



DAIG

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

ÖSTERREICHISCHE
AIDS
GESELLSCHAFT



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 folgender Fachgesellschaften und Organisationen:

Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Gesellschaft für Virologie (GfV)

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

Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)

Robert-Koch-Institut (RKI)

Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand September 2020)

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG

- E-1 Hintergrund
- E-2 Ziele der Leitlinie

METHODIK

- M-1 Versorgungsbereich und Zielgruppe
- M-2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen
- M-3 Beteiligte Gruppierungen und Fachgesellschaften (alphabetische Reihenfolge)
- M-4 Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten
- M-5 Durchführung

KAPITEL

- K-1 HIV-Test in der Schwangerschaft
- K-2 Schwangerschaftsvorsorge
- K-3 HIV-Therapie von Schwangeren
- K-4 Transmissionsprophylaxe nahe dem Geburtstermin
- K-5 Besondere Situationen oder erhöhte Risiken
- K-6 Versorgung der Neugeborenen im Kreißsaal
- K-7 Stillen
- K-8 Nachsorge der Kinder HIV-positiver Mütter
- K-9 Dokumentationsmöglichkeiten HIV-exponierter Schwangerschaften und Hotline

LITERATURVERZEICHNIS

EINLEITUNG

E-1 Hintergrund

In Europa liegt das Risiko einer HIV-Übertragung durch die Schwangerschaft und das Stillen ohne medizinische Intervention bei ca. 15–25 % (1). Mit Hilfe der verschiedenen Komponenten der HIV-Transmissionsprophylaxe kann bei Schwangeren mit HIV-Infektion die Mutter-Kind-Transmission auf <1% reduziert werden (2, 3). Um dieses Ziel zu erreichen, empfehlen wir für die Betreuung von HIV-positiven Schwangeren und HIV-exponierten Neugeborenen die enge Zusammenarbeit von HIV-Behandler*innen, Geburtshelfer*innen und Pädiater*innen. Ihre gemeinsame Aufgabe ist es, über die Bestandteile und Durchführung der HIV-Transmissionsprophylaxe zu entscheiden, um die Mutter-Kind Übertragung von HIV zu verhindern und unerwünschte Medikamentenwirkungen auf die Schwangere und das Kind zu begrenzen.

Für die HIV-Transmissionsprophylaxe können folgende Maßnahmen genutzt werden:

- die antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) der Schwangeren
- die intrapartale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen
- die postnatale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen
- der Geburtsmodus
- der Verzicht auf das Stillen

E-2 Ziele der Leitlinie

Das Ziel der Leitlinie ist die optimale Behandlung von Mutter und Kind zur Verhinderung der HIV-Transmission auf Grundlage der wissenschaftlichen Erkenntnisse und nach Einschätzung von Expert*innen. Die Behandlung soll stets im Einverständnis mit der Schwangeren nach ihrer adäquaten Aufklärung erfolgen.

Die Ziele dieser Leitlinie sind die fachliche Anleitung bei der:

- Diagnostik bzgl. der HIV-Infektion der Schwangeren und des Neugeborenen
- Indikationsstellung und Auswahl der ART vor und während der Schwangerschaft
- Indikationsstellung der intra- und postnatalen Expositionsprophylaxe
- Entscheidung über den Geburtsmodus und das Stillen

Die Leitlinie richtet sich an alle Berufsgruppen, die HIV-positive Schwangere ambulant oder stationär betreuen. Dazu gehören insbesondere HIV-Behandler*innen, Gynäkolog*innen, Pädiater*innen, Hebammen und Personen in psychosozialen Berufen. Allen Personen, die Patientinnen mit HIV medizinisch betreuen, empfehlen wir, auch die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion¹ und die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion² zu berücksichtigen. Die Voraussetzung für eine adäquate HIV-Postexpositionsprophylaxe nach beruflicher HIV-Exposition (z.B. Nadelstichverletzung des Operators/der Operateurin) soll jederzeit sichergestellt sein.

¹ <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>

² <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-postexpositionellen-prophylaxe-der-hiv-infektion>

METHODIK

M-1 Versorgungsbereich und Zielgruppe

Ambulante und stationäre Versorgung von Schwangeren mit HIV-Infektion und ihrer Neugeborenen

M-2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft beauftragte Prof. Dr. med. Georg Behrens und Dr. med. Annette Haberl mit der Koordination der Leitlinienüberarbeitung. In Abstimmung mit der DAIG und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) wurden die Eckpunkte des Konsentierungsverfahrens festgelegt, andere Fachgesellschaften eingeladen und die Mitglieder der Arbeitsgruppe durch die Mitgliederversammlung der DAIG ernannt und bestätigt. Dabei wurde Wert darauf gelegt, eine interdisziplinäre Expertise von Fachleuten der HIV-Medizin, Gynäkologie und Geburtshilfe, Kinderheilkunde, Virologie und Pharmakologie zu gewährleisten, die sich auch in der Beteiligung der DAIG-Sektionen widerspiegelt. Die Benennung der Vertreter*innen anderer Fachgesellschaften erfolgte in deren eigener Verantwortung.

M-3 Beteiligte Gruppierungen und Fachgesellschaften

Fachgesellschaft / Organisation	Name (Ort)
Koordination	Prof. Dr. Georg Behrens (Hannover) [#] Dr. Annette Haberl (Frankfurt a. M.) *
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) inkl. den Sektionen • Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD) • All Around Women Special (AAWS) • Geburtshilfe und Gynäkologie (G&G) • Pharmakologie (Pharm)	Prof. Dr. Georg Behrens (Hannover) PD Dr. Christoph Boesecke (Bonn) * Dr. Annette Haberl (Frankfurt) * Dr. Ulrike Haars (Krefeld) * Dr. Dr. Christoph Königs (Frankfurt a. M.) * PD Dr. Anke Reitter (Frankfurt a. M.) * Dr. Stefanie Sammet (Essen) * PD Dr. Carolynne Schwarze-Zander (Bonn) * Ulrike Sonnenberg-Schwan, AAWS (München) * PD Dr. Nils von Hentig, Pharm (Frankfurt a. M.) Dr. Katharina Weizsäcker, G&G (Berlin) * Dr. Eva Wolf (München) * PD Dr. Jennifer Neubert (Düsseldorf) * Dr. Cornelia Feiterna-Sperling, PAAD (Berlin) *
Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)	Dr. Katharina Grabmeier-Pfisterhammer (Wien) *
Dt. Arbeitsgemeinschaft niedergel. Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)	Dr. Susanne Usadel (Freiburg) *
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Dr. Ulrich von Both (München) *
Gesellschaft für Virologie (GfV)	Dr. Rolf Kaiser (Köln) *
Dt. Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)	Dr. Bernd Buchholz (Mannheim) *
Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	PD Dr. Andrea Ginkelmaier (München) Dr. Franca Martignoni (Düsseldorf) *
Deutsche AIDS Hilfe	Anja Liebig (Berlin) *
Robert-Koch-Institut (RKI)	Dr. Ulrich Marcus (Berlin) *
Community	Franziska Borkel (Hamburg)

*Teilnehmer*innen der Konsensuskonferenz am 24.06.2020, [#] Moderation der Konsensuskonferenz

M-4 Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten

Interessenkonflikte bezeichnen Gegebenheiten, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird. Hierbei werden direkte finanzielle und indirekte Interessen unterschieden, die dahingehend bewertet werden sollen, ob ein Konflikt mit dem primären Interesse besteht. Unter direkten finanziellen Interessen werden finanzielle, persönliche oder institutionelle Zuwendungen verstanden. Zu den indirekten Interessen gehören klinische, akademische und persönliche Interessen.³ Vor Beginn der Leitlinien-Konferenz haben alle Teilnehmer*innen ihre potenziellen Interessenskonflikte offengelegt (tabellarische Aufstellung unter www.daignet.de abrufbar). Hierfür wurden Interessenskonflikte schriftlich mit Hilfe eines Formblattes der AWMF, das materielle und immaterielle Interessen umfasst, offengelegt. Die Konsensuskonferenz hat zu Beginn den Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten diskutiert und festgelegt.

M-5 Durchführung

Diese Leitlinie wurde von einer multidisziplinären Expert*innengruppe formuliert und im Konsensusverfahren entsprechend einer S2k-Leitlinie verabschiedet. Basierend auf der Version von 2017, wurde den Mitgliedern der Arbeitsgruppe ein revidierter Text zur Kommentierung und Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz zugeleitet. Im Rahmen einer Leitlinienkonferenz am 24. Juni 2020 wurden diese Empfehlungen noch einmal diskutiert, überarbeitet und abgestimmt. Das Abstimmungsergebnis wurde protokolliert. Die Konsensstärken sind in Tabelle 1 dargestellt, die Empfehlungsstärke in Tabelle 2. Es bestand die Möglichkeit eines Minderheitenvotums, das im Text der Empfehlung erwähnt wird. Weitere Details finden sich im Leitlinienreport, der auf der Homepage der DAIG e.V. einsehbar ist.

Konsensstärke	Formulierung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer*innen
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer*innen
Mehrheitlicher Konsens	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer*innen
Kein Konsens	Zustimmung ≤ 50 % der Teilnehmer*innen

Tabelle 1: Konsensstärke

Empfehlungsstärken	Formulierung
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Schwache Empfehlung	kann
Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert	

Tabelle 2: Empfehlungsstärke

KAPITEL

K-1 Der HIV-Test in der Schwangerschaft

Empfehlung 1

Jeder Schwangeren soll ein HIV-Antikörpertest empfohlen werden.

Starker Konsens

Diese Empfehlung gilt für alle Schwangeren mit unbekanntem HIV-Status und entspricht den geltenden Mutterschaftsrichtlinien. Der HIV-Test ist Voraussetzung, um über die Notwendigkeit einer HIV-Transmissionsprophylaxe entscheiden zu können. Der HIV-Antikörpertest (ELISA Suchtest und ggf. Bestätigungstest) soll möglichst früh (1. Trimenon) in der Schwangerschaft erfolgen und bei erhöhtem Risiko⁴ (z.B. HIV-positiver Partner) im Verlauf der Schwangerschaft wiederholt werden.

Jeder HIV-Antikörpertest soll von einer Beratung und einer Aufklärung über die Behandlungsmöglichkeiten begleitet sein. Für Schwangere sollen besonders die positiven Effekte einer ART auf die Gesundheit und Lebenserwartung von Menschen mit HIV und auf das Übertragungsrisiko von der Mutter auf das Kind sowie auf Sexualpartner hervorgehoben werden. Bei besonderem Beratungsbedarf sollen den Schwangeren Adressen und Telefonnummern weiterer Beratungsangebote zur Verfügung gestellt werden⁵. Es soll in verständlicher Form über jedes Testergebnis informiert werden. Den Mutterschaftsrichtlinien entsprechend, soll die erfolgte Durchführung des Tests, nicht das Ergebnis, im Mutterpass dokumentiert werden. Bei positivem Testergebnis soll die Schwangere umgehend an ein auf für die Versorgung von HIV-positiven Schwangeren spezialisiertes Zentrum/Team zur interdisziplinären Betreuung überwiesen werden.

