obligat: Eine pH-Bestimmung im Vaginalsekret, die Anlage eines Nativpräparates und ggf. einer mikrobiologischen Kultur, eine STD-Diagnostik, ein Toxoplasmosescreening zu Beginn der Schwangerschaft mit Wiederholungsuntersuchungen im 2. und 3. Trimenon zum Ausschluss einer Reaktivierung bzw. Neuinfektion am Ende der Schwangerschaft, sowie eine vollständige Hepatitisserologie. Harnwegsinfekte sollten ebenfalls ausgeschlossen werden.

Bis zu 30% der HIV-infizierten Frauen zeigen vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien, die durch die HIV-induzierte Immunsuppression schneller als sonst zu einem Karzinom progredieren können [11]. Daher sollte zu Beginn der Schwangerschaft zusätzlich zu einer Zytologie der Cervix zur Absicherung des Befundes eine Untersuchung auf HPV High-risk-Typen-DNA und eine kolposkopische Untersuchung durchgeführt werden. Ist der HPV-Befund unauffällig, kann die nächste Kontrolluntersuchung auf einen Zeitpunkt nach der Entbindung terminiert werden. Auffälligkeiten müssen jedoch kolposkopisch kontrolliert und gegebenenfalls histologisch (bioptisch) abgeklärt werden. Hierbei gilt es, wie bei der nicht schwangeren HIV-infizierten Frau, neben der Vulva, Vagina und Zervix auch die Perianalregion zu inspizieren.

Bei allen HIV-infizierten Schwangeren wird zwischen Schwangerschaftswoche 11+0 und 13+6 das frühe Organscreening mit der Messung der Nackentransparenz zur individuellen Abwägung des Aneuploidierisikos sowie in der Schwangerschaftswoche 19+6 – 22+6 ein sonographischer Fehlbildungsausschluss (mindestens DEGUM-Stufe II) empfohlen.

Eine invasive pränatale Diagnostik sollte wegen der Kontaminationsgefahr des Fruchtwassers nur bei strenger Indikationsstellung und nach Möglichkeit unter Berücksichtigung der Viruslast und nur unter einer antiretroviralen Therapie/ Prophylaxe durchgeführt werden [12,13]. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV bei einer Amniozentese wesentlich reduzieren [14]. Alternativ kann auch eine nicht invasive Pränataldiagnostik auf Trisomie 21 sowie 13/18 aus mütterlichem Blut angeboten werden.

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

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

**Tab.1 (Zusätzliche) Diagnostische Maßnahmen während einer HIV-Schwangerschaft:**

Diagnostische Maßnahme	Zeitpunkt/ Häufigkeit	Begründung
HIV-Such- und ggf. HIV-Bestätigungstest	Bei unbekanntem HIV-Status (routinemäßig im I.Trimenon); bei negativem Erstbefund und fortbestehendem Infektionsrisiko Testwiederholung zu Beginn des III. Trimenons	Voraussetzung für Durchführung transmissionsverhindernder Maßnahmen
CD4-Zellzahl + Viruslast	1. zumindest alle zwei Monate 2. in jedem Fall eine Messung in der 33.- 36. SSW	Verlaufskontrolle der HIV-Infektion; ART - Beginn oder - Wechsel bei Therapieversagen Kontrolle der Wirksamkeit der ART zur Vermeidung einer hohen HI-Viruslast zum Geburtstermin, Planung Geburtsmodus
Blutbild	Monatlich	Erkennung von Anämien, Thrombopenien insbesondere bei Einsatz von ZDV
Oraler Glukosetoleranztest	Zwischen SSW 23+0 und 27+6	Erkennung eines Gestationsdiabetes
Leber- und Nierenwerte	1. zu Beginn der Schwangerschaft 2. nach Beginn Therapie/Prophylaxe 3. bei Klinik 4. monatlich im dritten Trimenon	Erkennung einer Leber- und/oder Nierentoxizität einer antiretroviralen Therapie
pH-Bestimmung im Vaginalsekret Nativpräparat	bei jeder Vorsorgeuntersuchung	Erkennung und rechtzeitige Behandlung von Koinfektionen, die das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen können und/oder eine Frühgeburtlichkeit verursachen
Mikrobiologische Kultur Vagina, STD-Diagnostik, Hepatitisserologie (B und C)	bei Erstvorstellung und klin. Verdacht	
Toxoplasmose-Screening	zu Beginn der Schwangerschaft sowie im 2. und 3. Trimenon	Zur Diagnose einer Neuinfektion oder Toxoplasmosereaktivierung
Zytologische und kolposkopische Kontrollen auf vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien, HPV-Testung	Zu Beginn der Schwangerschaft Kolposkopie und zytologische Untersuchung sowie HPV-Testung; bei Auffälligkeiten kolposkopische Kontrollen und ggf. histologische Klärung (Biopsie)	Erhöhtes Dysplasierisiko bei HIV-Infektion
Frühes Organscreening Messung der Nackentransparenz	SSW 11+0 – SSW 13+6	Abschätzung des Aneuploidierisikos
II. Organscreening	SSW 19+6 – SSW 22+6	Fehlbildungsausschluss





## 4. Therapieindikation und -regime in der Schwangerschaft

### 4.1. Therapieindikation

Für HIV-positive Schwangere gelten die gleichen Behandlungsindikationen wie für nichtschwangere Erwachsene (siehe aktuelle Version: Deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Klinisch stellt jede symptomatische HIV-Infektion eine Behandlungsindikation dar. Bei asymptomatischem Verlauf der Infektion liegt spätestens ab einer CD4-Zellzahl kleiner 350/ $\mu$ l eine Therapieindikation vor. Bei einer Reihe von Kofaktoren, wie beispielweise einer chronischen Hepatitis, kann auch bei höheren CD4-Werten ein Therapiebeginn sinnvoll sein.

Es sollte beachtet werden, dass auch bei gesunden Frauen die CD4-Werte in der Schwangerschaft um etwa 10-20% abfallen [15,16], bei Frauen mit einer HIV-Infektion kann dieser Effekt noch deutlicher ausgeprägter sein (bis zu 40%). Dies kann bei der Indikationsstellung für eine antiretrovirale Behandlung über die Schwangerschaft hinaus berücksichtigt werden. Die Entscheidung über ein Absetzen der Therapie nach Geburt soll nur von einem in der Behandlung HIV-infizierter Patienten erfahrenem Arzt gemeinsam mit der Patientin getroffen werden.

### 4.2. Resistenztestung

Um das Risiko für ein Therapieversagen aufgrund möglicher Primärresistenzen zu minimieren, sollte bei jeder HIV-positiven Schwangeren vor Beginn der antiretroviralen Prophylaxe bzw. Therapie eine HIV-Genotypisierung („Resistenztestung“) durchgeführt werden [17,18,19,20].

Dies gilt auch vor jedem Therapiewechsel bei virologischem Versagen der HIV-Therapie in der Schwangerschaft.

### 4.3. Initiales Therapieregime

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

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

Zu bedenken ist, dass die meisten antiretroviralen Medikamente für den Einsatz in der Schwangerschaft nicht zugelassen sind und die begrenzten Erfahrungen bislang keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung gestatten (sog. „off label use“). Obwohl Zidovudin schon lange für den Einsatz in der Transmissionsprophylaxe zugelassen ist, muss es nicht zwingend Bestandteil des antiretroviralen Regimes in der Schwangerschaft sein, da der Grad der Viruslastsenkung das entscheidende Kriterium für die Reduktion des vertikalen Transmissionsrisikos ist [9,21].

Der NNRTI Efavirenz sollte zumindest im ersten Trimenon nicht eingesetzt werden, da sowohl aus Tierversuchen als auch aus einzelnen retrospektiven Fallberichten Daten über zerebrale Fehlbildungen nach Efavirenz-Exposition in der Frühschwangerschaft vorliegen [22,23]. Sowohl in einer neueren Meta-Analyse [24] als auch in den dem Antiretroviral Pregnancy Registry [25] als weltweit größtem Schwangerschaftsregister für antiretrovirale Substanzen gemeldeten Schwangerschaften wurde für





Efavirenz keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Ersttrimesterexposition gefunden ( $39/1437= 2,0\%$  bzw.  $18/766= 2,3\%$ ). Die Datenlage ist zurzeit für eine abschließende Einschätzung der Substanz nicht ausreichend. In individueller Risikoabwägung kann eine bereits präkonzeptionell begonnene Efavirenzhaltige Therapie in der Schwangerschaft fortgesetzt werden, ein Therapiewechsel sollte aber immer erwogen werden.

Bei dem NNRTI Nevirapin ist zu beachten, dass er bei therapienaiven Frauen mit CD4-Werten größer  $250/\mu\text{l}$  nicht eingesetzt werden sollte, da dann ein erhöhtes Risiko für eine Hypersensivität (Exanthem und Hepatotoxizität) besteht [26,27,28].

