

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 2 (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie,
Rheumatologie, Infektiologie)
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

Einsatz von Integraseinhibitoren in der Schwangerschaft

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Daniela Lei-Anna Martina Weißmann

aus Wiesbaden

Frankfurt am Main, 2022

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 2 (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie,
Rheumatologie, Infektiologie)
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

Einsatz von Integraseinhibitoren in der Schwangerschaft

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Daniela Lei-Anna Martina Weißmann

aus Wiesbaden

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Christoph Stephan
Korreferentin: Prof. Dr. Marjan van den Akker
Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2023

INHALTSVERZEICHNIS

<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	8
--	----------

<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	9
--	----------

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	10
---	-----------

<u>1 EINLEITUNG.....</u>	11
---------------------------------	-----------

1.1 EPIDEMIOLOGIE	11
--------------------------------	-----------

1.2 GESCHICHTE DER HIV-THERAPIE	12
--	-----------

1.3 ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFKLASSEN	15
---	-----------

1.4 HIV HEUTE	15
----------------------------	-----------

1.5 DEUTSCH-ÖSTERREICHISCHE LEITLINIE ZUR HIV-THERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT	17
--	-----------

1.6 EUROPÄISCHE SCHWANGERSCHAFTSLEITLINIE	18
--	-----------

1.7 US-AMERIKANISCHE SCHWANGERSCHAFTSLEITLINIE.....	19
--	-----------

1.8 HINTERGRUND DER STUDIE	21
---	-----------

<u>2 MATERIAL UND METHODEN.....</u>	22
--	-----------

2.1 AUFBAU DER STUDIE UND PATIENTINNENKOLLEKTIV	22
--	-----------

2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	23
--------------------------------------	-----------

2.3 DATENMANAGEMENT UND EPIDEM DATENBANK.....	23
--	-----------

2.4 ETHIKVOTUM.....	25
----------------------------	-----------

2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	25
--	-----------

<u>3 ERGEBNISSE</u>	29
----------------------------------	-----------

3.1 BASISDATEN UND DEMOGRAFIE DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS	29
---	-----------

3.2 ANTIRETROVIRALE THERAPIEN VOR DER SCHWANGERSCHAFT.....	30
---	-----------

3.3 THERAPIEBEGINN IN DER SCHWANGERSCHAFT	31
--	-----------

3.3.1 BIVARIATE KORRELATION ZWISCHEN BEGINN EINER INSTI-HALTIGEN ART IN DER SCHWANGERSCHAFT UND DEM KALENDERJAHR	31
---	-----------

3.4 KONZEPTION UNTER INSTI-HALTIGER ART	32
--	-----------

3.5 ZEITPUNKT DER HIV-ERSTDIAGNOSE	33
3.5.1 HIV-ERSTDIAGNOSE UND IMMUNOLOGISCHE PARAMETER.....	33
3.6 SPÄTE HIV-DIAGNOSEN BZW. SPÄTE ERSTVORSTELLUNGEN IN DER SCHWANGERSCHAFT	34
3.7 CD4-ZELLZAHL UND VIRUSLAST ZU BASELINE.....	36
3.7.1 BASELINE CD4-ZELLZAHL	36
3.7.2 BASELINE VIRUSLAST.....	37
3.7.3 BASELINE CHARAKTERISTIKA IM ZEITLICHEN VERLAUF	38
3.8 ZUSAMMENSETZUNG DER THERAPIEREGIME.....	41
3.8.1 INSTI-GRUPPE	41
3.8.2 NON-INSTI GRUPPE	43
3.9 ANTIRETROVIRALE SUBSTANZEN IN DER SCHWANGERSCHAFT	44
3.9.1 ZUSAMMENSETZUNG DER INSTI-REGIME	44
3.9.2 ZUSAMMENSETZUNG DER NON-INSTI REGIME	45
3.10 THERAPIEUMSTELLUNGEN AUF EINE INSTI-HALTIGE ART WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT	46
3.11 ABSETZEN EINER INSTI-HALTIGEN THERAPIE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT	46
3.12 BESONDERHEITEN IM SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF.....	47
3.13 IMMUNOLOGISCHES UND VIROLOGISCHES OUTCOME	48
3.13.1 CD4-ZELLZAHL ZUM ZEITPUNKT DER ENTBINDUNG	48
3.13.2 MATERNALE VIRUSLAST ZUM ZEITPUNKT DER ENTBINDUNG	49
3.14 MÜTTERLICHES ALTER UND VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG	51
3.15 SUPPRIMIERTE VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG: EINFLUSSGRÖßEN IN DER INSTI-GRUPPE	52
3.15.1 ERSTDIAGNOSE HIV IN DER SCHWANGERSCHAFT UND SUPPRIMIERTE VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG	52
3.15.2 SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN ZU BEGINN EINER INSTI-HALTIGEN ART UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG.....	53
3.15.3 ZUSAMMENSETZUNG DES THERAPIEREGIMES UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG	53
3.15.4 THERAPIEWECHEL IN DER SCHWANGERSCHAFT UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG	54
3.15.5 VIRUSLAST ZU BASELINE UND VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG.....	55

3.16 SUPPRIMIERTE VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG: EINFLUSSGRÖßEN IN DER NON-INSTI GRUPPE	56
3.16.1 ZUSAMMENSETZUNG DES THERAPIEREGIMES UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG	56
3.16.2 KALENDERJAHR UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST BEI ENTBINDUNG	57
3.17 REGRESSIONSANALYSE	58
3.17.1 LOGISTISCHE REGRESSION: INSTI-SUBGRUPPE	58
3.17.2 LOGISTISCHE REGRESSION: NON-INSTI GRUPPE.....	60
3.17.3 LOGISTISCHE REGRESSION: INSTI IM ZEITLICHEN VERLAUF	61
3.18 HIV-MUTTER-KIND-TRANSMISSIONEN	62
3.19 OUTCOME DER NEUGEBORENEN	63
3.20 FRÜHGEBURTlichkeit.....	65
3.21 INTRAUTERINE ART-EXPOSITIONSDAUER	65
3.22 KONGENITALE FEHLBILDUNGEN	66
3.22.1 INSTI-EXPONIERTE KINDER	66
3.22.2 ART-EXPONIERTE KINDER (NON-INSTI).....	67
3.23 RISIKOEINSTUFUNG DER POSTEXPOSITIONSPROPHYLAXE DER NEUGEBORENEN (NEO-PEP).....	67
3.24 POSTEXPOSITIONSPROPHYLAXE DER NEUGEBORENEN (NEO-PEP)	70
<u>4 DISKUSSION</u>	<u>72</u>
4.1 MATERIAL UND METHODEN.....	73
4.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG	75
4.3 KLINISCHE RELEVANZ DER STUDIE.....	76
4.4 ERGEBNISDISKUSSION	78
4.4.1 SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN.....	78
4.4.2 BASELINE CHARAKTERISTIKA IM ZEITLICHEN VERLAUF	79
4.4.3 KONZEPTION UNTER INSTI.....	79
4.4.4 HIV ERSTDIAGNOSE	80
4.4.5 HIV-ERSTDIAGNOSE UND IMMUNOLOGISCHE PARAMETER.....	81
4.4.6 KONZEPTION UNTER DOLUTEGRAVIR	82
4.4.7 ABSETZEN INSTI-HALTIGER THERAPIE	83
4.4.8 BESONDERHEITEN IM SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF.....	83
4.4.9 VIROLOGISCHES ANSPRECHEN	84

4.4.10 ANZAHL DER THERAPIEREGIME UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST ...	85
4.4.11 KALENDERJAHR UND SUPPRESSION DER VIRUSLAST	86
4.4.12 FRÜHGEBORENE KINDER	86
4.4.13 GEBURTSGEWICHT REIFER NEUGEBORENER.....	87
4.5 LIMITATIONEN DER STUDIE	87
4.6 STÄRKEN DER STUDIE	90
4.7 FAZIT.....	91
4.8 AUSBLICK	92
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>95</u>
5.1 ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE.....	95
5.2 ZUSAMMENFASSUNG IN ENGLISCHER SPRACHE	96
<u>6 LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>97</u>
<u>7 DANKSAGUNGEN.....</u>	<u>105</u>
<u>8 SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG</u>	<u>106</u>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spearman Korrelation Beginn INSTI in SSW nach Kalenderjahr.....	32
Abbildung 2: Balkendiagramm Ersttrimesterexposition und Konzeption unter INSTI-haltiger ART pro Kalenderjahr..	33
Abbildung 3: Zeitpunkt der Erstvorstellung der Schwangeren im HIV-Schwerpunktzentrum.....	35
Abbildung 4: Erstvorstellung HIVCENTER/Praxis im Schwangerschaftsverlauf nach 24.SSW (late presentation)	36
Abbildung 5: Boxplot Baseline Viruslast INSTI und Non-INSTI-Regime	38
Abbildung 6: Kombinationspartner der INSTI.....	42

Abbildung 7: Balkendiagramm Viruslast supprimiert Baseline und vor Entbindung INSTI vs. Non-INSTI Regime.....	50
Abbildung 8: ART-Regime mit INSTI und Viruslast bei Entbindung ..	54
Abbildung 9: Kalenderjahr und Suppression der präpartalen Viruslast.....	58
Abbildung 10: Kurve vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für INSTI-haltige ART pro Kalenderjahr.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemografische Daten	30
Tabelle 2: Vergleich immunologischer Parameter bei HIV-Erstdiagnose vor bzw. in der Schwangerschaft, aufgeteilt nach INSTI vs. Non-INSTI Regimen	34
Tabelle 3: Virologische und immunologische Baseline Daten	37
Tabelle 4: Charakteristika im zeitlichen Verlauf	40
Tabelle 5: Eingesetzte Substanzen und Startzeitpunkt der Regime .	43
Tabelle 6: Zusammensetzung und Substanzen PI-basierter Regime	45
Tabelle 7: Adverse Events in der Schwangerschaft, Non-INSTI Regime	48
Tabelle 8: Immunologische und virologische Werte vor Entbindung	51
Tabelle 9: Quantitative Viruslast vor Entbindung >50 Kopien/mL bei Patientinnen mit Erstdiagnose HIV während der Schwangerschaft	52
Tabelle 10: Kreuztabelle Supprimierte Viruslast zu Baseline und bei Entbindung (INSTI vs. non INSTI)	56
Tabelle 11: Regime Non-INSTI und Suppression der Viruslast bei Entbindung	57
Tabelle 12: Logistische Regression INSTI Subgruppe	60
Tabelle 13: Logistische Regression Non-INSTI Subgruppe	61
Tabelle 14: Outcome der Neugeborenen	64

Tabelle 15: Geburtsgewicht von Frühgeborenen im Vergleich zu termingerecht geborenen Kindern	65
Tabelle 16: Kongenitale Fehlbildungen	67
Tabelle 17: Hohes Transmissionsrisiko bei hoher maternaler Viruslast.....	69
Tabelle 18: Transmissionsrisikostufen Non-INSTI und INSTI	70

Abkürzungsverzeichnis

µL	Mikroliter
AIDS	Acquired Immunde Deficiency Syndrome
ART	antiretroviral therapy; antiretrovirale Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B	Regressionskoeffizient B
cART	combined Antiretroviral Therapy
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Center of Disease Control
ED	Erstdiagnose
f	Effektstärke
g	Gramm
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HCV	Hepatitis C
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
K.I.	Konfidenzintervall
mL	Milliliter
MTCT	mother to child transmission
n Anzahl	

NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Proteaseinhibitor
PLWH	People living with HIV
PMTCT	Prevention of mother-to-child-transmission
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit, von lat. probabilitas= Wahrscheinlichkeit
Q-Q-Diagramme	Quantil-Quantil-Diagramm
R ²	Quadrat des Korrelationskoeffizienten
r _s	Rangkorrelationskoeffizient
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
VIF	Varianzinflationsfaktor
VL	Viruslast
χ ²	Chi Quadrat

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2019 lebten weltweit rund 38 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, davon 19 Millionen Frauen und 1,8 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Etwa 26 Millionen (67%) der mit HIV lebenden Menschen (PLWH) erhielten eine antiretrovirale Therapie (ART). Zum Vergleich; im Jahr 2000 hatten nur rund zwei Prozent der PLWH Zugang zu einer ART. Diese positive Entwicklung spiegelt sich auch in

der HIV-bedingten Mortalität wider: Während es im Jahr 2000 noch rund 1,4 Millionen HIV-bedingte Todesfälle gab, sank ihre Zahl auf 0,7 Millionen¹ im Jahr 2019.

In Deutschland lebten Ende 2019 schätzungsweise 91.000 Menschen mit einer HIV-Infektion, darunter rund 20% Frauen. Etwa 2.000 dieser Frauen waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht diagnostiziert.² Für sie bestand beziehungsweise besteht das Risiko, erst in einem späten Stadium ihrer Infektion oder im Rahmen einer Schwangerschaft diagnostiziert zu werden. Entsprechend geltender Mutterschaftsrichtlinien soll jeder Schwangeren in Deutschland ein HIV-Test angeboten werden.³ Die Durchführung des Tests sollte möglichst früh im Schwangerschaftsverlauf erfolgen, um im Fall einer vorliegenden mütterlichen HIV-Infektion durch geeignete Maßnahmen das Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung zu minimieren.

1.2 Geschichte der HIV-Therapie

Zum Zeitpunkt der Entdeckung des HI-Virus im Jahr 1983 war bei einer HIV-Infektion nur eine symptomatische Therapie möglich. Eine Ausbreitung des Virus konnte nur mittels Primärprävention verhindert werden.⁴

Zidovudin, ein synthetisches Nukleotid, das in den 1960er Jahren erstmals zur Krebsbehandlung entwickelt worden war⁵, erwies sich als effektiv gegen das HI-Virus. 1987 wurde es als erstes antiretrovirales Medikament zur Behandlung von HIV von der Amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.⁶

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Mutter-Kind-Übertragung betrug in den Anfangsjahren der HIV-Pandemie circa 25 bis 35%.⁷ Mit Zulassung von Zidovudin im Jahr 1990⁶ gab es erstmals die

Möglichkeit der medikamentösen Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Eine Studie der Pediatric AIDS Clinical Trials Group -Protocol 076 (PACTG 076)- untersuchte ab April 1991 die Effektivität und Verträglichkeit des plazentagängigen Zidovudins bei schwangeren Frauen und ihren Kindern. Ziel war eine Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung von HIV.

Zidovudin wurde den Müttern, die vorher im Verlauf der Schwangerschaft keine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, pränatal sowie peripartal verabreicht. Im Vergleichsarm der PACTG 076 erhielten die Studienteilnehmerinnen anstelle des Zidovudins Placebos. Die Neugeborenen erhielten postnatal Zidovudin als Postexpositionsprophylaxe.

Bereits eine erste Interimsanalyse der Daten bis Dezember 1993 zeigte eine hochsignifikante Risikoreduktion der HIV-Übertragung im Zidovudin-Arm um etwa zwei Drittel, sodass ab diesem Zeitpunkt alle Studienteilnehmerinnen und ihre Neugeborenen Zidovudin erhielten. Somit konnte mit der Monotherapie Zidovudin durch eine Reduktion der maternalen Viruslast und durch eine kurzfristige Postexpositionsprophylaxe des Kindes ein effektiver Rückgang der Virusübertragung erreicht werden.

Dieses Prinzip der *Therapie als Prävention* konnte im Zuge der Etablierung der HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) 1997, die durch eine Kombination mehrerer antiretroviral wirksamer Substanzen erstmals die Virusreplikation dauerhaft sicher verhindern konnte, noch effektiver umgesetzt werden.

Die 2011 publizierte Studie HPTN052 untersuchte prospektiv die Auswirkungen einer früh im Verlauf der Infektion angesetzten antiretroviralen Therapie auf die HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit bei serodiskordanten Paaren. Auch hier konnte eine signifikante Reduktion der Transmissionsrate durch die ART festgestellt werden.⁸

Spätere Studien bestätigten diese Ergebnisse: Die 2014 publizierte PARTNER Studie, die die Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV beim Geschlechtsverkehr ohne Kondom bei serodiskordanten heterosexuellen Paaren sowie bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) untersuchte, ergab ein extrem niedriges Risiko für eine Transmission, sofern die positiven Partner*innen unter ART virologisch supprimiert (Viruslast unter 200 Kopien pro Milliliter) waren.⁹ Ein Kritikpunkt der Studie war die geringere Zahl von MSM, daher wurden durch eine zweite Studie (PARTNER 2, 2018) diese Ergebnisse ergänzt:

Bei insgesamt 77.000 Sexualkontakten ohne Kondom der 972 in die Studie eingeschlossenen Paare gab es nicht eine einzige HIV-Transmission.¹⁰ Konsens der genannten Studien ist, dass, sofern die Viruslast dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze liegt, das Übertragungsrisiko praktisch bei null liegt (N=N; nicht nachweisbar gleich nicht übertragbar).

Mit Etablierung einer effektiven antiretroviralen Therapie reduzierten sich in der Folge sowohl die Ausbreitung des Virus als auch HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen, die Krankheitsprogression bis zum Vollbild AIDS sowie die HIV-bedingte Mortalität.¹¹

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in den letzten Jahren zurecht als Meilensteine der HIV-Prävention gefeierten Methoden Präexpositionsprophylaxe (PrEP), *Therapie als Prävention* und Postexpositionsprophylaxe (PEP) sich bereits lange davor erfolgreich in der Prävention der HIV-Mutter-Kind-Übertragung (PMTCT) bewährt hatten.

1.3 Antiretrovirale Wirkstoffklassen

Verschiedene Wirkstoffklassen kommen bei der Behandlung der HIV-Infektion zum Einsatz. Kombiniert werden in der Regel zwei nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTI) entweder mit einem Integraseinhibitor (INSTI, von engl. *Integrase strand transfer inhibitor*), einem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Protease-Inhibitor (PI). Darüber hinaus können bei vorbehandelten Patient*innen auch Entry- Inhibitoren, wie beispielsweise der CCR5-Antagonist Maraviroc eingesetzt werden.

NRTI inhibieren die Replikation des HI-Virus als falsche „Bausteine“ im Virusgenom. NNRTI hemmen die Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv durch Enzymbindung. PI verhindern die Reifung und somit Freisetzung des Virus aus der Zelle durch Hemmung der viruseigenen Protease. Die Integration einer durch das Virus synthetisierten DNA in das Genom der humanen Wirtszelle wird durch das viruseigene Enzym Integrase katalysiert. Dieser Vorgang wird durch INSTI gehemmt.

Entry Inhibitoren können auf zweierlei Art ein Eindringen des Virus in die Zelle verhindern: Zum einen über Blockieren des CCR5-Korezeptors an der Zelloberfläche, zum anderen durch Verhindern der Fusion von Virus und Wirtszellmembran.¹²

1.4 HIV heute

Mittlerweile ist bei Patient*innen unter suffizienter und frühzeitig nach Diagnosestellung begonnener ART von einer nahezu normalen Lebenserwartung auszugehen.¹³

Somit ist die HIV-Infektion -sofern Zugang zu effektiver ART besteht- von einer potenziell tödlich verlaufenden zu einer gut behandelbaren, chronischen Erkrankung geworden.

Mit sinkender Morbidität und Mortalität verbunden ist auch eine normale Lebenswirklichkeit, zu der bei vielen HIV-positiven Frauen beziehungsweise Paaren der Kinderwunsch gehört. Bei HIV diskordanten Paaren ist bei supprimierter Viruslast (<50 Kopien/mL) der HIV-positiven Partner*innen eine Konzeption ohne Infektionsrisiko für die HIV-negativen Partner*innen möglich.^{14 15}

In Deutschland kommen jährlich ca. 500 HIV-exponierte Kinder zur Welt¹⁶: Sowohl in utero als auch während der Geburt und Stillzeit kann das HI-Virus auf das Kind übertragen werden.¹⁷ Weltweit liegt die Rate der HIV-Mutter-Kind-Transmission ohne jegliche Intervention bei 35-40%.¹¹ In Ländern, in denen postnatal vermehrt gestillt wird, ist eine Mutter-Kind-Transmission in 40-45% allein auf das Stillen zurückzuführen.¹⁸ Durch eine effektive Transmissionsprophylaxe mittels mütterlicher ART und damit Suppression der maternalen Viruslast unter die Nachweisgrenze konnte die Rate der vertikalen HIV-Transmissionen in Westeuropa von 15-25% auf unter ein Prozent gesenkt werden.¹⁹

Voraussetzung ist die rechtzeitige Diagnose der mütterlichen HIV-Infektion, sollte diese nicht bereits vor der Schwangerschaft bekannt gewesen sein.

Das geringste Risiko für eine vertikale HIV-Transmission sieht man bei frühzeitiger Suppression der maternalen Viruslast.²⁰ Eine hohe mütterliche Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung korreliert hingegen mit einem erhöhten Risiko einer MTCT.

Besonders Adhärenzprobleme, Resistenzbildung gegen die antiretroviralen Substanzen oder eine Erstdiagnose in der Spätschwangerschaft und somit ein verzögerter Therapiebeginn sind weiterhin globale Herausforderungen der HIV-PMTCT.

Da kaum prospektive randomisierte Studien zu den Auswirkungen antiretroviraler Substanzen auf Schwangere und Feten existieren, gibt es keinen globalen Konsens bezüglich der optimalen HIV-Therapie in der Schwangerschaft.

1.5 Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Laut aktueller Leitlinie unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) vom September 2020 hat sich für die Initialtherapie nicht schwangerer Erwachsener die Kombination aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Integraseinhibitor (INSTI) neben der Kombination zweier NRTI mit einem nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Proteaseinhibitor (PI) inklusive Booster zur pharmakologischen Erhöhung der Wirksamkeit als „sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen“.²¹ Die duale Therapie aus Dolutegravir und Lamivudin (INSTI+NRTI) wird inzwischen ebenfalls für die Initialtherapie empfohlen.²²

Während die Behandlungsindikationen bei Schwangeren die gleichen sind wie bei nicht schwangeren Erwachsenen ist dies bei der Zusammensetzung der ART aus den bereits genannten Gründen nicht der Fall. Für viele Therapieregime fehlt klinische Erfahrung.