K-2 Schwangerschaftsvorsorge

HIV-positive Schwangere sollen für die übliche Schwangerschaftsvorsorge und entsprechend den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien durch ihre jeweiligen niedergelassene Gynäkologen*innen betreut werden, um die vertraute Umgebung nicht aufzugeben. Eine enge Kooperation mit dem für die Versorgung von HIV-positiven Schwangeren spezialisierten Zentrum bzw. den jeweiligen Fachdisziplinen wird empfohlen.

Die für die Versorgung von HIV-positiven Schwangeren spezialisierten Zentren sollten HIV-positiven Schwangeren eine ausführliche Aufklärung über das bestehende Mutter-Kind-Transmissionsrisiko anbieten sowie den Nutzen und die Risiken der HIV-Transmissionsprophylaxe erläutern. Sie sollen darüber hinaus eine psychosoziale Betreuung anbieten und die Kontaktaufnahme zu Frauengruppen der AIDS-Selbsthilfeorganisationen vermitteln. Bei Migrantinnen ist bei Bedarf ein Dolmetscher*innendienst hinzuzuziehen.

Die Entscheidung über die ART als erster Schritt der HIV-Transmissionsprophylaxe trifft in der Regel der/die HIV-Behandler*in gemeinsam mit der Patientin. Adaptiert an das individuelle Risiko wird im Verlauf der Schwangerschaft interdisziplinär über weitere Maßnahmen der HIV-Transmissionsprophylaxe entschieden.

⁴ Berücksichtigung einer Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) erwägen (Siehe Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-hiv-praeexpositionsprophylaxe>)

⁵ Siehe auch: Deutsche AIDS Hilfe (<https://www.aidshilfe.de/beratung>), AAWS-Team der DAIG (<https://daignet.de/site-content/die-daig/sektionen/aawsall-around-women-special/aaws-team>)

Die Schwangere soll über die therapeutischen Ziele und mögliche Nebenwirkungen der ART aufgeklärt und angehalten werden, entsprechende Beschwerden unverzüglich ihrer HIV-Behandler*in mitzuteilen (4). Alle HIV-positiven Schwangeren sollen darüber aufgeklärt werden, dass klinisch relevante Langzeitfolgen bei intrauterin ART-exponierten Kindern noch nicht völlig ausgeschlossen werden können. Sie sollen gebeten werden, vor der Einnahme anderer verschreibungspflichtiger und nicht-verschreibungspflichtiger Medikamente wegen potenzieller Wechselwirkungen mit der ART ihre HIV-Behandler*in zu konsultieren. Methadon-substituierte Frauen oder Frauen, die Drogen gebrauchen, sollen verständlich über mögliche Auswirkungen auf das Kind aufgeklärt werden. Dies dient dazu, eine Entzugssymptomatik möglichst zu vermeiden und die für die ART erforderliche Adhärenz zu gewährleisten.

Die Schwangerschaft einer Frau mit HIV ist per Definition eine Risikoschwangerschaft, die eine engmaschigere und intensivere medizinische Versorgung erforderlich macht (Tabelle 1). Deshalb sollten Lymphozytensubpopulationen (v.a. CD4-Lymphozyten) und HIV-RNA mindestens alle zwei Monate kontrolliert werden, in den Wochen vor dem errechneten Geburtstermin ggf. noch engmaschiger. Eine HIV-RNA Messung zwischen der 33.-36. SSW soll erfolgen, um bei nachweisbarer HIV-RNA 1) ggf. die ART zu optimieren, 2) den Geburtsmodus festzulegen und 3) über eine erweiterte postnatale Expositionsprophylaxe des Kindes zu entscheiden. Zur Erkennung eines Schwangerschaftsdiabetes sollte zwischen Schwangerschaftswoche (SSW) 23+0 und SSW 27+6 ein oraler Glukosetoleranztest erfolgen (5).

In mehreren Studien wurde eine erhöhte Rate von Frühgeburten unter einer ART dokumentiert (6). Auf der anderen Seite gibt es zwei große amerikanische Auswertungen (4, 7), die diesen Zusammenhang nicht finden konnten. Ein besonderes Augenmerk soll deshalb auf Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine Frühgeburt gerichtet werden, um eine vorzeitige Geburt und notfallmäßige Entbindung zu vermeiden.

Lokale Koinfektionen, wie beispielsweise eine Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis oder eine bakterielle Vaginose, korrelierten mit einem erhöhten HIV-Transmissionsrisiko (8). Deshalb empfehlen wir bei HIV-positiven Schwangeren eine konsequente Diagnostik (und Therapie) genitaler Infektionen (siehe Tabelle 3). Bis zu 30% der Frauen mit HIV zeigen vulväre, vaginale, anale und zervikale Dysplasien, die durch die HIV-induzierte Immunsuppression schneller als sonst zu einem Karzinom fortschreiten können (9). Daher empfehlen wir, zu Beginn der Schwangerschaft zusätzlich eine Zytologie der Cervix, eine Untersuchung auf *high-risk* Varianten humaner Papillomviren (HPV) und eine kolposkopische Untersuchung durchzuführen. Ist der HPV-Befund unauffällig, kann die nächste Kontrolluntersuchung nach der Entbindung erfolgen. Auffälligkeiten bei der Inspektion der Vulva, Vagina, Zervix oder Perianalregion sollen kolposkopisch kontrolliert und gegebenenfalls histologisch untersucht werden.

Für alle Schwangeren mit HIV empfehlen wir zwischen SSW 11+0 und 13+6 das frühe Organscreening mit der Messung der Nackentransparenz zur individuellen Einschätzung des Aneuploidierisikos. In der SSW 19+6 bis 22+6 sollte ein sonographischer Fehlbildungsausschluss erfolgen. Eine invasive pränatale Diagnostik soll wegen der Kontaminationsgefahr des Fruchtwassers nur nach einem HIV-Test, bei strenger Indikationsstellung, unter einer ART und unter Berücksichtigung der HIV-RNA durchgeführt werden, denn eine ART kann das Risiko einer HIV-Transmission bei einer Amniozentese wesentlich reduzieren (10-12). Alternativ besteht das Angebot einer nicht invasiven Pränataldiagnostik auf Trisomie 21 sowie 13/18 aus mütterlichem Blut. Eine ausführliche kontrazeptive Beratung wird postpartal im Rahmen der gynäkologischen Routineuntersuchung 6-8 Wochen nach Geburt empfohlen.

Tabelle 1: Zusammenfassung empfohlener diagnostischer Maßnahmen für Schwangere mit HIV.

Die von 1 bis 3 genannten Empfehlungen gelten für alle Schwangeren, die von 4 bis 9 genannten Empfehlungen gelten insbesondere für Schwangere mit HIV.

	Diagnostische Maßnahme	Zeitpunkt/ Häufigkeit
1	HIV-Suchtest (ggf. HIV-Bestätigungstest)	Bei unbekanntem HIV-Status im 1. Trimenon; ggf. Wiederholung zu Beginn des 3. Trimenons bei fortbestehendem Transmissionsrisiko
2	Oraler Glukosetoleranztest	Zwischen SSW 23+0 und 27+6
3	Lues-, Hepatitis B-Serologie	Bei Erstvorstellung und klinischem Verdacht
4	CD4-Zellzahl + HIV-RNA	1. alle zwei Monate 2. obligate Messung in der 33.-36. SSW
5	Mikrobiologische Kultur Vaginalsekret, STD-Diagnostik, Hepatitis C-Serologie, IGRA, wenn indiziert und ggf. weitere Diagnostik zum Ausschluss TBC ⁶	Bei Erstvorstellung und klinischem Verdacht
6	Toxoplasmose-Screening	Zu Beginn der Schwangerschaft, ggf. Wiederholung
7	Zytologische und kolposkopische Kontrollen auf vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien, HPV-Testung	Wenn noch nicht geschehen, zu Beginn der Schwangerschaft Kolposkopie und zytologische Untersuchung sowie HPV-Testung; bei Auffälligkeiten kolposkopische Kontrollen und ggf. histologische Untersuchung
8	Frühes Organscreening Messung der Nackentransparenz	SSW 11+0 – SSW 13+6
9	2. Organscreening	SSW 19+6 – SSW 22+6

K-3 HIV-Therapie von Schwangeren

Empfehlung 2

Jede Schwangere mit HIV-Infektion soll eine antiretrovirale Therapie erhalten.

Starker Konsens

Für HIV-positive Schwangere gelten die Behandlungsindikationen wie für nicht schwangere Erwachsene⁷. Ziele einer ART sind die Verhinderung der HIV-Transmission und des Fortschreitens der Erkrankung der Mutter durch maximale Hemmung der Virusreplikation bei möglichst guter Verträglichkeit für die Schwangere und den Feten.

Da die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen durch eine Schwangerschaft verändert werden kann (13, 14), können bei unzureichender Senkung der HIV-RNA oder Nebenwirkungen Medikamentenspiegelmessungen berücksichtigt werden. Eine Unterbrechung einer ART in der Schwangerschaft soll vermieden werden (15). Falls eine Unterbrechung dennoch notwendig wird (z.B. aufgrund einer ausgeprägten Hyperemesis gravidarum), soll die Therapie so bald wie möglich wiederaufgenommen werden.

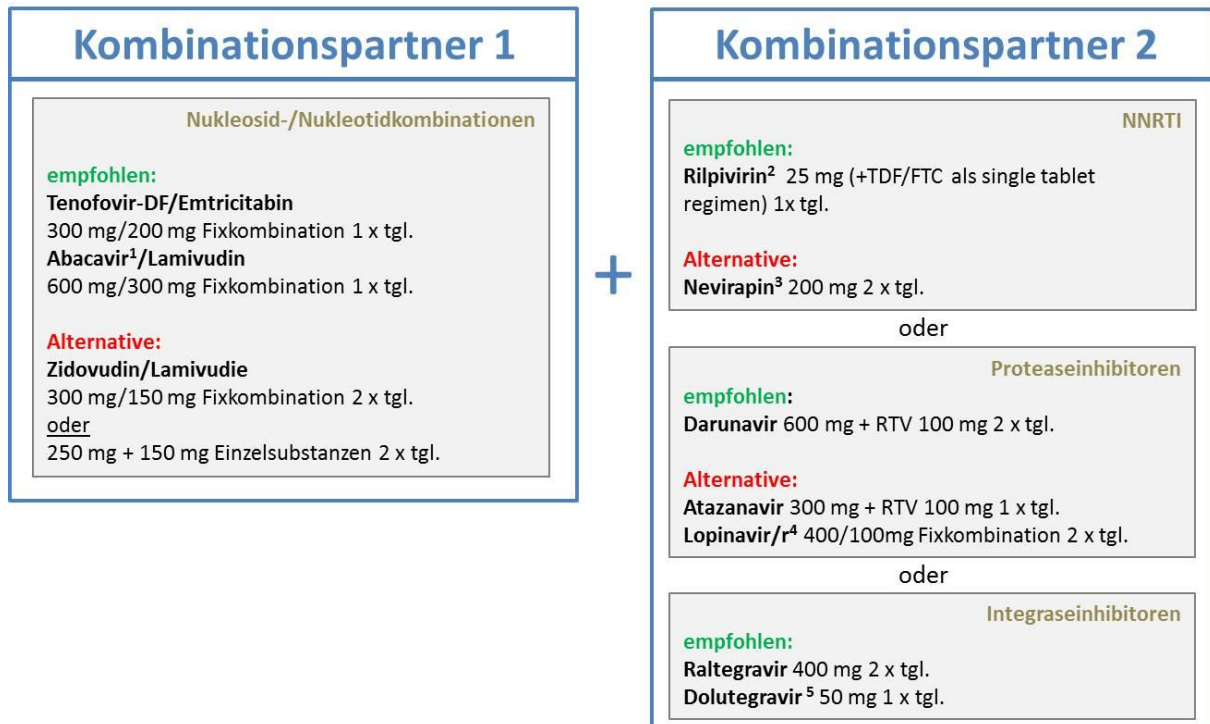
⁶

[https://www.dggg.de/fileadmin/documents/stellungnahmen/aktuell/2017/240. Stellungnahme zum Tuberkulosescreening bei Schwangeren.pdf](https://www.dggg.de/fileadmin/documents/stellungnahmen/aktuell/2017/240_Stellungnahme_zum_Tuberkulosescreening_bei_Schwangeren.pdf)

⁷ Siehe aktuelle Version der Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviral Therapie der HIV-Infektion, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>



Theoretisch stehen für die ART in der Schwangerschaft Medikamente aus allen Substanzklassen zur Verfügung. Allerdings sind die meisten antiretroviralen Medikamente bis auf Atazanavir, Lopinavir, Darunavir und Zidovudin nicht für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen und die begrenzten klinischen Erfahrungen lassen noch keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung zu. Die Abbildung 1 zeigt die empfohlenen Substanzen.



