

chend, um Unterschiede bestimmen zu können.

Fazit

Die Frage, ob Insulin oder orale Antidiabetika für werdende Mütter mit Schwangerschaftsdiabetes besser sind, kann nicht abschließend beantwortet werden. Die einzelnen Behandlungen unterschieden sich in Bezug auf die wichtigsten gesundheitlichen Ergebnisse kaum voneinander. Vor allem für langfristige Effekte gab es kaum eine studienbasierte Evidenz.

Laut den Fachinformationen [1] wird Metformin aufgrund einer unzureichenden Datenlage zwar nicht für Schwangere und Stillende empfohlen, es sind bislang aber keine schädlichen Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes bekannt.

Quelle

Brown J, et al. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012037.

Literatur

1. Fachinformation Metformin AbZ (Stand 01/2017); Metformin-CT (Stand 01/2017); Metformin Heumann (Stand 02/2017); Metformin-ratiopharm* (Stand 12/2016).
2. Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register. <http://pregnancy.cochrane.org/pregnancy-and-childbirth-groups-trials-register>

HIV in der Schwangerschaft

Welche antiretrovirale Therapie ist am geeignetsten?

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Neue Empfehlungen für eine antiretrovirale Therapie bei HIV-infizierten Schwangeren sehen einen leichten Vorteil von Behandlungsstrategien, die sich auf Zidovudin und Lamivudin stützen gegenüber solchen, die Tenofovir oder Emtricitabin enthalten. Dies gilt besonders in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir.

Jedes Jahr werden etwa 1,4 Millionen Frauen mit einer HIV-Infektion schwanger, davon werden 1,1 Millionen antiretroviral behandelt. Ohne eine Therapie stecken sich 15 bis 45 % der Kinder von HIV-infizierten Müttern vor, während oder nach der Geburt mit dem Virus an. Unter mehreren Optionen, die vertikale Transmission zu verringern, ist eine kombinierte antiretrovirale Therapie am effektivsten. Wird eine solche Kombinationstherapie vor dem dritten Trimenon eingeleitet, kann die vertikale Übertragungsrate auf unter 5 pro 1000 Geburten gesenkt werden. Die meisten antiretroviralen Kombinationsstrategien enthalten als

„Rückgrat“ zwei *nukleosidische oder nukleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)* in Kombination mit einer dritten antiviralen Substanz, die oft einen anderen Wirkungsmechanismus aufweist. Als Mittel der Wahl bei einer HIV-Infektion in der Schwangerschaft wird derzeit in mehreren Richtlinien eine NRTI-Kombination aus *Tenofovir* und *Emtricitabin* empfohlen. Tenofovir, in der Regel mit Emtricitabin kombiniert, wird weltweit am häufigsten eingesetzt. Einige retrovirale Substanzen, darunter Tenofovir und *Lamivudin*, zeigen auch eine Aktivität gegen das *Hepatitis-B-Virus (HBV)*. Besonders in Ge-

bieten, in denen das HBV endemisch auftritt, kommt eine Koinfektion bei HIV-infizierten Schwangeren häufig vor. Eine vertikale Transmission von HBV tritt in Gegenden, wo keine Prophylaxemöglichkeiten vorhanden sind, bei 38 % der Kinder auf, die von HIV-infizierten Frauen auf die Welt gebracht werden. Dagegen kann die Übertragungsrate auf etwa 1 % reduziert werden, wenn frühzeitig Hepatitis-B-Immunglobulin und eine Hepatitis-B-Impfung eingesetzt werden.

Tenofovir/Emtricitabin versus Zidovudin/Lamivudin ...

Anhand der Richtlinien von GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation) und des Empfehlungsprozesses des BMJ (British Medical Journal) für die Anwendung von Arzneistoffen wurden zur Aufstellung von antiretroviralen Therapieempfehlungen für HIV-infizierte Schwangere zwei systematische Reviews auf folgende Fragen überprüft:

- Wie sieht das relative Nutzen/Risiko-Verhältnis von verschiedenen NRTI-Strategien bei HIV-infizierten Schwangeren aus?
- Welche Indizien belegen die Bewertung und Präferenzen von

Frauen, die eine antiretrovirale Therapie erwägen?

Ziel war es, Empfehlungen für die optimale Auswahl einer kombinierten antiretroviralen Therapie aufzustellen, welche die Bewertungen und Präferenzen der Patienten, die Balance zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen, Unsicherheiten und die praktische Umsetzung berücksichtigt.

Die Studienkommission, die sich neben Experten auch aus drei HIV-infizierten Frauen zusammensetzte, zog insbesondere die PROMISE-Studie als Hauptquelle zur Auswertung heran. In dieser Studie wurden 816 mit HIV infizierte Afrikanerinnen, die mindestens in der 14. Woche schwanger waren, randomisiert entweder mit *Tenofovir/Emtricitabin* oder *Zidovudin/Lamivudin* behandelt. Beide Gruppen erhielten zusätzlich eine Kombination bestehend aus den *Proteaseinhibitoren Lopinavir/Ritonavir* verabreicht – bis zum dritten Trimenon in einer Standarddosis, die anschließend bis zur Geburt um 50 % erhöht wurde.