Für die Erstlinientherapie in der Schwangerschaft werden in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen vom September 2020 NRTI, NNRTI, PI und auch INSTI empfohlen.²³

Der Einsatz von Integraseinhibitoren wurde bis zur Aktualisierung der Leitlinie 2020 nur ergänzend im Fall einer spät in der Schwangerschaft diagnostizierten HIV-Infektion bzw. später

Erstvorstellung einer HIV-positiven Schwangeren zur schnelleren Viruslastsenkung als sinnvoll erachtet.²⁴ Durch die mittlerweile umfangreiche Datenlage in der Klasse der INSTI mit der Substanz Raltegravir (Circa 1000 Ersttrimesterexpositionen ohne erhöhte Fehlbildungsrate im Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) bis Juli 2020)²⁵ wird diese Substanz ebenfalls wie auch der neuere INSTI Dolutegravir zur Erstlinientherapie empfohlen. Ein Einsatz von Dolutegravir wird allerdings erst nach der achten Schwangerschaftswoche empfohlen.

Nicht empfohlen werden beispielsweise neu zugelassene Substanzen, zu denen noch keine ausreichenden Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft vorliegen oder Substanzen bzw. Substanzkombinationen, die Wirkspiegelprobleme in der Spätschwangerschaft gezeigt haben. Dazu zählt unter anderem die Substanz Bictegravir und die Kombination Elvitegravir mit Cobicistat.

1.6 Europäische Schwangerschaftsleitlinie

Gemäß europäischer Leitlinie für PLWH der European AIDS Clinical Society (EACS) von Oktober 2021²⁶ sollen HIV-positive Frauen mit Kinderwunsch, die eine ART erhalten, diese fortführen, es sei denn, das Regime enthält für eine Schwangerschaft nicht empfohlene Substanzen. Nicht empfohlen werden auch hier neu zugelassene Substanzen mit unzureichenden Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft (Bictegravir) sowie Substanzkombinationen mit niedrigen Wirkspiegeln während der Schwangerschaft (Elvitegravir/Cobicistat).

ART-naïve Schwangere, die sich während der Schwangerschaft vorstellen, sollen bevorzugt ein INSTI-haltiges Regime erhalten:

Dolutegravir (in Kombination mit Abacavir und Lamivudin oder Emtricitabin und Tenofovir oder Tenofovir und Lamivudin) wird für

alle Schwangeren nach der 6. Schwangerschaftswoche empfohlen. Raltegravir (ebenfalls in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir oder Tenofovir und Lamivudin, Einnahme von Raltegravir zwei Mal täglich) wird ebenfalls in der Erstlinientherapie ART-naïver Schwangerer empfohlen, ein Therapiebeginn soll sobald wie möglich in der Schwangerschaft erfolgen.

Raltegravir kombiniert mit Abacavir und Lamivudin wird in der aktuellen Deutsch-Österreichischen Schwangerschaftsleitlinie als alternatives Therapieregime empfohlen.

1.7 US-amerikanische Schwangerschaftsleitlinie

Seit August 2015 wird in den USA der Integraseinhibitor Raltegravir zur Erstlinientherapie ART-naïver und vorbehandelter Schwangerer empfohlen. Zuvor war ein Raltegravir haltiges Therapieregime eine Alternative zu INSTI-freien Therapien in der Schwangerschaft.²⁴ In der aktuellen amerikanischen Leitlinie von Dezember 2021 wird empfohlen, schwangere Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft eine gut verträgliche ART erhalten und eine ausreichende virologische Suppression erzielt haben, nicht auf ein anderes Regime umzustellen, außer bei Substanzen, die ein höheres Risiko für virologisches Versagen oder erhöhte Toxizität in der Schwangerschaft aufweisen.²⁷

Im Wesentlichen wird empfohlen, Frauen, die ältere NRTIs sowie Proteaseinhibitoren einnehmen, die mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einhergehen, auf geeignetere Regime umzustellen. Als Beispiele zur Therapiemodifikation werden in der Leitlinie Raltegravir oder Dolutegravir haltige Regime genannt.

Sollte eine Frau vor der Schwangerschaft bereits ein INSTI-haltiges Therapieregime einnehmen, kann sie dieses im weiteren Verlauf der Schwangerschaft fortführen.

Außerdem werden die beiden Integraseinhibitoren Raltegravir und Dolutegravir auch für die Erstlinientherapie ART-naiver HIV-positiver Schwangerer empfohlen:

- Raltegravir in Kombination mit einem empfohlenen dualen NRTI Backbone (z.B. Tenofovir plus Emtricitabin, Tenofovir plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin) und
- Dolutegravir (zusammen mit o.g. NRTI)

Da beide Integraseinhibitoren zu einer schnellen Reduktion der Viruslast führen, werden sie bevorzugt eingesetzt, wenn eine schwangere Frau sich erst spät in der Schwangerschaft vorstellt.

Über die beiden neueren Substanzen Bictegravir und Elvitegravir liegen noch nicht genügend Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft vor. Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird ausdrücklich wegen zu geringer Plasmaspiegel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft und dem damit verbundenen Risiko eines virologischen Versagens nicht empfohlen.²⁸

1.8 Hintergrund der Studie

In den Leitlinien zur HIV-Therapie Erwachsener sind Integraseinhibitoren bereits seit Jahren ein fester Bestandteil der Erstlinientherapie. Bei Schwangeren wurden dagegen in der Vergangenheit vor allem „altbewährte“ Substanzen eingesetzt. Eine bereits bestehende Therapie wurde oftmals umgestellt, wenn die ART-Regime nicht den geltenden Empfehlungen entsprachen. Eine ART mit Raltegravir, dem im Jahr 2008 in Deutschland bzw. Europa auf den Markt gekommenen Integraseinhibitor²⁹, wurde zunächst nur alternativ bei neu aufgetretenen Resistenzen des Virus gegenüber Wirkstoffen des Standardregimes oder zur Therapieeskalation bei hoher mütterlicher Virämie -beispielsweise bei später HIV-Diagnose in der Schwangerschaft- eingesetzt. Hier wurde bei vielen Schwangeren eine rasche Senkung der Viruslast festgestellt; Mutter und Kind profitierten von der neuen Substanzklasse, wie auch neuere Daten international zeigen.³⁰

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Effektivität und Verträglichkeit integraseinhibitorhaltiger ART-Regime in der Schwangerschaft untersucht und mit den Daten nicht INSTI-haltiger Therapieregime verglichen.

Primäres Ziel der Studie ist es, die Viruslast unter INSTI- bzw. Nicht-INSTI haltiger ART bei schwangeren Patientinnen der Frankfurter HIV-Kohorte zur Geburt ihrer Kinder zu vergleichen. Sekundäre Studienziele sind die Untersuchung von mütterlichen und kindlichen Adverse Events sowie die Gründe für den Einsatz eines INSTI in der Schwangerschaft.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie und Patientinnenkollektiv

Die vorliegende Studie untersucht anhand einer retrospektiven Auswertung die Daten schwangerer Patientinnen der Frankfurter HIV-Kohorte hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit integraseinhibitorhaltiger ART-Regime und vergleicht diese mit Daten der Nicht-INSTIhaltigen Therapieregime von Schwangeren.

Hauptbeobachtungsgröße der Studie stellt die quantitative HI-Viruslast aus mütterlichem Blutplasma -gemessen in Kopien pro Milliliter- beziehungsweise die Suppression der Viruslast (Viruslast unter 50 Kopien pro Milliliter) zum Zeitpunkt der Entbindung dar.

Sekundäre Zielgrößen sind:

- Indikation für eine Intensivierung der bestehenden ART einer schwangeren Patientin durch einen Integraseinhibitor
- Gründe für einen Abbruch einer INSTI-haltigen ART
- Zusammensetzung der eingesetzten Therapieregime
- Therapiewechsel während der Schwangerschaft
- Unerwünschte Wirkungen der ART für Mutter und Kind
- INSTI-Expositionsdauer des Kindes in Tagen
- Vertikale HIV-Transmissionen
- Laborchemische Parameter wie CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und im weiteren Schwangerschaftsverlauf sowie zum Zeitpunkt der Entbindung

Außerdem werden Charakteristika wie mütterliches Alter bei Entbindung, Herkunft und Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose erfasst.

Die Daten werden in zwei Gruppen eingeteilt: Antiretrovirale Therapien, die einen Integraseinhibitor beinhalten und INSTI-freie Regime. Für alle Parameter wird eine Subanalyse der beiden Gruppen durchgeführt.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle volljährigen HIV-positiven Patientinnen des HIVCENTERS des Universitätsklinikums Frankfurt a.M. und der kooperierenden HIV-Schwerpunktpraxen „Infektiologikum Frankfurt“ und „MainFacharzt“, die im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis zum 1. Juni 2018 im Rahmen einer Schwangerschaft eine antiretrovirale Therapie begonnen hatten, bereits vor der Schwangerschaft eine ART hatten und diese im Verlauf beibehalten haben, Patientinnen, die das Therapieregime wechselten oder intensivierten und entbunden haben. Ausschlusskriterien waren HIV-Seronegativität, Minderjährigkeit sowie ein Schwangerschaftsabbruch.

2.3 Datenmanagement und EPIDEM Datenbank

Für die Akquise von Patientinnen für die vorliegende Arbeit wurde das Krankenhausinformationssystem ORBIS verwendet. ORBIS wird seit 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt a.M. eingesetzt, das System stellt eine Schnittstelle aus Patientenadministration und ärztlicher sowie pflegerischer Dokumentation dar. Hier wurde zunächst eine Datenbankabfrage durchgeführt und die innerhalb des Beobachtungszeitraums als „schwanger“ markierten Namen der Patientinnen extrahiert. Analog wurde mit den

Patient*innenmanagementsystemen der beteiligten HIV-Schwerpunktpraxen verfahren.

Zur weiteren Auswertung wurden Rohdaten der jeweiligen Patientinnen aus der elektronischen EPIDEM-Datenbank sowie aus papierbasierten Patientinnenakten extrahiert.

Die Frankfurter EPIDEM-Datenbank wurde 1987 zur Erfassung therapierelevanter Daten von volljährigen Patient*innen des HIVCENTERS sowie kooperierender Frankfurter HIV-Schwerpunktpraxen angelegt. Die Patient*innen der Frankfurter HIV-Kohorte, die in der EPIDEM geführt werden, willigen zuvor schriftlich in eine Aufnahme in die Datenbank sowie zukünftige retro- und prospektive Analysen ihrer therapeutisch relevanten Daten ein.

Das EPIDEM Projekt wurde 2009 von der Ethikkommission (Votum Nr. 270/09) und dem Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Frankfurt am Main zustimmend bewertet.

Alle erfassten Patient*innen erhalten eine EPIDEM- Fallnummer, die zum Zweck des Datenschutzes in dieser Studie nach Erfassen aller relevanten Daten statt der Klarnamen verwendet wurde.

In der EPIDEM werden laborchemische Parameter, beispielsweise der Verlauf der CD4-Zellzahl und Viruslast sowie epidemiologische Daten wie Ko-Infektionen, das CDC-Stadium und die Art und Anzahl der Therapiewechsel dokumentiert.

Für die vorliegende Studie wurden die EPIDEM-Fallnummer, Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose sowie der Umstand, ob dies im Rahmen einer Schwangerschaft war, Herkunft der Patientin, Start einer antiretroviralen Therapie, Therapieregime vor und während der Schwangerschaft und das Datum der Erstvorstellung im HIVCENTER oder einer der Schwerpunktpraxen erfasst. Außerdem wurden laborchemische Parameter wie die CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast bei Bekanntwerden der Schwangerschaft sowie im zweiten und dritten Trimenon und der letzte Wert vor Entbindung erhoben. Aus den Rohdaten errechnet wurden das Alter der Patientin bei Entbindung

des Kindes mithilfe des Geburtsdatums, die Dauer von der HIV-Erstdiagnose bis zur jeweiligen Schwangerschaft, die Therapiedauer der Regime sowie die (INSTI-) Expositionsdauer der ungeborenen Kinder.

Ergänzt und kontrolliert wurden die Angaben mithilfe papierbasierter Patientinnenakten sowie der jeweiligen Datenbanksysteme der Praxen „MainFacharzt“ und „Infektiologikum Frankfurt“.

Die erfassten Parameter wurden in einer zum Zweck dieser Studie angelegten Excel-Tabelle dokumentiert. Personenbezogene Daten, die Rückschlüsse auf die jeweilige Identität erlauben, wie Klarnamen und Geburtsdaten wurden in einer separaten Datei doppelt passwortgeschützt gesichert. Als personenbezogene Daten wurden nur die EPIDEM Fallnummer, das Alter bei Entbindung sowie die Herkunft in der Datenbank aufgeführt.

2.4 Ethikvotum

Die vorliegende Arbeit wurde am 15.03.2017 durch die Ethikkommission der Johann-Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main genehmigt. Im Ethikvotum Nummer 270/09 wurde die Verwendung der EPIDEM-Datenbank bewilligt.

2.5 Statistische Auswertung

Für eine weitere Analyse und statistische Auswertung der Rohdaten wurden diese von Excel in die Statistiksoftware SPSS exportiert.

Für alle Parameter wurde zunächst eine Analyse der Gesamtpopulation der Studie und im Anschluss eine Subanalyse für INSTI- und Non-INSTI-Regime durchgeführt.

Bei allen Testverfahren wurde die Signifikanz überprüft, wobei ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet wurde.

Eine Überprüfung auf Gauß'sche Verteilung der Variablen wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk Test analytisch, sowie durch Q-Q-Diagramme grafisch durchgeführt. Da außer des Parameters „Alter der Mutter bei Entbindung“ keine Daten eine Normalverteilung aufwiesen, wurden die weiteren Auswertungen ausschließlich mithilfe von nicht-parametrischen Testverfahren durchgeführt.

Es wurden zunächst mittels deskriptiver Statistik die Mittelwerte bzw. die Mediane, deren Standardabweichung, die Minima und Maxima der metrischen Parameter ermittelt sowie eine Häufigkeitsanalyse der nominalen Variablen durchgeführt.

Zur Analyse einer Korrelation zwischen der kategorialen Variable „Viruslast supprimiert bei Entbindung“ und der Herkunft, Erstdiagnose HIV in der aktuellen Schwangerschaft, ART vor Schwangerschaft und INSTI Kombinationspartner wurden der χ^2 Test sowie bei einem Stichprobenumfang von <20 Beobachtungen Fishers exakter Test angewendet.

Bei der Überprüfung einer Korrelation zwischen „Viruslast supprimiert bei Entbindung“ und metrischen Variablen wie der Schwangerschaftswoche des Beginns einer ART bzw. INSTI-haltigen ART, dem Alter der Mutter bei Entbindung, der Anzahl der Therapieregime vor und während der Schwangerschaft, der Expositionsdauer der ART sowie den immunologischen Parametern CD4-Zellzahl bei Baseline und im Verlauf der Schwangerschaft wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney U Test genutzt.

Mittels oben genannter Tests wurden im Vorfeld der logistischen Regression Variablen mit signifikantem Zusammenhang zur abhängigen Variable *Viruslast supprimiert bei Entbindung* ermittelt. Alle metrischen Variablen mit signifikantem Zusammenhang zur abhängigen Variablen wurden mittels Berechnung des

Varianzinflationsfaktors (VIF) und des Konditionsindex auf Multikollinearität überprüft, wobei Variablen mit einem $VIF \leq 5$ sowie einem Konditionsindex > 30 ausgeschlossen wurden.

Zusätzlich wurden die metrischen Variablen mit dem dekadischen Logarithmus transformiert und anschließend auf signifikante Interaktion zwischen der Variablen und ihrer logarithmierten Form mittels logistischer Regression überprüft. Bei signifikantem Zusammenhang wurden diese Variablen ebenfalls von der finalen logistischen Regression ausgeschlossen. Somit wurde eine Linearität des Logits gewährleistet.

Bei Durchführung der logistischen Regression wurden die standardisierten Residuen des Modells aufgelistet und so Ausreißer außerhalb von zwei Standardabweichungen identifiziert. Es wurde gewährleistet, dass im finalen Modell der logistischen Regression maximal 5% der Werte größer bzw. kleiner 2 SD waren.

Die logistische Regression wurde mit Rückwärtsausschluss durchgeführt, um nicht signifikant zur Erklärung der Zielgröße beitragende Variablen zu eliminieren. Zur Errechnung der Effektstärke nach Cohen ³¹ wurde Nagelkerkes R^2 mittels folgender Formel ermittelt:

Formel 1: Berechnung der Effektstärke f nach Cohen

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{1 - R^2}}$$

Zur Beurteilung der Effektstärke f wurde die Einteilung nach Cohen verwendet, wobei

f = 0,1 als schwacher Effekt,

f = 0,25 als mittlerer Effekt und

f \geq 0,4 als starker Effekt

gewertet wurde.

Für Berechnungen eines Zusammenhangs zwischen dem Kalenderjahr und der Schwangerschaftswoche des Beginns einer INSTI-haltigen ART wurde die Rangkorrelation nach Spearman mit zweiseitigem Test auf Signifikanz eingesetzt.

Zur Analyse von Lageunterschieden zweier verbundener Stichproben mit metrischen Variablen (Viruslast Baseline und Viruslast vor Entbindung) wurde der Wilcoxon-Test angewendet, bei der Analyse der verbundenen nominalen Variablen Viruslast supprimiert bei Baseline und bei Entbindung wurde der McNemar Test durchgeführt. Abbildungen und Tabellen wurden mithilfe von SPSS und Excel angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten und Demografie des Patientinnenkollektivs

Im Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2008 bis zum 01. Juni 2018 wurden n=274 Schwangerschaften von Patientinnen des HIVCENTERS und der Frankfurter HIV-Schwerpunktpraxen erfasst, diese resultierten in n=281 Kindern (fünf Zwillinge und einmal Drillings). Bei 36,5% (n=100) der erfassten Schwangerschaften wurde zu Baseline keine antiretrovirale Therapie eingenommen.

INSTI-haltige Therapieregime wurden bei 52 (19%) der Schwangerschaften eingesetzt, zum einen als Bestandteil einer initialen ART, zum anderen zur Intensivierung einer bereits bestehenden Therapie oder im Rahmen eines kompletten Regimewechsels. Non-INSTI haltige ART wurde in 222 (81%) eingesetzt.

48 Frauen (20,1%) waren zweimal im Beobachtungszeitraum schwanger, davon 12 (5%) aus der INSTI-Gruppe. Vier Frauen waren dreimal schwanger, davon die Hälfte aus der INSTI Gruppe. Eine der Patientinnen hat im Beobachtungszeitraum viermal ein Kind entbunden.

Das maternale Alter zum Zeitpunkt der Entbindung betrug im Mittel 32 Jahre (19-47 Jahre), bei Schwangerschaften mit INSTI-Regimen waren die Frauen mit 31,2 Jahren (range 20-45 Jahre) minimal, aber nicht signifikant jünger als Schwangere in der Non-INSTI Gruppe (32 Jahre, range 19-47 Jahre).

Bei einem Großteil der Schwangeren, sowohl in der INSTI- als auch in der Non-INSTI-Gruppe, wurde eine Herkunft aus Subsahara Afrika dokumentiert (49,6%; n=136), am zweithäufigsten war in 74 Fällen

(27%) eine westeuropäische Herkunft. Weitere Herkunftsregionen (14,5%; n=59) waren Asien, Osteuropa, der europäische Mittelmeerraum, Lateinamerika und Nordafrika. In drei Fällen (1,1%) war die Herkunftsregion der Frauen unbekannt.

Daraus resultiert ein Prozentsatz von insgesamt 70,4 für eine Herkunft aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet. Dazu zählen alle Herkunftsregionen außer Westeuropa, europäisches Mittelmeer, Nordamerika und Australien/Ozeanien. Bei Schwangerschaften der INSTI-Gruppe war dies mit 78,4% nicht signifikant höher als in der Non-INSTI Gruppe (68,5%; p=0,2).

Die Baseline Charakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Soziodemografische Daten

		(n= 274)	(n= 222)	(n= 52) INSTI Regime	p - Wert
Alter (Jahre; mean ± SD)		32 ± 5,5	32 ± 5,4	31,2 ± 6,3	0,271
range		19 - 47	19 - 47	20 - 45	
Herkunftsregion (%)	Sub-Sahara Afrika	49,6	48,6	53,8	0,719
	Westeuropa	27	28,8	19,2	
	Osteuropa	11,3	10,8	13,5	
	Asien	5,5	5,9	3,8	
	Latein-/Mittelamerika	3,3	2,7	5,8	
	Europ. Mittelmeer	1,5	1,4	1,9	
	Nordafrika	0,4	0,5	/	
	unbekannt	1,5	1,4	1,9	
ART Beginn (%)	Vor Schwangerschaft	63,5	64	61,5	0,874
	1. Trimester	6,2	6,3	5,8	
	2. Trimester	17,2	17,1	17,3	
	3. Trimester	8,4	7,2	13,5	
	unbekannt	4,7	5,4	1,9	

3.2 Antiretrovirale Therapien vor der Schwangerschaft

Die meisten Patientinnen (63,5%) hatten bereits vor der Schwangerschaft eine ART.

Die Anzahl der unterschiedlichen Therapieregime lag sowohl für die Non-INSTI als auch die INSTI Gruppe im Mittel bei 1 (Medianwert, aber range Non-INSTI: 1 – 11; range INSTI: 1 – 16 Regime).

In der Non-INSTI Gruppe gab es in 36 Fällen einen Therapiewechsel während der Schwangerschaft, in 5 Fällen sogar zwei Wechsel.

In der INSTI-Gruppe erfuhren 16 Frauen (30,8%) einen Regimewechsel, in allen Fällen wurde hier von einem INSTI-freien Regime auf ein INSTI-haltiges Regime umgestellt (siehe 3.10). Bei 7 Frauen (13,5%) wurden zwei Regimewechsel während der Schwangerschaft durchgeführt.

3.3 Therapiebeginn in der Schwangerschaft

Patientinnen, die ein INSTI-basiertes Regime erhielten und vor der Schwangerschaft noch keine antiretrovirale Therapie hatten, begannen ihre ART im Median in der 25. SSW (SD 9,4; range 8-39). Der Median für einen Therapiestart bei Patientinnen der Non-INSTI Gruppe lag bei der 23. SSW (SD 7,5; range 3-38).

In der INSTI-Gruppe wurde eine Therapie zu 13,5% im dritten Trimester initiiert, in der Non-INSTI Gruppe zu 7,2%.