¹ Abacavir nur, wenn Patientin HLA-B*57:01 negativ. Vorsichtiger Einsatz bei Ausgangsviruslast >100.000 Kopien HIV-RNA/ml, wenn nicht im Kombination mit Dolutegravir.

² Nicht bei Ausgangsviruslast >100.00 Kopien HIV-RNA/ml

³ Dosierung in den ersten 2 Wochen 1 x 200 mg, dann 2 x 200 mg, zu anderen Dosierungen (400mg XR 1 x täglich) liegen in der Schwangerschaft keine Daten vor. Besondere Gefahr der Hepatotoxizität bei CD4 Zellen >250/μl vor Therapiebeginn.

⁴ r: Ritonavir

⁵ Erst ab der 8. Schwangerschaftswoche

Abbildung 1: Empfohlene Substanzen und ihre Dosierung für die Erstlinientherapie in der Schwangerschaft

Die Bewertung der antiretroviralen Medikamente hinsichtlich ihres Einsatzes bei schwangeren Frauen erfolgt in Tabelle 2.

Tabelle 2: Einschätzung der Substanzen hinsichtlich ihres Einsatzes in der Schwangerschaft

	Wirkstoff	Anzahl Ersttrimester-Expositionen in der APR ¹	Kommentar
Nukleosid-/Nukleotidanaloga	Zidovudin	> 4.200 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Erhöhte Rate an Herzfehlern in der französischen Kohorte (OR 2,2) (16, 17), keine erhöhte Fehlbildungsrate in der SMARTT-Studie (18) – Widersprüchliche Daten über mitochondriale Toxizität (wie für andere NRTIs auch) – 5-Jahre-Follow-up bei exponierten Kindern in PACTG 076-Studie: kein Unterschied zu Placebo (19)
	Lamivudin	> 5.300 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Assoziation mit Fehlbildungen in französischer Kohorte (OR 1,37) (16), aber nicht in APR-Daten
	Tenofovir-disoproxilfumarat (TDF)	> 4.200 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Dosisanpassung nicht notwendig (20) – Überwiegend Daten, die gegen ein beeinträchtigtes Wachstum des Kindes sprechen (21-25) – Daten zu Knochendichte und -metabolismus bei exponierten Kindern uneinheitlich (21, 26, 27)
	Tenofovir-alafenamid (TAF)	>300	– Fehlbildungsrate 4,87% (95% Konfidenzintervall 2,86-7,69). Zu Tenofovir-alafenamid liegen bisher nur begrenzt Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor (28, 29), Tenofovir-DF daher bevorzugt
	Emtricitabin	> 3.500 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Fehlbildungsrate geringer unter Emtricitabin in französischer Kohorte (16) – Dosisanpassung nicht notwendig (20, 30, 31)
	Abacavir	> 1.300 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Nur bei HLA-B*57:01-negativen Patientinnen – Dosisanpassung nicht notwendig (32, 33) – Keine erhöhte Fehlbildungsrate in mehreren Studien (16, 18, 34)



Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Nevirapin	> 1.100 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Keine erhöhte Fehlbildungsrate in französischer Kohorte (16) – Eventuell erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität und Hypersensitivität während der Schwangerschaft (35)(36)(37)
	Efavirenz	> 1.100 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Keine erhöhte Fehlbildungsrate (alle Fehlbildungen) in mehreren Studien (16, 38)
	Rilpivirin	>400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Pharmakokinetik: Niedrigere Talspiegel und Gesamtexposition im 2. + 3. Trimenon sehr variabel, aber insgesamt effektive Virussuppression (39-41)
	Etravirin	Daten nicht ausreichend	– Nur wenige Fallberichte veröffentlicht (42-44) – Höhere Gesamtexposition, Spitzen- und Talspiegel im 3. Trimenon, Dosisanpassung aber nicht empfohlen (45, 46)
	Doravirin	Daten nicht ausreichend	
Integraseinhibitoren	Raltegravir	>400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	– Raltegravir wurde insbesondere im 3. Trimenon zur schnelleren Viruslastsenkung in der Schwangerschaft eingesetzt (44, 47-49) – Bisher keine wesentlichen maternalen oder fetalen Nebenwirkungen beschrieben (48, 50) – Große Variabilität in Wirkspiegeln im 3. Trimenon, aber keine Dosisanpassung empfohlen (51, 52) – Raltegravirspiegel im Nabelschnurblut und bei Neugeborenen z.T. mehrfach höher als im mütterlichen Blut (51-53)
	Dolutegravir	>400	– Fallberichte (54-56) – Risiko für Neuralrohrdefekte bei periconceptioneller Einnahme, siehe Rote Hand Brief ⁸(57)
	Elvitegravir	>300	– Ein publizierter Fall zur Anwendung in der Schwangerschaft (58). – In Kombination mit dem Booster Cobicistat Risiko des VL-Versagens in der Spätschwangerschaft, siehe Rote Hand Brief ⁹
	Bictegravir	Daten nicht ausreichend	

⁸ <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dolutegravir.html>

⁹ <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-genvoya.html>



Proteaseinhibitoren ²	Atazanavir	> 1.400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Erhöhte Rate an Haut- und Muskel-/Skelett-Fehlbildungen in einer Studie beschrieben (18), aber in anderen Kohorten nicht bestätigt (16) - Verzögerte Sprachentwicklung bei exponierten Kindern beschrieben (59-61) - Evtl. etwas erhöhte neonatale Bilirubinspiegel, bisher aber keine kritischen neonatalen Hyperbilirubinämien beschrieben (62-64) - Pharmakokinetik kann im 3. Trimester verändert sein, insbesondere in Kombination mit Tenofovir-DF (65), Dosisanpassung nicht empfohlen (66)
	Darunavir	> 600 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Kein Hinweis auf relevante maternale und fetale Nebenwirkungen in mehreren Fallserien (67-70). - Spiegel in der Schwangerschaft erniedrigt, dies ist bei Dosierung zweimal täglich weniger ausgeprägt (600 mg 2 x täglich). Einmalgabe (800 mg 1 x täglich) daher nur in Ausnahmefällen. Weitere Dosisanpassung nicht notwendig (28, 29, 68, 69, 71-73)
	Lopinavir	> 1.400 ohne erhöhte Fehlbildungsrate	- Keine erhöhte Fehlbildungsrate beim Menschen beschrieben (16, 18). - Evtl. erniedrigte Wirkspiegel in der Schwangerschaft (74-76). - Dosiserhöhung kontrovers diskutiert, aber nicht generell empfohlen (77-79) - Einmal tägliche Gabe von Lopinavir/r in der Schwangerschaft nicht empfohlen
CCR5 Antagonist	Maraviroc	Daten nicht ausreichend	- Wenige Fälle publiziert (43, 80) - Dosisanpassung nicht notwendig (80)
andere	Cobicistat	> 400	- Siehe Rote Hand Brief zu Cobicistat-haltigen Fixkombinationen – Cobicistat wird nicht empfohlen wegen des Risikos des VL-Versagens im III. Trimester der Schwangerschaft¹⁰

¹ APR: Antiretroviral Pregnancy Registry (Daten aus dem Interimsreport bis Januar 2020, www.apregistry.com).

¹⁰ <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-genvoya.html>

Empfehlung 3: Welche ART sollten Schwangere mit HIV und chronischer Hepatitis B Infektion erhalten?

Bei einer chronischen Hepatitis B Infektion soll die ART der Schwangeren Tenofovir-DF plus Emtricitabin oder Lamivudin enthalten

Konsens

HIV-positive Schwangere mit Hepatitis B-Koinfektion sollen eine ART unter Einschluss der gegen Hepatitis B wirksamen Substanzen Tenofovir-DF plus Emtricitabin oder Lamivudin erhalten. Beim Absetzen einer solchen ART besteht das Risiko des Hepatitis B DNA Anstiegs mit Leberfunktionsstörung. Ein Absetzen ist deshalb nicht ratsam und soll nicht ohne ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Alle HBV-exponierten Neugeborenen sollen innerhalb der ersten 12 Lebensstunden eine Hepatitis B Aktiv- und Passiv-Simultanimpfung bekommen.

Empfehlung 4: Wann soll bei Schwangeren mit einer HIV-Therapie begonnen werden?

Bei einer in der Schwangerschaft diagnostizierten HIV-Infektion soll eine Behandlung so rasch wie möglich, spätestens aber zu Beginn des 2. Trimenons begonnen werden.

Starker Konsens

Je später eine HIV-Infektion in der Schwangerschaft diagnostiziert oder bekannt wird, desto dringlicher ist die Indikation mit einer ART zu beginnen, um durch die vollständige Suppression der HIV-RNA die Effektivität der Transmissionsprophylaxe sicherzustellen.

Empfehlung 5: Welche Therapie erhalten Frauen, die unter ihrer ART schwanger wurden?

Eine wirksame ART soll weitergeführt werden. Eine Änderung der ART sollte erfolgen, wenn sie nicht aus Substanzen mit ausreichender Datenlage zur Sicherheit besteht.

Konsens

Eine bei Eintritt der Schwangerschaft erfolgreiche ART wird weitergeführt (Abbildung 2) (81). Es soll allerdings geprüft werden, ob eine Therapiemodifikation möglich ist, um die in der Schwangerschaft empfohlenen Substanzen (Abbildung 1) oder Substanzen mit möglichst umfangreicher Datenlage (Tabelle 2) zu verwenden. Im Einzelfall kann eine ART-Umstellung die Adhärenz reduzieren und das Risiko eines virologischen Versagens erhöhen. Die Entscheidung über eine Therapiemodifikation soll der/die HIV-Behandler*in treffen.