Der Einsatz der Nukleosidanaloga Stavudin und Didanosin soll vermieden werden, da unter der Kombination dieser Wirkstoffe im Rahmen einer mitochondrialen Toxizität Laktatazidosen bei Schwangeren beobachtet wurden [29]. Bei Didanosin besteht zudem laut Antiretroviral Pregnancy Registry der Verdacht auf eine erhöhte Fehlbildungsrate sowohl bei Einsatz in den ersten (4,7%) als auch im zweiten und dritten Trimenon (4,3%) [25].

Über die Gabe von Darunavir in der Schwangerschaft gibt es noch sehr wenige Daten, daher sollte dieser Proteaseinhibitor nicht als „first-line“-Medikament eingesetzt werden. Einzelne Fallberichte und –serien geben keinen Hinweis auf Teratogenität oder Fetotoxizität, daher kann in individueller Risikoabwägung eine vor der Schwangerschaft begonnene Therapie mit Darunavir fortgesetzt werden. Eine Dosisanpassung in der Schwangerschaft scheint ebenfalls nicht notwendig zu sein [30].

Der Integraseinhibitor Raltegravir wurde bisher vorwiegend (insbesondere im III. Trimenon) zur schnelleren Viruslastsenkung in der Schwangerschaft eingesetzt. Nach ersten Erfahrungen scheint auch die Fortführung einer Raltegravir-haltigen Kombinationstherapie in der Schwangerschaft möglich [31,32]. Allerdings wurde auch über hohe Raltegravirspiegel im Nabelschnurblut und bei Neugeborenen berichtet, die die mütterlichen Spiegel z.T. um ein Mehrfaches überschreiten [33].

Für andere und insbesondere neuere Substanzen (z.B. Enfuvirtide, Rilpivirin, Etravirin, Maraviroc) gibt es bisher nur wenige bis keine Erfahrungen in der Schwangerschaft [25,34,35,36,37,38].

Die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen kann durch die Schwangerschaft verändert werden [39]. Medikamentenspiegelmessungen sollten deshalb insbesondere bei Nebenwirkungen in der Schwangerschaft oder bei nicht suffizienter Viruslastsenkung vorgenommen werden.

**Tab.2 Empfohlene antiretrovirale Substanzen in der Schwangerschaft**

Substanzklasse	Empfohlene Substanzen/Kombinationen	Kommentare
NRTI	Zidovudin + Lamivudin	<p>Meiste Erfahrungen:            Für Zidovudin nachgewiesene Metabolisierung in der Plazenta, die für den transmissionsverhindernden Effekt mit verantwortlich sein könnte [40,41].            Einzelne letale Mitochondriopathien bei nicht infizierten Kindern nach Zidovudin (+Lamivudin)-Therapie der Mutter und Prophylaxe der Kinder wurden berichtet [42,43].            Langzeittoxizität (insbesondere Kanzerogenität durch nachgewiesenen Nukleosidanaloga-Einbau in DNA) kann bisher nicht abschließend beurteilt werden [44].</p>
	Abacavir + Lamivudin	<p>Einsatz von Abacavir nur nach Bestimmung von HLA-B5701 zum Ausschluss eines erhöhten Risikos einer Hypersensitivität [45]. Inwieweit ein HLA-B5701-positives Kind einer HLA-B5701-negativen Mutter auf eine intrauterine Abacavirexposition reagiert, ist bisher unklar.            Bislang wurde beim Menschen keine erhöhte Fehlbildungsrate festgestellt [25].</p>
	Tenofovir + Emtricitabin	<p>Bei Tenofovir-Dosierungen, die einem Vielfachen der beim Menschen eingesetzten Dosis entsprechen, wurden in Tierversuchen verminderte Knochendichte und Nierenschädigungen nach intrauteriner Exposition beobachtet [46]. Nach bisheriger Datenlage scheint Tenofovir keine wesentlichen negativen Auswirkungen auf schwangere Frauen oder ihre Kinder zu haben, insbesondere keine erhöhte Fehlbildungsrate [25]. Allerdings wurde ein geringeres Wachstum bei Tenofovir-exponierten HIV-negativen Kindern in einer Studie gezeigt [47]. Andere Studien konnten keinen Wachstumsunterschied zwischen Tenofovir-exponierten Kindern und Kontrollen finden [48]. Eine reduzierte Knochenmasse bei Tenofovir-exponierten Neugeborenen wurde beschrieben [49].</p>

<b>NNRTI</b>	Nevirapin	Cave: Leberwerterhöhung, allergische Reaktionen häufiger. Risiko der Lebertoxizität insbesondere bei CD4-Zellwerten >250/μl erhöht.
<b>PI</b>	<p>Lopinavir/r*</p> <p>Atazanavir/r*</p> <p>Saquinavir/r*</p>	<p>Aufgrund der geringgradigen Plazentagängigkeit der meisten Proteaseinhibitoren sind im fetalen Kompartiment keine therapeutischen Wirkspiegel zu erwarten. Bei einer reinen vertikalen Transmissionsprophylaxe ist mit einer niedrigeren Rate von Resistenzentwicklung bei PI-basierten Therapieregimen zu rechnen [50,51].</p> <p>Meiste Erfahrung, keine erhöhte Fehlbildungsrate beim Menschen beschrieben [25,52]. Aufgrund der fehlenden Daten und der beschriebenen niedrigeren Plasmaspiegel [53] in der Schwangerschaft ist eine einmal tägliche Gabe von Lopinavir/r zurzeit nicht zu empfehlen.</p> <p>Bisher keine erhöhte Fehlbildungsrate beschrieben [25]. Möglicher Einfluss auf Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen [54]. Es wurden bisher aber keine klinisch relevanten neonatalen Hyperbilirubin-ämien beschrieben [55]. Pharmakokinetik kann im 3. Trimester verändert sein, insbesondere in Kombination mit Tenofovir [56,57].</p> <p>Wenig publizierte Erfahrungen zum Einsatz bei Schwangeren [58,59, 60]. Keine erhöhte Fehlbildungsrate beschrieben [25]. Cave: arrhythmogenes Risiko durch QT- und PR-Intervall-Verlängerung [61].</p>

\* mit Ritonavir-Booster



#### 4.4. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis-Koinfektion

##### 4.4.1. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis B-Koinfektion

In Anlehnung an die Empfehlung zur HIV-Therapie nichtschwangerer Erwachsener wird auch für HIV-positive Schwangere mit Hepatitis B-Koinfektion ein antiretrovirales Regime unter Einschluss der gegen Hepatitis B wirksamen Substanzen Tenofovir oder Lamivudin empfohlen.

HIV/HBV-koinfizierte Schwangere bedürfen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie ein engmaschiges Monitoring. Spätestens zwei Wochen nach Therapiebeginn sollte die erste Laborkontrolle erfolgen. Im weiteren Verlauf sind mindestens monatliche Untersuchungen durchzuführen.

Wird die antiretrovirale Kombinationstherapie nach der Geburt des Kindes wieder abgesetzt (z.B. bei ausschließlicher Transmissionsprophylaxe), besteht für die Mutter das Risiko eines Hepatitis B – „Flares“. Daher ist auch postpartum ein engmaschiges Monitoring der Patientin erforderlich. Besteht hinsichtlich der Hepatitis B eine mütterliche Behandlungsindikation, kann nach der Entbindung eine Umstellung auf Hepatitis B-wirksame Substanzen ohne HIV-Wirkung erfolgen, falls die HIV-Therapie nicht weitergeführt wird. Vorzugsweise sollte aber die Hepatitis B-wirksame HIV-Therapie fortgesetzt werden.

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

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

##### 4.4.2. Management HIV-positiver Schwangerer mit Hepatitis C-Koinfektion

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

Interferone und pegylierte Interferone sollten wegen ihrer antiproliferativen Wirkung in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Ribavirin ist beim Menschen teratogen (FDA-Kategorie X). Daten zu Schwangerschaften unter bzw. nach Ribaviringabe werden in einem Melderegister gesammelt [62].

Da die Datenlage bisher keinen eindeutigen Vorteil für die elektive Sectio caesarea bei HIV/HCV-koinfizierten Schwangeren zeigen konnte, sollte in Bezug auf den Entbindungsmodus auf Grundlage der HIV-Infektion entschieden werden [63,64,65].

#### 4.5. Beginn der antiretroviralen Therapie bzw. Transmissionsprophylaxe

##### 4.5.1. Keine mütterliche Behandlungsindikation (siehe Diagramm Szenario 1)

Besteht keine mütterliche Therapieindikation, sollte die antiretrovirale Transmissionsprophylaxe im zweiten Trimenon (frühestens 13+0 SSW (nach Abschluss der Organogenese) bis spätestens 24+0 SSW) begonnen werden. Spätestens ab 24+0 SSW sollten alle Frauen eine Kombinationstherapie unter Berücksichtigung der empfohlenen antiretroviralen Substanzen (siehe Tab. 2) einnehmen (kein Konsens: Beginn der Transmissionsprophylaxe spätestens mit 20+0 SSW (3 Stimmen). Beginn der Transmissionsprophylaxe spätestens mit 24+0 SSW (8 Stimmen, 1 Enthaltung)).