3.3.1 Bivariate Korrelation zwischen Beginn einer INSTI-haltigen ART in der Schwangerschaft und dem Kalenderjahr

Der Beginn einer integraseinhibitorhaltigen antiretroviralen Therapie bei therapienaïven Schwangeren korreliert signifikant gegenläufig mit dem Kalenderjahr, (Spearman's Rho $r_s = -0,791$; $p = 0,0001$; $n = 19$). Bei aufsteigender Zeit -gemessen in Kalenderjahren- sinkt die Schwangerschaftswoche des Therapiebeginns und umgekehrt. Der Korrelationskoeffizient r_s von $-0,791$ entspricht nach Cohen³¹ einem starken Effekt.

Die Korrelation ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt:

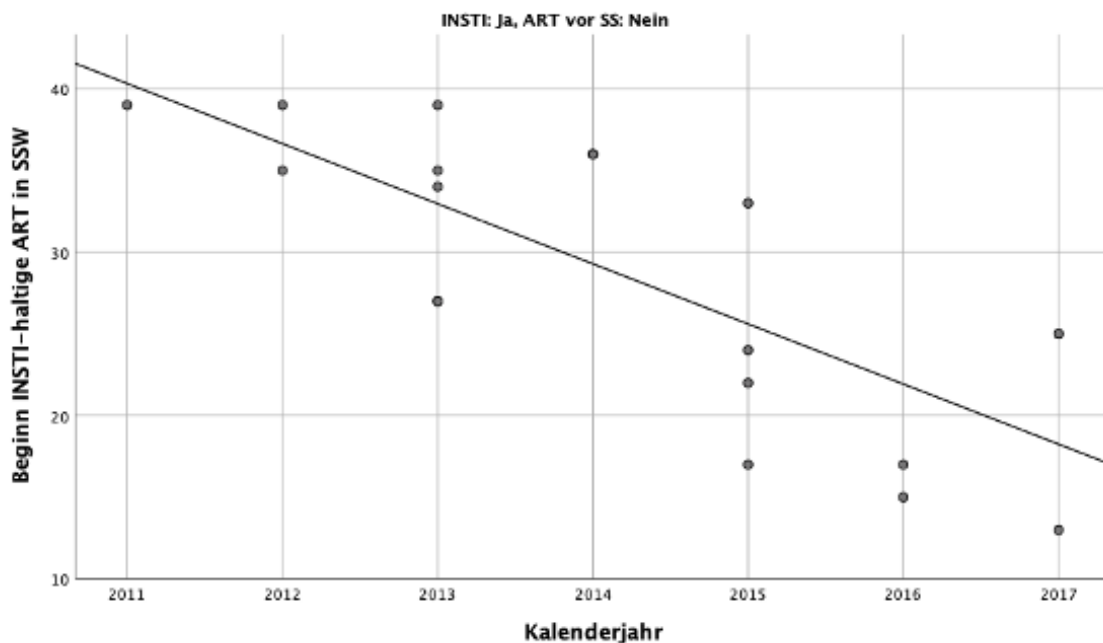


Abbildung 1: Spearman Korrelation Beginn INSTI in SSW nach Kalenderjahr

3.4 Konzeption unter INSTI-haltiger ART

Bei 20 Schwangerschaften der INSTI-Gruppe (40%) fand eine Konzeption unter integraseinhibitorhaltiger Therapie statt, bei weiteren drei Frauen wurde im Verlauf des ersten Trimenons (SSW 8,10 und 11) auf einen INSTI umgestellt.

Im Median wurde eine INSTI-haltige Therapie in SSW 14 begonnen (SD 14,9; range 1-39). Abbildung 2 zeigt die Häufigkeiten der Ersttrimesterexposition bzw. Konzeption unter INSTI-haltiger ART im zeitlichen Verlauf.

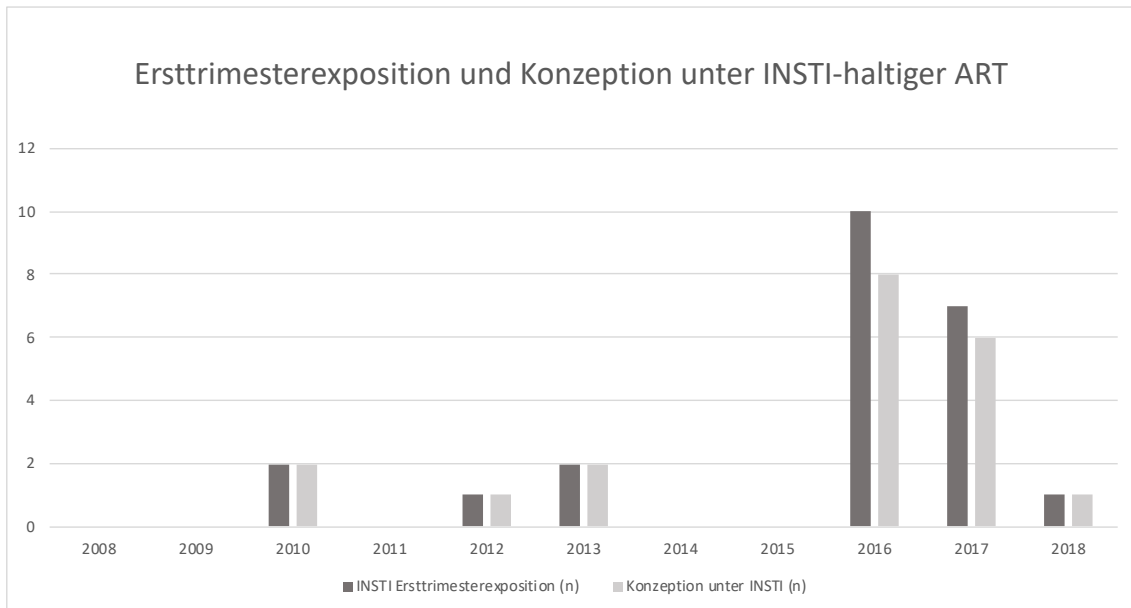


Abbildung 2: Balkendiagramm Ersttrimesterexposition und Konzeption unter INSTI-haltiger ART pro Kalenderjahr

3.5 Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose

Bei 92% (n=252) aller Schwangerschaften lagen Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) HIV vor. In 41,3% wurde im Rahmen einer Schwangerschaft die Diagnose HIV gestellt, bei 18,3% im Rahmen der aktuell vorliegenden Schwangerschaft.

In der INSTI Gruppe erfuhren rund 29% der Frauen im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung im Verlauf der aktuellen Schwangerschaft erstmals von der Diagnose HIV (Non-INSTI: 15,9%; $p=0,052$).

3.5.1 HIV-Erstdiagnose und immunologische Parameter

Bei Frauen mit HIV-Erstdiagnose im Rahmen der Schwangerschaft fand sich eine im Median höhere Baseline Viruslast als bei Frauen mit

einer Erstdiagnose vor der Schwangerschaft. In der Gruppe der Non INSTI-haltigen ART war dieser Unterschied signifikant ($p=0,002$).

Die dokumentierten CD4-Zellzahlen zu Baseline waren im Median in beiden Gruppen niedriger bei Erstdiagnose in der Schwangerschaft.

In Tabelle 2 sind die immunologischen Parameter aufgelistet:

Tabelle 2: Vergleich immunologischer Parameter bei HIV-Erstdiagnose vor bzw. in der Schwangerschaft, aufgeteilt nach INSTI vs. Non-INSTI Regimen

	INSTI			
	Baseline	CD4-Zellzahl (Median \pm SD)	Baseline	Viruslast (Median \pm SD)
ED vor Schwangerschaft		595 \pm 317,3		27 \pm 224360,9
ED in Schwangerschaft		303,5 \pm 295,5		707,0 \pm 15393,9

	Non-INSTI			
	Baseline	CD4-Zellzahl (Median \pm SD)	Baseline	Viruslast (Median \pm SD)
ED vor Schwangerschaft		469 \pm 236,3		50 \pm 144874,3
ED in Schwangerschaft		332 \pm 243,5		2315,0 \pm 60016

3.6 Späte HIV-Diagnosen bzw. späte Erstvorstellungen in der Schwangerschaft

Patientinnen mit INSTI-haltiger antiretroviraler Therapie stellten sich signifikant später zum ART-Beginn im Schwangerschaftsverlauf vor (Median SSW 14,5; SD 8,63; range 5-39) als Patientinnen der Non-INSTI Gruppe (Median SSW 11 SD 7,28; range SSW 2-38); asymptotischer Mann-Whitney-U-Test: $U= 2871,5$; $p=0,001$. Die Effektstärke nach Cohen³¹ liegt bei $r=0,22$ und entspricht einem schwachen Effekt.

Der Anteil der Frauen, die sich erst nach der 24. Schwangerschaftswoche erstmalig vorstellten, lag in der INSTI-Gruppe bei 26,9% ($n=14$, von 8 Frauen ist der Zeitpunkt der Erstvorstellung unbekannt) und ist somit signifikant höher ($p=0,006$)

als in der Non-INSTI Gruppe mit 13,1% (n=29, fehlende Daten: n=22).

In Abbildung 3 ist die Erstvorstellung im HIVCENTER bzw. einer der Schwerpunktpraxen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft vor und nach der 24. Schwangerschaftswoche beim gesamten Patientinnenkollektiv dargestellt, Abbildung 4 zeigt die Aufteilung nach Therapiegruppen der insgesamt 43 (15,7%) späten Vorstellungen in der Schwangerschaft.

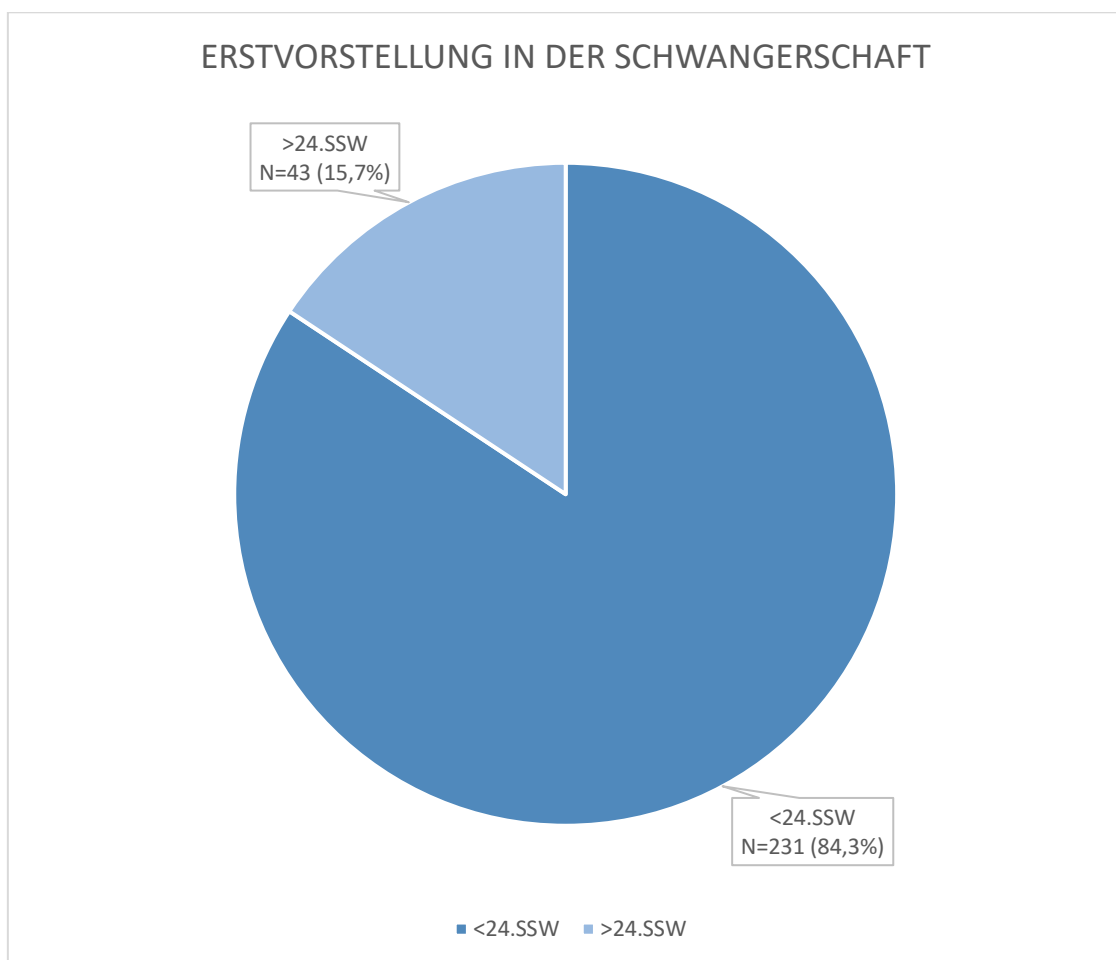


Abbildung 3: Zeitpunkt der Erstvorstellung der Schwangeren im HIV-Schwerpunktzentrum

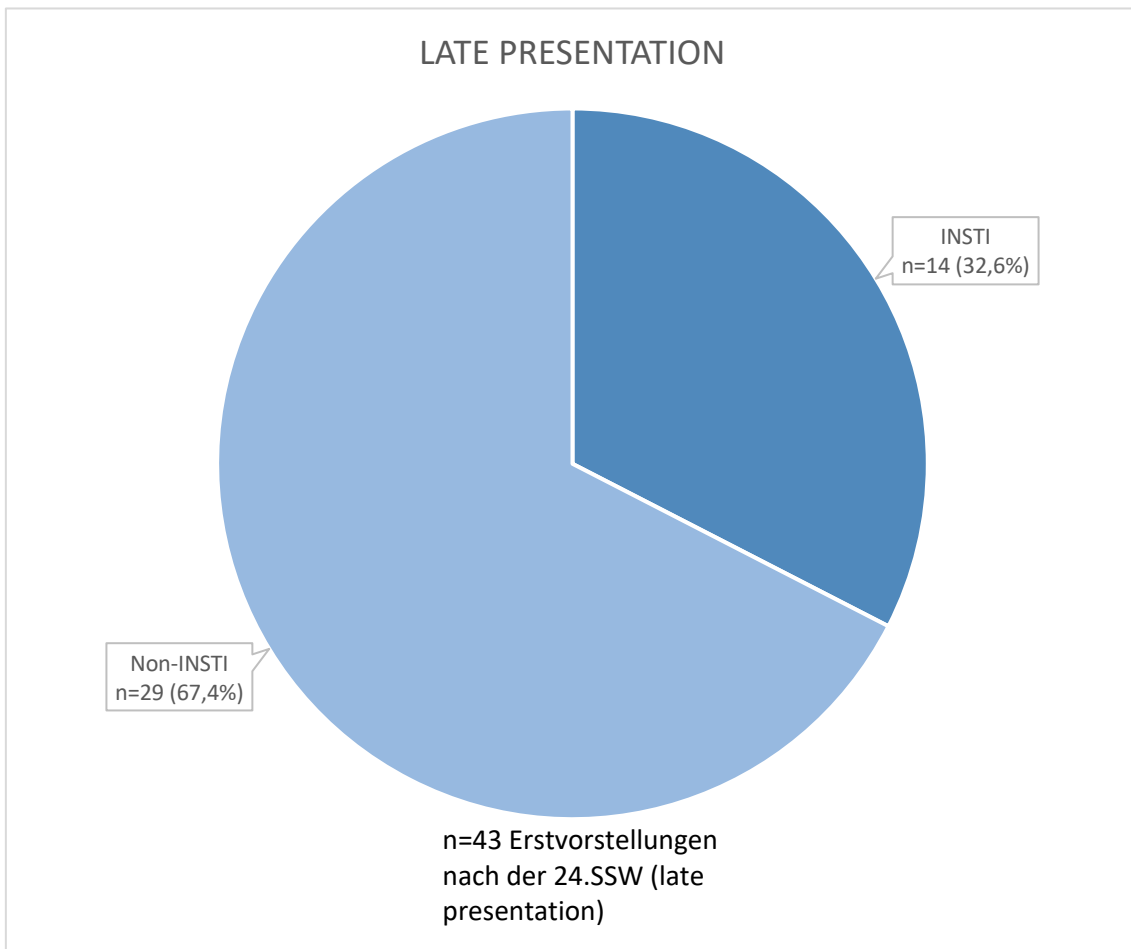


Abbildung 4: Erstvorstellung HIVCENTER/Praxis im Schwangerschaftsverlauf nach 24.SSW (late presentation)

3.7 CD4-Zellzahl und Viruslast zu Baseline

3.7.1 Baseline CD4-Zellzahl

Die erstmals in der Schwangerschaft erfasste CD4-Zellzahl betrug im Median 460 Zellen/ μ L, Frauen mit INSTI-haltigem Therapieregime hatten mit 529 Zellen/ μ L nicht signifikant höhere Werte als Frauen der Non-INSTI Gruppe mit 456 ($p=0,119$).

3.7.2 Baseline Viruslast

Für 270 der 274 Schwangerschaften lagen Daten zur Viruslast bei Bekanntwerden der Schwangerschaft vor.

Die bei erstmaliger Vorstellung der Patientinnen im HIVCENTER bzw. in einer der Praxen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft gemessene Viruslast lag in 46,4% der Fälle unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Bei nachweisbarer Viruslast lag diese mit einem Median von 2.815,5 Kopien/mL in beiden Gruppen im niedrig-virämischen Bereich.

Tabelle 3 zeigt die virologischen und immunologischen Baseline Charakteristika:

Tabelle 3: Virologische und immunologische Baseline Daten

Baseline	Gesamt (n=274)	Non-INSTI (n=222)	INSTI Regime (n=52)	p - Wert
CD4 abs./ μ l (Median \pm SD)	460 \pm 261,3	455,5 \pm 239,64	529 \pm 330,65	0,119
range	0 - 1385	19 - 1325	0 - 1385	
Viruslast <50 Kop./ml (%)	46,4	45,9	48,1	0,867
Viruslast >50 Kop./ml (Median \pm SD)	2.815,5 \pm 193.733,68	4.400 \pm 176.824,92	786 \pm 256.958,55	0,626
range	50 - 1.764.000	50 - 1.764.000	53 - 1.290.000	

Die Viruslasten in beiden Gruppen werden in Abbildung 5 grafisch dargestellt:

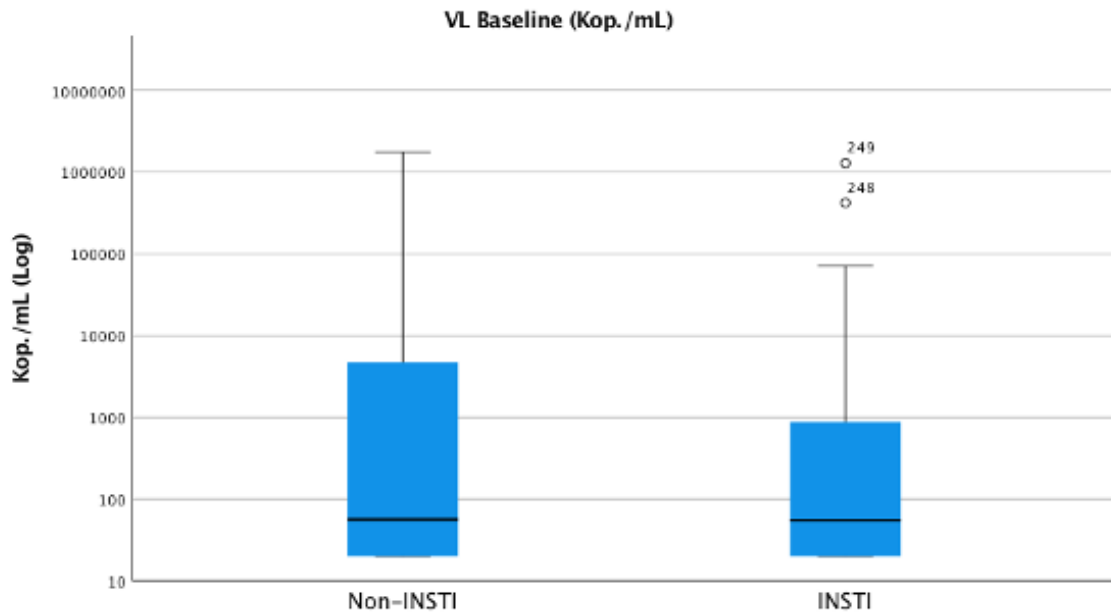


Abbildung 5: Boxplot Baseline Viruslast INSTI und Non-INSTI-Regime

3.7.3 Baseline Charakteristika im zeitlichen Verlauf

Die soziodemografischen und immunologischen Charakteristika stellen sich im zeitlichen Verlauf von 2008 bis Juni 2018 wie folgt dar: Im Jahr 2008 stammten 58,8% (n=10) der Schwangeren aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet, im Jahr 2018 lag dieser Anteil bei 80% (n=8 von 10 Frauen). Die Unterschiede hierbei waren nicht signifikant.

Im Jahr 2008 fand bei 58,8% (n=10) aller Schwangerschaften eine Konzeption unter antiretroviraler Therapie statt, 2018 standen vor Bekanntwerden der Schwangerschaft 80% des Patientinnenkollektivs unter Therapie (p=0,178).

Die immunologischen Baselinedaten unterlagen nur geringfügigen Schwankungen; die CD4-Zellzahl bei Baseline lag in jedem Jahr im Median zwischen 300 und 600 Zellen pro Mikroliter.

Die Viruslast zu Baseline lag im Median in jedem Jahr im niedrig-virämischen Bereich.

Eine Erstvorstellung in der Schwangerschaft fand von 2008 bis 2018 durchschnittlich im zweiten Trimenon statt.