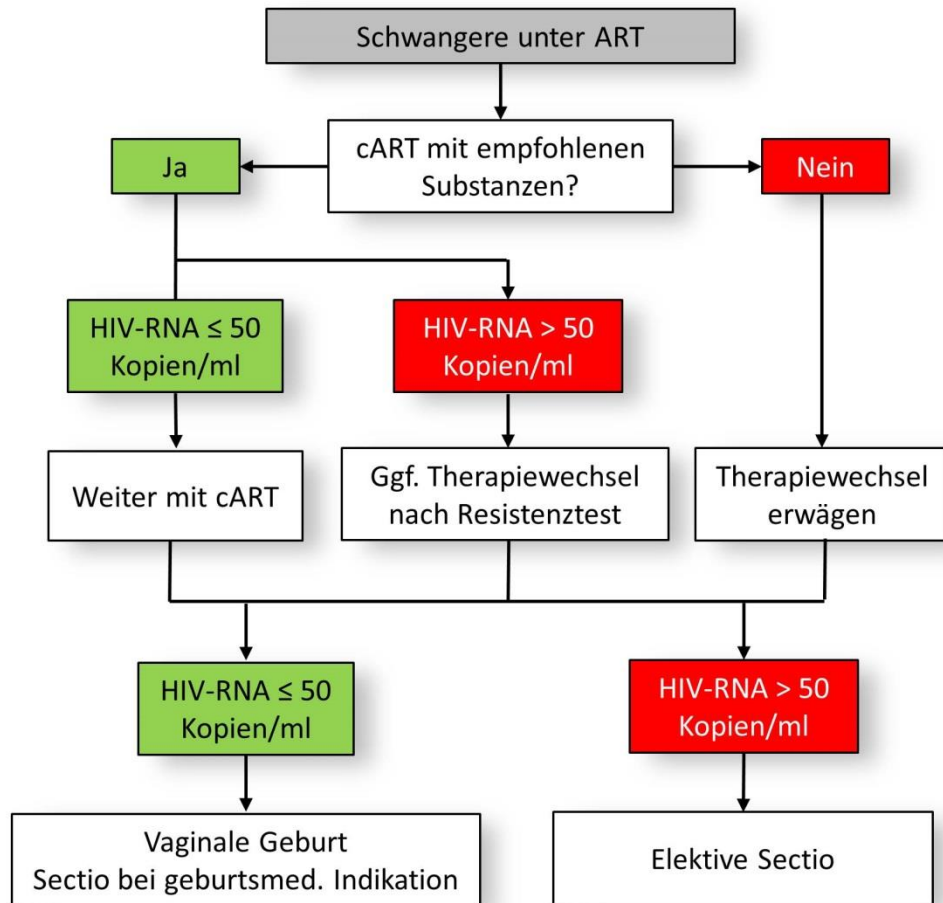


Abbildung 2: Vorgehen bei bestehender ART zu Beginn der Schwangerschaft.

K-4 Maßnahmen der Transmissionsprophylaxe nahe dem Geburtstermin

Die Dauer und Wirksamkeit der mütterlichen ART sind entscheidende Parameter, die bei der Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung über weitere Maßnahmen der HIV-Transmissionsprophylaxe berücksichtigt werden. Die Leitlinien folgen zunächst dem Prinzip einer systematischen risikoadaptierten Steigerung der HIV-Transmissionsprophylaxe. Im Kapitel K-5 werden dann besondere Risikokonstellationen berücksichtigt.

Empfehlung 6: Welche Maßnahmen sind bei einer Schwangeren mit einer HIV-RNA <50 Kopien/ml zur Entbindung empfohlen?

a) Bei einer HIV-RNA < 50 Kopien mindestens vier Wochen vor und bis zur Entbindung soll eine vaginale Entbindung erfolgen.

Folgende Voraussetzungen sollen dabei gegeben sein:

- Die Schwangere nimmt eine ART ein
- Geburtshelfer*innen sehen keine relevanten geburtshilflichen Risiken

b) Es soll keine intrapartale Expositionsprophylaxe aber eine postnatale Expositionsprophylaxe erfolgen. Nur wenn bereits vor der Schwangerschaft eine erfolgreiche ART bestand und die HIV-RNA während der gesamten Schwangerschaft und zeitnah vor der Geburt immer <50 Kopien/ml lag, kann auf eine postnatale Expositionsprophylaxe verzichtet werden.

Starker Konsens

Mehrheitlicher Konsens

Praktische Empfehlungen für eine vaginal intendierte Geburt:

- Fruchtblase möglichst lange erhalten
- Verzicht auf eine Kopfschwartenelektrode
- Strengere Indikationsstellung bei vaginal operativen Entbindungen und zu Mikroblutuntersuchungen
- Großzügigere Indikation zur sekundären Sectio bei pathologischem fetalen Herzfrequenzmuster, prolongiertem Geburtsverlauf oder V.a. Amnioninfektionssyndrom
- Geburtseinleitungen anhand geburtshilflicher Kriterien

Bei vollständig supprimierter HIV-RNA zur Geburt zeigte die intrapartale Zidovudin-Gabe keinen zusätzlichen Nutzen (82). Eine intrapartale Expositionsprophylaxe wird in diesem Fall nicht empfohlen.

Über eine postnatale Expositionsprophylaxe soll anhand der mütterlichen HIV-RNA während der Schwangerschaft entschieden werden. Liegt die mütterliche HIV-RNA präpartal bei <50 Kopien/ml ist von einem sehr niedrigen HIV-Transmissionsrisiko auszugehen (83, 84). Als postnatale Expositionsprophylaxe wird eine orale Zidovudin-Gabe an das Neugeborene innerhalb 6 h nach Geburt für 2 Wochen empfohlen (Dosierung siehe Tab. 3) (85-87). In einer optimalen Konstellation kann auf eine postnatale Expositionsprophylaxe verzichtet werden. Diese Konstellation ist in Anlehnung an die Publikation von Mandelbrot et al. (88) gegeben, wenn die HIV-positive Frau bereits vor der Schwangerschaft eine ART erhielt mit einer Viruslast <50 Kopien/ml sowie die Viruslast die gesamte Schwangerschaft und zeitnah zur Geburt unter engmaschigen Kontrollen immer <50 Kopien/ml war.

Empfehlung 7: Welche Maßnahmen sind bei einer Schwangeren mit einer HIV-RNA >50 aber <1.000 Kopien/ml zur Entbindung empfohlen?

a) Bei einer HIV-RNA > 50 Kopien/ml in der 36. SSW soll frühestens ab der 37+0 SSW eine elektive Sectio erfolgen.	Starker Konsens
b) Es soll eine <u>intrapartale</u> Expositionsprophylaxe und <u>postnatale</u> Expositionsprophylaxe erfolgen.	Konsens

Schwangere mit HIV, die aufgrund einer wiederholt nachweisbaren HIV-RNA die Voraussetzung für eine vaginale Entbindung nicht erfüllen, sollen eine primäre Sectio frühestens ab der 37+0 SSW durch ein erfahrenes Team erhalten. In Einzelfällen, in denen eine einmalig niedrige HIV-RNA nachweisbar ist, die nicht als Indiz für ein virologischen Versagen eingeschätzt wird, kann eine vaginale Entbindung berücksichtigt werden. Die Schwangeren sollen am Tag der Geburt ihre ART wie üblich einnehmen.

Intrapartale Expositionsprophylaxe: Es soll eine intrapartale Expositionsprophylaxe als prä-/intraoperative intravenöse Zidovudin-Gabe mit Beginn 3 Stunden vor der geplanten Sectio (bzw. bei Wehenbeginn bei ausnahmsweise vaginaler Geburt) erfolgen (2mg/kg KG/h in der ersten Stunde, danach 1 mg/kg KG/h bis zur Entwicklung des Kindes). Auch wenn eine baldige Entbindung erforderlich bzw. bereits im Gang ist, soll die intrapartale Expositionsprophylaxe erfolgen. Die zeitnahe Entbindung hat jedoch die höhere Priorität.

Postnatale Expositionsprophylaxe: Bei einer mütterlichen **HIV-RNA zwischen 50 und 1.000 Kopien/ml** zum Zeitpunkt der Entbindung soll eine postnatale Expositionsprophylaxe durch eine orale Zidovudin-Gabe an das Neugeborene innerhalb 6 h nach Geburt für 4 Wochen erfolgen (siehe Tabelle 3) (85-87). Alternativ kann diese Zidovudin-Gabe (z.B. bei kindlicher oraler Ernährungsproblematik) auch für 10 Tage i.v. (3mg/kg alle 12 Stunden) gegeben werden (siehe besondere Dosierungen bei Frühgeborenen Tab. 5) (89, 90). Bei Anämie der Neu- und Frühgeborenen *in den ersten 2 Wochen* der postnatalen Expositionsprophylaxe sollte nach Ausschluss anderer Ursachen (Blutverlust, Infektion etc.) eine Erythrozytentransfusion und/oder eine Unterbrechung der Zidovudingabe berücksichtigt werden. Bei Anämien der Neu- und Frühgeborenen unter postnataler Expositionsprophylaxe *nach den ersten 2 Lebenswochen* sollte die Beendigung der Zidovudingabe in Abwägung des ungünstigen Nutzen-Risiko Verhältnisses großzügig berücksichtigt werden.

Tabelle 3. Dosisempfehlungen für eine postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe bei niedrigem Risiko für Früh- und Neugeborene

Medikament	Dosierung	Dauer
Zidovudin	Neu-/Frühgeborene ≥ 35. SSW: 4mg/kg/Dosis 2x tgl. p. o., <i>Alternativ*</i> : 3mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v.	4 Wochen
	Frühgeborene 30.+0 – 34.+6 SSW: 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.	4 Wochen
	Frühgeborene <30.+0 SSW: 2mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o., <i>Alternativ*</i> : 1,5mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v.	4 Wochen

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



Empfehlung 8: Welche Maßnahmen sind bei einer Schwangeren mit einer HIV-RNA >1.000 Kopien/ml zur Entbindung empfohlen?

a) Bei einer HIV-RNA > 1.000 Kopien/ml in der 36. SSW soll frühestens ab der 37+0 SSW eine elektive Sectio erfolgen.	Starker Konsens
b) Es sollen eine <u>intrapartale</u> Expositionsprophylaxe und eine <u>erweiterte postnatale</u> Expositionsprophylaxe erfolgen.	Starker Konsens

Bei einer mütterlichen HIV-RNA > 1.000 Kopien/ml zur Entbindung wird das HIV Transmissionsrisiko als hoch eingeschätzt.

Erweiterte postnatale Expositionsprophylaxe: Bei einer mütterlichen **HIV-RNA über 1.000 Kopien/ml** zum Zeitpunkt der Geburt soll die postnatale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen um weitere antiretrovirale Medikamente erweitert werden. Diese Konstellationen sind v.a. bei fehlender oder unzureichender ART der Mutter zu erwarten.