Der Beginn der Transmissionsprophylaxe wurde auf spätestens 24+0 SSW vorverlegt, da der späte Start der Transmissionsprophylaxe das Risiko für eine vertikale Übertragung erhöht [2,66]. Zudem war in einer britischen retrospektiven Kohortenstudie bei Therapiestart nach der 21. SSW bei Frauen mit HI-Viruslast >10 000 Kopien/ml (und besonders bei >100 000 Kopien/ml) die Wahrscheinlichkeit, dass die Viruslast bei Geburt unter 50 Kopien/ml lag, deutlich geringer [67]. Je höher die Ausgangsviruslast bei einer Schwangeren ist, desto früher sollte deshalb mit der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe begonnen werden. Mit nicht optimal supprimierter Viruslast am Ende der Schwangerschaft verlieren die HIV-positiven Schwangeren auch die Option auf eine vaginale Geburt [68].

Durch eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann die Viruslast mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Geburt unter die Nachweisgrenze gebracht werden [2,9,69]. Nachteil der Kombinationstherapie ist eine hohe Medikamentenbelastung für die Schwangere und das ungeborene Kind. Zu beachten ist außerdem, dass die antiretrovirale Kombinationstherapie in vielen Studien mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten assoziiert ist, was wiederum das HIV-Transmissionsrisiko für das Kind erhöhen kann [70,71,72]. Dies tritt bei einer Nutzen-Risiko-Betrachtung gegenüber der wirksamen Transmissionsverhinderung allerdings in den Hintergrund.

Da es bei dem NNRTI Nevirapin aufgrund der langen Halbwertszeit häufiger zu Resistenzentwicklungen nach Absetzen der Medikation kommt und die Toxizität bei Schwangeren mit CD4-Zellwerten über 250/ $\mu$ l erhöht ist, sollte die Kombinationstherapie zur reinen Transmissionsprophylaxe nach Möglichkeit kein Nevirapin, sondern einen Proteaseinhibitor enthalten [26,27,28,51].

#### **4.5.2. Mütterliche Behandlungsindikation** (siehe Diagramm Szenario 1 und Szenario 2)

Besteht bei der HIV-positiven Schwangeren eine eigene Therapieindikation, wird sie entsprechend der Therapieleitlinien für Erwachsene behandelt (siehe aktuelle Version: Deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Falls klinisch vertretbar, wird eine antiretrovirale Therapie erst ab 13+0 SSW begonnen (Abschluss der Organogenese).

Hat eine Frau beim Eintritt der Schwangerschaft bereits eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, wird diese weitergeführt (siehe Diagramm Szenario 2) [73]. Es ist allerdings in jedem Fall zu prüfen, ob im Hinblick auf das exponierte Kind eine Therapiemodifikation sinnvoll und angezeigt ist (siehe auch 4.3. und Tabelle 2).

Eine Unterbrechung einer bestehenden antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft soll vermieden werden, da bisher alle randomisierten Studien in Bezug auf Therapieunterbrechung versus kontinuierliche Therapie (z.B. SMART-Studie: Therapiepause bei CD4 > 350/ $\mu$ l und Wiederaufnahme der Therapie bei CD4<250/ $\mu$ l [74]) ein schlechteres Outcome in der Gruppe mit Therapieunterbrechung bezüglich kardialer Ereignisse, opportunistischer Infektionen, AIDS und Tod gezeigt haben. Falls eine Unterbrechung der Therapie z.B. aufgrund einer ausgeprägten Hyperemesis gravidarum klinisch notwendig oder sinnvoll erscheint, sollte dies unter engmaschigen Kontrollen von Viruslast und Immunstatus erfolgen und die Therapie wieder aufgenommen werden, sobald dies klinisch möglich ist. Insbesondere bei ungeplanter Therapieunterbrechung ist vor dem erneuten Beginn die Durchführung einer genotypischen Resistenztestung zu erwägen (siehe 4.2.)



Diagramm Szenario 1: Schwangerschaft ohne ART bei Konzeption

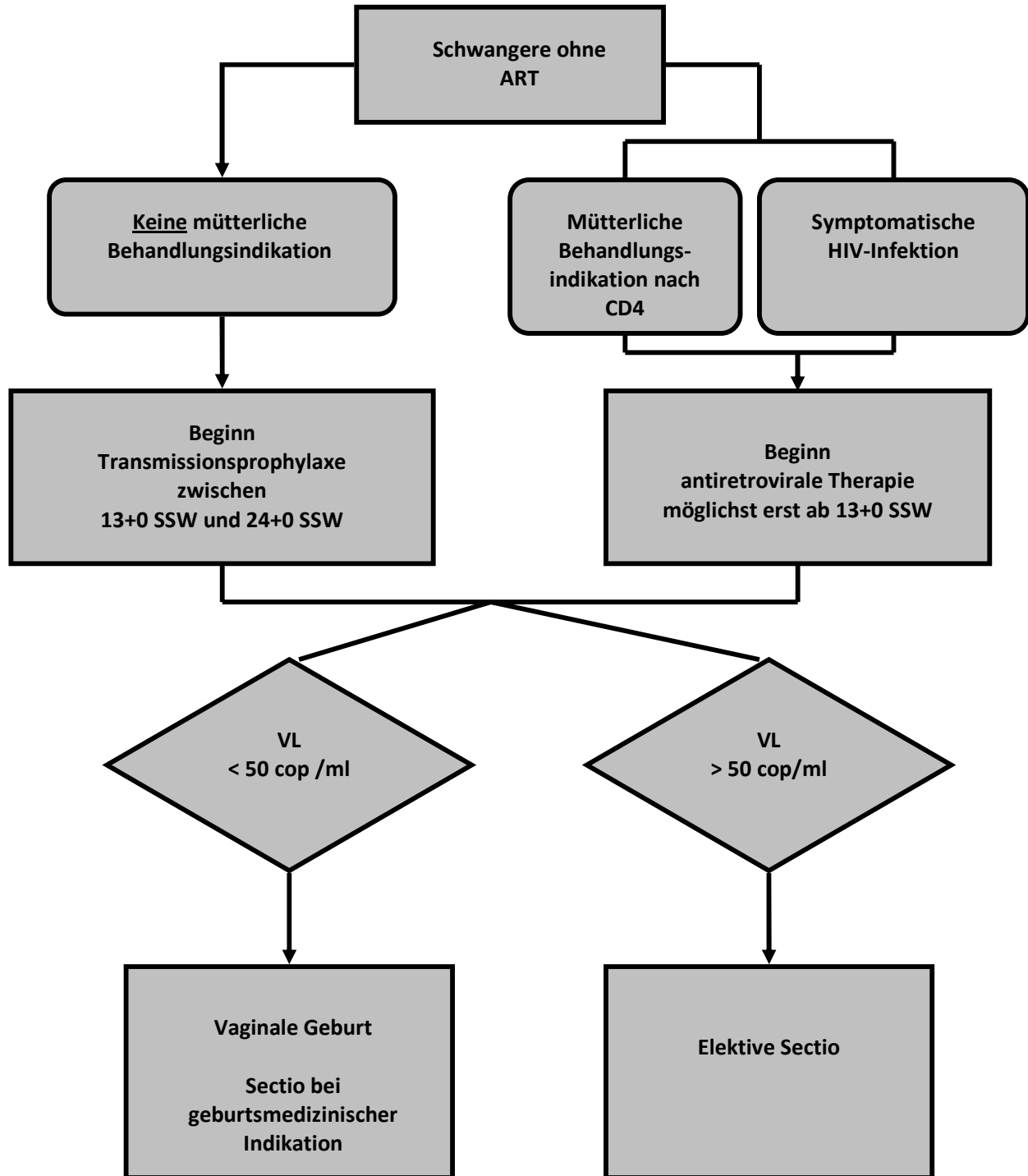
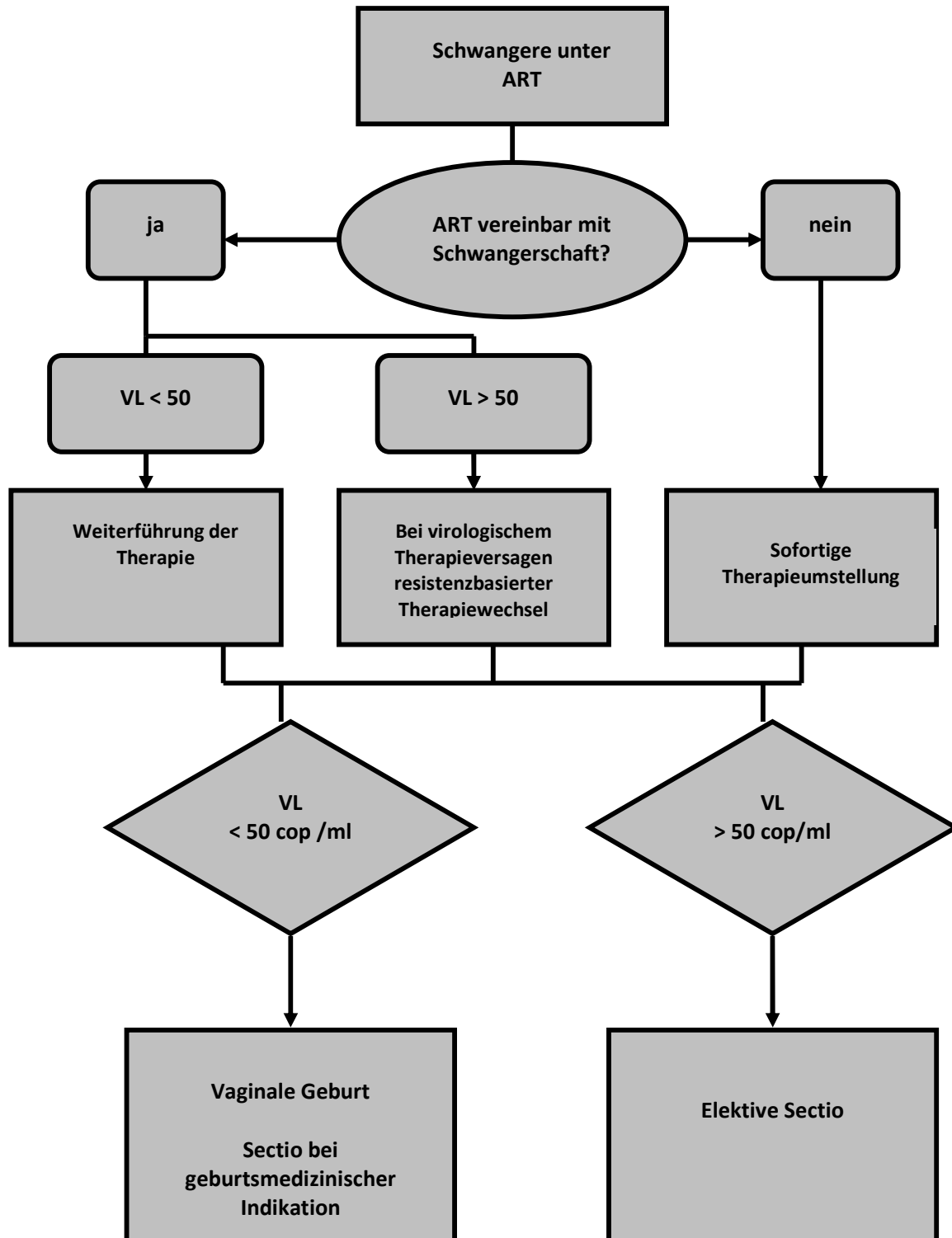