Weitere laborchemische und soziodemografische Basisdaten sind in Tabelle 4 aufgeführt:

	2008 (Schwangere gesamt n=17)	2009 (n=28)	2010 (n=34)	2011 (n=20)	2012 (n=17)	2013 (n=31)	2014 (n=23)	2015 (n=28)	2016 (n=34)	2017 (n=32)	2018 (n=10)
Anzahl INSTI Regime	0	0	2	1	3	10	3	6	12	14	1
Alter Mutter bei Entbindung (mean±SD)	30 ± 4,8	32,6 ± 6,2	31,2 ± 5,8	33,3 ± 3,7	32,9 ± 5,8	31,3 ± 5,3	32,5 ± 6,1	30,6 ± 5,6	33,3 ± 5,5	32,7 ± 5,6	32,2 ± 6,3
Vorstellung in SSW (mean±SD)	14,6 ± 8,5	13,6 ± 7,7	14,73 ± 9,8	14,32 ± 8,7	13,3 ± 6,9	15,5 ± 9,3	10,95 ± 7,35	13,9 ± 6,9	12,6 ± 5,0	10,6 ± 6,1	13,8 ± 3,4
Anzahl ED HIV in aktueller Schwangerschaft	3	4	3	2	2	6	5	10	5	3	2
Anzahl Ersttrimesterexposition INSTI	0	0	2	0	1	4	0	0	7	7	1
CD4 abs. (Zellen/mikroL) Baseline (Median±SD)	308 ± 236,87	316,5 ± 246,13	377 ±192,31	417 ± 210,86	431 ± 110,82	516 ± 227,89	483 ± 251,17	392 ± 276,98	588,5 ± 268,14	592 ± 341,38	478,5 ± 234,44
VL Baseline (Kop./mL) (Median±SD)	1.130 ± 102.624,65	3.644 ± 330.875,12	1.279,5 ± 84.686,78	130 ± 86.965,96	560 ± 29.531,37	48,5 ± 11.043,56	21 ± 15.167,96	63 ±81.201,66	25 ± 11.294,69	20 ± 227.899,26	20 ± 11.926,67
% aus Hochprävalenzgebiet	58,8	67,9	64,7	85	70,6	67,7	65,2	75	76,5	75	80
% ART vor Schwangerschaft	58,8	78,6	76,5	80	70,6	61,3	73,9	64,3	79,4	81,3	80

Tabelle 4: Charakteristika im zeitlichen Verlauf

3.8 Zusammensetzung der Therapieregime

3.8.1 INSTI-Gruppe

Bei 52 (19%) der Schwangeren wurde ein integraseinhibitorhaltiges Therapieregime eingesetzt.

Dabei handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um Raltegravir (92%, n=48). Vier Frauen, die alle bereits vor der Schwangerschaft unter antiretroviraler Therapie standen, hatten eine Dolutegravir-haltige ART.

Kombiniert wurde Dolutegravir bei zwei der Frauen mit zwei NRTI, bei einer der Frauen mit einem geboosterten PI. Die Substanz wurde jeweils in den Schwangerschaftswochen 4, 5 und 18 auf Raltegravir umgestellt.

In einem Fall wurde Dolutegravir über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft eingesetzt, hier wurde es mit einem Entry Inhibitor, einem NNRTI und einem geboosterten PI im Rahmen einer salvage Therapie kombiniert.

Therapienaïve Schwangere (n=19) begannen eine INSTI-haltige Therapie im zweiten (n=8) oder dritten Trimester (n=11).

Vorbehandelte Patientinnen, die nicht bereits zum Zeitpunkt der Konzeption einen INSTI in ihrem Therapieregime hatten, und somit zusätzlich zum bestehenden Therapieregime einen Integraseinhibitor erhielten oder bei denen die ART gänzlich umgestellt wurde (n=11), erhielten einen INSTI überwiegend im dritten Trimester (n=6), (erstes Trimenon n=3, zweites Trimenon n=2).

In 61,5% der Fälle (n=32) wurde der INSTI mit zwei nukleosidischen reverse Transkriptaseinhibitoren (NRTI) kombiniert. Bei 13,5% wurde ein geboostertes Proteaseinhibitor verwendet, in 11,5% wurden der geboosterte PI sowie zwei NRTI mit dem Integraseinhibitor

kombiniert. Weitere INSTI ergänzende Substanzen sind in Abbildung 6 aufgeführt:

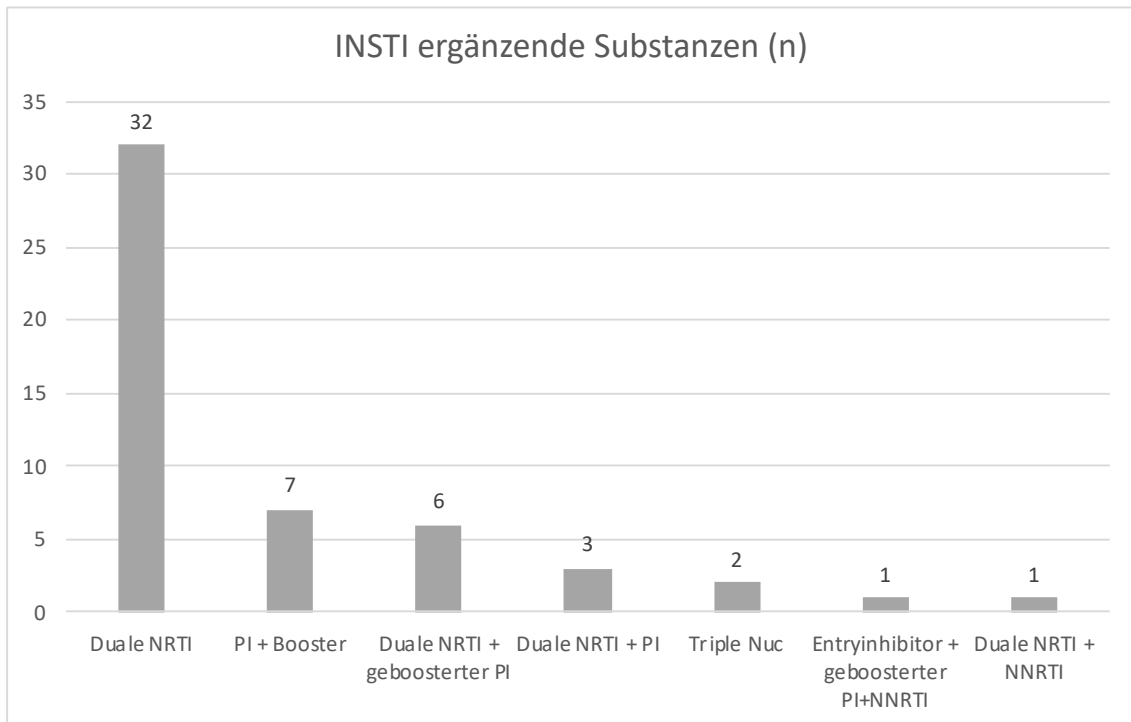


Abbildung 6: Kombinationspartner der INSTI

Bei den 22 Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft eine INSTI-haltige ART erhielten, sowie Frauen bei welchen im 1. (n=3) oder 2. Trimester (n=10) ein INSTI-haltiges Regime angesetzt wurde, wurden vornehmlich zwei NRTI mit einem INSTI kombiniert. Bei Umstellung auf oder Neuansetzen einer INSTI-haltigen Therapie im 3. Trimester (n=16) wurde in den meisten Fällen zusätzlich zu der Kombination aus zwei NRTI und einem (geboosterter) PI ein INSTI ergänzt.

Bei einer Patientin, die ein Regime bestehend aus Triple Nuc (Regime aus drei NRTI) und INSTI erhielt, ließ sich der Beginn der Therapie nicht mehr exakt zuordnen.

Eine Übersicht der Kombinationspartner der INSTI sowie dem Beginn der INSTI-haltigen Therapie zeigt Tabelle 5:

Tabelle 5: Eingesetzte Substanzen und Startzeitpunkt der Regime

Start INSTI-haltiges Therapieregime	n=51	Eingesetzte Substanzen	abs.Häufigkeit (n)
Vor Schwangerschaft	22	DualNRTI	16
		PI+Booster	3
		2NRTI+PI	2
		TripleNuc	1
1. Trimester	3	DualNRTI	2
		Entry Inhibitor+PI+Booster+NNRTI	1
2. Trimester	10	DualNRTI	9
		PI+Booster	1
3. Trimester	16	2NRTI+PI+Booster	6
		DualNRTI	5
		PI+Booster	3
		2NRTI+PI	1
		Duale NRTI + NNRTI	1

3.8.2 Non-INSTI Gruppe

In der Non-INSTI Gruppe war bei 205 der 222 Schwangerschaften die genaue Regimezusammensetzung bekannt. Es wurde bei n=127 ein PI-basiertes Regime gewählt, bei n=40 Schwangerschaften ein NNRTI-basiertes; n=32 Mal wurde ein TripleNuc Regime eingesetzt.

Weitere Kombinationen, die die Behandler*innen ausgewählt haben, waren:

- Doppel PI (n=7)
- Zwei NRTI + geboosterter PI + Entry Inhibitor (n=1)
- Geboosterter PI+ Entry Inhibitor (n=1)
- Zwei NRTI + Entry Inhibitor (n=2)

3.9 Antiretrovirale Substanzen in der Schwangerschaft

3.9.1 Zusammensetzung der INSTI-Regime

Bei den meisten Frauen wählten die Behandler*innen zusätzlich zum Integraseinhibitor zwei NRTI. Die eingesetzten Substanzen waren in allen 32 Fällen eine fixed dose Formulierung von Emtricitabin und Tenofovir (Truvada®).

Bei n=9 Schwangeren wurde der INSTI zusätzlich zu zwei NRTI und einem (geboosterten) PI eingesetzt. Die Wirkstoffe waren hier:

- Emtricitabin + Tenofovir + Atazanavir/Ritonavir (n=5)
- Lamivudin + Zidovudin + Lopinavir/Ritonavir (n=2)
- Emtricitabin + Tenofovir + Lopinavir/Ritonavir (n=1)
- Lamivudin + Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Darunavir/Ritonavir (n=1)

In n=7 Fällen wurde der INSTI ausschließlich mit einem PI und dem Booster Ritonavir kombiniert:

- Atazanavir/Ritonavir (n=4)
- Lopinavir/Ritonavir (n=2)
- Saquinavir + Lopinavir/Ritonavir (n=1)

Zwei der Frauen erhielten ein Triple Nuc Regime und den Integraseinhibitor. Dies war in beiden Fällen Emtricitabin, Tenofovir und Zidovudin.

Eine Patientin erhielt eine Kombination aus zwei NRTI und einem NNRTI, dies waren Emtricitabin, Tenofovir sowie Rilpivirin.

Die Patientin, die Dolutegravir mit einem Entry Inhibitor, geboostertem PI und NNRTI über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft erhalten hat, hat Enfuvirtid, Darunavir und Cobicistat sowie Rilpivirin eingenommen.

3.9.2 Zusammensetzung der Non-INSTI Regime

Bei n=127 Schwangerschaften in der Non-INSTI Gruppe wurde ein PI-basiertes Regime gewählt. In den meisten Fällen (n=52, 40,9%) waren die eingesetzten Substanzen Emtricitabin, Tenofovir, Atazanavir/Ritonavir. 38 Mal (29,9%) wurden Emtricitabin und Tenofovir in Kombination mit Lopinavir/ Ritonavir eingesetzt.

Darunavir/ Ritonavir kombiniert mit Emtricitabin und Tenofovir wurde in n=10 Fällen verwendet.

Weitere Wirkstoffkombinationen sind in Tabelle 6 aufgelistet:

Tabelle 6: Zusammensetzung und Substanzen PI-basierter Regime

Emtricitabin + Tenofovir + Atazanavir + Ritonavir	52	40,9
Emtricitabin + Tenofovir + Lopinavir + Ritonavir	38	29,9
Emtricitabin + Tenofovir + Darunavir + Ritonavir	10	7,8
Lamivudin + Zidovudin + Lopinavir + Ritonavir	8	6,3
Emtricitabin + Tenofovir + Saquinavir + Ritonavir	7	5,5
Emtricitabin + Tenofovir + Atazanavir	2	1,6
Emtricitabin + Tenofovir + Fosamprenavir + Ritonavir	2	1,6
Lamivudin + Emtricitabin + Saquinavir + Ritonavir	2	1,6
Lamivudin + Zidovudin + Saquinavir + Ritonavir	2	1,6
Emtricitabin + Tenofovir + Zidovudin + Darunavir + Ritonavir	1	0,8
Emtricitabin + Tenofovir + Zidovudin + Lopinavir + Ritonavir	1	0,8
Lamivudin + Abacavir + Atazanavir	1	0,8
Lamivudin + Abacavir + Saquinavir + Ritonavir	1	0,8

N=40 Frauen hatten ein NNRTI-basiertes Regime im Verlauf ihrer Schwangerschaft, hier wurde in den meisten Fällen Nevirapin (n=21) oder Rilpivirin (n=17) mit Emtricitabin und Tenofovir kombiniert.

Ein Triple Nuc Regime wurde 32 Mal von den Behandler*innen gewählt. Bei n=31 Schwangerschaften wurde Emtricitabin, Tenofovir zusammen mit Zidovudin verwendet. In einem Fall wurde Stavudin zusätzlich zu Emtricitabin und Tenofovir eingesetzt.

3.10 Therapieumstellungen auf eine INSTI-haltige ART während der Schwangerschaft

Bei n=16 (30,8%) Frauen, die im Verlauf der Schwangerschaft einen INSTI erhielten, wurde die Therapie von einem vormals INSTI-freien Regime umgestellt.

12 der schwangeren Frauen hatten zuvor ein PI-basiertes Regime, welches bei 11 Frauen durch den INSTI ergänzt wurde. In einem Fall ersetzte der INSTI den Proteasehemmer.

N=4 Frauen hatten zuvor ein NNRTI-basiertes Regime, bei drei Frauen wurde der NNRTI ersetzt durch INSTI, in einem Fall wurde der INSTI zusätzlich eingenommen.

Bei einer Patientin erfolgte der Regimewechsel bereits im ersten Trimester, vier Frauen wurden im 2. Trimester umgestellt und elf Frauen erhielten im 3. Trimester zusätzlich zu ihrem bestehenden Regime einen INSTI.

Gründe für eine Ergänzung bzw. Ersatz durch einen INSTI waren in allen Fällen eine nicht ausreichend supprimierter Viruslast. In 16 der 23 Schwangerschaften lag zum Zeitpunkt der Entbindung eine suppressierte Viruslast vor.

3.11 Absetzen einer INSTI-haltigen Therapie während der Schwangerschaft

Bei einer Patientin wurde aufgrund von nicht ausreichender Senkung der Viruslast in der Spätschwangerschaft sowie einer nicht näher erfassten Unverträglichkeit (Viruslast im 3. Trimenon: 56.000 Kop./mL) die Therapie von Raltegravir kombiniert mit dualem NRTI umgestellt auf ein PI-basiertes Regime ohne INSTI. Die genaue Schwangerschaftswoche des Wechsels wurde nicht dokumentiert. Die

letzte erfasste Viruslast vor Entbindung lag unter der Nachweisgrenze von 20 Kopien/mL.

3.12 Besonderheiten im Schwangerschaftsverlauf

Frauen mit INSTI-haltiger ART hatten in acht Fällen (entsprechend 15,4%) Auffälligkeiten während des Schwangerschaftsverlaufs, bei 50% dieser Frauen war dies eine Hyperemesis gravidarum, wobei nur eine der Frauen den INSTI bereits vor der Schwangerschaft eingenommen hatte. Bei drei Frauen zeigte sich in der klinischen Chemie während der Schwangerschaft ein passagerer Transaminasenanstieg, eine Patientin hatte einen Harnwegsinfekt.

31,5% (n=70) Frauen der Non-INSTI Gruppe hatten Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf, die häufigsten waren ebenfalls eine Hyperemesis gravidarum in 15,7% der Fälle, Harnwegsinfekte (14,3%) sowie vermehrte Übelkeit (11,4%). Die unerwünschten klinischen Ereignisse im Schwangerschaftsverlauf der Frauen in der Non-INSTI-Gruppe sind in Tabelle 7 aufgeführt:

Tabelle 7: Adverse Events in der Schwangerschaft, Non-INSTI Regime

Auffälligkeit im Schwangerschaftsverlauf Non-INSTI	n=70	relative Häufigkeit
Hyperemesis gravidarum	11	15,7%
Harnwegsinfekt	10	14,3%
Übelkeit	8	11,4%
Gestationsdiabetes	6	8,6%
Vorzeitige Wehen	4	5,7%
Kopfschmerzen	4	5,7%
Transaminasenanstieg (passager)	4	5,7%
Gastrointestinale Nebenwirkungen (abdominelle Schmerzen, Diarrhoe)	4	5,7%
arterielle Hypertonie	3	4,3%
Eisenmangel	2	2,9%
Vorzeitiger Blasensprung	2	2,9%
Mundsoor	2	2,9%
Herpes Zoster	2	2,9%
Vaginale Blutungen	1	1,4%
Hypothyreose	1	1,4%
Cervixinsuffizienz	1	1,4%
Herpes simplex	1	1,4%
Rückenschmerzen	1	1,4%
Pyodermie (Gesichtsbereich)	1	1,4%
Erythema nodosum	1	1,4%
Pneumonie	1	1,4%

3.13 Immunologisches und virologisches Outcome

3.13.1 CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Entbindung

Die zum Zeitpunkt der Geburt erfassten bzw. die letzten Daten vor Entbindung zeigten eine mediane CD4-Zellzahl von 484 Zellen/ μ l. Hierbei lagen Daten von 213 der 222 Schwangerschaften der Non-INSTI Gruppe und Daten von 50 der 52 Schwangerschaften der INSTI Gruppe vor. In der Non-INSTI Gruppe betrug die Zellzahl im Median 484 Zellen/ μ l, in der INSTI Gruppe nicht signifikant mehr mit 484,5 Zellen.

3.13.2 Maternale Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung

Angaben zur mütterlichen Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung konnten in 97,8% (n=6 fehlende Daten) in der Non-INSTI Gruppe und zu 100% in der INSTI Gruppe erfasst werden.

Die Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Entbindung in beiden Gruppen eine mediane Viruslast von 20 Kopien/mL.

Die Viruslast lag in 81,4% aller Fälle unter 50 Kopien/ml.

Bei Viruslasten >50 Kopien/ml fand sich eine mediane Viruslast von 219,5 Kopien/mL (SD 265.759,6; range 50 - 1.764.000). In der Non-INSTI Gruppe zeigte sich eine im Median niedrigere Viruslast von 160 Kopien/mL (SD 293.818; range 50-1.764.000) im Vergleich zur Gruppe der INSTI-haltigen ART (Median 729 Kop./ml; SD 3.073,4; range 66-9.252). Die Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen waren hierbei nicht signifikant (p=0,068).

Die dokumentierte Viruslast von 1.764.000 Kopien/mL wurde einmalig bei einer Patientin in der Frühschwangerschaft erfasst, danach fand sich kein weiterer dokumentierter Wert im Schwangerschaftsverlauf, sodass dieser per Protokoll als letzter Wert vor Entbindung gewertet werden musste.

Das Gesamtpatientinnenkollektiv wies im Vergleich zu Baseline eine signifikant niedrigere mediane Viruslast von 20 Kopien/mL auf (p=0,0001).

Bei erstmaliger Vorstellung der Patientinnen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft lagen insgesamt 46,4% der erfassten Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze (INSTI Gruppe 48,1%, Non-INSTI Gruppe 45,9%). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant.

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Therapiegruppen waren zum Zeitpunkt der Entbindung signifikant mehr Patientinnen virologisch supprimiert im Vergleich zur erstmals in der Schwangerschaft erfassten Viruslast:

Zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 81,4% aller Schwangerschaften eine virologische Suppression vor, ein signifikant höherer Anteil als zu Baseline ($p=0,0001$).

In der INSTI Gruppe war die letzte vor Geburt gemessene Viruslast in 82,7% ($n=43$) aller Fälle unterhalb der Nachweisgrenze ($p=0,001$), in der Non-INSTI Gruppe lag der Anteil bei 81,1% ($n=18$, $p=0,001$).

In Abbildung 7 dargestellt ist der Anteil an Frauen, deren Baseline Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL lag sowie der Anteil an Frauen, die zum Zeitpunkt der Entbindung eine supprimierte Viruslast aufwiesen.

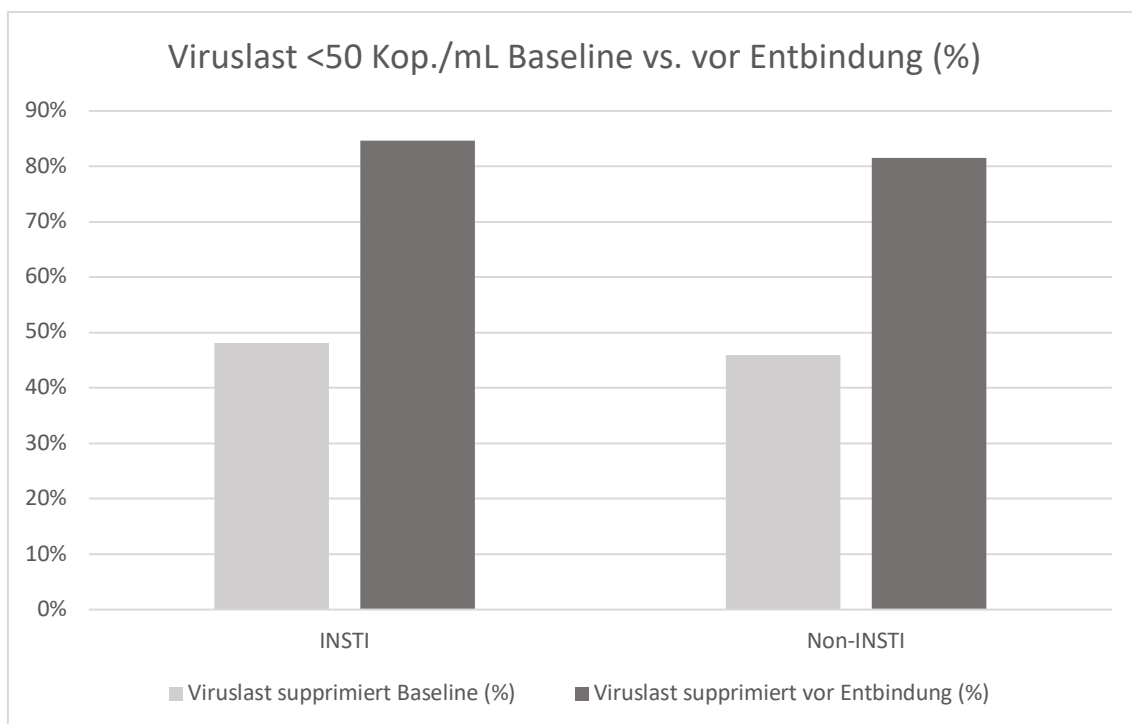


Abbildung 7: Balkendiagramm Viruslast supprimiert Baseline und vor Entbindung INSTI vs. Non-INSTI Regime

Auch bei therapienaïven Frauen des Gesamtkollektivs mit ART-Beginn im dritten Trimester und somit auch einer Baseline Viruslast im letzten Drittel der Schwangerschaft fanden sich signifikant mehr supprimierte Viruslasten zum Zeitpunkt der Entbindung als bei Baseline ($p=0,001$) - bei kürzerer medianer Therapiedauer.

