

HIV und Schwangerschaft – Aktuelles von der CROI 2021

Dr. Annette Haberl

Der einfache Fall:

- 27-jährige Patientin mit Erstdiagnose HIV
- Testgrund: Eigeninteresse
- Hat einen neuen Partner, der sich ebenfalls hat testen lassen: HIV-negativ
- Infektionsrisiko: heterosexuelle Kontakte
- CD4-Zellen: 483/ μ L
- HIV-1 RNA 34.000 Kopien/ml
- Sonstiges Labor unauffällig
- Keine Begleiterkrankungen
- Komedikation: Orale Kontrazeptivum
- Arbeitet als Bankkauffrau
- Perspektivisch Kinderwunsch

Welche HIV-Therapie schlagen Sie der Patientin vor?

Weltweit bekommen pro Jahr rund 1,3 Millionen Frauen mit HIV ein Kind. Die meisten von ihnen leben in HIV-Hochprävalenzregionen. Der Anteil der Schwangeren mit Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART) ist über den Verlauf der letzten Jahre erfreulicherweise stetig gestiegen. 2019 erhielten 85 % der Schwangeren mit HIV eine antiretrovirale Therapie und mehr als 50 % von ihnen waren bereits auf einer ART, als sie schwanger wurden. Trotzdem wurden 2019 150.000 neue HIV-Infektionen bei Kindern diagnostiziert. Das erklärte Ziel von UNAIDS, die HIV-Mutter-Kind-Transmissionen zu eliminieren, konnte also bis heute nicht erreicht werden. ^[1] Entscheidend für das Risiko einer vertikalen HIV-Transmission ist die Höhe der mütterlichen Viruslast und damit eine frühzeitige und erfolgreiche ART der Schwangeren. Die niedrigsten Übertragungsraten sieht man, wenn Frauen bereits vor der Schwangerschaft antiretroviral behandelt werden und ihre Viruslast vollständig supprimiert ist. ^[2] Die Entscheidung welche ART für Frauen mit Kinderwunsch bzw. Schwangere die beste Therapieoption ist, stellt im klinischen Alltag immer

wieder eine Herausforderung dar. Insbesondere der Einsatz neuer Substanzen wirft Fragen nach ihrer Effektivität und Verträglichkeit in der Schwangerschaft auf, da Daten aus Zulassungsstudien in der Regel fehlen. Auf der CROI 2021 wurden neue Daten zur ART in der Schwangerschaft vorgestellt und auch mögliche Barrieren bei der Prävention der HIV-Mutter-Kind-Übertragung (prevention of mother-child transmission, PMTCT) diskutiert.

IMPAACT 2010

Zum Thema Prävention der HIV Mutter-Kind-Transmission stellte das Studiennetzwerk IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network) auf der CROI 2021 neue Daten zur antiretroviralen Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit vor. Im Rahmen der IMPAACT 2010/VESTED Studie war die Effektivität und Sicherheit von drei unterschiedlichen ART-Regimen (s.u.) in der Schwangerschaft untersucht worden. Die schwangeren Studienteilneh-

merinnen wurden zwischen Januar 2018 und Februar 2019 in 22 Studienzentren weltweit (Botswana, Brasilien, Indien, Südafrika, Tansania, Thailand, Uganda, USA und Zimbabwe) rekrutiert. Bis zur Entbindung der Kinder gab es zwischen den drei Studienarmen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit.^[3]

Jetzt wurden nach der ersten Auswertung 2020 auf der diesjährigen CROI auch Daten zum Verlauf über 50 Wochen postpartum präsentiert. Insgesamt 643 ART-naive Frauen hatten im Rahmen der IMPAACT 2010 ab der 14. bis spätestens zur 28. Schwangerschaftswoche entweder Dolutegravir plus Emtricitabin/Tenofovirafenamid (DTG + FTC/TAF), Dolutegravir plus Emtricitabin/Tenofovir (DTG + FTC/TDF) oder Efavirenz plus Emtricitabin/Tenofovir (EFV + FTC/TDF) erhalten. Fünfzig Wochen postpartum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Anteil der Frauen mit einer HI-Viruslast <200 Kopien/ml: 96,3 % unter DTG-haltiger ART bzw. 96,4 % unter EFV/FTC/TDF (ITT-Analyse). Allerdings zeigte sich zwischen den DTG-haltigen Regimen und EFV/FTC/TDF in der Post Hoc Analyse eine höhere Rate an virologischem Versagen \geq 24 Wochen postpartum im EFV-Arm.