Diagramm Szenario 2: Schwangerschaft unter laufender ART





#### 4.6. Intrapartale Medikation

Auch am Tag der Geburt soll die Schwangere ihre antiretrovirale Medikation wie üblich einnehmen. Eine prä- und intraoperative intravenöse Zidovudin-Gabe mit Beginn 3 Stunden vor einer geplanten Sectio bzw. bei Wehenbeginn bei einer vaginalen Geburt (2mg/kg KG/h als Ladedosis in der 1. Stunde, danach 1 mg/kg KG/h bis zur Entwicklung des Kindes lt. Originalprotokoll ACTG 076 [75]) soll nur zum Einsatz kommen, wenn die mütterliche Viruslast >50 Kopien/ml ist. Bei vollständig supprimierter Viruslast zeigte die intrapartale Zidovudin-Gabe keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich der Transmissionsrate [76].

#### 5. Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe des Neugeborenen bei niedrigem Risiko

Bei einer mütterlichen HI-Viruslast <1000 Kopien/ml zum Zeitpunkt der Entbindung erfolgt eine postnatale orale Zidovudin-Gabe an das Neugeborene innerhalb 6 h nach Geburt für 2-4 Wochen (siehe Tab. 3) [77,78,79]. Eine auf nur 2 Wochen verkürzte postnatale Prophylaxe sollte für die Fälle vorbehalten sein, bei denen die mütterliche HI-Viruslast präpartal <50 Kopien/ml lag und damit von einem sehr niedrigen HIV-Transmissionsrisiko ausgegangen werden kann [80,81]. Alternativ kann diese Zidovudin-Gabe (z.B. bei kindlicher oraler Ernährungsproblematik) auch für 10 Tagen i.v. (3mg/kg alle 12 Stunden) gegeben werden. (siehe besondere Dosierungen bei Frühgeborenen Tab.3) [82,83]. Bei Anämie der Neu- und Frühgeborenen **in den ersten 2 Wochen** der Zidovudin-Prophylaxe (Anämiedefinition entsprechend den jeweiligen (Klinik-)Leitlinien) muss nach Ausschluss anderer Ursachen (Blutverlust, Infektion etc.) eine Auftransfusion und/oder eine Unterbrechung der Zidovudinprophylaxe individuell diskutiert werden. Bei Anämien der Neu- und Frühgeborenen unter Zidovudinprophylaxe **nach den ersten 2 Lebenswochen** sollte die Unterbrechung bzw. der Entschluss zur Beendigung der Zidovudinprophylaxe großzügig erfolgen.

**Tab.3 Dosisempfehlungen für eine postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe bei niedrigem Risiko für Früh- und Neugeborene:**

Medikament	Dosierung	Dauer
Zidovudin	<b>NG + FG ≥ 35 SSW:</b> 4mg/kg/Dosis 2x tgl. p. o. <i>alternativ:</i> * 3mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v.	2 – 4 Wochen
	<b>FG 30+0 - 34+6 SSW:</b> 2mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o., ab 15. Lebenstag: 3mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o., <i>alternativ:</i> * 1,5mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v., ab 15. Lebenstag 2,3mg/kg/Dosis i.v. 2x tgl.,	2 – 4 Wochen
	<b>FG &lt;30+0 SSW:</b> 2mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o., <i>alternativ:</i> * 1,5mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v.	2 – 4 Wochen

\* Intravenöse Gabe von Zidovudin ist als Alternative möglich, wenn orale Medikation nicht toleriert wird.



## 6. Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxe

Die HIV-Transmissionsprophylaxe kann risikoadaptiert gesteigert werden. Potentielle Risiken des gewählten Vorgehens (z.B. Hämatoxizitäten beim Kind) müssen hier im individuellen Fall gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden. Grundsätzlich muss bei jeder Entscheidung die Dauer der mütterlichen antiretroviralen Kombinationstherapie und die aktuelle Viruslast Berücksichtigung finden. Eine allgemeingültige Empfehlung für alle Situationen mit einem erhöhten Risiko für eine vertikale HIV-Transmission kann aufgrund der Datenlage nicht gegeben werden.

### 6.1. Risikosituationen

#### 6.1.1. Präpartal

##### 6.1.1.1. Risiko: Frühgeburtlichkeit

Bei allen Schwangerschaften, die per se ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit haben (z.B. Mehrlingsschwangerschaften, vorausgegangene Frühgeburt in der Anamnese etc.) sollte mit der prophylaktischen Gabe einer antiretroviralen Kombinationstherapie frühzeitig, jedoch spätestens ab 20+0 SSW begonnen werden.

Falls in einer bestehenden Schwangerschaft Ereignisse eintreten, die eine Frühgeburtlichkeit wahrscheinlich machen (z.B. vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, Präeklampsie etc.) und bisher keine antiretrovirale Kombinationstherapie erfolgt ist, sollte diese sobald als möglich eingeleitet werden.

Einen besonders schwierigen Ausnahmefall stellt der sehr frühe vorzeitige Blasensprung (PROM) sowie die vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche dar. Die zu diesem Zeitpunkt erforderlichen Maßnahmen zur Induktion der Lungenreife wirken erst nach mindestens 24 Stunden und geraten damit evtl. in Konflikt mit den Maßnahmen zur Verhinderung der HIV-Transmission. In einem solchen Fall muss das hohe Risiko bleibender kindlicher Schäden auf Grund der fehlenden Lungenreife gegen das Risiko einer erhöhten HIV-Transmissionsrate (je nach mütterlicher Viruslast) abgewogen werden. Bei einer Prolongierung der Schwangerschaft sollte in jedem Fall eine gut plazentagängige antiretrovirale Kombinationstherapie umgehend angesetzt bzw. eine bestehende Therapie fortgeführt werden.

Der Entbindungsmodus kann auch im Falle einer Frühgeburt bei einer Viruslast  $<50$  Kopien/ml unter einer bestehenden antiretroviralen Kombinationstherapie nach geburtshilflichen Kriterien entschieden werden. Bei einer höheren maternalen Viruslast ist der Kaiserschnitt die Entbindung der Wahl. Hierbei sollte bedacht werden, dass bei Zeiträumen  $>4$  Stunden nach dem Blasensprung kein Vorteil der Kaiserschnittentbindung bezüglich der Transmissionswahrscheinlichkeit zu erwarten ist [84]. Die Entscheidung muss dann ebenfalls an geburtsmedizinischen Aspekten orientiert werden.