In Tabelle 8 sind die letzten immunologischen und virologischen Werte vor Entbindung sowie die Zahl der vertikalen Transmissionen (MTCT=mother-to-child-transmission) aufgeführt. Es kam im Studienkollektiv zu einer einzigen vertikalen HIV-Transmission.

Tabelle 8: Immunologische und virologische Werte vor Entbindung

Outcome (letzte gemessene Werte vor Entbindung)	(n= 274)	(n= 222)	(n= 52) INSTI Regime	p - Wert
CD4 abs./ μ l (Median \pm SD)	484 \pm 255,0	484 \pm 249,6	484,5 \pm 277,82	0,513
range	0 - 1617	0 - 1617	90 - 1202	
Viruslast <50 Kop./ml (%)	81,4	81,1	82,7	0,833
Viruslast >50 Kop./ml (Median \pm SD)	219,5 \pm 265.759,55	160 \pm 293.818,0	729 \pm 3.073,44	0,068
range	50 - 1.764.000	50 - 1.764.000	66 - 9.252	
vertikale Transmission	1	1	0	0,804

3.14 Mütterliches Alter und Viruslast bei Entbindung

Bei insgesamt 269 von 274 Schwangerschaften war das Alter der Mutter bei Entbindung dokumentiert. Es existiert kein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und einer supprimierten Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt ($p=0.886$).

In einem Fall war die Patientin zum Zeitpunkt der Geburt 19 Jahre alt, in 77 Fällen lag das Durchschnittsalter zwischen 20 und 29 Jahre. 171 Entbindungen wurden bei Frauen im Alter von 30 bis 39 dokumentiert und 20 Entbindungen bei Frauen über 40 Jahren.

In dieser vergleichsweisen kleinen Altersgruppe lag in $n=19$ Fällen die Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung unter der Nachweisgrenze. Bei der Patientin mit Viruslast über 50 Kopien/mL lag sie dennoch im niedrig-virämischen Bereich bei 94 Kopien/mL Blut. Auch in der Subanalyse beider Therapiegruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und einer supprimierten Viruslast bei Geburt festgestellt werden.

3.15 Supprimierte Viruslast bei Entbindung: Einflussgrößen in der INSTI-Gruppe

3.15.1 Erstdiagnose HIV in der Schwangerschaft und supprimierte Viruslast bei Entbindung

Signifikanten Einfluss auf eine supprimierte Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung hatten zum einen die Erstdiagnose HIV in der aktuell vorliegenden Schwangerschaft: In sechs von sieben Schwangerschaften, in denen keine virale Suppression erreicht werden konnte, wurde HIV erst im Rahmen einer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung diagnostiziert ($p=0,001$). Von einer Patientin aus der INSTI-Gruppe mit nicht supprimierter Viruslast lagen dazu keine Daten vor. Mit Ausnahme einer Schwangeren wurde in allen Fällen die INSTI-haltige ART im dritten Trimenon begonnen und in allen Fällen lag die Viruslast im niedrig-virämischen Bereich.

Tabelle 9 skizziert die Fälle mit HIV-Erstdiagnose in der Schwangerschaft, in denen die Viruslast zur Entbindung nicht unterhalb der Nachweisgrenze lag. Bis auf den einen Fall, in dem die Viruslast bei Entbindung bei 9.252 Kopien/mL lag und spontan entbunden wurde, wurden alle diese Kinder per Sectio caesarea entbunden.

Tabelle 9: Quantitative Viruslast vor Entbindung >50 Kopien/mL bei Patientinnen mit Erstdiagnose HIV während der Schwangerschaft

Beginn INSTI in SSW	Entbindung SSW	Letzte Viruslast vor Entbindung (Kop./mL)
25	40	2.120
33	36	209
36	39	9.252
39	39	1.180
39	40	292
39	41	707

3.15.2 Schwangerschaftswoche zu Beginn einer INSTI-haltigen ART und Suppression der Viruslast bei Entbindung

Der Zeitpunkt des Beginns eines INSTI-haltigen Therapieregimens korreliert signifikant mit einer supprimierten Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung: Bei Therapiebeginn bereits vor der Schwangerschaft und somit einer Konzeption unter INSTI bzw. Therapiestart in der Frühschwangerschaft zeigten sich signifikant häufiger supprimierte Viruslasten zum Zeitpunkt der Entbindung ($p=0,012$).

Bei vorbehandelten Patientinnen der INSTI-Gruppe, also mit jeglicher antiretroviraler Therapie vor der Schwangerschaft, besteht ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit einer supprimierten Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung ($p=0,003$).

Der Zeitpunkt des Starts einer INSTI-haltigen Therapie in der Schwangerschaft korreliert signifikant positiv mit dem numerischen Wert der Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung (in Kopien/mL); $p=0,0001$, $r=0,488$, $n=50$ und entspricht damit nach Cohen³² einem starken Effekt. Das heißt, je früher in der Schwangerschaft eine Patientin mit einem INSTI behandelt wurde, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt der Entbindung eine supprimierte Viruslast zu erreichen.

3.15.3 Zusammensetzung des Therapieregimes und Suppression der Viruslast bei Entbindung

Die Zusammensetzung des INSTI-haltigen Regimens zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit einer supprimierten Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung ($p=0,001$).

In den meisten Schwangerschaften wurde der Integraseinhibitor mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert (n=32). Bei 30 dieser Schwangerschaften lag zum Zeitpunkt der Entbindung eine supprimierte Viruslast vor.

In n=7 Fällen wurde ein geboosterter Proteaseinhibitor zusammen mit dem INSTI eingesetzt. Es konnte zu 100% eine supprimierte Viruslast zur Geburt erreicht werden.

Weitere Regime im Zusammenhang mit einer Suppression der Viruslast bei Entbindung des Kindes sind in Abbildung 8 aufgeführt:

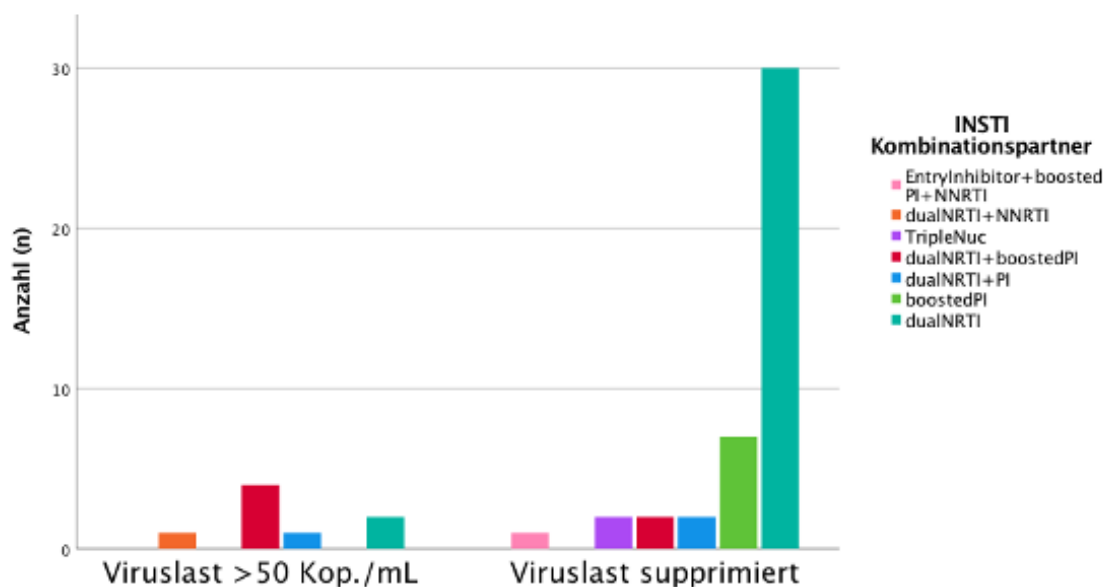


Abbildung 8: ART-Regime mit INSTI und Viruslast bei Entbindung

3.15.4 Therapiewechsel in der Schwangerschaft und Suppression der Viruslast bei Entbindung

Eine Korrelation zwischen supprimierter Viruslast bei Entbindung und Anzahl der Therapieregime beziehungsweise Therapiewechsel in der Schwangerschaft erwies sich ebenfalls als signifikant ($p=0,015$).

Maximal wurden drei Therapieregime -entsprechend zwei Therapiewechseln- innerhalb der Schwangerschaften durchgeführt. Die meisten Frauen der INSTI-Gruppe (n=29) hatten keinerlei Therapiewechsel in der Schwangerschaft und der Integraseinhibitor war Teil einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Therapie oder im Fall von therapienaïven Frauen Bestandteil der neu angesetzten ART. In diesen 29 Schwangerschaften fand sich zu 96,6% (n=28) eine supprimierte Viruslast bei Entbindung. Bei 16 Schwangerschaften in der INSTI- Gruppe fand ein Therapiewechsel statt. Zwölf davon -entsprechend 75%- erreichten eine Suppression der Viruslast zur Geburt. In sieben Schwangerschaften gab es zwei Regimewechsel. Hier lag in 57,1% (n=4) lag eine supprimierte Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes vor.

In der Non-INSTI Gruppe gab es ebenfalls maximal zwei Therapiewechsel innerhalb der Schwangerschaft. Hier konnte keine signifikante Korrelation mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze bei Entbindung festgestellt werden.

3.15.5 Viruslast zu Baseline und Viruslast bei Entbindung

Sowohl in der INSTI- als auch der Non-INSTI Gruppe konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer bereits zu Baseline supprimierten Viruslast und der Suppression zum Zeitpunkt der Entbindung festgestellt werden ($p=0,0032$ in der INSTI Gruppe und $p=0,0001$ in der Non-INSTI Gruppe).

Diese Korrelation zeigt sich ebenfalls in beiden Therapiegruppen bei den quantitativen Viruslasten:

In der Non-INSTI Gruppe lagen die Viruslasten in 102 Fällen, in denen die Viruslast bereits zu Baseline supprimiert war, zu 99%

(n=101) auch zum Zeitpunkt der Entbindung unterhalb von 50 Kopien/mL.

In der INSTI-Gruppe waren 96% (n=24) der insgesamt 25 Schwangeren mit supprimierter Viruslast zu Baseline auch zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes virologisch supprimiert.

In Kreuztabelle 10 sind die qualitativen Viruslasten zu Baseline und zum Zeitpunkt der Geburt in beiden Therapiegruppen gegeneinander aufgetragen:

Tabelle 10: Kreuztabelle Supprimierte Viruslast zu Baseline und bei Entbindung (INSTI vs. non INSTI)

ART			Viruslast supprimiert vor Entbindung		Gesamt (n)
			Nein	Ja	
Non-INSTI	VL baseline supprimiert	Nein	35	79	114
		Ja	1	102	103
	Gesamt (n)		36	181	217
INSTI	VL baseline supprimiert	Nein	7	20	27
		Ja	1	24	25
	Gesamt (n)		8	44	52

3.16 Supprimierte Viruslast bei Entbindung: Einflussgrößen in der Non-INSTI Gruppe

3.16.1 Zusammensetzung des Therapieregimes und Suppression der Viruslast bei Entbindung

In der Non-INSTI Gruppe fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem gewählten Therapieregime und einer viralen Suppression zur Geburt ($p=0,028$). In den meisten

Schwangerschaften wurde ein PI-basiertes Regime gewählt. In Kombination mit dem Proteaseinhibitor wurden in 123 Schwangerschaften zwei NRTI eingesetzt. In 103 Fällen (entsprechend 83,7%) lag die letzte gemessene Viruslast vor Entbindung unterhalb der Nachweisgrenze.

Die Zusammensetzung der Therapieregime in Zusammenhang mit Suppression der Viruslast sind in Tabelle 11 dargestellt:

Tabelle 11: Regime Non-INSTI und Suppression der Viruslast bei Entbindung

		DualNRTI+ (boosted)PI	DualNRTI+ NNRTI	Triple Nuc	Double PI	DualNRTI+ (boosted) PI+ Entry Inhibitor	Boosted PI+ Entry Inhibitor	DualNRTI+ Entry Inhibitor	Ges.
Viruslast supprimiert vor Entbindung	Nein	19	3	9	3	0	1	0	35
	Ja	104	36	23	4	1	0	2	170
Gesamt		123	39	32	7	1	1	2	205

3.16.2 Kalenderjahr und Suppression der Viruslast bei Entbindung

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Kalenderjahr und einer Suppression der Viruslast in der Non-INSTI Gruppe festgestellt werden ($p=0,003$). In der INSTI-Gruppe gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Suppression der Viruslast bei Geburt und der Zeit.

In Abbildung 9 sind Kalenderjahr und die numerische Anzahl der supprimierten Viruslasten grafisch dargestellt (das Jahr 2018 wurde nur bis zum Juni erfasst):

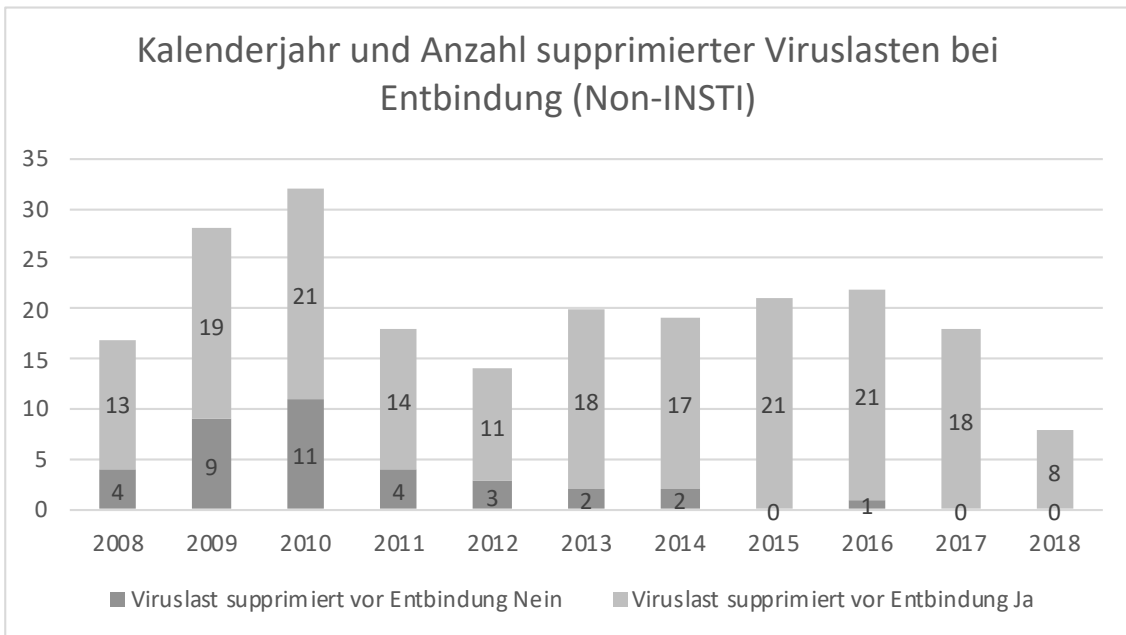


Abbildung 9: Kalenderjahr und Suppression der präpartalen Viruslast

3.17 Regressionsanalyse

Um den Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen „Viruslast supprimiert zum Zeitpunkt der Entbindung“ und potenziellen unabhängigen Prädiktoren zu prüfen, wurde für beide Therapiegruppen eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

3.17.1 Logistische Regression: INSTI-Subgruppe

Nach Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der abhängigen Variablen und jeweils einer unabhängigen Variable, wurden diejenigen mit signifikanter Korrelation zur abhängigen Variable für die logistische Regressionsanalyse ausgewählt. Zuvor wurde ebenfalls geprüft, ob die Voraussetzungen für eine logistische Regressionsanalyse gegeben waren. Nach Ausschluss mehrerer Variablen -zum einen da Multikollinearität, keine Linearität des Logits

oder eine zu hohe Zahl an Ausreißern vorhanden war- oder die Anzahl der Variablen für das Modell mit 52 Fällen in der INSTI Gruppe zu hoch war, konnte folgende Regressionsanalyse berechnet werden: Das Regressionsmodell als Ganzes sowie die beiden Koeffizienten „Beginn der antiretroviralen Therapie (in SSW)“ und „Erstdiagnose HIV in der aktuellen Schwangerschaft“ hatten signifikanten Einfluss auf die Suppression der Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung (χ^2 (df=2)= 18,794, p=0.001). Das Modell konnte 59% der Varianz erklären (Nagelkerke $R^2=0,590$) und 95,6% der Fälle korrekt identifizieren. Es hatte eine Sensitivität von 97,4 % sowie eine Spezifität von 85,7 %.

Die Ergebnisse zeigen, dass beim Beginn einer INSTI-haltigen ART für jeden Anstieg der SSW um eine Einheit die relative Wahrscheinlichkeit einer supprimierten Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung um 10% sinkt (Odds ratio-1=0,900-1=-0,01 entspricht -10%).

Als Referenzkategorie der logistischen Regression war die ED in der aktuellen Schwangerschaft = Ja angegeben, daher beziehen sich die Ergebnisse der Tabelle auf die Referenzkategorie. Eine Erstdiagnose vor der aktuell vorliegenden Schwangerschaft unterscheidet sich demnach signifikant (p=0,03) von der Referenzkategorie „ED in der aktuellen Schwangerschaft“. Bei positivem Regressionskoeffizienten (B= 2,75) steigt somit die Wahrscheinlichkeit für eine supprimierte Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung, wenn die Erstdiagnose HIV bereits vor der Schwangerschaft gestellt wurde um den Faktor 15,65 (bzw. Odds ratio-1=14,65= Relative Wahrscheinlichkeit für eine supprimierte Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung steigt um 1465%). In Tabelle 12 sind die Variablen der Regressionsgleichung aufgeführt:

Tabelle 12: Logistische Regression INSTI Subgruppe

Variablen	Regressionskoeffizient B [95% K.I. B]	Standardfehler	Sig.	Odds ratio
Erstdiagnose HIV in aktueller Schwangerschaft (Ja)	2,75 [1,312; 186,546]	1,265	0,03*	15,647
Beginn ART in Schwangerschaftswoche	-0,105 [0,813; 0,997]	0,052	0,043*	0,813
Konstante	2,236	1,323	0,091	9,358

*Signifikante Korrelation

3.17.2 Logistische Regression: Non-INSTI Gruppe

Eine signifikante Korrelation mit der abhängigen Variable „Viruslast supprimiert zum Zeitpunkt der Entbindung“ fand sich jeweils für „Non-INSTI Regime“, „Viruslast Baseline supprimiert“, „Viruslast Baseline (Kop./mL)“ und „Kalenderjahr“.

Nach Überprüfung auf Kollinearität, Linearität des Logits sowie Elimination der Ausreißer konnte eine logistische Regression mit den Variablen „Kalenderjahr“, „Zusammensetzung Non-INSTI Regime“ sowie „Viruslast Baseline supprimiert“ durchgeführt werden.

Hierbei zeigte sich das Modell als Ganzes signifikant ($\chi^2(2) = 45,1$; $p = 0,001$), bei den einzelnen Koeffizienten übten die Variablen „VL supprimiert bei Baseline“ und „Kalenderjahr“ einen signifikanten Einfluss aus. Die Erklärungsgüte ist mit einem Nagelkerke R^2 von 0,329 (32,9% der Varianz können durch das Modell erklärt werden) als mittelwertig zu bezeichnen.

Insgesamt konnten 82,9% der Fälle durch das Modell korrekt vorhergesagt werden.

„Regime Non-INSTI“ ist mit den sieben Kategorien Dual NRTI + (boosted) PI, Dual NRTI + NNRTI, Triple Nuc, Doppel-PI, Dual NRTI + (boosted) PI + Entry Inhibitor, Boosted PI + Entry Inhibitor und Dual NRTI + Entry Inhibitor und p-Werten von über 0,057 nicht mehr im signifikanten Bereich, was auch am jeweiligen Konfidenzintervall

des Regressionskoeffizienten erkennbar ist, welches den Wert 1 miteinschließt. Sie wurden im zweiten Schritt der Regression ausgeschlossen.

Steigt die Variable „Kalenderjahr“ um eine Einheit an, so steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze bei Geburt um 23% (Odds ratio-1=1,231-1=0,231, entspricht 23%).

Da die Referenzkategorie der Variable „Viruslast Baseline supprimiert“ gleich „Ja“ ist, werden die in Tab. 13 aufgeführten Ergebnisse der entsprechenden Zeile mit dieser Kategorie verglichen.

Bei nicht supprimierter Viruslast (VL) Baseline sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine supprimierte Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung um 96% (Odds ratio-1=0,04-1=-0,96, entspricht -96%).

Tabelle 13: Logistische Regression Non-INSTI Subgruppe

	Variablen	Regressionskoeffizient B [95% K.I. B]	Standardfehler	Sig.	Odds ratio
Schritt 1	Kalenderjahr	0,193 [1,003; 1,466]	0,097	0,047*	1,213
	Viruslast baseline supprimiert (Ja)	-3,537 [0,003; 0,289]	1,171	0,003*	0,029
	DualNRTI + (boosted)PI			0,642	
	DualNRTI + NNRTI	0,363 [0,351; 5,895]	0,72	0,614	1,438
	Triple Nuc	-0,271 [0,266; 2,186]	0,537	0,614	0,763
	Doppel-PI	-2,563 [0,005; 1,081]	1,347	0,057	0,077
	DualNRTI + (boosted)PI + Entry Inhibitor	17,08 [0]	40192,969	1	26167202
	Boosted PI + Entry Inhibitor	-22,56 [0]	40192,97	1	0
	DualNRTI + Entry Inhibitor	15,978 [0]	28175,574	1	8694225,2
Konstante	-383,324	195,058	0,049	0	
Schritt 2	Kalenderjahr	0,208 [1,035; 1,463]	0,088	0,019*	1,231
	Viruslast baseline supprimiert (Ja)	-3,23 [0,005 0,304]	1,04	0,002*	0,04
	Konstante	-413,799	177,636	0,02	0

* Signifikante Korrelationen

3.17.3 Logistische Regression: INSTI im zeitlichen Verlauf

Eine weitere Regressionsanalyse wurde für den Einfluss des Kalenderjahrs auf die Verwendung eines INSTI-haltigen Regimes durchgeführt, wobei die Zielgröße INSTI= Ja gegeben war.