Mütterliche und/oder kindliche Adverse Events verteilten sich gleich zwischen den drei Studienarmen der IMPAACT 2010. Einen Unterschied gab es allerdings hinsichtlich der mütterlichen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Eine geringe Gewichtszunahme (<0,18 kg/Woche) war weniger wahrscheinlich unter DTG + FTC/TAF (15,0 %) im Vergleich zu DTG + FTC/TDF (23,6 %) und EFV/FTC/TDF (30,0 %). Umgekehrt verhielt es sich mit einer hohen Gewichtszunahme (>0,59 kg/Woche) in der Schwangerschaft: DTG + FTC/TAF (12,7 %), DTG + FTC/TDF (9,9 %) und EFV/FTC/TDF (6,3 %).

In allen Therapiearmen gab es eine signifikante Assoziation von durchschnittlicher wöchentlicher Gewichtszunahme und einem geringeren Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Small for gestational age SGA, Frühgeburt <37. Schwangerschaftswoche, Totgeburt): HR 0,5 (p=0,04).

Vielleicht zeigte sich auch deshalb bei Totgeburten und Säuglingssterblichkeit ein signifikant geringeres Risiko unter maternaler Therapie mit DTG + FTC/TAF – also bei einer höheren mütterlichen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft – im Vergleich mit den beiden anderen Studienarmen. Allerdings sollten diese Ergebnisse wegen der geringen Fallzahl in den einzelnen Studienarmen mit Vorsicht interpretiert werden. Bei vier Kindern wurden große kongenitale Fehlbildungen dokumentiert: Zwei im DTG + FTC/TAF Arm (Atriumseptumdefekt; Pes equinus) und zwei im EFV/FTC/TDF Arm (Duodenalatreisie; subgaleale Zyste).

In der IMPAACT 2010 kam es zu vier vertikalen HIV-Transmissionen, drei unter DTG-haltiger ART und eine unter EFV/FTC/TDF. Es gab keine Evidenz für einen Zusammenhang der MTCT und dem ART-Regime. Die vier Kinder, bei denen eine HIV-Transmission festgestellt wurde, waren alle gestillt worden. In einem Fall erfolgte die vertikale Transmission, obwohl die mütterliche Viruslast bei allen Messungen unter der Nachweisgrenze lag.^[4]

DolPHIN 2

Die DolPHIN 2 Studie wurde in Uganda und Südafrika durchgeführt und untersuchte die Effektivität und Sicherheit von Dolutegravir-versus Efavirenz-haltiger Therapie bei Frauen mit HIV, bei denen erst nach der 28. Schwangerschaftswoche eine ART initiiert werden konnte. Die 268 Studienteilnehmerinnen wurden zwischen Januar und August 2018 rekrutiert und 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Ergebnis: Die DTG-haltigen ART-Regime führten signifikant schneller zu einer Senkung der mütterlichen Viruslast als eine EFV-haltige Therapie. Unter DTG betrug die Zeit bis zur Viruslastreduktion <50 Kopien/ml im Median 4,14 Wochen, unter EFV 12,14 Wochen. Eine Reduktion der Viruslast <1.000 wurde unter DTG im Median in 1,0 Woche und unter EFV in 3,71 Wochen erreicht.^[6] Auf der CROI 2021 wurden jetzt auch die DolPHIN 2 Daten zur Woche 72 postpartum präsentiert. Studienziele waren die mütterliche Viruslast zu Woche 72 postpartum (<50 bzw. <1.000 Kopien/ml), virologisches Versagen (definiert als zweimalige Messung einer VL>1.000 Kopien/ml bzw. Nichterreichen einer VL<50 Kopien/ml zu Woche 24 postpartum), HIV-Mutter-Kind-Transmissionen sowie mütterliche und kindliche Adverse Events.