In der prospektiven und randomisierten HPTN 040/PACTG 1043-Studie zeigte sich, dass das HIV-Infektionsrisiko von Neugeborenen, deren Mütter keine ART erhalten hatten, mit einer postnatalen 2-fach oder 3-fach Prophylaxe signifikant niedriger lag im Vergleich zu einer alleinigen 6-wöchigen Zidovudin-Gabe (91). Darüber hinaus korreliert in vielen Studien (vor allem Kohortenstudien) die Höhe der mütterlichen HIV-RNA vor Geburt mit dem HIV-Transmissionsrisiko. Gemäß dieser Studienlage wird bei präpartal fehlender mütterlicher ART oder einer präpartalen HIV-RNA von >1.000 Kopien/ml unter ART eine erweiterte postnatale Prophylaxe des Neugeborenen mit einer Kombination aus einer Nevirapin-Kurzprophylaxe (erste Dosis sobald als möglich postpartal (innerhalb 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. Zur Vermeidung von Nevirapinresistenzen kann die Kombination dieses Regimes (3 Gaben Nevirapin + 6 Wochen Zidovudin) mit einer 14-tägigen Lamivudin-Gabe beim Neugeborenen erwogen werden. Bei bestehender oder wahrscheinlicher NNRTI-Resistenz, kann die Gabe von Raltegravir berücksichtigt werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Empfehlungen für eine erweiterte postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe bei Früh- und Neugeborenen

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 bis 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 48 Stunden, 2. Dosis 48 Stunden nach 1. Gabe 3. Dosis 96 Stunden nach 2. Gabe
<u>Alternativ:</u> Raltegravir****	> 37. SSW>2.000 g: 2.000-3.000: 0,4 ml (4 mg) p.o. 1x täglich 3.000-4.000: 0,5 ml (5 mg) p.o. 1x täglich 4.000-5.000: 0,7 ml (7 mg) p.o. 1x täglich 2.000-3.000: 0,8 ml (8 mg) p.o. 2x täglich 3.000-4.000: 1 ml (10 mg) p.o. 2x täglich 4.000-5.000: 1,5 ml (15 mg) p.o. 2x täglich	4 Wochen Geburt bis 1 Woche 1 bis 4 Woche

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

* Intravenöse Gabe von Zidovudin als Alternative, wenn orale Medikation nicht toleriert wird

** Für Frühgeborene existieren keine Dosisempfehlungen für Lamivudin

*** Ist die HIV-positive Schwangere in der Schwangerschaft länger als 3 Tage mit Nevirapin behandelt worden, kann auch beim Neugeborenen eine Enzyminduktion vorliegen, die zum schnelleren Abbau von Nevirapin führt (92-94). Daher ist bei längerer Therapie der Schwangeren mit Nevirapin die Verwendung dieses Medikamentes beim Neugeborenen abzuwägen und bei Gabe mit doppelter Dosierung einzusetzen.

**** ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für reifgeborene Kinder. Wenn die Mutter ISENTRESS 2 bis 24 Stunden vor der Entbindung eingenommen hat, sollte das Kind die erste Dosis 24 bis 48 Stunden nach der Geburt erhalten. Weitere Details, siehe Fachinformation

K-5 Besondere Situationen oder erhöhte Risiken

Risiko: HIV-positive Schwangere ohne ART oder mit unbekannter HIV-RNA

Wenn trotz bekannter HIV-Infektion bis zur Geburt keine ART durchgeführt wurde und/oder die Menge der HIV-RNA der Mutter bei Geburt nicht bekannt ist, wird eine intrapartale und erweiterte postnatale Expositionsprophylaxe empfohlen. Es kann auch bei unvollständiger intrapartaler Transmissionsprophylaxe mit einem Vorteil gerechnet werden (95-99), wenn die postnatale Expositionsprophylaxe bis spätestens 72 Stunden nach der Geburt begonnen wird. In Abhängigkeit von der Geburtsphase bei klinischer Erstvorstellung sollte eine Kaiserschnittentbindung angestrebt werden. Eine mütterliche HIV-RNA soll unverzüglich bestimmt werden, um über die Fortsetzung der erweiterten postnatalen Expositionsprophylaxe zu entscheiden.

Risiko: Unklarer HIV-Infektionsstatus bei Entbindung

Für den Fall, dass der HIV-Status der Schwangeren nicht bekannt ist und keine Zeit für eine reguläre Testung bleibt, sollte ein HIV-Schnelltest angeboten werden¹¹. Gleichzeitig sollte ein HIV-Suchtest mit evtl. erforderlichem Bestätigungstest erfolgen. In Abhängigkeit der (Schnell-)Testergebnisse wird über die intrapartale und postnatale HIV-Transmissionsprophylaxe entschieden [92, Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)-Patientinneninformation¹²].

Risiko: Frühgeburt

Drohende Frühgeburt: Ereignisse, die eine Frühgeburt wahrscheinlich machen (z.B. vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, Präeklampsie etc.) sind Anlass, eine noch nicht begonnene ART unverzüglich einzuleiten.

Besondere Herausforderungen stellt der sehr frühe vorzeitige Blasensprung (*premature rupture of membranes*, PROM) sowie die vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 28. SSW dar. Die erforderlichen Maßnahmen zur Induktion der Lungenreife wirken frühestens nach 24 Stunden und geraten damit evtl. mit den Maßnahmen zur Verhinderung der HIV-Transmission in Konflikt. In einem solchen Fall muss das hohe Risiko kindlicher Schäden auf Grund der fehlenden Lungenreife gegen das Risiko einer HIV-Transmission (je nach mütterlicher HIV-RNA) abgewogen werden.

Frühgeburt: Eine „milde Frühgeburtlichkeit“ $\geq 33+0$ SSW scheint die HIV-Transmissionshäufigkeit nicht zu erhöhen. Zur „extremen Frühgeburtlichkeit“ $< 33+0$ SSW gibt es nur wenigen Daten und unterschiedliche Ergebnisse (2, 100, 101).

Für Frühgeborene liegen nur für Zidovudin (102) und Nevirapin (103) Dosisempfehlungen vor (siehe Tabelle 8). Für Lopinavir/r besteht bei Reif- und Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität und metabolische Komplikationen (104, 105). Die FDA empfiehlt deshalb, Lopinavir/r bei Frühgeborenen erst 14 Tage nach dem errechneten Geburtstermin, bei Reifgeborenen erst nach 14 Lebenstagen einzusetzen.

Wir empfehlen, dass für HIV-exponierte Frühgeborene $< 33+0$ SSW ein erfahrenes Zentrum

¹¹ 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. Falls ein positives Schnelltestergebnis nicht bestätigt wird, sollen alle eingeleiteten HIV-Prophylaxemaßnahmen beendet werden.

¹² <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/>

kontaktiert wird, um alle Gesichtspunkte (HIV-RNA der Mutter, Erfolg/Dauer der mütterlichen Therapie, HIV-Resistenzmutationen, Schwangerschaftskomplikationen etc.) zu diskutieren und dann eine Entscheidung für die Art und Dauer einer Postexpositionsprophylaxe zu treffen.

Der Entbindungsmodus kann im Falle einer Frühgeburt bei einer HIV-RNA <50 Kopien/ml unter einer bestehenden ART allein nach geburtshilflichen Kriterien entschieden werden. Bei Frühgeburt und maternalen HIV-RNA >50 Kopien/ml ist der Kaiserschnitt die Entbindung der Wahl. Vier Stunden nach dem Blasensprung ist aber von der Kaiserschnittentbindung kein Vorteil für die Transmissionswahrscheinlichkeit mehr zu erwarten (106).

Risiko: Besondere Geburtsverläufe

Geburtssituationen, wie z.B. ein protrazierter Geburtsverlauf, ein mehr als 4 Stunden zurückliegender Blasensprung, ein Amnioninfektionsyndrom oder vaginal operative Entbindungen bei einer HIV-RNA <50 Kopien/ml unter einer ART tragen allein nicht ein erhöhtes Transmissionsrisiko. Auch hier ist davon auszugehen, dass die maximale HIV-RNA Suppression das entscheidende Kriterium für die Reduktion der Mutter-Kind-Transmission von HIV ist (7, 101, 107). Selbst 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 HIV-RNA >50 Kopien/ml beträgt. Hier muss im Einzelfall entschieden werden (je nach Höhe der mütterlichen HIV-RNA und dem Schweregrad der peripartalen Expositionssituation für das Kind), welche postnatale Expositionsprophylaxe eingesetzt wird.

Besondere Situation: Hepatitis C

Über den Einsatz von direkt antiviralen Substanzen (*directly antiviral agents*, DAA) bei Schwangeren mit Hepatitis C Infektion gibt es keine Daten (83), die für eine Empfehlung ausreichen. Eine elektive Sectio bei HIV-positiven Schwangeren mit chronischer Hepatitis C bietet keinen Vorteil hinsichtlich einer Transmission. Der Entbindungsmodus soll daher allein auf Grundlage der HIV-RNA gewählt werden (84, 108, 109).

K-6 Versorgung der Neugeborenen im Kreißsaal

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 (110). Beim Neugeborenen stellen die Schleimhäute des Respirationstraktes und des Gastrointestinaltrakts für HIV keine ausreichende Barriere dar und im noch anaziden Magen kann die Virusinaktivierung versagen. Die höheren Transmissionsraten gestillter Kinder HIV-positiver Mütter beweisen, dass der oralen Aufnahme virushaltiger Flüssigkeiten bei der vertikalen Transmission eine erhebliche Bedeutung zukommt (111).

Praktisches Vorgehen im Kreißsaal:

Bei der Erstversorgung wird die Verwendung steriler Handschuhe empfohlen. Noch vor einem eventuellen Absaugen sind Mundhöhle und Naseneingang mit sterilen, in 0,9% NaCl-Lösung getränkten Tupfern von Fruchtwasser zu reinigen. Nach Stabilisierung der Vitalfunktionen sind alle Körperöffnungen (Ohren, Augen, Anus und Genitale) in gleicher Weise zu säubern. Vor der endgültigen Versorgung der Nabelschnur sind die Handschuhe zu wechseln, um eine HIV-Kontamination zu vermeiden.

K-7 Stillen

Empfehlung 9: Sollen Mütter mit HIV stillen?

a) Bei supprimierter mütterlicher VL (<50 Kopien/ml) soll die Entscheidung über das Stillen unter Abwägung von Nutzen und Risiken in einem partizipativen Prozess getroffen werden	Starker Konsens
b) Bei VL>50 HIV-RNA Kopien soll ein Stillverzicht empfohlen werden	Starker Konsens

Internationale Leitlinien positionieren sich derzeit noch unterschiedlich zum Stillen mit HIV. Die WHO empfiehlt allen Müttern exklusives Stillen für 6 Monate, wenn Flaschennahrung für sie nicht (sozial) akzeptabel, durchführbar, bezahlbar, sicher (hygienische Zubereitung mit Trinkwasser) oder dauerhaft verfügbar ist¹³. Erhält die Mutter eine ART und Unterstützung zur Adhärenz zur ART, wird eine längere Stilldauer von 12 bis 24 Monaten empfohlen. Bei lebenslanger ART der Frau besteht nach WHO-Empfehlung keine zeitliche Limitation für das Stillen.