Das Modell als Ganzes ist signifikant ($\chi^2(1) = 28,57, p=0,0001$), Nagelkerkes R^2 liegt bei 16%, was einer mittleren Erklärungsgüte entspricht.

Insgesamt konnten 81% der Fälle korrekt durch das Modell vorhergesagt werden.

Steigt das Kalenderjahr um eine Einheit an, so steigt die Wahrscheinlichkeit für eine integraseinhibitorhaltige ART während einer Schwangerschaft um 35,8% an. In Abbildung 10 ist die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für eine INSTI-haltige ART nach dem Regressionsmodell grafisch dargestellt:

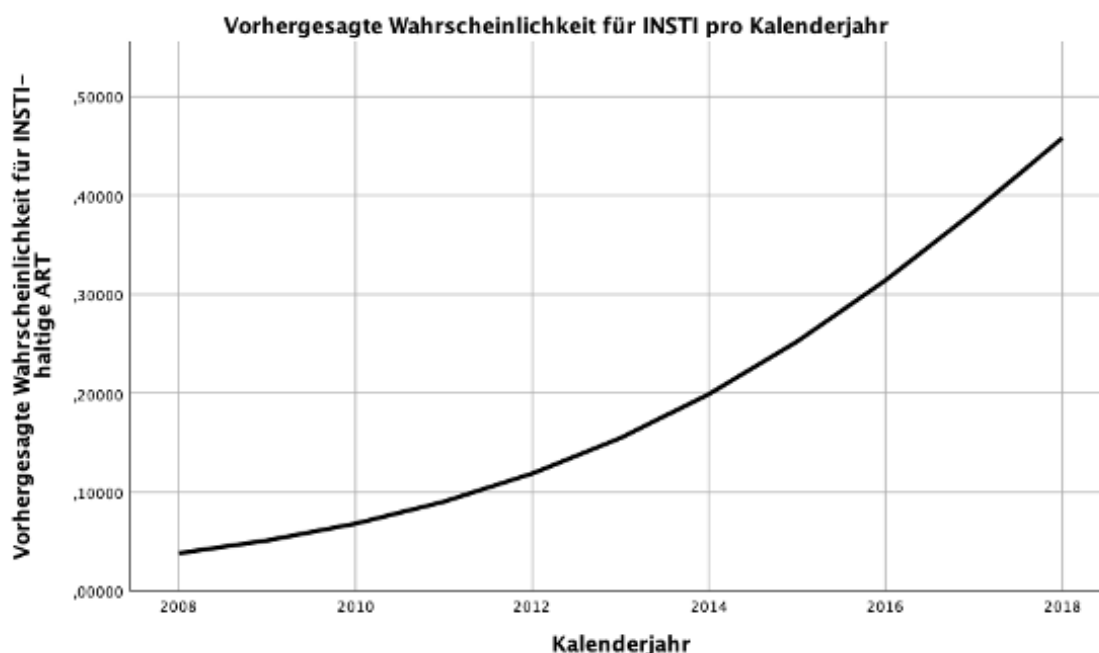


Abbildung 10: Kurve vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für INSTI-haltige ART pro Kalenderjahr

3.18 HIV-Mutter-Kind-Transmissionen

Es gab insgesamt eine einzige vertikale HIV-Transmission, diese fand sich in der Non-INSTI Gruppe. Die Mutter des betroffenen Kindes hatte bereits vor der Schwangerschaft vier Regimewechsel und drei

verschiedene Regime während der Schwangerschaft, davon zwei PI-basiert und eines NNRTI basiert.

Die Baseline CD4-Zellzahl betrug 103 Zellen/ μ L zum Zeitpunkt der Geburt waren es 134 Zellen/ μ L. Die Baseline Viruslast lag bei 44.400 Kopien pro Milliliter, vor Geburt waren es 4.830 Kopien/mL. Während der Schwangerschaft litt die Patientin an Hyperemesis gravidarum, die Viruslast war während der gesamten Schwangerschaft nicht supprimiert.

3.19 Outcome der Neugeborenen

Im Beobachtungszeitraum wurden 281 Kinder geboren, 149 Jungen und 122 Mädchen, darunter fünf Gemini und einmal Drillinge. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und INSTI Exposition festgestellt werden ($p=0,013$), in der INSTI Gruppe wurden signifikant mehr Jungen als Mädchen geboren.

Der Kopfumfang war bei INSTI exponierten Kindern im Median um einen halben Zentimeter größer als bei anderweitig ART-exponierten Kindern. Dieser Zusammenhang war ebenfalls statistisch signifikant.

Der Geburtsmodus war unabhängig vom Therapieregime vorrangig die primäre Sectio mit 44,5% gefolgt von der Spontangeburt mit 36,7%. Die weiteren Kinder wurden per sekundärer Sectio caesarea entbunden, bei 1,1% ($n=3$) war kein Geburtsmodus dokumentiert.

Im Mittel erfolgte die Entbindung nach vollendeter 38. Schwangerschaftswoche. Hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne INSTI Regime ($p=0,219$).

Weitere biometrische Daten der Neugeborenen sind in Tabelle 14 dargestellt:

		Gesamt (n= 281)	Non-INSTI (n= 226)	INSTI exponiert (n= 55)	p - Wert
Geschlecht (n)	männlich	149	113	36	0,013
	weiblich	122	107	15	
	unbekannt	10	6	4	
Geburtsmodus (%)	primäre Sectio	44,5	44,2	45,5	0,951
	sekundäre Sectio	17,8	17,7	18,2	
	Spontan	36,7	37,2	34,5	
	unbekannt	1,1	0,9	1,8	
SSW bei Entbindung (mean ± SD)		38,8 ± 2,5	38,8 ± 2,3	38,9 ± 2,9	0,219
	range	26 - 42	28 - 42	26 - 42	
	nicht dokumentiert (n)	11	7	4	
Geburtsgewicht (Gramm; mean ± SD)		3.161,1 ± 593,34	3.176,6 ± 565,8	3.091,9 ± 706,25	0,414
	range	900 - 4.725	900 - 4.500	1.030 - 4.725	
	nicht dokumentiert (n)	41	30	11	
Körperlänge (cm; mean ± SD)		50,7 ± 3,25	50,8 ± 3	50,6 ± 4,1	0,845
	range	36 - 59	36 - 59	40 - 58	
	nicht dokumentiert (n)	53	39	14	
Kopfumfang (cm; mean ± SD)		34,6 ± 1,69	34,6 ± 1,69	35,1 ± 1,67	0,044
	range	28 - 39	28 - 39	30 - 39	
	nicht dokumentiert (n)	89	68	21	
vertikale Transmission (n)		1	1	0	1
Kongenitale Malformationen (n)		7	6	1	1

Tabelle 14: Outcome der Neugeborenen

3.20 Frühgeburtlichkeit

Unter den 281 Kindern waren 31 (11%), die vor der vollendeten 37. SSW geboren wurden, darunter 8 INSTI-exponierte Neugeborene ($p=0,296$). Hierzu zählten drei der Zwillingspärchen sowie die Drillinge.

Es konnte in beiden Gruppen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieregime und Frühgeburtlichkeit festgestellt werden.

Frühgeborene hatten ein medianes Geburtsgewicht von 2.460 g, in der INSTI Gruppe 1.720 g, in der Non-INSTI Gruppe 2.570 g. Im Vergleich dazu lag das mediane Geburtsgewicht der reifen Neugeborenen bei 3.265 g, das INSTI-exponierter Kinder bei 3.205 g. Hinsichtlich Frühgeburtlichkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede INSTI-exponierter Kinder zu denen, die einem anderen Therapieregime exponiert waren. In Tabelle 15 sind die Geburtsgewichte tabellarisch aufgeführt:

Tabelle 15: Geburtsgewicht von Frühgeborenen im Vergleich zu termingerecht geborenen Kindern

	Gesamt (n=281)	Non-INSTI (n=226)	INSTI exponiert (n=55)	p - Wert
Frühgeborene (<37.SSW, n / %)	31 / 11	23 / 10,2	8 / 14,5	0,296
Geburtsgewicht (Gramm; mean \pm SD)	2.268,8 \pm 855,68	2.424,4 \pm 861,75	1.771 \pm 685,26	0,2
Median	2.460	2.570	1.720	
range	900 - 3.870	900 - 3.870	1.030 - 2.880	
Reife Neugeborene (n / %)	250 / 89	203 / 89,8	47 / 85,5	0,517
Geburtsgewicht (Gramm; mean \pm SD)	3.242,6 \pm 482,13	3.245,6 \pm 482,25	3.228,1 \pm 487,96	
Median	3.265	3.280	3.205	
range	1.670 - 4.725	1.670 - 4.500	2.470 - 4.724	

3.21 Intrauterine ART-Expositionsdauer

Die mediane in-utero Expositionszeit der Kinder gegenüber jeglicher ART betrug 266 Tage (SD 81,6; range 7 – 294).

Die Expositionszeit gegenüber einer INSTI-haltigen ART lag im Median bei 168 Tagen (SD 108,7; range 2 – 294).

Kinder, welche nicht bereits unter INSTI-haltiger mütterlicher ART gezeugt wurden, hatten eine mediane INSTI-Expositionszeit von 63 Tagen (SD 70,6; range 2 – 217).

3.22 Kongenitale Fehlbildungen

Bei sechs der insgesamt 281 geborenen Kinder wurde ein Geburtsdefekt dokumentiert. Zwischen beiden Therapiegruppen gab es hier keine signifikanten Unterschiede.

Es gab sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Subgruppen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fehlbildungen und Konzeption unter antiretroviraler Therapie.

3.22.1 INSTI-exponierte Kinder

Eines der 55 INSTI-exponierten Kinder wurde mit einer milden Laryngomalazie geboren. Die Mutter des Kindes nahm bereits vor der Schwangerschaft den Integraseinhibitor Raltegravir ein. Demnach fand die Konzeption unter INSTI-haltiger ART statt.

3.22.2 ART-exponierte Kinder (Non-INSTI)

In der Non-INSTI Gruppe kamen fünf der insgesamt 226 Kinder mit einer Fehlbildung zur Welt: Ein Bauchwanddefekt, Dextrokardie, Syndaktilie von Fingern und Zehen und zwei Fälle eines Ventrikelseptumdefektes.

Bis auf den Fall der Syndaktilie, bei welchem in Schwangerschaftswoche 13 eine antiretrovirale Therapie neu angesetzt wurde, fand bereits die Konzeption der Kinder unter ART statt. Dies war bei drei Schwangeren ein PI-basiertes Regime. Die Mutter des Kindes mit Bauchwanddefekt hatte ein Triple Nuc-Regime.

Tabelle 17 zeigt eine Auflistung der Fehlbildungen der ART-exponierten Kinder.

Tabelle 16: Kongenitale Fehlbildungen

Non-INSTI (n=226)	Anzahl (n)	INSTI-exponiert (n=55)	Anzahl (n)
Bauchwanddefekt		1 Laryngomalazie Grad I	1
Dextrokardie	1		
Syndaktilie Finger/Zehen	1		
Ventrikelseptumdefekt	2		

3.23 Risikoeinstufung der Postexpositionsprophylaxe der Neugeborenen (Neo-PEP)

Jedem Kind wurde zum Zeitpunkt der Geburt eine Risikostufe für eine vertikale Transmission zugeordnet:

- 1=niedriges Risiko
- 2= mittleres Risiko
- 3=hohes Risiko.

Gründe für ein hohes Risiko in beiden Therapiegruppen waren:

- Grünes Fruchtwasser/Hinweis auf Amnioninfektionssyndrom (n=9)
- Nachweisbare maternale Viruslast kurz vor Entbindung (n=13)
- Präeklampsie (n=1)
- Extreme Frühgeburtlichkeit <33. SSW (n=5)
- Vorzeitiger Blasensprung (n=4)
- Hautdefekte des Neugeborenen (n=1)

In Tabelle 17 sind die Fälle mit dokumentiertem hohem Transmissionsrisiko bei nachweisbarer maternaler Viruslast dargestellt:

Letzte Viruslast vor Entbindung Kop./mL	Geburtsmodus	INSTI	Therapiewechsel	ED in aktueller Schwangerschaft	Sonstiges
61	Sectio	Nein	Keine	Nein	Kind mit Hautdefekt an linker Hand
150	Sectio	Nein	Keine	Nein	Zwillinge, Frühgeboren (SSW 32)
1.040	Sectio	Nein	1	Nein	starke Diarrhoe während Schwangerschaft
1.070	Sectio	Nein	2	Nein	
1.090	Sectio	Nein	Keine	Nein	Hyperemesis, Kind FG (34.SSW)
1.180	Sectio	Nein	1	Ja	ART ab 37.SSW
1.200	Sectio	Nein	Keine	Nein	
2.190	Sectio	Nein	Keine	Ja	ART ab 38.SSW
4.830	Sectio	Nein	2	Nein	Hyperemesis
4.830	Sectio	Nein	2	Nein	vor Schwangerschaft bereits 5 Therapiewechsel
9.252	Sectio	Ja	2	Ja	INSTI ab 26.SSW, Geburt in 39.SSW
1.764.000	Sectio (sek.)	Nein	keine	Ja	Geburt 7 Tage nach ED und Therapieeinleitung

Tabelle 17: Hohes Transmissionsrisiko bei nachweisbarer maternaler Viruslast

In der INSTI-Gruppe waren unter den 55 Kindern zwei in Risikogruppe 2, zwei in Gruppe 3 und bei drei Kindern wurde die Risikostufe nicht dokumentiert. 87,3% der INSTI-exponierten Kinder wurden demnach der niedrigsten Risikostufe zugeordnet.

In der Non-INSTI Gruppe wurden zehn Kinder (4,4%) der Risikostufe 2 und 18 Kinder (8,0%) der Risikostufe 3 zugeordnet.

Diese Kinder wurden alle per Sectio caesarea geboren und erhielten eine risikoadaptierte Postexpositionsprophylaxe.

Tabelle 18 bietet eine Übersicht über die jeweiligen Risikostufen:

Tabelle 18: Transmissionsrisikostufen Non-INSTI und INSTI

Transmissionsrisikostufe (n)	Non-INSTI (n=226)	INSTI-exponiert (n=55)
1	175 (77,4%)	48 (87,3%)
2	10 (4,4%)	2 (3,6%)
3	18 (8,0%)	2 (3,6%)
nicht dokumentiert	23 (10,2%)	3 (5,5%)

3.24 Postexpositionsprophylaxe der Neugeborenen (Neo-PEP)

Alle Kinder -unabhängig von der maternalen Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung oder dem Geburtsmodus- erhielten eine orale Postexpositionsprophylaxe. Diese bestand in allen Fällen mindestens aus Zidovudin (Retrovir®). Bei einem Zwillingsspärgchen, welches vor der 33. SSW geboren wurde und bei dem eine hohe maternale Viruslast vorlag, wurde Zidovudin um Eпивir und Viramune ergänzt und über vier Wochen verabreicht. Eine HIV-Transmission fand nicht statt. Die Mutter erhielt eine nicht-Integraseinhibitorhaltige antiretrovirale Therapie.

In den meisten Fällen wurde die Neo-PEP für zwei Wochen verabreicht, bei Neugeborenen mit höherem Transmissionsrisiko zwei bis vier Wochen.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität und Verträglichkeit einer integraseinhibitorhaltigen antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft zu untersuchen. Dabei wurden die untersuchten Parameter mit denen nicht integraseinhibitorhaltiger Therapien in der Schwangerschaft verglichen.

Im Zuge der Analyse sollten in beiden Subgruppen (INSTI-haltige ART und Regime ohne Integraseinhibitor) auch potenzielle Einflussfaktoren auf die primäre Zielgröße „maternale Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung“ identifiziert werden. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Schwangeren (81,4%) zum Zeitpunkt der Entbindung eine supprimierte Viruslast (<50 Kopien/mL) hatte. Unterschiede zwischen den Gruppen waren hierbei nicht signifikant.

Lag die Viruslast über der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen, der Median lag jeweils im niedrig-virämischen Bereich (unter 1000 Kopien/mL). Auch hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. In der INSTI-Gruppe gab es keine HIV-Mutter-Kind-Übertragung, in der Vergleichsgruppe wurde eine Transmission dokumentiert.

Hauptunterschied zwischen den Gruppen war der Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Schwangerschaft. In der INSTI-Gruppe stellten sich die Schwangeren im Median signifikant später (15.SSW) vor als in der Non-INSTI Gruppe (12.SSW).

Haupteinflussgrößen auf die Zielgröße „supprimierte mütterliche Viruslast bei Entbindung“ waren eine HIV-Erstdiagnose in der Schwangerschaft und der Zeitpunkt des Therapiebeginns.

4.1 Material und Methoden

Der Surrogatmarker HI-Viruslast gemessen in Kopien pro Milliliter stellt einen validen Parameter für die Effektivität einer HIV-Therapie dar und korreliert zudem mit der Infektiosität – in der vorliegenden Studie im Hinblick auf eine mögliche HIV-Mutter-Kind-Übertragung.

Eine Subgruppenanalyse der beiden Therapieansätze INSTI-haltige vs. Non-INSTI-haltige antiretrovirale Therapie konnte zeigen, dass in der INSTI-Gruppe zum Teil andere Faktoren Einfluss auf den Verlauf der Viruslast nahmen als es in der Vergleichsgruppe der Fall war. Einflussgrößen in der INSTI-Gruppe waren der Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose, die Schwangerschaftswoche des ART-Beginns sowie die Anzahl der Therapiewechsel während der Schwangerschaft. Einflussgrößen in der Non-INSTI Gruppe waren das Kalenderjahr des Therapiebeginns und/oder die jeweilige Zusammensetzung des ART-Regimes. Die Viruslast zu Baseline, also zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung der Schwangeren im HIV-Schwerpunktzentrum, beeinflusste in beiden Gruppen die mütterliche Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung.

Durch Einbeziehen der immunologischen und virologischen Daten aus der Frankfurter EPIDEM-Datenbank konnten auch retrospektive Angaben in die Analyse aufgenommen werden, die eine Korrelation zwischen Verlaufparametern und Querschnittsdaten ermöglichten. So konnten beispielsweise der Therapieverlauf inklusive -wechsel, Zeitpunkt des Therapiebeginns im Schwangerschaftsverlauf und/oder die Schwangerschaftswoche bei Entbindung als mögliche Einflussfaktoren auf die primäre Zielgröße untersucht werden.

Der Beginn des Erfassungszeitraums im Januar 2008 wurde gewählt, da Raltegravir als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der Integraseinhibitoren im Dezember 2007 in Europa zugelassen wurde. Im Oktober 2007 war bereits in den USA eine entsprechende Zulassung durch die FDA erfolgt.³³

Der Beobachtungszeitraum von nahezu zehn Jahren hat sich als ausreichend erwiesen, um für die vorliegende Studie ein angemessen großes Patientinnenkollektiv in der INSTI-Subgruppe zu generieren. Zwei numerisch ausgeglichene Patientinnengruppen (INSTI vs. Non-INSTI) wären für eine statistische Analyse zwar vorteilhafter gewesen, dies konnte allerdings im Beobachtungszeitraum nicht realisiert werden, da weitere Integraseinhibitoren erst im Verlauf des Beobachtungszeitraum zugelassen wurden (beispielsweise Dolutegravir 2013³⁴) und diese Substanzen erst verzögert bei Schwangeren eingesetzt wurden, da die nationale Leitlinie für die Therapie HIV-positiver Schwangerer im Beobachtungszeitraum noch keine Integraseinhibitoren empfohlen hatte. Dies ist erst seit der letzten Aktualisierung der Deutsch-Österreichischen Leitlinie im September 2020 der Fall.²³

Für die vorliegende Analyse als „Viruslast unter der Nachweisgrenze“ wurden alle Werte unter 50 Kopien/mL eingeordnet.

Eine HI-Viruslast von unter 50 Kopien/mL gilt international als „nicht nachweisbar“ und ist mit dem geringsten HIV-Übertragungsrisiko assoziiert. So kann bei einer dauerhaft supprimierten Viruslast von weniger als 50 Kopien/mL HIV auch beim Sex ohne Kondom nicht mehr übertragen werden, es gilt dann „Undetectable equals Untransmittable“ oder verkürzt „U=U“. Randomisierte prospektive Studien mit HIV-diskordanten Paaren bilden die Evidenz dieser Nicht-Infektiosität unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie.^{8 10} Auch bei der HIV-Mutter-Kind-Übertragung korreliert das Transmissionsrisiko mit der mütterlichen Viruslast. So wird in den aktuellen Deutsch-Österreichischen-Leitlinien für Schwangere mit HIV als Voraussetzung für eine vaginale Entbindung sowie für das Stillen des Kindes eine mütterliche Viruslast unter 50 Kopien/mL angegeben.²³

4.2 Statistische Auswertung

Nachdem alle intervallskalierten Daten auf Normalverteilung überprüft worden waren, und sich diese nur beim Parameter „Alter der Mutter bei Entbindung“ zeigte, wurden ausschließlich nicht-parametrische Tests angewendet. Eine statistische Auswertung der metrischen Daten mittels t-Test wäre unter Umständen ebenfalls möglich gewesen, zum einen, da angenommen wird, dass eine Abweichung von der Normalverteilung sehr groß sein muss, damit ein t-Test nicht mehr angewendet werden kann, zum anderen, da oftmals eine Normalverteilung der Residuen und nicht der Rohdaten vorausgesetzt wird; diese können trotz verteilungsschiefen Rohdaten normalverteilt sein³⁵. Auf eine aufwendige Testung der Residuen auf Normalverteilung wurde in Rücksprache mit dem Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung verzichtet und die Daten wurden mithilfe nichtparametrischer Tests ausgewertet. Nachteil dieser ist eine geringere Power des Tests, somit wird ein Effekt erst bei einer größeren Fallzahl als signifikant eingestuft, dies gilt allerdings ausschließlich für (annähernd) normalverteilte Daten.