Die Eskalation einer postnatalen Prophylaxe des Kindes sollte sich nach dem individuellen Risiko einer HIV-Transmission richten. Die wichtigste Entscheidungshilfe stellt der Grad der Viruslastsuppression durch die Gabe einer antiretroviralen Kombinationstherapie an die Mutter dar. Ist zeitnah zur Geburt eine Viruslast  $<50$  Kopien/ml nachgewiesen worden, dann gibt es in der Regel keine Indikation, die postnatale Prophylaxe zu erweitern.



#### **6.1.1.2. Risiko: erhöhte Viruslast kurz vor der Geburt**

Nimmt die Schwangere eine antiretrovirale Kombinationstherapie ein und ist die Viruslast bis zum Zeitpunkt der Geburt nicht  $<50$  Kopien/ml oder es kommt kurz vor der Geburt zu einem Viruslastanstieg, dann ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

Falls zeitlich möglich, sollte eine Umstellung oder Intensivierung der mütterlichen Medikation bevorzugt mit einem gut plazentagängigen Regime erfolgen. Ist eine baldige Entbindung erforderlich bzw. bereits im Gang, dann sollte bei einer VL  $>50$  Kopien/ml soweit zeitlich möglich Zidovudin i.v. peripartal gegeben werden. Die zeitnahe Entbindung hat jedoch die höchste Priorität. Eine weitere präpartale medikamentöse Eskalation an die Mutter ist in der Regel nicht indiziert, kann aber im Einzelfall erwogen werden.

Die Erweiterung der postnatalen Prophylaxe muss von der Höhe der mütterlichen Viruslast und der peripartalen Risikosituation abhängig gemacht werden (siehe Kap.5 und 6.2.). Ist die Viruslast der Mutter bei Geburt nicht bekannt oder nicht bestimmt worden, soll diese schnellstmöglich erfragt bzw. bestimmt werden. Bei dem Neugeborenen einer solchen Mutter kann zunächst mit der in dem Fall maximalen eskalierten postnatalen Postexpositionsprophylaxe (2-3 antiretrovirale Medikamente) begonnen werden, dann aber je nach Höhe der maternalen Viruslast ggf. deeskaliert werden..

#### **6.1.1.3. Risiko: keine antiretrovirale Prophylaxe vor der Geburt**

Wenn trotz bekannter HIV-Infektion bis zur Geburt keine Transmissionsprophylaxe durchgeführt wurde, sollte diese spätestens intrapartal und postnatal als eskalierte Prophylaxe durchgeführt werden. Es kann auch bei unvollständiger intrapartaler Transmissionsprophylaxe mit einem Vorteil gerechnet werden (siehe auch Kap. 6.3.) [85,86,87,88,89].

Falls in Abhängigkeit von der Geburtsphase bei klinischer Erstvorstellung eine Sectio caesarea noch in Frage kommt, sollte diese angestrebt werden, da dadurch das Übertragungsrisiko von der Mutter auf das Kind während der Geburt gesenkt werden kann. Ist eine Entbindung rasch erforderlich bzw. bereits im Gang, dann sollte soweit zeitlich möglich Zidovudin i.v. peripartal gegeben werden. Die zeitnahe Entbindung hat jedoch die höchste Priorität. Eine weitere präpartale medikamentöse Eskalation an die Mutter sollte in der Regel nicht erfolgen, kann jedoch im Einzelfall erwogen werden.

Eine erweiterte postnatale Prophylaxe für das Neugeborene (2-3 antiretrovirale Medikamente, siehe Kap. 6.2.) sollte so schnell wie möglich nach der Geburt begonnen werden.

#### **6.1.2. Peripartale bzw. -natale Risikofaktoren**

Bei einer Viruslast  $<50$  Kopien/ml unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie, werden Geburtssituation wie z.B. ein protrahierter Geburtsverlauf, mehr als 4 Stunden zurückliegender Blasensprung, Amnioninfektionsyndrom, vaginal operative Entbindungen in der Regel nicht mit einem erhöhtem Risiko eingestuft, da auch hier davon auszugehen ist, dass die maximale Viruslastreduktion das entscheidende Kriterium für die Mutter-Kind-Transmission von HIV ist [9,90,91]. Auch bei einer Schnittverletzung des Kindes im Rahmen der Sectio, oder wenn blutiges Fruchtwasser aus dem Magen oder Lunge abgesaugt wird, ist dies nur als Risikosituation zu bewerten, wenn die mütterliche Viruslast  $> 50$  Kopien/ml beträgt. Hier muss im Einzelfall entschieden werden (je nach Höhe der mütterlichen Viruslast und dem Schweregrad der peripartalen Expositionssituation für das Kind) welche Postexpositionsprophylaxe eingesetzt wird.



Eine „milde Frühgeburtlichkeit“  $\geq 33+0$  SSW scheint die HIV-Transmissionshäufigkeit nicht zu erhöhen. Zur „extremen Frühgeburtlichkeit“  $< 33+0$  SSW gibt es bei nur wenigen Daten unterschiedliche Ergebnisse: Während Warszawski 2008 (n=67/5271) [2] und Tubiana 2010 (19 Cases/60 Controls) [92] ein erhöhtes Risiko bei extremer FG beschreiben, war bei einer multivariaten Analyse von Townsend 2008 (n=61/5151) das Gestationsalter nicht mit erhöhter Transmission assoziiert [91]. Weiter gilt es zu bedenken, dass bei Frühgeborenen Dosisempfehlungen nur für Zidovudin [93] und Nevirapin [94] vorliegen. Für Proteaseinhibitoren gibt es für Neugeborene bisher keine Dosierungsempfehlungen, für Lopinavir/r besteht bei Reif- und Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität und metabolische Komplikationen [95,96], sodass die FDA empfiehlt, Lopinavir/r bei Frühgeborenen erst 14 Tage nach dem errechneten Geburtstermin, bei Reifgeborenen erst nach 14 Lebenstagen einzusetzen.

Entsprechend sollte bei HIV-exponierten Frühgeborenen  $< 33+0$  SSW ein erfahrenes Zentrum kontaktiert werden, um alle Gesichtspunkte (VL der Mutter, Erfolg/Dauer der mütterlichen Therapie, Resistenzlage, Schwangerschaftskomplikationen etc.) zu diskutieren, um eine Entscheidung für die Art und Dauer einer Postexpositionsprophylaxe eines solchen Frühgeborenen zu treffen.

## 6.2. Erweiterte postnatale Prophylaxe

Schon seit langem wurde diskutiert, dass bei einem erhöhten HIV-Transmissionsrisiko mit einer eskalierten postnatalen Transmissionsprophylaxe (mit mehr als einem antiretroviralen Medikament) das Infektionsrisiko des Kindes signifikant reduziert werden kann.

Risiken für eine erhöhte HIV-Transmission sind vor allem:

- 1) keine mütterliche Therapie vor Entbindung
- 2) eine erhöhte Viruslast der Mutter kurz vor Geburt

1) In der prospektiv und randomisiert angelegten HPTN 040/PACTG 1043-Studie zeigte sich, dass das HIV-Infektionsrisiko von Neugeborenen, deren Mütter keine präpartale Therapie erhalten hatten, mit einer postnatalen 2-fach oder 3-fach Prophylaxe signifikant niedriger lag im Vergleich zu einer 6-wöchigen Zidovudin-Gabe [97]. Gemäß dieser Studie wird bei präpartal fehlender mütterlicher Therapie eine eskalierte postnatale Prophylaxe des Neugeborenen mit einer Kombination aus einer Nevirapin-Kurzprophylaxe (erste Dosis innerhalb von 48 Stunden, 2. Dosis 48 Stunden nach der ersten Gabe und 3. Dosis 96 Stunden nach der 2. Gabe) und einer sechswöchigen Zidovudin-Gabe empfohlen. Von Experten wird aber in Hinsicht auf eine potentielle Elimination des HI-Virus durch eine Frühtherapie mit 3 antiretroviralen Substanzen, wie in dem Case Report eines HIV-infizierten Kleinkindes aus Mississippi [98] beschrieben, und zur Vermeidung von Nevirapinresistenzen die Kombination dieses Regimes (3 Gaben Nevirapin + 6 Wochen Zidovudin) mit einer 14-tägigen Lamivudin-Gabe beim Neugeborenen erwogen.

2) In vielen Studien (vor allem Kohortenstudien) korreliert die Höhe der mütterlichen Viruslast vor Geburt eindeutig mit dem HIV-Transmissionsrisiko. Bei Müttern mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze kommt es nur sehr selten zu einer HIV-Infektion der Neugeborenen. Ansonsten ist die Höhe der Viruslast der HIV-Transmissionsrate proportional. Trotz unbefriedigender Datenlage (keine randomisierten Studien) sollte entsprechend bei einer mütterlichen präpartalen Viruslast von  $\geq 1000$  Kopien/ml genau wie

bei Punkt 1 eine erweiterte kindliche Postexpositionsprophylaxe mit zwei (3 Gaben Nevirapin + 6 Wochen Zidovudin) oder drei antiretroviralen Substanzen (3 Gaben Nevirapin + 6 Wochen Zidovudin + 14 Tage Lamivudin) in Betracht gezogen werden. Bei einer präpartal erhöhten Viruslast, die aber <1000 Kopien/ml liegt, ist von einem sehr niedrigen HIV-Transmissionsrisiko auszugehen. Daher soll in dieser Situation eine postnatal eskalierte Prophylaxe nur bei zusätzlichen Risikofaktoren erfolgen.

**Tab.4 Dosisempfehlungen für eine postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe bei Früh- und Neugeborenen mit erhöhtem Risiko**

Medikament	Dosierung	Dauer
Zidovudin	≥ 35 SSW: 4 mg/kg/Dosis 2 x tgl. p. o. <i>alternativ:*</i> 3 mg/kg/Dosis 2 x tgl. i.v.	4 – 6 Wochen
	30+0 - 34+6 SSW: 2 mg/kg/Dosis 2 x tgl. p.o., ab 15. Lebenstag: 3 mg/kg/Dosis 2 x tgl. p.o., <i>alternativ:*</i> 1,5 mg/kg/Dosis 2 x tgl. i.v., ab 15. Lebenstag 2,3 mg/kg/Dosis i.v. 2 x tgl.,	4 – 6 Wochen
	<30+0 SSW: 2 mg/kg/Dosis 2 x tgl. p.o., <i>alternativ:*</i> 1,5 mg/kg/Dosis 2 x tgl. i.v. ab 4 Wochen 2,3 mg/kg/Dosis i.v. 2 x tgl.	
Lamivudin	2 mg/kg/Dosis 2 x tgl. p. o.,**	14 Tage
Nevirapin	1.500 – 2000 g: 8 mg/Dosis p. o. > 2000 g: 12 mg/Dosis p. o.	1. Dosis innerhalb von 48 Stunden, 2. Dosis 48 Stunden nach der 1. Gabe 3. Dosis 96 Stunden nach der 2. Gabe

Beginn postnatal so schnell wie möglich, mindestens innerhalb von 6 – 12 Stunden nach der Geburt

\* Intravenöse Gabe von Zidovudin ist als Alternative möglich, wenn orale Medikation nicht toleriert wird.

\*\* Für sehr kleine Frühgeborene existieren derzeit keine Dosisempfehlungen für Lamivudin.

### 6.3. Bei bis zur Entbindung unklarer HIV-Infektionslage

Ist bis zur Entbindung kein HIV-Antikörpertest vorgenommen worden, so sollte, falls für eine reguläre Testung mit evtl. erforderlichem Bestätigungstest genügend Zeit bleibt, diese unverzüglich angeboten werden, um bei positivem Testergebnis die intrapartale und postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe durchführen zu können [86, GBA-Patienteninformation]. Eine Ablehnung des HIV-Antikörpertests ist zu respektieren und schriftlich, ggf. mit Unterschrift der Schwangeren zu dokumentieren. Für den Fall, dass der HIV-Status der Schwangeren nicht bekannt ist und keine Zeit für eine reguläre Testung und Beratung bleibt, sollte ein HIV-Schnelltest angeboten und die Durchführung von Prophylaxemaßnahmen vom Ergebnis des Schnelltestes abhängig gemacht werden. Bei der Aufklärung der Schwangeren muss darauf hingewiesen werden, dass trotz hoher Genauigkeit der Testverfahren (Sensitivität und Spezifität von HIV-Schnelltesten erreichen Werte von über 99,5%) angesichts der niedrigen Prävalenz noch unerkannter HIV-Infektionen bei Schwangeren (im Jahr 2012 für Deutschland geschätzte ca. 15-30 Fälle bei 50.000 - 60.000 nicht getesteten Schwangeren) die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives HIV-Schnelltestergebnis tatsächlich eine HIV-Infektion anzeigt, deutlich kleiner als 50% sein kann. Jedes positive Schnelltestergebnis bedarf daher einer Bestätigung durch einen Bestätigungstest. Ist die Viruslast der Mutter bei Geburt nicht bekannt oder ist sie nicht bestimmt worden, sollte diese schnellstmöglich erfragt



oder bestimmt werden (Vorgehen analog zu Kap. 6.1.1.3). Bei dem Neugeborenen einer solchen Mutter kann zunächst mit der intensivsten in dem Fall in Betracht kommende postnatalen PEP (2-3 antiretrovirale Medikamente) begonnen werden, dann aber je nach Höhe der maternalen Viruslast ggf. deeskaliert werden. Falls ein positives Schnelltestergebnis nicht bestätigt wird, müssen alle eingeleiteten HIV-Prophylaxemaßnahmen abgebrochen werden.

## 7. Entbindungsmodus

Aus Studien der Vor-HAART-Ära ist eine deutliche Reduktion der vertikalen Transmissionsrate durch eine primäre Kaiserschnittentbindung bekannt. Die Transmissionsrate konnte allein durch die primäre Kaiserschnittentbindung auf 8,4% gegenüber einem Transmissionsrisiko bei der vaginalen Entbindung von 16,8% gesenkt werden [99].

Die Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus war deshalb bis 2008 fester 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 [2, 69, 91]. Die Sectio caesarea hat – unabhängig von einer HIV-Infektion – ein höheres Komplikationsrisiko als eine vaginale Geburt [100]. Es gibt Untersuchungen, die sogar eine erhöhte Komplikationsrate bei einer Kaiserschnittentbindung HIV-infizierter Frauen zeigten (z.B. häufiger Fieber, Hämatome und Wundheilungsstörungen) [101,102]. Andere Studien konnten dies hingegen nicht nachweisen [103,104].

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

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.

Eine zusätzliche intrapartale antiretrovirale Prophylaxe (Zidovudin i.v.) ist bei Einnahme einer HAART und einer Viruslast <50 Kopien/ml am Tag der Geburt unabhängig vom Geburtsmodus nicht erforderlich (siehe 4.6.) [76].

HIV-infizierte Schwangere, die die oben genannten Voraussetzungen für eine vaginale Geburt nicht erfüllen, sollten weiterhin eine 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 [103].

## **8. Versorgung des HIV-exponierten Neugeborenen im Kreißaal**

Sowohl während einer Spontangeburt als auch bei einer Sectio kann durch die Eröffnung der Fruchtblase das Fruchtwasser mit HIV kontaminiert werden. Bei Spontangeburt besteht zudem die Möglichkeit, dass virushaltiges Vaginalsekret oder mütterliches Blut in Körperöffnungen des Kindes gelangt [105,106]. Im Unterschied zum Erwachsenen stellen beim Neugeborenen die Schleimhäute des Respirationstraktes und des Gastrointestinaltrakts für HIV keine Barrieren dar und der noch anazide Magen kann in der Virusinaktivierung versagen. Die höheren Transmissionsraten gestillter Kinder HIV-positiver Mütter beweisen, dass der oralen Aufnahme virushaltiger Flüssigkeiten bei der vertikalen Transmission eine Bedeutung zukommt [107]. Dieser Mechanismus spielt bei Frauen mit einer HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze aber wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle.

Praktisches Vorgehen im Kreißaal:

Bei der Erstversorgung sollten Handschuhe getragen werden. Die Erstversorgung sollte in der auch sonst üblichen Weise erfolgen. Wenn bei der Mutter eine hohe Viruslast bekannt oder anzunehmen ist, können die Mundhöhle und anderen Körperöffnungen mit angefeuchteten Tupfern von eventuell mit HIV kontaminiertem Fruchtwasser oder Blut gereinigt werden.

Vor der endgültigen Versorgung der Nabelschnur sind die Handschuhe zu wechseln, um eine HIV-Kontamination zu vermeiden.

## **9. Stillen**

Gestillte Kinder HIV-positiver Mütter sind etwa doppelt so häufig HIV-infiziert wie ungestillte Kinder HIV-positiver Mütter [107,108,109,110]. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie stillender Mütter und/oder prophylaktische antiretrovirale Behandlung der gestillten Kinder kann die postnatale HIV-Transmission drastisch vermindern [111,112,113,114]. Außer dem Risiko der vertikalen HIV-Transmission besteht im Falle des Stillens eine verlängerte HIV-Medikamenten-Exposition für den Säugling. In den westlichen Industrienationen sind die Voraussetzungen für eine exklusive Ernährung der Säuglinge HIV-positiver Mütter mit adaptierter Säuglingsnahrung in der Regel gegeben, und es wird HIV-positiven Müttern hier weiterhin ein Stillverzicht empfohlen [115].

Die WHO empfiehlt die exklusive Brustmilchernährung für 6 Monate in Ländern, in denen eine exklusive Ernährung von Säuglingen mit adaptierter Säuglingsnahrung nicht (sozial) akzeptabel, durchführbar, bezahlbar, sicher (mit sauberem Trinkwasser und hygienisch zubereitbar) oder dauerhaft verfügbar ist [115]. Unter diesen Voraussetzungen ist die Mortalität nicht gestillter Kinder höher als die Mortalität durch eine postnatal erfolgte HIV-Infektion.

Sollte eine HIV-positive-Mutter in Deutschland/Österreich entgegen der Empfehlung stillen wollen, ist ein individualisiertes Vorgehen erforderlich [116]. Es besteht sonst das Risiko, dass die Mutter ihr Kind heimlich oder intermittierend stillt. Dies könnte mit einem dann erhöhten Transmissionsrisiko einhergehen. Bei dauerhaft supprimierter Viruslast der Mutter kann im Einzelfall das exklusive Stillen mit intensiver ärztlicher Aufklärung und Beratung und begleitendem sorgfältigen Monitoring (inkl. Viruslastbestimmung in mütterlichem Blut und in der Muttermilch) in Erwägung gezogen werden. Hier





sollte neben der stabilen und dauerhaft supprimierten Viruslast unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auch die Begrenzung des Stillens auf maximal 6 Monaten nahegelegt werden. Eine interdisziplinäre Begleitung und Nachsorge durch mit dem Thema HIV vertraute Hebammen während der Still- und Abstillzeit und eine frühzeitige Vorstellung bei Stillproblemen sollte dabei gewährleistet sein. Die HIV-Transmission beim Stillen ist ein multifaktorielles Geschehen. Auch eine negative HI-VL-Bestimmung im Serum und in der Muttermilch kann daher keine absolute Sicherheit bieten [117]. Auf das HIV-Transmissionsrisiko, Risiken einer HIV-Resistenzentwicklung und mögliche Langzeittoxizitäten beim Neugeborenen durch längere Medikamenten-Exposition muss explizit hingewiesen werden.

## 10. Nachsorge der Kinder

Ab der 32.SSW werden IgG-Antikörper, darunter auch IgG-Antikörper gegen HIV, von der Mutter transplazentar auf das Ungeborene übertragen. Da der gängige HIV1-Test ein Antikörpertest ist, sind bis zur Elimination der mütterlichen Antikörper alle, d.h. auch die nicht HIV-infizierten Kinder HIV-positiver Mütter serologisch HIV1-positiv.

Der Nachweis von HIV muss daher im ersten Lebensjahr direkt durch Nachweis von HIV-Nukleinsäuren mittels HIV-PCR erfolgen. Möglich ist der Nachweis von HIV-DNA und HIV-RNA. Bisher gibt es keine Untersuchungen, welche der beiden Analyseverfahren in Bezug auf die besondere Fragestellung der neonatologischen Infektionsdiagnostik sensibler ist. Alle positiven HIV-Testergebnisse sollten möglichst schnell durch eine zweite Blutprobe bestätigt werden.

Es ist zu beachten, dass kommerzielle HIV-PCR-Kits bei ungewöhnlichen HIV-Subtypen oder Mosaikviren (Nicht-Subtyp B) versagen können und damit falsch negative Resultate liefern [118]. Bei einem möglicherweise mit einem anderen als Subtyp B infizierten HIV-positiven Elternteil (v.a. bei Herkunft außerhalb Westeuropas oder Nordamerikas) muss daher neben der kindlichen Probe immer auch mütterliches Blut als Positivprobe analysiert werden. Ist das mütterliche Blut in der PCR eindeutig HIV-positiv, ist auch das Resultat der HIV-PCR des Kindes zu verwerten. Versagt der Nachweis von HIV-Nukleinsäuren bei der Mutter (negative oder grenzwertige Befunde), ist auch die HIV-PCR-Analyse des kindlichen Blutes wenig verlässlich. Dann muss entweder eine Spezialuntersuchung mittels für den Subtyp passenden PCR-Primern in spezialisierten Labors veranlasst oder das Verschwinden der mütterlichen HIV-Antikörper bis zum Ende des 2.Lebensjahres abgewartet werden, um eine HIV-Infektion des Kindes sicher auszuschließen. Persistieren die HIV-Antikörper bei dem HIV-exponierten Kind, so muss eine HIV-Infektion angenommen werden. Definitionsgemäß gelten HIV-exponierte Kinder nach einem komplett negativen HIV-Westernblot bei normwertigen Immunglobulinkonzentrationen als HIV-negativ.

Bei Kindern HIV-positiver Mütter sind zwei negative HIV1-PCR-Befunde zum Ausschluss einer HIV-Infektion zu fordern. Die erste negative HIV1-PCR sollte nach ca. einem Monat (nach 28 Tagen: Sensitivität 96%, Spezifität 99%) [119], die zweite wegen der dann erst nahezu 100prozentigen Sensitivität und Spezifität der HIV-PCR [120] nach dem 3. Lebensmonat erfolgen.

Mit der HIV1-PCR im ersten Lebensmonat werden demnach schon fast alle HIV-infizierten Kinder diagnostiziert. Es kann dann bei Diagnose einer HIV-Infektion sofort die empfohlene Pneumocystis jirovecii Prophylaxe und eine antiretrovirale (Früh-)Therapie in den ersten Lebensmonaten durchgeführt werden.

Auch bei negativen HIV1-PCR-Befunden soll das Verschwinden der mütterlichen Antikörper bei HIV-exponierten Kindern mindestens einmal dokumentiert werden. Aufgrund des Risikos von möglichen Arzneimittel-assoziierten Toxizitäten infolge einer intrauterinen und postnatalen Exposition gegenüber



antiretroviralen Substanzen ist eine Nachsorge der Kinder diesbezüglich sehr zu empfehlen. Diese erfolgt in der Regel nur bis zum definitiven Ausschluss einer HIV-Infektion des Kindes. Zur Erfassung möglicher Langzeitfolgen vor allem bei Einsatz neuerer Substanzen wäre aber eine längerfristig angelegte Nachsorge wünschenswert.

### **11. Dokumentationsmöglichkeiten HIV-exponierter Schwangerschaften und Hotline**

Da zum Einsatz antiretroviraler Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen bei Schwangeren und Neugeborenen bislang nur unzureichende Daten vorliegen, ist es dringend erforderlich, die Behandlungsergebnisse national und international zu sammeln. Auf nationaler Ebene sollten Ärzte sich am *Schwangerschaftsregister der Deutschen AIDS-Gesellschaft* (Kontakt: [schwangerschaftsregister@dignet.de](mailto:schwangerschaftsregister@dignet.de)) beteiligen. HIV-exponierte und –infizierte Kinder sollten an die Kohorte der PAAD (Pädiatrischer Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland e.V.) gemeldet werden (Kontakt über [www.kinder-aids.de](http://www.kinder-aids.de)).

Weiterhin existiert das in den USA basierte Antiretroviral Pregnancy Registry, in dem hauptsächlich Fehlbildungsraten bei ART-exponierten Neugeborenen erfasst werden ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com))

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

- Bei gynäkologischen Fragestellungen: 0178- 282 0282
- Bei Fragestellungen zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft: 069 63017680
- Bei neonatologischen/pädiatrischen Fragestellungen: 0178- 4121313
- Bei Fragen zur Versorgung durch Hebammen (insbesondere in Schwangerschaft und Wochenbett, aber auch vor der Geburt, Kontakt zu Hebammen in der Region) Deutscher Hebammenverband (DHV): 0721 981 8927



## Literatur:

- (1) European Group CS. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of vertical transmission. *Lancet* 1991; 337:253-260.
- (2) 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.
- (3) Gingelmaier A., Hollwitz B., Casteleyn S. et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geb Fra* 2005; 65: 1058-1063.
- (4) Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). *Aids von A bis Z*. 4. Auflage, 2011.
- (5) Deutsche AIDS-Hilfe e.V. *HIV- und STI-Tests. Informationen und Standards*. 3. Auflage, 2012.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study: Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2913-2920.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A et al. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(2): 137-141.
- (13) Davies G, Wilson RD, Desilets V et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(2): 145-148, 149-152.
- (14) Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb; 200(2):160.e1-9.
- (15) The European Collaborative Study: Immunological markers in HIV-infected pregnant women. *AIDS* 1997; 11: 1859-1865.
- (16) Rich KC, Siegel JN, Jennings C et al. CD4+ lymphocytes in perinatal human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for pregnancy-induced immune depression in uninfected and HIV-infected women. *J Infect Dis* 1995; 172: 1221-1227.
- (17) Duwe S, Brunn M, Altmann D et al. Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naïve patients of the German Seroconverter Study. *JAIDS* 2001; 26: 266-273.
- (18) Welles SL, Pitt J, Colgrove R and The Women and Infants Transmission Study Group. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study. *AIDS* 2000; 14:263-27.

- (19) Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000; 14: F111-F115.
- (20) Eshleman SH, Hoover DR, Chen S et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1): 30-36.
- (21) Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M. Use of Zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57(4):326-33.
- (22) Sustiva Capsules Product Monograph 1998.
- (23) Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care*. 2005; 17(2):17.
- (24) Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25(18):2301-2304.
- (25) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2013. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2013.
- (26) FDA Public Health Advisory for Nevirapine Jan 2005.
- (27) De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9(4):221-226.
- (28) Kesselring A, Wit F, Sabin C et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 Aug 24; 23(13):1689-1699.
- (29) BMS Warning Letter, 5. January 2001.
- (30) Zorrilla C, Wright R, Osiyemi O, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100mg administered twice daily. *HIV Med* 2014; 15:50-56.
- (31) Nóbrega I, Travassos AG, Haguilar T et al. Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum retroviruses* 2013; 29(11):1451-1454.
- (32) Taylor N, Touzeau V, Geit M, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS* 2011; 22(6):358-360.
- (33) McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24(15):2416-2418.
- (34) Wensing MJ, Boucher CAB, van Kasteren M et al. Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS* 2006; 20: 1465-1467.
- (35) Meyohas MC, Lacombe K, Carbonne B et al. Enfuvirtide prescription at the end of pregnancy to a multi-treated HIV-infected woman with virological breakthrough. *AIDS* 2004; 18(14): 1966-1968.
- (36) 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): 677-680.
- (37) Calcagno A, Trentini L, Marinario L, et al. Transplacental passage of etravirine and maraviroc in a multidrug-experienced woman failing on darunavir-based HAART in late pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(8):1938-1939.
- (38) Colbers A, Gingelmaier A, van der Ende M, et al. Pharmacokinetics, safety and transplacental passage of rilpivirine in pregnancy: two cases. *AIDS* 2014; 28(2):288-290.
- (39) Colbers A, Greupink R, Burger D. Pharmacological considerations on the use of antiretrovirals in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(6):575-588.



- (40) Qian M, Bui T, Ho RJY et al. Metabolism of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (AZT) in Human Placental Trophoblasts and Hofbauer Cells. *Biochemical Pharmacology* 1994; 48: 383-389.
- (41) Agbaria R, Manor E, Barak J et al. Phosphorylation of 3'-Azidothymidine in maternal and fetal peripheral blood mononuclear cells during gestation and at term. *JAIDS* 2003; 32: 477-481.
- (42) Barret B, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-1785.
- (43) Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089.
- (44) Poirier MC, Olivero OA, Walker DM et al. Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of anti-retroviral nucleoside analog drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(2): 151-161.
- (45) Hughes S, Hughes A, Brothers C et al. on behalf of the CNA106030 Study Team. PREDICT-1 (CNA106030): the first powered, prospective trial of pharmacogenetic screening to reduce drug adverse events. *Pharm Stat* 2008; 7(2):121-9.
- (46) Tarantal AF, Marthas ML, Shaw JP et al. Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*): safety and efficacy studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 323-333.
- (47) Wang L, Kourtis AP, Ellington S, et al. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2013; 57(12):1773-1781.
- (48) Ransom CE, Huo Y, Patel K, et al. Infant growth outcomes after maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64(4):374-381.
- (49) Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf H, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate. 21<sup>st</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014).
- (50) Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS* 2005; 19(1): 63-67.
- (51) 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; 50:890-894.
- (52) Feiterna-Sperling C, Piening T, Casteleyn S: Use of lopinavir (LPV/r) during pregnancy *Eur J Med Res* 10 Supplement II, S. 89 P161.
- (53) Fayet-Mello A, Buclin T, Guignard N, et al. Free and total plasma levels of lopinavir during pregnancy, at delivery and postpartum: implications for dosage adjustments in pregnant women. *Antivir Ther* 2013; 18(2):171-182.
- (54) 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.
- (55) Eley T, Huang SP, Conradie F, et al. Clinical and pharmacogenetic factors affecting neonatal bilirubinemia following atazanvir treatment of mothers during pregnancy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29(10):1287-1292.
- (56) Mirochnik M, Best BM, Stek AM et al. Atazanavir Pharmacokinetics With or Without Tenofovir during Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Sydr* 2011; 56(5):412-419.
- (57) Eley T, Bertz R, Hardy H, et al. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther* 2013; 18(3):361-375.
- (58) Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16: 889-893.



- (59) Mirochnick M, Capparelli E et al. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(15): 1071-1087.
- (60) Van der Lugt J, Colbers A, Molto J, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antivir Ther* 2009; 14(3):443-450.
- (61) Rote Hand Brief von Roche vom 08. Juli 2010. Arrhythmogenes Risiko durch QT- und PR-Intervallverlängerung in Verbindung mit Inivrase (Saquinavir).
- (62) Roberts SS, Miller RK, Jones JK et al. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(7): 551-559.
- (63) Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, et al. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(2):255-260.
- (64) European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Inf Dis* 2005; 192:1812-1879.
- (65) McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD005546.
- (66) Izzo I, Forleo MA, Casari S et al. Maternal characteristics during pregnancy and risk factors for positive HIV RNA at delivery: A single-cohort observational study (Brescia, Northern Italy). *BMC Public Health.* 2011 Feb 21;11:124.
- (67) Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* 2012; 26(9):1095-1103.
- (68) Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, et al. Missed opportunities among HIV-positive women to control viral replication during pregnancy and to have a vaginal delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64(1):58-65.
- (69) 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.
- (70) European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study: Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2913-2920
- (71) Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18(17): 2337-2339
- (72) Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis* 2013; 207(4):612-621.
- (73) Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1310–1317.
- (74) 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):2283-2296.
- (75) 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.
- (76) Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013; 57(6):903-914.





- (77) Taylor GP, Clayden P, DharJ et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med* 2012; 13 Suppl2: 87-157.
- (78) Ferguson W, Goode M, Walsh A, et al. Evaluation of 4 weeks neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(5):408-412.
- (79) Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(4):376-379.
- (80) Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13:22.
- (81) Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14(18):2903-2911.
- (82) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142(1):47-52.
- (83) Mirochnick M, Capparelli E, Connor J. Pharmacokinetics of zidovudine in infants: a population analysis across studies. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(1):16-24.
- (84) Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(1): 17-23.
- (85) Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med* 2000; 343: 982-991.
- (86) Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-1414.
- (87) Guay LA, Musoke P, Fleming T et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda. HIVNET 012 randomized trial. *Lancet* 1999; 354:795-802.
- (88) Moodley D, Moodley J, Coovadia H et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187: 725-735.
- (89) Flyn T, Nissley DV, Claasen CW et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192(1):24-29.
- (90) Nagot N, Ouedraogo A, Weiss HA, et al. Longitudinal effect following initiation of highly active antiretroviral therapy on plasma and cervico-vaginal HIV-1 RNA among women in Burkina Faso. *Sex Transm Infect*. 2008; 84(3):167-170.
- (91) Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008; 22(8):973-981.
- (92) Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50(4):585-596.





- (93) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003;142(1):47-52.
- (94) Mugabo P, Els I, Smih J, et al. Nevirapine plasma concentrations in premature infants exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *S Afr Med J* 2011;101(9):655-658.
- (95) McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(12):1127.
- (96) Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of Prenatal and Postnatal Exposure to Lopinavir-Ritonavir and Adrenal Dysfunction Among Uninfected Infants of HIV-Infected Mothers. *JAMA* 2011; 306(1):70-78.
- (97) Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Eng J Med* 2012; 366:2368-2379.
- (98) Persaud D, Gay H, Ziemniak C. Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1828-1835.
- (99) 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.
- (100) Danforth DN. Cesarean section. *JAMA*. 1985 Feb 8; 253(6):811-8.
- (101) 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.
- (102) 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.
- (103) 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.
- (104) 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.
- (105) Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F et al. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000; 14: 2341-2348
- (106) Mandelbrot L, Burgard M, Teglas J-P et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999; 13: 2143-2149
- (107) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on Transmission of HIV-1. *JAMA* 2000; 283: 1167-1174.
- (108) Van de Perre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented? *J Infect Dis*. 1999; 179 Suppl 3: S405-407.
- (109) Nduati RW, John GC, Richardson BA et al. Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk. *Infect Dis* 1995; 172: 1461-1468.
- (110) Thiry L, Spencer-Goldberger S, Jonckheer T et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breastmilk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985 ii: 891-892.
- (111) 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.
- (112) 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):171-180.
- (113) 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.
- (114) Slater M, Stringer EM, Stringer JS. Breastfeeding in HIV-positive women: What can be recommended? *Paediatr Drugs.* 2010;12(1):1-9.
- (115) WHO: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access, June 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/>.
- (116) Morrison P, Greiner T, Israel-Ballard K. Informed choice in infant feeding decisions can be supported for HIV-infected women even in industrialised countries, *AIDS* 2011, 25:1807–1811.
- (117) Kutty PK. HIV Transmission through breastmilk: the science behind the understanding of current trends and future research. *Med J Malaysia* 2012; 67(6): 644-651.
- (118) Haas J, Geiss M, Böhler T et al. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis* 1996; 174: 224-225.
- (119) Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A et al. The sensitivity of HIV1-DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9(9): F7-11.
- (120) Rossi P, et al. Early diagnosis of HIV infection in infants – Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. *JAIDS* 1992; 5: 1168-1178.