... erhöht die Sterblichkeit

Gestützt auf die Auswertung der systematischen Reviews schloss die Studienkommission mit einer gewissen Sicherheit, dass die Kombination *Tenofovir/Emtricitabin*, wenn sie in der von der PROMISE-Studie benutzten Dosis eingesetzt wird, im Vergleich zu *Zidovudin/Lamivudin* die Wahrscheinlichkeit für eine *Totgeburt oder frühe neonatale Mortalität* sowie für eine *Frühgeburt vor der 34. Gestationswoche* erhöht:

- Totgeburt oder frühe neonatale Mortalität in Ländern mit *unzureichender* oder *moderater* medizinischer Versorgung: 304 vs. 69 Ereignisse pro 1000 Personen
- Totgeburt oder frühe neonatale Mortalität in Ländern mit *guter* medizinischer Versorgung: 66 vs. 15 Ereignisse pro 1000 Personen

- Frühgeburt vor der 34. Gestationswoche: 74 vs. 32 Ereignisse pro 1000 Personen

Die Sicherheit für ein solch erhöhtes Risiko wird größer, wenn *Tenofovir/Emtricitabin* in Kombination mit *Lopinavir/Ritonavir* verabreicht wird. Signifikante Unterschiede zwischen *Tenofovir* und *Lamivudin* im Hinblick auf die Verhinderung einer vertikalen Übertragung von *Hepatitis B* wurden nicht festgestellt; allerdings ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses bislang nur klein.

Während *Tenofovir/Emtricitabin* in der Regel *einmal täglich* verabreicht werden, müssen *Zidovudin/Lamivudin* *zweimal täglich* eingenommen werden. Antiretrovirale Wirkstoffe werden darüber hinaus häufig in einer einzigen Tablette *koformuliert*, um die Einnahme zu erleichtern und die Compliance zu fördern. *Tenofovir/Emtricitabin* sind mit verschiedenen anderen retroviralen Substanzen in einer einzigen koformulierten Tablette auf dem Markt erhältlich, *Zidovudin/Lamivudin* hingegen stehen nicht in einer koformulierten, einmal täglich zu verabreichenden Form zur Verfügung. Somit könnten Behandlungsregime, die sich auf *Tenofovir* stützen, einfacher anzuwenden sein. Allerdings zeigte sich, dass nahezu alle in die Studien einbezogenen Frauen *extrem großen Wert* darauf legten, eine Frühgeburt oder den Tod des ungeborenen Kindes zu verhindern. Die meisten erachteten die Belastung aufgrund der Medikamenteneinnahme, insbesondere auch den möglichen Unterschied zwischen einer ein- oder zweimaligen täglichen Einnahme, als nicht sehr wichtig. Allerdings stellten mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Therapie für das Ungeborene für einige Frauen eine Barriere für die Einnahme antiretroviraler Substanzen dar. Weltweit differieren antivirale Therapieoptionen, die zur Verfügung stehen und unter denen betroffene

Frauen auswählen können, ganz erheblich. Am häufigsten verfügbar und eingesetzt wird die Kombination von *Tenofovir* mit *Emtricitabin* oder *Lamivudin*, obwohl die Kombination *Zidovudin/Lamivudin* älter und billiger wäre.

Die vorliegenden Empfehlungen nehmen eine Perspektive ein, die auf den *Patienten fokussiert* ist. Deshalb können Richtlinien, welche sich am *Blickwinkel des öffentlichen Gesundheitswesens* orientieren und Ressourcen mit einbeziehen, wie es die WHO (World Health Organization) tut, anders ausfallen. Die WHO empfiehlt beispielsweise derzeit für alle HIV-infizierten Erwachsenen eine einzige Tablettenkombination von *Tenofovir/Emtricitabin* plus *Efavirenz* als antivirale First-Line-Kombination.

Fazit der Studienautoren

Möglichst viele, am besten alle HIV-infizierte Schwangere, sollten die Möglichkeit erhalten, über Nutzen und Risiken aller verfügbaren antiretroviralen Therapieoptionen informiert zu werden. Aus Sicht der Studienkommission gibt es Anhaltspunkte, dass die Kombination aus *Zidovudin/Lamivudin* der aus *Tenofovir/Emtricitabin* hinsichtlich Frühgeburt und neonataler Sterblichkeit leicht überlegen ist. Allerdings sollten Nutzen/Risiko-Verhältnis, Serumspiegel, Wechselwirkungen und Wirkungsmechanismen antiretroviraler Substanzen in der Schwangerschaft dringend in weiteren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden.

Quelle

Siemieniuk RAC, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017;358:j3961, doi:10.1136/bmj.j3961.