Eine quantitative Erfassung der gemessenen Viruslasten in Schwangerschaftswochen hätte eine Kaplan-Meyer Analyse der (logarithmierten) Viruslastreduktion unter INSTI-haltiger Therapie versus INSTI-freien Therapieregimen ermöglicht, im Hinblick auf die primäre Zielgröße maternale Viruslast bei Entbindung und teilweise große Diskrepanz der Zeitpunkte der Viruslastbestimmung innerhalb der Studienpopulation wurde eine semiquantitative Erfassung in Schwangerschaftstrimestern gewählt.

4.3 Klinische Relevanz der Studie

Wie eingangs erwähnt, ist HIV heute zu einer gut behandelbaren chronischen Erkrankung geworden. Die Therapien wurden und werden stetig weiterentwickelt und sind inzwischen effektiv, einfach und gut verträglich, sodass Menschen mit HIV ein fast normales Leben führen können.

Dazu gehören neben Berufstätigkeit und gesellschaftlicher Teilhabe für viele auch Kinderwunsch und Familienplanung. Wichtig für eine weitgehend normale Schwangerschaft mit HIV ist daher eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung. So kann die mütterliche Viruslast so schnell wie möglich unter die Nachweisgrenze gesenkt werden und damit auch das Risiko einer vertikalen Transmission minimiert werden.

Im Rahmen unserer Studie analysierte prädiktive Faktoren, die auf ein erhöhtes Risiko für eine nicht-supprimierte Viruslast im Schwangerschaftsverlauf hinweisen beziehungsweise eine größere Wahrscheinlichkeit für Suppression der Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt darstellen, könnten zukünftig in der klinischen Praxis genutzt werden, um schwangere Patientinnen frühzeitig auf adäquate Therapieregime umzustellen beziehungsweise eine optimale antiretrovirale Therapie zu initiieren.

Auch die Kenntnis negativer Prädiktoren kann dazu beitragen, den Therapieerfolg zu erhöhen.

Integraseinhibitoren in der Therapie Schwangerer können das bisher eingesetzte Spektrum an Wirkstoffklassen erweitern. Somit kann individuell eine passgenauere antiretrovirale Therapie eingesetzt werden, die den unterschiedlichen Lebenssituationen der Frauen gerecht wird.

Vor allem neuere Substanzen wie Dolutegravir, die eine höhere genetische Barriere für Resistenzbildung aufweisen³⁶, können eine sinnvolle Therapieoption für Schwangere sein, auch für Frauen mit bereits bestehenden Resistenzen gegen einzelne antiretrovirale Medikamente bzw. Substanzklassen. Dies spiegelt sich inzwischen auch in der Deutsch-Österreichischen und internationalen Leitlinien wider, in denen Dolutegravir für die Therapie schwangerer Frauen empfohlen wird. Zum Zeitpunkt unserer Studie wurde der Einsatz von Dolutegravir in der Schwangerschaft noch überaus kontrovers diskutiert, da in der Tsepamo Studie ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte (Neural Tube Defects, NTD´s) bei unter Konzeption DTG-exponierten Kindern gesehen wurde. Inzwischen hat sich mit zunehmender Zahl von dokumentierten Schwangerschaften dieses Risiko für NTD´s unter DTG relativiert und ist nicht mehr signifikant erhöht.³⁷ Im Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) sieht man zudem kein Muster bei den NTD´s.³⁸

Im Hinblick auf die Wahl des Geburtsmodus (Sectio vs. vaginale Entbindung) und somit eine größere persönliche Entscheidungsfreiheit der Schwangeren ist eine suffiziente Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/mL erforderlich. Integraseinhibitoren haben sich im Hinblick auf eine rasche Reduktion der Viruslast bewährt und können somit auch Schwangeren, welche erst spät im Verlauf der Schwangerschaft mit einer ART beginnen, noch diese Wahl ermöglichen.

Des Weiteren zählen Integraseinhibitoren zu den eher nebenwirkungsarmen antiretroviralen Substanzen und weisen zudem ein geringes Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten auf.³⁹

4.4 Ergebnisdiskussion

4.4.1 Soziodemografische Daten

Im Hinblick auf die Ethnizität ist Subsahara Afrika mit nahezu 50% die am häufigsten vertretene Herkunftsregion der Schwangeren. Dies spiegelt ebenfalls die internationale Situation wider: Über die Hälfte aller PLWH stammen aus Subsahara Afrika.⁴⁰ In Deutschland beträgt der Anteil afrikanischer Communities (aus Subsahara Afrika stammend) an der Gesamtbevölkerung 0,19%. Frankfurt am Main hat im Hinblick auf seine Gesamtbevölkerung hinter Darmstadt (1,1%) mit 0,89% die zweitgrößte afrikanische Community⁴¹ in Deutschland. Dies erklärt vermutlich auch den großen Anteil afrikanischstämmiger Schwangerer in der vorliegenden Studienpopulation. Darüber hinaus ist diese Herkunftsregion von Schwangeren HIV Hochprävalenzgebiet.

In der Gruppe Schwangerer mit INSTI Regime wurde anteilmäßig häufiger erst im letzter Schwangerschaftstrimester eine antiretrovirale Therapie begonnen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war allerdings statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der signifikant erhöhten Rate an späten Vorstellungen (Erstvorstellung in einem der drei Zentren nach der 24. Schwangerschaftswoche) in der INSTI-Gruppe und dem Umstand, dass der Beginn einer INSTI-haltigen ART (in Schwangerschaftswochen) signifikant negativ mit dem Kalenderjahr korreliert, also zu Beginn des Beobachtungszeitraums tendenziell später im Schwangerschaftsverlauf eine INSTI-haltige Therapie initiiert wurde bzw. auf sie umgestellt wurde. Diese Entwicklung über die Zeit zeigt sich auch im Deutschen HIV-Schwangerschaftsregister. Auch hier wurden Integraseinhibitoren zunächst zurückhaltend und vor allem am Ende der Schwangerschaft zur schnellen

Viruslastsenkung eingesetzt. Inzwischen machen sie im Schwangerschaftsregister rund 30% der Therapieregime aus⁴².

4.4.2 Baseline Charakteristika im zeitlichen Verlauf

Da bei den Baseline Charakteristika die numerische Anzahl der Schwangerschaften und nicht Patientinnenzahlen erfasst wurden, ist eine Zunahme der Konzeptionen unter ART im zeitlichen Verlauf von 2008 bis 2018 nicht überraschend, da mehrere Patientinnen im Beobachtungszeitraum wiederholt entbunden haben und so, sollten sie bei der ersten Schwangerschaft noch ART-naïv gewesen sein, in späteren Schwangerschaften in aller Regel unter Therapie waren.

4.4.3 Konzeption unter INSTI

Die höheren Raten an Konzeption unter INSTI-haltiger Therapie am Ende des Beobachtungszeitraums sind unter anderem dem Umstand geschuldet, dass die eingesetzten Substanzen länger zugelassen waren. Außerdem werden INSTI wie Raltegravir (RGV oder RAL) und Dolutegravir (DTG) in den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien für die Erstlinientherapie nicht-schwangerer Erwachsener inzwischen empfohlen.²² Diese Entwicklung zeichnete sich in einem Schwerpunkt Zentrum für Schwangere wie in Frankfurt am Main entsprechend früher ab.

Durch zunehmende klinische Erfahrung vor allem mit Raltegravir nahezu zehn Jahre nach Markteinführung wurden Frauen, welche die Substanz in ihrem Therapieregime hatten, von den Behandler*innen in den meisten Fällen nicht mehr auf ein INSTI-freies Regime umgestellt, wenn eine Schwangerschaft festgestellt wurde. Hierbei ist zu erwähnen, dass aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist,

ob die Patientin dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin ihren Kinderwunsch kommuniziert hatte oder ob eine ungeplante Schwangerschaft vorlag. Aus entsprechenden Untersuchungen weiß man, dass bei der Mehrzahl der HIV-positiven Schwangeren eine ungeplante (aber durchaus erwünschte) Schwangerschaft vorliegt; je jünger die Frau, desto höher der Anteil an ungeplanten Schwangerschaften.⁴³ Oftmals ist es in diesen Fällen für einen Regimewechsel zu spät, da die Phase der Organogenese des Kindes bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft bereits abgeschlossen ist. Viele der Patientinnen waren mehrfach im Beobachtungszeitraum schwanger und wurden auch bei einer zweiten oder dritten Schwangerschaft durch die Erfahrungen, die während der ersten Schwangerschaft mit dem Therapieregime gemacht wurden, in den meisten Fällen darauf belassen.

4.4.4 HIV Erstdiagnose

In der INSTI-Gruppe erfuhren 42,3% der Frauen erst durch eine Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung von ihrer HIV-Diagnose. Dieser im Vergleich zur Non-INSTI Gruppe (36,9%) höhere Anteil erscheint plausibel, da in den Leitlinien zum Zeitpunkt der Untersuchung eine INSTI-haltige ART bei therapienaïven Schwangeren vor allem mit Erstvorstellung in der Spätschwangerschaft als „sinnvolle Ergänzung“ beschrieben wurde und daher und wegen seines schnellen Ansprechens vor allem bei Patientinnen mit hoher Virämie häufiger eingesetzt wurde.

Ein HIV-Test sollte zwar „frühzeitig“ nach Bekanntwerden der Schwangerschaft erfolgen, wann genau eine Schwangerschaft (vor allem ungeplant) bekannt wird und ob und zu welchem Zeitpunkt ein Test erfolgt, ist sicherlich individuell verschieden. Außerdem kann es

nach der Testung zu einer Verzögerung bei der Überweisung in ein HIV-Schwerpunktzentrum kommen.

Der signifikant höhere Anteil an späten Vorstellungen innerhalb der INSTI-Subgruppe kann ebenfalls durch diesen Umstand zustande gekommen sein.

Eine weitere mögliche Begründung ist die Migrationsgeschichte von Patientinnen. In vielen Ländern unterscheiden sich die Gesundheitssysteme bzw. das Gesundheitsverständnis von den Gegebenheiten in Deutschland. So nimmt man in einigen afrikanischen Ländern erst für die Geburt erstmalig Kontakt zu entsprechenden Einrichtungen auf. Darüber hinaus kommen Schwangere über Asyleinrichtungen teilweise erst spät in HIV-Zentren, so dass eine ART auch erst entsprechend spät angesetzt werden kann. Integraseinhibitoren werden bei diesen Patientinnen dann zur schnellen Senkung der Viruslast bevorzugt eingesetzt.

4.4.5 HIV-Erstdiagnose und immunologische Parameter

Der Baseline Wert von CD4-Zellzahlen war sowohl in der Gruppe der Non-INSTI-haltigen antiretroviralen Therapie als auch der INSTI-Gruppe im Median niedriger als bei Erstdiagnose vor der Schwangerschaft. Die Daten bei Erstdiagnose in der Schwangerschaft decken sich mit Zahlen einer südafrikanischen Studie⁴⁴. Aus den dokumentierten Daten geht nicht hervor, wann eine Infektion stattgefunden hat (sofern dies überhaupt rekonstruierbar ist), wie die Zahl der CD4-Zellen vor Infektion waren und wie rasch nach Initiierung einer ART sich diese wieder erholt haben. Daher kann aus der vorhandenen Korrelation keine Kausalität geschlossen werden.

4.4.6 Konzeption unter Dolutegravir

In allen vier Fällen, in denen Dolutegravir als INSTI eingesetzt wurde, wurde es bereits vor der Schwangerschaft und somit auch bei Konzeption eingenommen. In drei von vier Fällen wurde in der Frühschwangerschaft auf Raltegravir umgestellt. Der früheste Zeitpunkt einer Umstellung fand in SSW 4 statt, also nach abgeschlossener Entwicklung des Neuralrohrs, das physiologischerweise am 28. Tag post conceptionem schließt.⁴⁵

Neuralrohrdefekte bei Kindern, die unter antiretroviraler Therapie mit Dolutegravir gezeugt wurden, wie in der Tsepamo-Studie „Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana“ von R. Zash et al.⁴⁶ zunächst bei 0,3% aller neugeborenen Kinder beschrieben wurden, traten in der vorliegenden Studie nicht auf, was sicherlich zum einen der kleinen Stichprobe geschuldet ist, sich allerdings auch mit neueren Daten aus Frankreich, Mexiko und Brasilien deckt, welche kein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bei Konzeption unter Dolutegravir-haltiger antiretroviraler Therapie feststellen konnten.^{37 47 48}

Dolutegravir ist inzwischen auch aufgrund der aktuellen Daten der Tsepamo Studie⁴⁹ eine empfohlene Substanz in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien.²² Begründet wird dies mit der hohen Rate an virologischer Suppression und der hohen genetischen Barriere hinsichtlich Resistenzentwicklung.

Dolutegravir wird für HIV-positive Frauen, die einen Kinderwunsch haben, aber noch nicht schwanger sind, als alternative Substanz empfohlen; Frauen, bei denen eine Konzeption unter Dolutegravir stattfand, sollen von den HIV-Behandler*innen über einen eventuellen Therapiewechsel beraten werden, in den meisten Fällen

wird nach Expert*innenmeinung allerdings eine Fortführung des DTG-haltigen Regimes empfohlen.

Die Diskussionen zur Tsepamo Studie haben letztlich dazu geführt, dass Daten zum Einsatz von Dolutegravir in der Schwangerschaft schnellstmöglich systematisch erfasst und analysiert wurden, so dass hier inzwischen eine relativ gute Datenlage geschaffen werden konnte.

4.4.7 Absetzen INSTI-haltiger Therapie

Im einzigen Fall, in dem in der vorliegenden Studie eine integraseinhibitorhaltige Therapie in der Schwangerschaft aufgrund von ausbleibendem virologischen Ansprechen abgesetzt wurde, hatte die Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung bereits 16 dokumentierte Therapiewechsel erfahren. Ob eine schlechte Adhärenz der Patientin vor und während der Schwangerschaft vorlag, welche eine Resistenzentwicklung des Virus und somit nachweisbare Virämie fördern konnte⁵⁰, ist nicht dokumentiert, ebenso ob eine genotypische Resistenztestung während der Schwangerschaft durchgeführt wurde.

4.4.8 Besonderheiten im Schwangerschaftsverlauf

Adverse events in der INSTI Gruppe (Übelkeit und Erbrechen, passagerer Transaminasenanstieg) gehören zu den häufigeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Raltegravir und Dolutegravir^{51 52}, allerdings sind beide ebenso wie die in einem Fall genannte Harnwegsinfektion sehr häufige Beschwerden im Schwangerschaftsverlauf auch seronegativer Frauen ohne jede medikamentöse Therapie.^{53 54 55} Ein kausaler Zusammenhang

zwischen der Medikation und den unerwünschten Ereignissen in der Schwangerschaft ist deshalb nicht eindeutig zu klären.

Eine Auswirkung von Hyperemesis gravidarum auf die Plasmaspiegel der antiretroviralen Substanzen -vor allem nach kürzlich zuvor erfolgter Medikamenteneinnahme- und somit auch gegebenenfalls Auswirkungen auf die Effektivität der Therapie konnte nicht ausgeschlossen werden. Dies gilt therapieunabhängig aber für alle Schwangeren mit Hyperemesis.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es trotz aller unerwünschten Ereignisse in der INSTI-Gruppe nur in einem einzigen Fall zu einem Therapiewechsel (zu einem INSTI-freien Regime) kam. Dieser war in einem virologischen Versagen unter INSTI und nicht in Nebenwirkungen der Therapie begründet.

4.4.9 Virologisches Ansprechen

Die primäre Zielgröße der maternalen Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung konnte in der INSTI-Gruppe lückenlos und in der Non-INSTI Gruppe nahezu zu 100% (fehlende Daten bei 6 von 222 Fällen) erfasst werden, was die Exaktheit der vorliegenden Ergebnisse erhöht.

Zu erwähnen ist, dass die Daten zur Baseline Viruslast zu individuell verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft erfasst wurden; in der bei Erstdiagnose in der (Spät)schwangerschaft oder späten Vorstellungen lagen erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt in der Schwangerschaft erhobenen Daten später als bei Schwangeren, die z.B. bereits vor der Schwangerschaft von ihrer Diagnose wussten, unter Therapie standen oder eine Schwangerschaft unter ART geplant hatten.

Daher ist es als umso positiver zu bewerten, dass in beiden Subgruppen signifikant mehr Patientinnen zum Zeitpunkt der

Entbindung virologisch supprimiert waren als zu Baseline. Die Daten legen somit nahe, dass auch eine spät initiierte Therapie eine Reduktion des Risikos einer HIV-MTCT trotz kurzer Therapiedauer bewirken kann.

4.4.10 Anzahl der Therapieregime und Suppression der Viruslast

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen supprimierter Viruslast bei Entbindung und Anzahl der Therapieregime innerhalb der Schwangerschaft in der INSTI-Gruppe festgestellt werden.

Bei Neuansetzen einer INSTI-haltigen ART oder Beibehalten dieser nach Bekanntwerden der Schwangerschaft liegt die Rate an Viruslasten unter der Nachweisgrenze (bei Entbindung) bei 96,6%. Wenn hingegen mehr als ein Therapiewechsel in der Schwangerschaft stattfand, liegt die Rate an supprimierter Viruslast bei Entbindung bei 57,1%.

Gründe hierfür können zum einen sein, dass Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft unter ART standen, diese gut vertragen haben und sich bereits eine ausreichende virologische Suppression eingestellt hat.

Bei einem oder mehr Therapiewechseln, vor allem, wenn mehr als eine Substanz neu verabreicht wurde, ist das gehäufte Auftreten von unerwünschten Wirkungen und die eventuelle Umstellung des Zeitpunkts und der Umstände der Einnahme (z.B. mit oder ohne Mahlzeit) und/oder die veränderte Tablettenanzahl sicherlich ein zu berücksichtigender Faktor, wenn es um Adhärenz und damit letztlich auch um den Therapieerfolg geht.

4.4.11 Kalenderjahr und Suppression der Viruslast

In der Non-INSTI Gruppe fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kalenderjahr und dem Anteil der Frauen mit supprimierter Viruslast bei Entbindung. Ein Grund hierfür könnte der Umstand sein, dass in dieser Subgruppe 39 Patientinnen mehrfach im Beobachtungszeitraum schwanger waren und -sollte es nicht bereits zu Beginn so gewesen sein- eine ausreichende virologische Suppression durch die eingesetzten Substanzen erreicht worden war.

Analog zu diesen Ergebnissen sieht man auch im Deutschen HIV-Schwangerschaftsregister über die letzten zehn Jahre hinweg einen signifikant ansteigenden Anteil von Schwangeren mit vollständig supprimierter Viruslast zur Geburt des Kindes⁴².

4.4.12 Frühgeborene Kinder

Einunddreißig der insgesamt 281 geborenen Kinder wurden vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche entbunden. Darunter sind vier Mehrlinge, drei Zwillingspärchen und einmal Drillinge. Die Prävalenz von Frühgeburtlichkeit war vor allem bei Mehrlingen hoch⁵⁶ und ein kausaler Zusammenhang zwischen HIV-Infektion der Mutter oder Auswirkungen der ART auf den Zeitpunkt der Geburt konnte hier deshalb nicht hergestellt werden.

Daten mehrerer US-amerikanischer Studien fanden eine erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit bei Müttern mit PI-basiertem Regime.^{57 28} In der INSTI-Gruppe fanden sich 15 Regime, die einen PI enthielten; zwei Mal (13,3%) wurde hier vor der 37. SSW entbunden. In der Non-INSTI Gruppe wurden bei 132 Schwangerschaften, bei denen ein

PI-basiertes Regime eingesetzt wurde, 13 (9,9%) Kinder früh geboren. Ein kausaler Zusammenhang zwischen PI-basiertem Regime und Frühgeburtlichkeit konnte nicht festgestellt werden.

4.4.13 Geburtsgewicht reifer Neugeborener

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen, welche nach vollendeter 37.SSW geboren wurden, lag im Durchschnitt bei 3.265g. Unterschiede zwischen INSTI-exponierten Kindern und Kindern der Non-INSTI Gruppe waren gering und nicht signifikant (3.228,1g vs. 3.245,6g). Nicht-ART exponierte deutsche Neugeborene wiegen bei Geburt durchschnittlich 3.480g laut einer Studie der WHO.⁵⁸ In besagter multinationaler Studie aus dem Jahr 2017, in der die durch Sonografie bestimmten erwarteten Geburtsgewichte erhoben wurden, zeigten sich globale Unterschiede: Kinder, die im Kongo geboren wurden, hatten mit 3.170g ein im Schnitt geringeres Geburtsgewicht als deutsche Kinder.

Hier wird deutlich, dass nicht nur die HIV-Infektion und die ART, sondern auch beispielsweise Lebensumstände und Herkunftsregion Einfluss auf biometrische Parameter haben können.

4.5 Limitationen der Studie

Durch den retrospektiven Charakter der Studie und den dadurch bedingten methodischen Aufbau weist die vorliegende Arbeit einige Limitationen auf.

Eine Limitation der Studie ist sicherlich die relativ kleine Fallzahl von 274 erfassten Schwangerschaften im Beobachtungszeitraum.

Mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen können so signifikant erscheinen, ohne dass dies allgemein auf alle Schwangeren mit HIV-Infektion übertragbar wäre.

Eine weitere Limitation dieser retrospektiven Studie sind die zum Teil unvollständigen Datensätze aus der EPIDEM Datenbank und den papierbasierten Patientinnenakten sowie den jeweiligen Patient*innenorganisationssystemen. Wurde eine Patientin hier nicht manuell als „schwanger“ markiert, konnten die Daten nicht extrahiert werden und in die Studie miteinschlossen werden. Somit ist im Beobachtungszeitraum von einer Dunkelziffer nicht erfasster Schwangerschaften auszugehen.

Therapiewechsel während der Schwangerschaft wurden erfasst (in welcher Schwangerschaftswoche, welche Umstellung konkret wurde vorgenommen etc.), aber nicht in allen Fällen wurde von den Behandler*innen eine Begründung für den Wechsel dokumentiert. In einigen Fällen war dieser Grund aus der unzureichenden Senkung der maternalen Viruslast ersichtlich. In vielen Fällen wurde „Unverträglichkeit“ im Sinne gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe dokumentiert. Dabei sind -vor allem bei Therapiewechseln in der Frühschwangerschaft- Übelkeit und Erbrechen nicht immer eindeutig unerwünschte Wirkungen der Medikation, sondern können durch die Schwangerschaft selbst begründet sein. Daher können unter Umständen nicht zwingend notwendige Therapieumstellungen und somit Auswirkungen auf die Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung nicht ausgeschlossen werden.