Insgesamt 11 Studienteilnehmerinnen zeigten zu Woche 72 postpartum ein virologisches Versagen: drei (2,4 %) im Dolutegravir- und acht (6,4 %) im Efavirenz-Arm. Adverse Events Grad III waren zwischen den Studienarmen gleich verteilt. Es gab in der DolPHIN 2 vier HIV-Mutter-Kind-Übertragungen, drei Transmissionen in utero im DTG-Arm und eine Übertragung postpartum im EFV-Arm. Das EFV-exponierte Kind war zwölf Monate gestillt worden. Die Mutter zeigte zwischen Woche 24 und 48 postpartum eine suboptimale Adhärenz.^[6] Fazit: In der DolPHIN 2 Studie war eine Dolutegravir-basierte ART, die während der Spätschwangerschaft angesetzt wurde, sowohl zur Geburt des Kindes als auch zu Woche 72 postpartum einem EFV-haltigen Regime virologisch überlegen. Die aktuellen Empfehlungen der WHO zum Einsatz von Dolutegravir in der Schwangerschaft basieren dementsprechend auch wesentlich auf den Ergebnissen der DolPHIN 2 Studie.^[7]

Antiretrovirales Schwangerschaftsregister (APR)

Seit über 30 Jahren sammelt das in den USA verortete internationale Antiretrovirale Schwangerschaftsregister (APR) Daten zu Schwangerschaften von Frauen mit HIV und ihren HIV- und ART-exponierten Kindern. Ziel der Registerstudie ist das frühzeitige Erkennen möglicher Fehlbildungsrisiken antiretroviraler Substanzen, die Bestimmung der Prävalenz von großen Fehlbildungen und der Vergleich mit der Fehlbildungsrate in der Allgemeinbevölkerung. Das APR analysiert prospektiv und retrospektiv Schwangerschaftsdaten und wertet darüber hinaus auch Daten aus klinischen Studien aus.

Auf der CROI 2021 wurde eine Auswertung der Registerdaten von insgesamt 20.437 Lebendgeburten gezeigt. Die Ergebnisse: Bei 580 (2,8 %) der ART- und HIV exponierten Kinder wurde mindestens eine Fehlbildung dokumentiert. Bei 10.754 Schwangeren lag eine Ersttrimester-Exposition gegenüber der ART vor. Hier wurden 304 Fehlbildungen dokumentiert, was einer Rate von 2,8 % entspricht (95 % CI: 2,6-3,2 %). Bei

einem Start der ART im zweiten und dritten Trimester lag die Fehlbildungsrate ebenfalls bei 2,8 % (95 % CI: 2,5-3,2 %). Im Vergleich mit zwei großen nationalen Schwangerschaftsregistern in den USA, dem Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) und dem Texas Birth Defects Registry (TBDR) war die Prävalenz der im APR ermittelten Fehlbildungen nicht erhöht. Für Didanosin (Fehlbildungsrate 4,68 % bei Ersttrimester-Exposition), Nelfinavir (Fehlbildungsrate 3,88 % bei Ersttrimester-Exposition), und Tenofoviralfenamid (Fehlbildungsrate 4,38 % bei Ersttrimester-Exposition) konnten keinerlei Muster der dokumentierten Fehlbildungen festgestellt werden. [8]

Zum Vergleich: Im Deutschen HIV-Schwangerschaftsregister lag die Fehlbildungsrate zuletzt (Stand 03/2021) bei 1,5%. [9] Für Deutschland wird für die Allgemeinbevölkerung eine Rate von 5 % kongenitaler Fehlbildungen angegeben.

HIV-PMTCT 2021: Chancen und Risiken

Shahin Lockman vom Brigham and Women's Hospital in Boston hat in ihrem Plenarvortrag *HIV Treatment in Pregnancy: Beyond Prevention of Vertical Transmission* auf der CROI 2021 die aktuellen Herausforderungen der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft bzw. der ART junger Frauen zusammengefasst:

Haupttrisiken für eine Mutter-Kind-Übertragung sind das Fehlen oder das späte Ansetzen einer ART in der Schwangerschaft, eine frische HIV-Infektion und/oder das Absetzen der ART während der Schwangerschaft. [10] Welche antiretroviralen Regime das günstigste Nutzen-Risiko-Profil für Mutter und Kind haben, ist letztlich nicht geklärt. Vor allem der Einsatz neuer Substanzen stellt für Ärztinnen und Ärzte eine besondere Herausforderung dar. Einerseits möchten sie natürlich auch Schwangeren moderne Therapieoptionen zugänglich machen, andererseits fehlen ihnen dazu Effektivitäts- und Sicherheitsdaten aus Zulassungsstudien. Es ist immer noch so, dass eine Schwangerschaft in der Regel den Ausschluss aus einer Medikamentenstudie bedeutet, da man das ungeborene Kind nicht gefährden möchte. Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft werden entsprechend erst nach der Zulassung eines Medikaments mit zeitlicher Verzögerung aus retrospektiven Fallberichten bzw. Registern verfügbar. Ob man die ungeborenen Kinder auf diese Weise besser schützt, sei dahingestellt. In letzter Zeit gibt es allerdings, angestoßen durch Initiativen für mehr frauenspezifische Forschung in der Medizin, international Bestrebungen, auch schwangeren bzw. jungen gebärfähigen Frauen die Möglichkeit zu geben, an Medikamentenstudien teilzunehmen. Dies wird zukünftig hoffentlich zu einem schnelleren und besseren Erkenntnisgewinn beim Einsatz von neuen Medikamenten in der Schwangerschaft führen.

Noch einmal zurück zum eingangs geschilderten Fall: Möchte man bei der Patientin eine Therapieumstellung bei Eintreten einer Schwangerschaft perspektivisch vermeiden, kann man sich bei der Auswahl ihrer First-Line ART an der Deutsch-Österreichischen Leitlinie für Schwangere orientieren. Entscheidet man sich für ein ART-Regime, das einen Booster enthält, sollte die Interaktion mit dem oralen Kontrazeptivum der Patientin

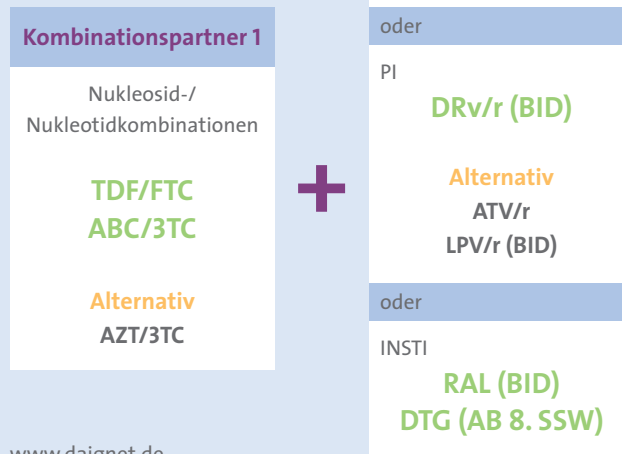
überprüft werden. Je nach hormoneller Zusammensetzung der „Pille“ kann es im Einzelfall zu einer Abschwächung ihrer Wirksamkeit und damit zu einer ungeplanten Schwangerschaft kommen.

Selbstverständlich stehen für die Patientin neben den explizit in der Schwangerschaft empfohlenen ART-Regimen auch alle in der Leitlinie für Erwachsene empfohlenen Initialtherapien zur Verfügung. Bei geplanter Schwangerschaft kann dann z.B. eine ART-Umstellung erfolgen. Zu bedenken ist dabei, dass die meisten Schwangerschaften ungeplant – allerdings nicht unerwünscht – eintreten.

<https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/hiv-leitlinien>

Erstlinientherapie in der Schwangerschaft – Empfohlene Substanzen

Deutsch-Österreichische Leitlinie – Stand September 2020



www.daignet.de

Stillen mit HIV

Zum Thema Stillen gab es auf der CROI keine wesentlichen neuen Erkenntnisse. Trotz vertikaler Transmissionsraten <1 % beim Stillen unter erfolgreicher mütterlicher ART, bleibt letztlich die Frage offen, ob U=U (Undetectable = Untransmittable) auch für das Stillen gilt. Es ist auch immer noch unklar, ob bzw. in welcher Form die milchgängigen antiretroviralen Substanzen einen Einfluss auf die gestillten Kinder haben. Catriona Waitt aus Liverpool konnte in ihren Studien die unterschiedliche Milchgängigkeit antiretroviraler Substanzklassen zeigen. Sie gab dabei aber zu bedenken, dass es trotz Übergang der mütterlichen Medikamente zum Säugling bislang keine Hinweise auf Toxizitäten bei den gestillten Kindern gibt. Wichtig seien hier prospektive Studien, die die Sicherheit des Stillens mit HIV weiter untersuchen. [11]

So wurde auch auf der CROI 2021 wieder einmal deutlich, wie wichtig Studien zum Thema HIV und Schwangerschaft sind.

Dies betrifft besonders die Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit antiretroviraler Medikamente in der Schwangerschaft und während der Stillzeit. Nationale und internationale Schwangerschaftsregister liefern wertvolle Daten zur PMTCT und bilden Entwicklungen in der Therapie Schwangerer dynamisch ab. Studien zum Stillen mit HIV werden auch in High Income Countries benötigt, um hier die aktuell noch wenigen Stillfälle standardisiert erfassen und auswerten zu können. In Deutschland gibt es das HIV-Schwangerschaftsregister der DAIG, an dem sich alle Zentren, die Schwangere mit HIV und/oder ihre Kinder versorgen, beteiligen können:

Deutsches HIV-Schwangerschaftsregister: Anmeldung unter daig@daignet.de

Zum Stillen mit HIV in Deutschland hat die im Februar 2021 publizierte Studie HELENE gezeigt, wie divers die Gruppe der stillenden Mütter mit HIV ist. Dies betrifft sowohl die Stilldauer, als auch die ART der Frauen und das Monitoring während der Stillzeit.^[12] In der HELENE wurden die Stillfälle retrospektiv erfasst. Um zukünftig eine prospektive, standardisierte Erfassung der Stillfälle zu ermöglichen, geht jetzt die Studie IRENE an den Start. Auch hier können sich deutschlandweit alle Zentren beteiligen, die stillende Mütter mit HIV betreuen. Die subjektiven Stillereferenzen von Müttern mit HIV untersucht die SISTER-Studie. Die Patientinneninformation und der SISTER-Fragebogen können per Mail im HIVCENTER des Universitätsklinikums Frankfurt anfordert werden.



Autorin dieser Ausgabe

Dr. Annette Haberl

Leiterin des Bereichs HIV & Frauen am HIVCENTER

Medizinische Klinik II/Infektiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
annette.haberl@hivcenter.de

Literatur

1. www.unaids.org
2. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. AIDS. 2014 Apr 24;28(7):1049-57.
3. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. IMPAACT 2010/VESTED Study Team and Investigators. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1276-1292.
4. Hoffman RM. Antepartum weight gain and adverse pregnancy outcomes in IMPAACT 2010. CROI 2021 (virtual). 6-10 March 2021. Oral abstract 176.
5. Kintu K, et al. DolPHIN-2 Study Group. Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. Lancet HIV. 2020 May;7(5):e332-e339.
6. Malaba T. DolPHIN-2 Final Results: More Rapid Virologic Suppression With DTG- vs EFV-Based ART Started in Late Pregnancy Through 72 Wks Postpartum. CROI 2021 (virtual). 6-10 March 2021. Oral abstract 175.
7. <https://www.who.int/hiv/pub/mtct/guidelines/en/>
8. Short W. The antiretroviral pregnancy registry: 30 years of monitoring for congenital anomalies. CROI 2021 (virtual). 6-10 March 2021. Oral abstract 584.
9. Haberl A. 10. DÖAK. 25-27 March 2021. Oral presentation.
10. Lockman S. HIV TREATMENT IN PREGNANCY: BEYOND PREVENTION OF VERTICAL TRANSMISSION. CROI 2021 (virtual). 6-10 March 2021. Oral abstract 58.
11. Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, et al. Is infant exposure to antiretroviral drugs during breastfeeding quantitatively important? A systematic review and meta-analysis of pharmacokinetic studies. J Antimicrob Chemother. 2015 Jul;70(7):1928-41.
12. Haberl L, Audebert F, Feiterna-Sperling C, et al. Not Recommended, But Done: Breastfeeding with HIV in Germany. AIDS Patient Care STDS. 2021 Feb;35(2):33-38.

Unsere Experten

Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka
Diabetologie/Endokrinologie: Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth
Immunologie: Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann, Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXFo übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate
Foto: Ursula Karner