Anders in den westlichen Industrieländern: Hier wird in der Regel primär abgestillt und der Säugling mit der Flasche ernährt. Frauen mit HIV wird ein Stillverzicht empfohlen, denn dieser bringt den größten Schutz vor einer HIV-Transmission¹⁴. Allerdings wird dem steigenden Wunsch von Müttern mit HIV, ihre Kinder zu stillen, inzwischen zunehmend Rechnung getragen¹⁵. Dies entspricht der aktuellen Praxis, die die Patientinnenautonomie bei medizinischen Entscheidungen stärker berücksichtigt. Das Stillen kann gerade für Mütter mit HIV in besonderen Situationen (geflüchtete Frauen, Leben in Gemeinschaftsunterkünften, Migration) eine besondere Bedeutung haben oder Herausforderung darstellen. Es gilt deshalb im klinischen Alltag, eine gemeinsame Entscheidung zu finden, die die Vor- und Nachteile des Stillens im Einzelfall gegeneinander abwägt.

Stillen trägt zur Gesundheit von Mutter und Kind bei und wird in Deutschland von der Nationalen Stillkommission für mindestens 6 Monate empfohlen¹⁶. Muttermilch enthält wichtige Nährstoffe, die für die kindliche Entwicklung und Immunabwehr förderlich sind. Stillen unterstützt die Uterusrückbildung bei der Mutter, reduziert ihr Risiko für postnatale Depressionen und Brustkrebs. Neben den jeweiligen Vorteilen des Stillens für Mutter und Kind wird auch die Mutter-Kind-Bindung durch das Stillen positiv beeinflusst.

Den vielen Vorteilen des Stillens für Mütter mit HIV steht das Risiko einer vertikalen Transmission, einer verlängerten Medikamentenexposition und potentiellen Toxizität für den Säugling sowie das intensivisierte Monitoring von Mutter und Kind gegenüber.

¹³ World Health Organization, United Nations Children's Fund. Guideline: updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. 2016, Geneva: World Health Organization

Chikhungu L, Bispo S, Newell ML. Postnatal HIV transmission rates at age six and 12 months in infants of HIV-positive women on ART initiating breastfeeding: a systematic review. Commissioned for the guideline review.
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-infant-feeding-2016/en/

Mallampati D, MacLean R, Ciaranello A. Modelling the impact of maternal ARV use and infant mortality. Commissioned for the guideline review.

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-infant-feeding-2016/en/

¹⁴ https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

<https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>

¹⁵ https://infekt.ch/content/uploads/2018/12/BU_50_18_DE_MTCT.pdf

¹⁶ https://www.bfr.bund.de/de/empfehlungen_zur_stilldauer_einfuehrung_von_beikost-54044.html

Das vertikale Transmissionsrisiko während der Stillzeit hängt von vielen Faktoren ab, die wir nicht vollständig verstehen. Zwar wurde gezeigt, dass Menschen mit einer vollständig supprimierten HIV-RNA das HI-Virus durch sexuelle Kontakte nicht übertragen, aber diese Aussage lässt sich nicht mit vergleichbarer Evidenz für das Übertragungsrisiko durch das Stillen treffen. Die Rolle von z.B. Zell-assoziiertem Virus in der Brustmilch ist noch unklar und könnte ein relevantes zusätzliches Übertragungsrisiko darstellen. Auch eine negative HI-Viruslast-Bestimmung im Serum und in der Muttermilch kann keine absolute Sicherheit bieten (112). Auf das HIV-Transmissionsrisiko und Risiken einer damit verbundenen HIV-Resistenzentwicklung beim Kind muss hingewiesen werden.

Eine erfolgreiche mütterliche ART kann das Risiko einer HIV-Transmission während des Stillens drastisch reduzieren (113, 114). In der PROMISE Studie mit 2.431 gestillten Kindern lag die Rate der MTCT nach 6 Monaten bei 0,3%, nach 12 bzw. 24 Monaten postpartal bei 0,9%. Jeder Nachweis einer HIV-RNA während der Schwangerschaft oder des Stillens sollte aber als Risiko für eine HIV-Transmission gewertet werden¹⁷. In einer Arbeit aus Tansania wurde keine HIV-MTCT durch Stillen gezeigt, wenn die Mütter eine supprimierte VL hatten. Bei den 214 Frauen wurde in der Schwangerschaft die VL in 53% (113/218) zweimal gemessen.²

Pharmakokinetische Untersuchungen verschiedener Substanzklassen belegen die Medikamentenexposition des Säuglings und zeigen, dass 1-12 % der therapeutischen Dosis im Blut des über Muttermilch exponierten Säuglings gemessen werden können (115-119). Es wurde bislang keine Toxizität der mütterlichen ART bei dem über die Muttermilch exponierten Säugling festgestellt (120). Es liegen keine Daten zu möglichen Langzeiteffekten der Medikamentenexposition oder der Wirkung neuerer antiretroviraler Substanzen beim Stillen vor.

Praktische Empfehlungen für das Stillen von Müttern mit HIV

Bereits in der Schwangerschaft sollte das Thema Stillen frühzeitig und wertfrei adressiert werden (Abbildung 3). Wir empfehlen eine interdisziplinäre Begleitung durch mit dem Thema HIV vertraute Hebammen und Pädiater*innen während der Still- und Abstillzeit. Mütter mit HIV sollen sich bei Stillproblemen rechtzeitig und leicht an eine Hebamme wenden können. Für die psychosoziale Begleitung kommen Mitarbeiterinnen von Aidshilfen und andere Beratungsstellen mit Erfahrung im Umgang mit Menschen mit HIV in Frage. Die DAIG hat spezielle schriftliche Materialien mit Hintergrundinformation zum Stillen mit HIV entwickelt, die den Schwangeren zur Verfügung gestellt werden sollen und über die Homepage der DAIG (<https://daignet.de/site-content>) abrufbar sind.

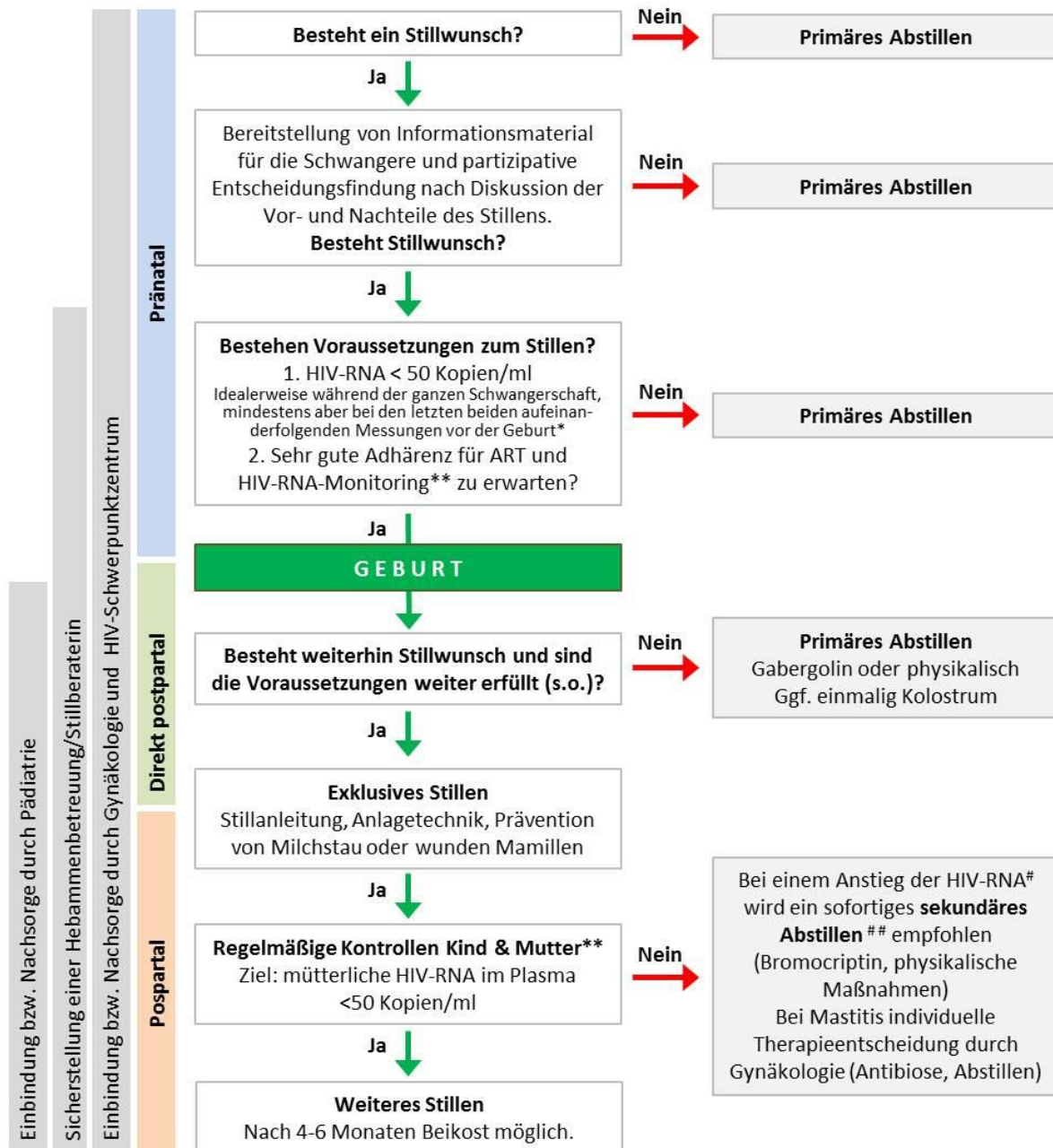
Drei Voraussetzungen sind für ein sicheres Stillen essentiell:

1. **Über mehrere Monate dokumentiert effektive ART mit negativer HIV-RNA (<50 Kopien/ml) der Mutter.** Im Idealfall während der ganzen Schwangerschaft, mindestens aber bei den letzten beiden aufeinanderfolgenden Messungen vor der Geburt (Intervall von mindestens vier Wochen und letzte Messung nach der 36. Schwangerschaftswoche)¹⁸.
2. **Zuverlässige ART-Einnahme** (verdeutlicht u.a. durch sehr gute Adhärenz in der Vergangenheit) (121).

¹⁷ Flynn PM, Taha TE, Cababasay M et al. Association of Maternal Viral Load and CD4 Count with Perinatal HIV-1: Transmission Risk during Breastfeeding in the PROMISE Postpartum Component. 22nd International AIDS Conference, 22–27 July, 2018, Amsterdam, Netherlands, Abstract THPEB115

¹⁸ Lediglich kurzzeitige und niedrige Nachweise von HIV-RNA im Plasma (Blips) sind ggf. tolerierbar, sofern sie nicht durch mangelnde Adhärenz verursacht wurden oder auf fehlende antivirale Wirkung deuten.

3. Bereitschaft zur Teilnahme am zusätzlichen **HIV-RNA Monitoring in der Stillzeit** (Mutter monatlich, Säugling siehe Tabelle 5).



* Intervall von mindestens vier Wochen und letzte Messung nach der 36. Schwangerschaftswoche

** Monatliche Plasma HIV-RNA der Mutter. HIV-RNA Säugling bei Geburt, Tag 14 u. 28, Monat 2, 4 und 6 sowie 2 u. 6 Wochen nach Abstillen

Falls Muttermilch zurückgestellt wurde, kann zunächst eine kurzfristige Kontrolle der mütterlichen HIV-RNA im Plasma erfolgen, um einen „Blip“ auszuschließen.

Sekundäres Abstillen nach erfolgter Milchbildung/Stillzeit

Abbildung 3. Empfehlungen für das praktische Vorgehen bei Stillwunsch der Mutter mit HIV

K-8 Nachsorge der Kinder von Müttern mit HIV

Empfehlung 10: Wie wird bei nicht-gestillten Kindern von Müttern mit HIV nach der Geburt eine kindliche HIV-Infektion ausgeschlossen?

HIV-exponierte Kinder gelten als HIV-negativ nach

1) zwei negativen HIV-PCR-Befunden nach einem und drei Lebensmonaten

oder

2) einem komplett negativen HIV-Westernblot bei normwertigen Immunglobulinkonzentrationen

Konsens

Ab der 32. SSW werden IgG-Antikörper von der Mutter transplazentar übertragen. Da gängige HIV-Tests IgG gegen HIV nachweisen, sind bis zur Elimination der mütterlichen Antikörper alle Kinder HIV-positiver Mütter serologisch HIV-positiv. Ein klassischer HIV-Suchtest (ELISA) ist für Neugeborene HIV-positiver Mütter klinisch wertlos. Definitionsgemäß gelten HIV-exponierte Kinder nach einem komplett negativen HIV-Westernblot bei normwertigen Immunglobulinkonzentrationen als HIV-negativ.

Der Nachweis von HIV muss daher im ersten Lebensjahr über HIV-Nukleinsäuren (HIV-DNA oder HIV-RNA) mittels PCR erfolgen. Bisher gibt es keine Untersuchungen, welche der beiden Analyseverfahren für RNA oder DNA in der neonatologischen Infektionsdiagnostik sensibler ist¹⁹. Die Anzahl der PCR-Untersuchungen soll sich am Transmissionsrisiko orientieren (Tabelle 5).

Tabelle 5. Empfohlenes Schemata für die PCR-Diagnostik bei HIV exponierten Säuglingen

Transmissionsrisiko	Tag			Monat			Bemerkung
Niedrig			28-42		3-6		
Niedrig + Stillen	1	14	28	2	4	6	2 u. 6 Wochen nach Abstillen
Hoch*	1	14	28-42	3	4-6		2-6 Wochen nach Ende der postnatalen Prophylaxe

*z.B. nach erweiterter postnataler Prophylaxe

Zum Ausschluss einer HIV-Infektion bei Kindern HIV-positiver Mütter sind zwei negative HIV-PCR-Befunde erforderlich. Die erste negative HIV-PCR sollte nach ca. einem Monat (nach 28 Tagen: Sensitivität 96%, Spezifität 99%) (122), die zweite HIV-PCR mit einer nahezu 100prozentigen Sensitivität und Spezifität (123) nach dem 3. Lebensmonat erfolgen. Bestand bei der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt eine nachweisbare HIV-RNA, sollte das Kind am ersten Tag nach der Geburt

¹⁹ Kommerzielle HIV-PCR-Kits können bei **seltenen HIV-Subtypen oder Mosaikviren** (Nicht-Subtyp B) falsch negative Resultate liefern. Bei einem mit einem Nicht-Subtyp B infizierten Elternteil (v.a. bei Herkunft außerhalb Westeuropas oder Nordamerikas) muss daher neben der kindlichen Probe immer auch mütterliches Blut als Positivkontrolle analysiert werden. Ist das mütterliche Blut in der PCR eindeutig HIV-positiv, ist auch das Resultat der HIV-PCR des Kindes verwertbar. 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 Laboren 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.

mittels HIV-RNA PCR untersucht werden. Alle positiven HIV-Testergebnisse sollten durch eine zweite Blutprobe bestätigt werden. Bei Diagnose einer HIV-Infektion des Kindes in den ersten Lebensmonaten kann sofort eine Pcp-Prophylaxe und eine antiretrovirale (Früh-)Therapie begonnen werden. Auch bei negativen HIV-PCR-Befunden soll das Verschwinden der mütterlichen Antikörper bei HIV-exponierten Kindern mindestens einmal dokumentiert werden.

Wir empfehlen wegen der intrauterinen und postnatalen Exposition des Kindes mit antiretroviralen Substanzen eine Nachsorge aller Kinder, um bekannte und unbekannte Langzeitfolgen und Schäden erfassen zu können.

K-9 Dokumentationsmöglichkeiten HIV-exponierter Schwangerschaften und Hotline

Da zum Einsatz der ART bei Schwangeren und Neugeborenen nur unzureichende Daten vorliegen, empfehlen wir, die Behandlungsergebnisse national und international zu sammeln. Auf nationaler Ebene sollten Ärzt*innen sich am *Schwangerschaftsregister der Deutschen AIDS-Gesellschaft* (Kontakt: schwangerschaftsregister@daignet.de) beteiligen. HIV-exponierte und -positive Kinder sollten an die Kohorte der PAAD (Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland e.V.) gemeldet werden (Kontakt über 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).

Ehrenamtliche Telefon-Hotline und Ansprechstationen bei Problemen im Zusammenhang mit HIV-Infektionen in der Schwangerschaft:

- Bei gynäkologischen Fragestellungen: 0178-282 0282
- Bei Fragestellungen zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft: 069-630 176 80
- Bei neonatologischen/pädiatrischen Fragestellungen: 0178-412 1313
- 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
- Kontaktstelle der Deutschen Aidshilfe zur HIV-bezogenen Diskriminierung: Telefon: 030-690 08767 (Montag, Dienstag und Freitag von 09:00 bis 15:00 Uhr) E-Mail: gegendifskriminierung@dah.aidshilfe.de
- Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD): <https://www.kinder-aids.de/>



**Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.
(DAIG) am 11.09.2020**

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Georg Behrens
Klinik für Rheumatologie und Immunologie, OE 6830
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Dr. med. Annette Haberl
Leiterin des Bereichs HIV und Frauen am HIVCENTER
Klinik für Innere Medizin | Infektiologie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Literatur:

1. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. *Lancet* 1991;337:253-260.
2. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, Faye A, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS 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. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, O'Sullivan MJ, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-1870.
5. Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, Weber K, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:298-302.
6. European Collaborative S, Swiss M, Child HIVCS. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14:2913-2920.
7. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-494.
8. Wright TC, Jr., Subbarao S, Ellerbrock TV, Lennox JL, Evans-Strickfaden T, Smith DG, Hart CE. 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.
9. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:108-113.
10. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:137-141.
11. Davies G, Wilson RD, Desilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, Wyatt P, et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:145-148, 149-152.
12. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:160 e161-169.
13. Colbers A, Greupink R, Burger D. Pharmacological considerations on the use of antiretrovirals in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:575-588.
14. van der Galien R, Ter Heine R, Greupink R, Schalkwijk SJ, van Herwaarden AE, Colbers A, Burger DM. Pharmacokinetics of HIV-Integrase Inhibitors During Pregnancy: Mechanisms, Clinical Implications and Knowledge Gaps. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:309-323.
15. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.



16. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, Dollfus C, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014;11:e1001635.
17. Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, Mandelbrot L, et al. In utero exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French perinatal cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:270-280.
18. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, Read JS, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr* 2015;169:48-55.
19. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999;281:151-157.
20. Colbers AP, Hawkins DA, Gingelmaier A, Kabeya K, Rockstroh JK, Wyen C, Wezsacker K, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of tenofovir and emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2013;27:739-748.
21. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR, 3rd, Jacobson DL, Hazra R, Rich KC, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS* 2012;26:1151-1159.
22. Ransom CE, Huo Y, Patel K, Scott GB, Watts HD, Williams P, Siberry GK, et al. Infant growth outcomes after maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:374-381.
23. S MIR, Jao J, Brittain K, Phillips TK, Olatunbosun S, Ronan A, Zerbe A, et al. Tenofovir exposure in utero and linear growth in HIV-exposed, uninfected infants. *AIDS* 2017;31:97-104.
24. Jao J, Abrams EJ, Phillips T, Petro G, Zerbe A, Myer L. In Utero Tenofovir Exposure Is not Associated With Fetal Long Bone Growth. *Clin Infect Dis* 2016;62:1604-1609.
25. Liotta G, Floridia M, Andreotti M, Jere H, Sagno JB, Marazzi MC, Buonomo E, et al. Growth indices in breastfed infants pre and postnatally exposed to tenofovir compared with tenofovir-unexposed infants. *AIDS* 2016;30:525-527.
26. Vigano A, Mora S, Giacommet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C, Salvini F, et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther* 2011;16:1259-1266.
27. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, Knapp KM, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2015;61:996-1003.
28. Eke AC, Brooks KM, Gebreyohannes RD, Sheffield JS, Dooley KE, Mirochnick M. Tenofovir alafenamide use in pregnant and lactating women living with HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16:333-342.
29. Eke AC, Stek AM, Wang J, Kreitchmann R, Shapiro DE, Smith E, Chakhtoura N, et al. Darunavir Pharmacokinetics With an Increased Dose During Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;83:373-380.
30. Stek AM, Best BM, Luo W, Capparelli E, Burchett S, Hu C, Li H, et al. Effect of pregnancy on emtricitabine pharmacokinetics. *HIV Med* 2012;13:226-235.
31. Valade E, Treluyer JM, Dabis F, Arrive E, Pannier E, Benaboud S, Fauchet F, et al. Modified renal function in pregnancy: impact on emtricitabine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1378-1386.
32. Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Stek A, Burchett SK, Holland DT, Read JS, et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS* 2006;20:553-560.



33. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Wezsacker K, Molto J, Tenorio CH, Hawkins D, et al. The pharmacokinetics of abacavir 600 mg once daily in HIV-1-positive pregnant women. *AIDS* 2016;30:1239-1244.
34. Prieto LM, Gonzalez-Tome MI, Munoz E, Fernandez-Ibieta M, Soto B, Alvarez A, Navarro ML, et al. Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000-2009. *BMC Infect Dis* 2014;14:700.
35. Dube N, Adewusi E, Summers R. Risk of nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome among HIV-infected pregnant women: the Medunsa National Pharmacovigilance Centre, 2007 - 2012. *S Afr Med J* 2013;103:322-325.
36. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1135-1143.
37. Huntington S, Thorne C, Anderson J, Newell ML, Taylor G, Pillay D, Hill T, et al. Does pregnancy increase the risk of ART-induced hepatotoxicity among HIV-positive women? *J Int AIDS Soc* 2014;17:19486.
38. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Shaffer N, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014;28 Suppl 2:S123-131.
39. Colbers A, Gingelmaier A, van der Ende M, Rijnders B, Burger D. Pharmacokinetics, safety and transplacental passage of rilpivirine in pregnancy: two cases. *AIDS* 2014;28:288-290.
40. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:289-296.
41. Osiyemi O, Yasin S, Zorrilla C, Bicer C, Hillewaert V, Brown K, Crauwels HM. Pharmacokinetics, Antiviral Activity, and Safety of Rilpivirine in Pregnant Women with HIV-1 Infection: Results of a Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. *Infect Dis Ther* 2018;7:147-159.
42. Furco A, Gosrani B, Nicholas S, Williams A, Braithwaite W, Pozniak A, Taylor G, et al. Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance. *AIDS* 2009;23:434-435.
43. Calcagno A, Trentini L, Marinaro L, Montrucchio C, D'Avolio A, Ghisetti V, Di Perri G, et al. Transplacental passage of etravirine and maraviroc in a multidrug-experienced HIV-infected woman failing on darunavir-based HAART in late pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1938-1939.
44. Shust GF, Jao J, Rodriguez-Caprio G, Posada R, Chen KT, Averitt A, Sperling RS. Salvage Regimens Containing Darunavir, Etravirine, Raltegravir, or Enfuvirtide in Highly Treatment-Experienced Perinatally Infected Pregnant Women. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:246-250.
45. Mulligan N, Schalkwijk S, Best BM, Colbers A, Wang J, Capparelli EV, Molto J, et al. Etravirine Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant Women. *Front Pharmacol* 2016;7:239.
46. Ramgopal M, Osiyemi O, Zorrilla C, Crauwels HM, Ryan R, Brown K, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of Total and Unbound Etravirine in HIV-1-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:268-274.
47. Rahangdale L, Cates J, Potter J, Badell ML, Seidman D, Miller ES, Coleman JS, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:385 e381-387.
48. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:153-161.

49. Joao EC, Morrison RL, Shapiro DE, Chakhtoura N, Gouvea MIS, de Lourdes BTM, Fuller TL, et al. Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naïve pregnant women living with HIV (NICHHD P1081): an open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet HIV* 2020;7:e322-e331.
50. Gantner P, Sylla B, Morand-Joubert L, Frange P, Lacombe K, Khuong MA, Duvivier C, et al. "Real life" use of raltegravir during pregnancy in France: The Coferal-IMEA048 cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0216010.
51. Watts DH, Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Cressey TR, Aweeka F, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:375-381.
52. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsacker K, Haberl AE, Molto J, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;61:809-816.
53. Clarke DF, Acosta EP, Rizk ML, Bryson YJ, Spector SA, Mofenson LM, Handelsman E, et al. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:310-315.
54. Pinnetti C, Tintoni M, Ammassari A, Tamburrini E, Bernardi S, Liuzzi G, Scambia G, et al. Successful prevention of HIV mother-to-child transmission with dolutegravir-based combination antiretroviral therapy in a vertically infected pregnant woman with multiclass highly drug-resistant HIV-1. *AIDS* 2015;29:2534-2537.
55. Lewis JM, Railton E, Riordan A, Khoo S, Chaponda M. Early experience of dolutegravir pharmacokinetics in pregnancy: high maternal levels and significant foetal exposure with twice-daily dosing. *AIDS* 2016;30:1313-1315.
56. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, Gaolethe T, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health* 2018;6:e804-e810.
57. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, Isaacson A, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381:827-840.
58. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Greupink R, Russel FG, Burger D, network P. First reported use of elvitegravir and cobicistat during pregnancy. *AIDS* 2016;30:807-808.
59. Rice ML, Zeldow B, Siberry GK, Purswani M, Malee K, Hoffman HJ, Frederick T, et al. Evaluation of risk for late language emergence after in utero antiretroviral drug exposure in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e406-413.
60. Sirois PA, Huo Y, Williams PL, Malee K, Garvie PA, Kammerer B, Rich K, et al. Safety of perinatal exposure to antiretroviral medications: developmental outcomes in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:648-655.
61. Caniglia EC, Patel K, Huo Y, Williams PL, Kapetanovic S, Rich KC, Sirois PA, et al. Atazanavir exposure in utero and neurodevelopment in infants: a comparative safety study. *AIDS* 2016;30:1267-1278.
62. Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, Meier F, Azria E, Crenn-Hebert C, Treluyer JM, et al. Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:18-21.
63. Atrio JM, Sperling RS, Posada R, Rodriguez Caprio G, Chen KT. Maternal atazanavir usage in HIV-infected pregnant women and the risk of maternal and neonatal hyperbilirubinemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:e158-159.
64. Eley T, Huang SP, Conradie F, Zorrilla CD, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, et al. Clinical and pharmacogenetic factors affecting neonatal bilirubinemia following atazanavir treatment of mothers during pregnancy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:1287-1292.

65. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther* 2013;18:361-375.
66. Colbers A, Hawkins D, Hidalgo-Tenorio C, van der Ende M, Gengelmaier A, Weizsacker K, Kabeya K, et al. Atazanavir exposure is effective during pregnancy regardless of tenofovir use. *Antivir Ther* 2015;20:57-64.
67. Lambert J, Jackson V, Else L, Lawless M, McDonald G, Le Blanc D, Patel A, et al. Darunavir pharmacokinetics throughout pregnancy and postpartum. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19485.
68. Colbers A, Molto J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gengelmaier A, Taylor G, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:534-542.
69. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, Rungruengthanakit K, et al. Pharmacokinetics of Once Versus Twice Daily Darunavir in Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:33-41.
70. Crauwels HM, Kakuda TN, Ryan B, Zorrilla C, Osiyemi OO, Yasin S, Brown K, et al. Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2016;17:643-652.
71. Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, Yasin S, Baugh B, Brown K, Coate B, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med* 2014;15:50-56.
72. Crauwels HM, Osiyemi O, Zorrilla C, Bicer C, Brown K. Reduced exposure to darunavir and cobicistat in HIV-1-infected pregnant women receiving a darunavir/cobicistat-based regimen. *HIV Med* 2019;20:337-343.
73. Murtagh R, Else LJ, Kuan KB, Khoo SH, Jackson V, Patel A, Lawler M, et al. Therapeutic drug monitoring of darunavir/ritonavir in pregnancy. *Antivir Ther* 2019;24:229-233.
74. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS* 2006;20:1931-1939.
75. Bouillon-Pichault M, Jullien V, Azria E, Pannier E, Firtion G, Krivine A, Compagnucci A, et al. Population analysis of the pregnancy-related modifications in lopinavir pharmacokinetics and their possible consequences for dose adjustment. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1223-1232.
76. Aweeka FT, Stek A, Best BM, Hu C, Holland D, Hermes A, Burchett SK, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010;11:232-238.
77. Ramautarsing RA, van der Lugt J, Gorowara M, Kerr SJ, Burger D, Ruxrungtham K, Phanuphak P, et al. Thai HIV-1-infected women do not require a dose increase of lopinavir/ritonavir during the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2011;25:1299-1303.
78. Bonafe SM, Costa DA, Vaz MJ, Senise JF, Pott-Junior H, Machado RH, Castelo A. A randomized controlled trial to assess safety, tolerability, and antepartum viral load with increased lopinavir/ritonavir dosage in pregnancy. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:589-595.
79. Shapiro RL, Rossi S, Ogwu A, Moss M, Leidner J, Moffat C, Lockman S, et al. Therapeutic levels of lopinavir in late pregnancy and abacavir passage into breast milk in the Mma Bana Study, Botswana. *Antivir Ther* 2013;18:585-590.
80. Colbers A, Best B, Schalkwijk S, Wang J, Stek A, Hidalgo Tenorio C, Hawkins D, et al. Maraviroc Pharmacokinetics in HIV-1-Infected Pregnant Women. *Clin Infect Dis* 2015;61:1582-1589.
81. Galli L, Puliti D, Chiappini E, Gabiano C, Ferraris G, Mignone F, Vigano A, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009;48:1310-1317.



82. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, Nguyen R, 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;57:903-914.
83. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, Williams IT, et al. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:551-559.
84. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. 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;283:255-260.
85. Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, Hay P, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med* 2012;13 Suppl 2:87-157.
86. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. 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;30:408-412.
87. Lahoz R, Noguera A, Rovira N, Catala A, Sanchez E, Jimenez R, Fortuny C. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:376-379.
88. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, Matheron S, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015;61:1715-1725.
89. Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, Niehues T, Adams O, Bolten M, Reuter S, 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.
90. Grosch-Worner I, Schafer A, Obladen M, Maier RF, Seel K, Feiterna-Sperling C, Weigel R. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2903-2911.
91. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, Gray G, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012;366:2368-2379.
92. Taylor GP, Lyall EG, Back D, Ward C, Tudor-Williams G. Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet* 2000;355:2134-2135.
93. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:803-805.
94. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, Sperling RS, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998;178:368-374.
95. Lallémant M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:982-991.
96. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, Baum JB, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-1414.
97. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, 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 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
98. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, Nikodem C, 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.
 99. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, Jones D, Shi C, Guay LA, Musoke P, 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;192:24-29.
 100. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, Faye A, 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;50:585-596.
 101. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008;22:973-981.
 102. Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, Blanchard S, Mofenson L, McSherry GD, Gay H, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003;142:47-52.
 103. Mugabo P, Els I, Smith J, Rabie H, Smith P, Mirochnick M, Steyn W, 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;101:655-658.
 104. MARThur MA, Kalu SU, Foulks AR, Aly AM, Jain SK, Patel JA. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1127-1129.
 105. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, Foissac F, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011;306:70-78.
 106. 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;82:17-23.
 107. Nagot N, Ouedraogo A, Weiss HA, Konate I, Sanon A, Defer MC, Sawadogo A, 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;84:167-170.
 108. European Paediatric Hepatitis CVN. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872-1879.
 109. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virology* 2008;5:100.
 110. Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP, Benifla JL, Khan C, Blot P, Vilmer E, et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999;13:2143-2149.
 111. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, Ndinya-Achola J, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-1174.
 112. Prameela KK. HIV transmission through breastmilk: the science behind the understanding of current trends and future research. *Med J Malaysia* 2012;67:644-651.
 113. Luoga E, Vanobberghen F, Bircher R, Nyuri A, Ntamatungiro AJ, Mnzava D, Mollel GJ, et al. Brief Report: No HIV Transmission From Virally Suppressed Mothers During Breastfeeding in Rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79:e17-e20.



114. White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, Anglemeyer A, Read JS. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD011323.
115. Waitt C, Olagunju A, Nakalema S, Kyohaire I, Owen A, Lamorde M, Khoo S. Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1013-1019.
116. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, Kaboggoza J, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DOLPHIN-1 study). *PLoS Med* 2019;16:e1002895.
117. Feiterna-Sperling C, Bukkems VE, Teulen MJA, Colbers AP, network P. Low raltegravir transfer into the breastmilk of a woman living with HIV. *AIDS* 2020.
118. Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, Khoo SH, Else LJ. Is infant exposure to antiretroviral drugs during breastfeeding quantitatively important? A systematic review and meta-analysis of pharmacokinetic studies. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1928-1941.
119. Hodel EM, Marzolini C, Waitt C, Rakhmanina N. Pharmacokinetics, Placental and Breast Milk Transfer of Antiretroviral Drugs in Pregnant and Lactating Women Living with HIV. *Curr Pharm Des* 2019;25:556-576.
120. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M, Fiscus S, et al. Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women With High CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): A Randomized, Open-Label, Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77:383-392.
121. Huntington S, Thorne C, Newell ML, Anderson J, Taylor GP, Pillay D, Hill T, et al. The risk of viral rebound in the year after delivery in women remaining on antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29:2269-2278.
122. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W, De Rossi A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995;9:F7-11.
123. Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. Early diagnosis of HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) 1992;5:1169-1178.