Das Outcome der Kinder wurde nur mittels Querschnittsanalyse biometrischer Daten zum Zeitpunkt der Geburt erfasst. Zur Steigerung der externen Validität wäre ein weiterer Untersuchungszeitpunkt, beispielsweise die standardisierte U6 oder U7 Untersuchung zu Beginn des zweiten beziehungsweise dritten

Lebensjahres, bei der relevante biometrischen Daten ebenfalls erfasst werden und mit denen nicht exponierter Kinder verglichen werden könnten.

Diese Daten sind allerdings nicht verfügbar, da die Kinder nur bis zum Verschwinden der mütterlichen HIV-Antikörper aus dem Serum nachbeobachtet werden, also nur bis zu einem Lebensalter von ca. anderthalb bis maximal zwei Jahren von spezialisierten Pädiater*innen untersucht werden. Danach werden die Kinder durch niedergelassene Kinderärzt*innen weiterbetreut und hier liegen aus Gründen des Datenschutzes keine Angaben vor.

Diverse andere Gründe für fehlende weitere Daten der Kinder sind der Wunsch der Mutter nach Schutz ihrer Privatsphäre, ein Umzug oder Wechsel der Behandler*innen.

Bei allen logistischen Regressionsanalysen wurde ein Rückwärtsausschluss verwendet, bei dem unabhängige Variablen, welche geringer zur Varianz der abhängigen Variablen beitragen, nacheinander ausgeschlossen. Diese Methode besitzt jedoch einen rein explorativen Charakter und testet keine inhaltlichen Theorien. Daher sollte zur Validierung eine Testung mit einer neuen Stichprobe durchgeführt werden.

Die Adhärenz in Bezug auf Pillenlast wurde in der vorliegenden Studie nicht überprüft: Raltegravir beispielsweise soll in der Schwangerschaft zweimal täglich eingenommen werden; ob und wie sich eine erhöhte Pillenlast auf die Therapietreue und somit schlussendlich auch auf die Suppression der Viruslast ausgewirkt hat, wurde nicht untersucht.

4.6 Stärken der Studie

Vorteil der vorliegenden Arbeit mit retrospektivem Charakter ist sicherlich die nicht vorhandene Selektion der Patientinnen, etwa durch verschiedene Untersucher*innen, wie sie bei einer prospektiven Studie nicht ausgeschlossen werden kann.

Alle in der Datenbank dokumentierten im Beobachtungszeitraum schwangeren Patientinnen konnten erfasst werden; hier gab es keine Limitationen wie zum Beispiel durch sprachliche Barriere. Dadurch konnten Patientinnen aus insgesamt acht Herkunftsregionen in die Studie aufgenommen werden. So konnte eine ethnisch diverse Studienpopulation untersucht werden.

Mit Auswahl der drei Therapiezentren HIVCENTER des Universitätsklinikums Frankfurt, des „Infektiologikum Frankfurt“ und der Praxis „MainFacharzt“ konnte sowohl eine Klinikambulanz als auch ein ambulantes Setting in Form von HIV-Schwerpunktpraxen in der Studie abgebildet werden, was die Behandlungswirklichkeit von HIV-Patient*innen in Deutschland repräsentativ abbildet.

Ein weiterer Vorteil ist, dass fast ausschließlich biometrische und laborchemische Werte in die Studie aufgenommen wurden, die keinerlei Selektion oder persönlichen Präferenzen unterliegen. Die durchgeführten Untersuchungen, beispielsweise Laborprofile, wurden von allen an der Studie teilnehmenden Zentren standardisiert erhoben. Die Studienzentren arbeiten seit über zwanzig Jahren in einem interdisziplinären lokalen Netzwerk in der Betreuung von Schwangeren mit HIV zusammen, was die Datenqualität und unter Berücksichtigung des retrospektiven Charakters der Auswertung auch die Datenfülle erhöht.

Des Weiteren ist die hohe klinische Relevanz der Studie hervorzuheben, denn immer mehr HIV-positive Frauen entschließen

sich, ein Kind zu bekommen. Die vorliegende Studie kann dazu beitragen, die Auswahl für eine optimale antiretrovirale Therapie zu verbessern.

In prospektiven (Medikamenten)studien werden Schwangere und Stillende nicht inkludiert oder gleich nach Bekanntwerden einer Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen. Daher sind die Daten der vorliegenden Studie, welche den realen klinischen Alltag sehr gut abbildet, so wichtig, denn es kann und wird nicht immer leitliniengerecht entschieden und gerade große Zentren, wie das HIVCENTER sind in ihren Therapieentscheidungen den Leitlinien oftmals voraus. Raltegravir wurde beispielsweise schon bei Patientinnen in Frankfurt a.M. in der Schwangerschaft eingesetzt, lange bevor es als Therapieoption für Schwangere in die nationalen Leitlinien aufgenommen wurde.

Somit ist die Exklusivität der vorliegenden Daten besonders hervorzuheben, es sind Angaben, die auf keinem anderen Weg erhoben werden können.

4.7 Fazit

Die in unserer Studie primäre Beobachtungsgröße „maternale Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt“ unterschied sich in beiden Therapiegruppen -INSTI-haltige ART und Regime mit leitliniengerecht empfohlenen Substanzen- nicht signifikant und in beiden Subgruppen konnte eine signifikante Reduktion der Viruslast bis zum Zeitpunkt der Entbindung erreicht werden.

Auch die Adverse Events während der Schwangerschaft und die Fehlbildungsrate der Kinder unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Subgruppen.

Die erhobenen Daten passen zu Ergebnissen internationaler Studien, wie die der Autor*innen Raghngdale et al. oder Illán Ramos et al.²⁴
⁵⁹ ⁶⁰ in Bezug auf Effektivität und Verträglichkeit der INSTI-haltigen ART in der Schwangerschaft. Es kann daher als wahrscheinlich angesehen werden, dass integraseinhibitorenbasierte Therapien – zumindest mit den „älteren“ Substanzen Raltegravir und/oder Dolutegravir- als gleichwertig zu den bisher empfohlenen Wirkstoffklassen und Regimen anzusehen sind und im Hinblick auf rasche Viruslastreduktion und weniger Nebenwirkungen auch einige Vorteile mit sich bringen.

Natürlich müssen die am vorliegenden Patientinnenkollektiv erhobenen Befunde durch weitere Studien gesichert werden.

4.8 Ausblick

Internationale Leitlinien wie die der Europäischen AIDS Gesellschaft (EACS) oder die der USA haben Integraseinhibitoren in der Erstlinientherapie ART-naiver und vorbehandelter Patientinnen implementiert.⁶¹ ²⁷

Die positiven Ergebnisse der vorliegenden Studie sind im Einklang mit dem aktuellen internationalen Konsens. Die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien, die INSTI bisher nur ergänzend bei hoher maternaler Viruslast oder bei Erstvorstellung in der Spätschwangerschaft empfohlen haben, haben Integraseinhibitoren ebenfalls zu den bevorzugten Substanzen erklärt.²³

Daten wie die der vorliegenden Arbeit waren Teil dessen, was in der Diskussion der Expert*innen bezüglich der Deutsch-Österreichischen Leitlinien erörtert und in diese implementiert wurden.

Die vorliegende Studie kann ebenfalls die Basis für in der Zukunft größer angelegte Studien bilden, bei denen zum Beispiel mehr

Therapiezentren in Deutschland implementiert werden, eine engmaschige Erfassung von mehr laborchemischen Parametern wie z.B. Transaminasen erfolgt oder noch detaillierter auf Langzeitfolgen bei Mutter und Kind eingegangen werden kann.

Besonders zu ART-exponierten Kindern oder auch „HEU-Kindern“ (HIV-exposed uninfected) und den Langzeitfolgen der ART existieren bisher nur wenige Studien^{62 63 64}; vor allem zu Lebensumständen, psychischen und physischen Folgen durch ART oder durch die HIV-Infektion der Mutter.

Dies kann und wird in der Zukunft gewiss ebenfalls durch größer angelegte Studien untersucht werden.

Des Weiteren ist es von Bedeutung, den Patientinnen zukünftig ein Fortführen ihrer bisherigen ART im Verlauf der Schwangerschaft zu ermöglichen oder eine breite Palette an sicheren und effektiven Substanzen für eine Konzeption unter ART sowie im Schwangerschaftsverlauf zu bieten.

Daten wie die unserer Studie können hierzu einen wertvollen Beitrag leisten.

Essenziell sind in der Zukunft vor allem Langzeitdaten von HIV-exponierten Kindern, wie sie bisher noch nicht standardisiert erfasst werden. Darüber hinaus ist eine umfassende Novellierung von bestehenden Auflagen und Regelungen bezüglich der Inkludierung von Kindern und Schwangeren in prospektive Medikamentenstudien erforderlich. In Zukunft sollte diskutiert werden, ob Frauen, welche bereits in eine Studie eingeschlossen wurden, im Fall einer Schwangerschaft weiterhin im jeweiligen Therapiearm verbleiben können, oder aber auf ein leitliniengerechtes Therapieregime umgestellt werden, aber weiterhin im Rahmen der Studie beobachtet werden.

Hier muss in Zukunft eine adäquatere Lösung gefunden werden, denn nur auf diesem Weg ist es möglich, eine höhere Qualität der Daten zu

generieren und somit wichtige Erkenntnisse für die Zukunft der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft zu gewinnen.⁶⁵

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Integraseinhibitoren sind bereits seit Jahren in der Initialtherapie HIV-positiver Erwachsener empfohlen, in der Schwangerschaft aber bisher aber meist nur unter besonderen Voraussetzungen (z.B. bei hoher maternaler Viruslast kurz vor Entbindung) eingesetzt.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Effektivität und Verträglichkeit integraseinhibitorhaltiger ART bei schwangeren Patientinnen zu untersuchen und diese mit integraseinhibitorfreien Regimen zu vergleichen.

Die quantitative Viruslast bzw. die Suppression der Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung stellte die primäre Zielgröße der Studie dar, Indikationen für einen INSTI als Intensivierung der ART oder Gründe für einen Therapiewechsel sowie unerwünschte Wirkungen bei Mutter und Kind waren sekundäre Zielgrößen.

Hierzu wurden retrospektive Daten aus der Epidem-Datenbank des HIVCENTERS und aus den Patientinnenakten der teilnehmenden Frankfurter Schwerpunktpraxen extrahiert und in die Auswertung einbezogen.

Im Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2008 bis zum 01. Juni 2018 wurden n=274 Schwangerschaften erfasst, diese resultierten in n=281 Kindern (fünf Zwillinge und einmal Drillinge). INSTI-haltige Therapieregime wurden bei 52 (19%) der Schwangerschaften eingesetzt, darunter zumeist Raltegravir (92%).

Die maternale Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt unterschied sich in beiden Therapiegruppen nicht signifikant, in beiden Subgruppen konnte eine signifikante Reduktion der Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung erreicht werden.

5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

Integrase inhibitors are highly recommended for the initial treatment of HIV-positive adults, but have so far only been used during pregnancy under special conditions (e.g. high maternal viral load shortly before delivery).

The aim of this retrospective study is to investigate the effectiveness and tolerability of integrase inhibitor-containing ART in pregnant patients and to compare these with integrase inhibitor-free regimens. The primary objective of this study was the quantitative viral load respectively virologic suppression at time of delivery; secondary objectives were indications for an INSTI containing ART, reasons for a change of regimen as well as adverse effects in mother and child.

For this purpose, retrospective data from the HIVCENTER's Epidem database and patient files of the participating clinics in Frankfurt were extracted and included in the analysis.

From January 1, 2008 to June 1, 2018 we observed n=274 pregnancies resulting in n=281 children (five twins and one triplet). INSTI-containing regimen were used in 52 (19%) pregnancies, predominantly raltegravir (92%).

There were no significant differences in terms of virologic response between the two treatment groups; a significant reduction of the viral load at the time of delivery was achieved in both subgroups.

6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake. *Glob HIV, Hepat STI Program*. 2020;(November):1-40. https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d_12.
2. Koch-institut IR. 34 Epidemiologisches 2020 Bulletin. 2021;(August 2020).
3. *Bekanntmachung Eines Beschlusses Des Gemeinsamen Bundesausschusses Über Eine Änderung Der Mutterschafts-Richtlinien: Merkblatt HIV-Screening.*; 2007. www.aidsberatung.de. Accessed March 25, 2019.
4. Murphy RL, Phair JP. AIDS. *Compr Ther*. 1988;14(1):3-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3277764>. Accessed March 24, 2019.
5. Horwitz JP, Chua J, Noel M. Nucleosides. V. The Monomesylates of I-(2'-Deoxy- β -D-lyxofuranosyl)thymine. *J Org Chem*. 1964. doi:10.1021/jo01030a546
6. Brook I. Approval of Zidovudine (AZT) for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *JAMA*. 1987. doi:10.1001/jama.1987.03400110099035
7. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during Pregnancy and Postpartum and Risk of Mother-to-Child HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014. doi:10.1371/journal.pmed.1001608
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011. doi:10.1056/nejmoa1105243
9. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, et al. HIV Transmission Risk

- Through Condomless Sex if HIV+ Partner on Suppressive ART: PARTNER Study | CROI Conference. *HIV Transm Risk Through Condomless Sex if HIV+ Partn Suppressive ART Partn Study*. 2014.
10. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)30418-0
 11. Porter K. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet*. 2003. doi:10.1016/S0140-6736(03)14570-9
 12. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie. *Allg und Spez Pharmakologie und Toxikologie*. 2013:745-882. doi:10.1016/b978-3-437-42523-3.00034-8
 13. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: Recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2013. doi:10.1097/QCO.0b013e32835ba6b1
 14. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016. doi:10.1001/jama.2016.5148
 15. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016. doi:10.1097/QAD.0000000000001145
 16. Marcus U. HIV infections and HIV testing during pregnancy, Germany, 1993 to 2016. *Eurosurveillance*. 2019;24(48):1-10. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900078
 17. Thorne C, Newell ML. Epidemiology of HIV infection in the

- newborn. *Early Hum Dev.* 2000. doi:10.1016/S0378-3782(00)00049-9
18. *Countdown to Zero.*; 2011. https://unaids-test.unaids.org/sites/default/files/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_en.pdf. Accessed September 15, 2020.
 19. CS. AA. NM. P. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. *Lancet (London, England)*. 1991.
 20. Jamieson DJ. Summary of the updated recommendations from the Public Health Service Task Force to reduce perinatal human immunodeficiency virus-1 transmission in the United States. *Obstet Gynecol.* 2002. doi:10.1016/S0029-7844(02)01985-3
 21. Gesellschaft DA, Gesellschaft ÖA. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. 2010:38.
 22. *Deutsch-Österreichische Leitlinien Zur Antiretroviralen Therapie Der HIV-1-Infektion Klassifikation: S2k Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)*. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>. Accessed February 17, 2021.
 23. *Deutsch-Österreichische Leitlinie Zur HIV-Therapie in Der Schwangerschaft Und Bei HIV-Exponierten Neugeborenen*. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur->. Accessed February 15, 2021.
 24. Rahangdale L, Cates J, Potter J, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.052
 25. *THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY INTERIM REPORT*. www.APRegistry.com. Accessed February 17, 2021.

26. GUIDELINES. doi:10.0
27. *Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. <https://aidsinfo.nih.gov/e-news>. Accessed September 16, 2020.
28. Rimawi BH, Haddad L, Badell ML, Chakraborty R. Management of HIV Infection during Pregnancy in the United States: Updated Evidence-Based Recommendations and Future Potential Practices. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016. doi:10.1155/2016/7594306
29. Cabrera C. Raltegravir, an HIV-1 integrase inhibitor for HIV infection. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008.
30. Rahangdale L, Cates J, Potter J, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction Presented orally at the Society for Maternal-Fetal Medicine Conference, Atlanta, GA, February 1-6, 2016. *Am J Obstet Gynecol*. 2016. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.052
31. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992. doi:10.1037/0033-2909.112.1.155
32. Cohen J. Cohen (1992) - A power primer.pdf. *Psychol Bull*. 1992.
33. Rockstroh JK, Musch A. Raltegravir. *Arzneimitteltherapie*. 2008. doi:10.2165/11204590-000000000-00000
34. The U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new drug to treat HIV infection. *Press Release 223*. 2013.
35. Both DPB. *SPSS-Skript Für Einsteiger Version 1.5*. http://methodenlehre.org/images/download//Lehre/SS2010/SPSSKurs/bboth/final/SPSS_Skript_Version_01_05.pdf. Accessed September 9, 2020.
36. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17(1):56-64.

37. Jeanne Sibiude, Jérôme Le Chenadec, Laurent Mandelbrot, Stephane Blanche, Catherine Dollfus, Nathalie Lelong, Elisa Arezes, Lamy Ait Si Selmi, Sophie Matheron, Christine Rouzioux, Josiane Warszawski RT. NO INCREASE IN BIRTH DEFECTS IN INFANTS EXPOSED TO INTEGRASE INHIBITORS AT CONCEPTION. In: *CROI 2019 Abstract Number: 744.* ; 2019.
38. Healthcare A, Pharmaceuticals A, Pharma A, et al. THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY. 2021;2021(JANUARY).
39. *Antiretrovirale Medikamente Was Ist Neu?*
https://www.aidshilfe.de/sites/default/files/documents/aktuelle_liste_der_antiretroviralen_medikamente_2020_08_27.pdf.
 Accessed September 16, 2020.
40. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2017 Global HIV Statistics. Fact sheet.
41. Koschollek C. Mapping afrikanischer Communities in Deutschland. 2012.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/MiSSA/Downloads/Pilotstudie_Mapping.pdf?__blob=publicationFile.
 Accessed September 9, 2020.
42. Reitter A, Stücker AU, Haberl AE, Linde R. HIV und schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2008;68(8):855-856. doi:10.1055/s-2008-1038938
43. Woldesenbet S, Kufa T, Lombard C, et al. The prevalence of unintended pregnancy and its association with HIV status among pregnant women in South Africa, a national antenatal survey, 2019. *Sci Rep.* 2021;11(1):23740. doi:10.1038/s41598-021-03096-z
44. Hussain A, Moodley D, Naidoo S, Esterhuizen TM. Pregnant women's access to PMTCT and ART services in South Africa and implications for universal antiretroviral treatment. *PLoS One.* 2011. doi:10.1371/journal.pone.0027907

45. Sadler TW. Embryology of neural tube development. In: *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*. ; 2005. doi:10.1002/ajmg.c.30049
46. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019. doi:10.1056/NEJMoa1905230
47. M.M. R, S. F, V. T, et al. Addressing the safety signal with dolutegravir use at conception: Additional surveillance data from Botswana. *J Int AIDS Soc*. 2019. doi:http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25327
48. Pereira G, Kim A, Jalil E, et al. No occurrences of neural tube defects among 382 women on dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. *10th IAS Conf HIV Sci*. 2019.
49. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo Study, Botswana. In: *23rd International AIDS Conference*. ; 2020.
50. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between Adherence to Antiretroviral Therapy and Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2003. doi:10.1086/378301
51. *ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isentress-epar-product-information_de.pdf.
 Accessed September 8, 2020.
52. CHMP. *ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136932/anx_136932_de.pdf. Accessed September 8, 2020.
53. Grospietsch G. Magen-Darm-Beschwerden in der Schwangerschaft. *Gynakologe*. 2005;38(7):591-598.

- doi:10.1007/s00129-005-1713-1
54. Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):247-269. doi:10.1016/j.cld.2012.03.011
 55. Dimetry SR, El-Tokhy HM, Abdo NM, Ebrahim MA, Eissa M. Urinary tract infection and adverse outcome of pregnancy. *J Egypt Public Health Assoc.* 2007;82(3-4):203-218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410708>. Accessed September 8, 2020.
 56. Fuchs F, Senat M V. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016. doi:10.1016/j.siny.2015.12.010
 57. Watts DH, Williams PL, Kacaneck D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis.* 2013. doi:10.1093/infdis/jis728
 58. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. Myers JE, ed. *PLOS Med.* 2017;14(1):e1002220. doi:10.1371/journal.pmed.1002220
 59. Illán Ramos M, Mazariegos Orellana D, Prieto Tato LM, Navarro Gómez ML, Muñoz Gálligo E, Ramos Amador JT. Effectiveness and safety of integrase inhibitors in HIV-infected pregnant women followed up in the Madrid Cohort. *Med Clin (Barc).* 2020. doi:10.1016/j.medcli.2020.01.036
 60. Hegazi A, Hay P. HIV seroconversion in the third trimester of pregnancy: Using raltegravir to prevent mother-to-child transmission. *Int J STD AIDS.* 2013. doi:10.1258/ijsa.2012.012121
 61. GUIDELINES. doi:10.0
 62. Vreeman RC, Scanlon ML, McHenry MS, Nyandiko WM. The physical and psychological effects of HIV infection and its treatment on perinatally HIV-infected children. *J Int AIDS Soc.*

2015. doi:10.7448/IAS.18.7.20258
63. Snijdewind IJM, Smit C, Godfried MH, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS One*. 2018. doi:10.1371/journal.pone.0191389
64. Desmonde S, Goetghebuer T, Thorne C, Leroy V. Health and survival of HIV perinatally exposed but uninfected children born to HIV-infected mothers. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016. doi:10.1097/COH.0000000000000300
65. Orkin C, Goddard SL. Enrolling pregnant women with HIV into clinical trials. *Lancet HIV*. 2020;7(5). doi:10.1016/S2352-3018(20)30078-3

7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Annette Haberl und Herrn Prof. Dr. Christoph Stephan für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Ich habe immer rasch Antworten auf meine zahlreichen Fragen erhalten und mich stets bestens aufgehoben und betreut gefühlt.

Außerdem möchte ich mich bei Tim Dittel bedanken, der mich während meines Studiums und auf meinem weiteren Weg mit Rat und Tat, viel Geduld und Ermutigungen begleitet hat und mir immer zur Seite steht.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem meinen Eltern und Geschwistern Danke sagen.

Danke für euren Zuspruch und Motivation, ohne die ich vermutlich nicht so weit gekommen wäre. Danke, dass ihr immer für mich da seid und an mich glaubt.

8 Schriftliche Erklärung

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Einsatz von Integraseinhibitoren in der Schwangerschaft

in der Medizinischen Klinik 2 (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Rheumatologie, Infektiologie) unter Betreuung und Anleitung von Dr. Annette Haberl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen