

Aus der Klinik für Pädiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung von Kindern HIV-1-infizierter Mütter mit intrauteriner
Exposition antiretroviraler Medikamente und deren hämatologische
und klinisch-chemische Langzeittoxizitäten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Halina Kingreen
aus Friedberg (Hessen)

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. V. Wahn

2. Prof. Dr. J. W. Dudenhausen

3. Prof. Dr. med. U. Baumann

Datum der Promotion: 25.10.2013

Diese Arbeit ist allen HIV-infizierten Kindern gewidmet, deren Infektion aus finanziellen oder gesundheitspolitischen Gründen durch eine Infektionsprophylaxe nicht verhindert werden konnte.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie von HIV und AIDS	1
1.2 Transmissionswege	1
1.3 Maßnahmen zur Prävention einer HIV-Infektion	3
1.4 Medikamentöse HIV-Therapie der Schwangeren und des Neugeborenen...5	
1.4.1 ART der seropositiven schwangeren Frauen	5
1.4.2 Das Berliner Regime	6
1.5 Unerwünschte Wirkungen der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe7	
1.6 Die antiretrovirale Therapie und ihre Angriffspunkte.....9	
1.6.1 Geschichte der HIV-Behandlung durch ART	9
1.6.2 Antiretrovirale Substanzen	10
2 Fragestellung.....	13
3 Material und Methode	15
3.1 Patienten	15
3.2 Antiretrovirale Therapie in der Versuchsgruppe	16
3.3 Charakteristika der Mütter und Kinder	17
3.4 Bestimmung hämatologischer und biochemischer Parameter.....18	
3.5 Datenerhebung und statistische Methoden	21
3.5.1 Datenbank.....	21
3.5.2 Statistik.....	22
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Charakteristika der Versuchsgruppe	23
4.1.1 Charakteristika der ART-exponierten, HIV-negativen Kinder	23
4.1.2 Charakteristika der seropositiven Mütter der HIV-negativen Kinder.....	25
4.2 Vergleich der verschiedenen Untersuchungsgruppen	27

4.2.1	Vergleich der Mütter mit Mono/Dualtherapie versus HAART.....	28
4.2.2	Vergleich der Mütter ohne Therapie versus ART	30
4.3	Charakteristika der Kinder in den Therapie-Vergleichsgruppen	32
4.4	Hämatologische und klinisch-chemische Parameter	35
4.4.1	HAART versus Mono/Dualtherapie	35
4.4.2	ART versus Kontrolle (keine Therapie).....	41
4.4.3	Mono/Dualtherapie versus Kontrolle (keine Therapie)	41
4.4.4	HAART versus Kontrolle (keine Therapie).....	42
4.4.5	Hämoglobin im zeitlichen Verlauf	42
4.4.6	Neutrophile und Thrombozyten im zeitlichen Verlauf	43
4.5	Toxizitätsgrade	45
4.5.1	Anämie – Hämoglobin-Toxizität.....	45
4.5.2	Neutropenie – Neutrophile - Toxizität	46
4.5.3	Risikofaktoren für Toxizitäten \geq Grad zwei	48
5	Diskussion.....	51
5.1	Das angewandte ART-Regime	51
5.2	Veränderungen der ART während des Beobachtungszeitraumes.....	52
5.3	Charakteristika der Population.....	53
5.4	Infektionsprophylaktische Maßnahmen im Wandel der Jahre	53
5.5	Anämie bei ART-exponierten Kindern	54
5.6	Neutropenie bei ART-exponierten Kindern.....	55
5.7	Thrombozytenzahl	55
5.8	Lebertoxizität	56
5.9	Nierentoxizität.....	56
5.10	Limitation der Untersuchungen.....	56
5.11	Schlussfolgerung und Ausblick.....	57
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	61
	Lebenslauf.....	68
	Danksagung	70
	Eidesstattliche Erklärung.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Replikationszyklus des HIV-1 und Angriffspunkte antiretroviraler Inhibitoren.....	10
Abbildung 2: Liniendiagramm der Mediane des Hämoglobins im Untersuchungszeitraum von Geburt bis 18 Monate im Vergleich zwischen den Gruppen Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie.....	43
Abbildung 3: Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten der HAART- und der Mono/ Dualtherapiegruppe	44
Abbildung 4: Vorkommnisse einer Hämoglobin-Toxizität Grad 2 oder höher	46
Abbildung 5: Vorkommnisse einer Neutrophilen-Toxizität Grad 2 oder höher	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zidovudin als antiretrovirale Therapie zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung des HIV – reduziertes Berliner Regime im Vergleich zu dem Protokoll der PACTG 076	6
Tabelle 2:	Toxizitätsgrade 1 bis 4 zur Bewertung von Schweregraden pädiatrischer medikamentöser unerwünschter Wirkungen	20
Tabelle 3:	Charakteristika der untersuchten Kinder.....	24
Tabelle 4:	Charakteristika der untersuchten Mütter.....	25
Tabelle 5:	Charakteristika der Mütter in den Vergleichsgruppen Mono/Dualtherapie versus HAART	29
Tabelle 6:	Charakteristika der Mütter mit und ohne ART im Vergleich	31
Tabelle 7:	Charakteristika der Kinder in den Vergleichsgruppen – Mono/Dualtherapie, HAART	33
Tabelle 8 A-B:	Hämatologische und klinisch-chemische Parameter der Kinder verglichen in Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie von Geburt bis Tag 90	37
Tabelle 9 A-B:	Hämatologische und klinisch-chemische Parameter der Kinder verglichen in Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie von Tag 90 bis Tag 550.....	37
Tabelle 10:	Risikofaktoren für Toxizitäten \geq Grad 2 (Univariate Analyse).....	48
Tabelle 11:	Logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für hämatologische Langzeittoxizität	49
Tabelle 12:	Veränderung der antiretroviralen Therapien im Lauf der Zeit	52

Abkürzungsverzeichnis

3TC	2',3'-dideoxy-3'-thiacytidin, genannt Lamivudin
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
APR	Antiretroviral Pregnancy Registry
ART	Antiretrovirale Therapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZT	Azathioprin, entspricht Zidovudin
bzw.	beziehungsweise
CD4-Zellen	Subtyp von Lymphozyten, Helferzellen
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Amerikanische Gesundheitsbehörde
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
DAIDS AE grading table	The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Leitlinien für Toxizitätsgrad-Einteilungen unerwünschter Wirkungen
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
EACS	The European AIDS Clinical Society, Europäische Richtlinien für die HIV-Therapie in Europa
FDA	Food and Drug Administration, Amerikanische Behörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln
fl	Fentoliter
g	Gramm
HAART	Highly active antiretrovirale therapy, hochaktive antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
Hk	Hämatokrit

i.v.	intravenös
IQR	Inter quartile Range, Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)
kg	Kilogramm
LBW	Low birth weight, niedrige Geburtsgewicht
Min.	Minute
MCV	Mean corpuscular Volume, mittlere Erythrozytenvolumen
mg	Milligramm
mg/kg/KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
mL	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MTCT	Mother to Child Transmission, Mutter-Kind-Übertragung
n	Anzahl
/nl	Nanoliter
NRTI	Nicht Reverse Transkriptase Inhibitor
NNRT	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitor
OR	Odds Ratio
P	P-Wert, Signifikanzwert
PCR	Polymerase chain reaction , Polymerase-Kettenreaktion
PI	Protease-Inhibitor
PMTCT	Preventing Mother to Child Transmission, Vorbeugung einer Mutter-Kind-Übertragung
%	Prozent
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
s.	siehe
SSW	Schwangerschaftswochen
tgl.	täglich
u.a.	unter anderem

U/L	Units per liter, Einheiten pro Liter
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, HIV Programm der UNO
Vgl.	Vergleich
VLBW	Very low birth weight, Neugeborene mit sehr niedrigem Gewicht
vs	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel
ZDV	Zidovudin
μ L	Mikroliter

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von HIV und AIDS

HIV weltweit

Die Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV, HI-Virus) hat sich zu einer der größten Gesundheitsproblematiken unserer Zeit entwickelt.

Nach aktuellen Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und der UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), einem gemeinsamen Programm der Vereinten Nationen und der WHO gegen das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) leben weltweit 33,4 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion oder der manifestierten Krankheit AIDS. Darunter befinden sich geschätzte 2,1 Millionen Kinder (Ende 2009). Von diesen sind bereits um die 430.000 Kinder gestorben. Ungefähr 2,7 Millionen Menschen infizierten sich jährlich mit dem HI-Virus, 430.000 Kinder von ihnen sind Kinder. Ein Großteil der Infektionen der Kinder könnte durch medikamentöse und weitere Präventionsmaßnahmen verhindert werden.

HIV in der Bundesrepublik Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland lebten laut Robert Koch-Institut (RKI) Ende des Jahres 2009 rund 67.000 Menschen mit einer HIV-Infektion, darunter 55.000 Männer, 12.000 Frauen und 200 Kinder. Im gleichen Jahr haben sich in Deutschland laut RKI rund 3.000 Menschen mit dem HI-Virus neu infiziert (2650 Männer, 350 Frauen und rund 25 Kinder). In Deutschland ist eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART, engl. highly active antiretroviral therapy) gegen das HI-Virus für die Mehrheit der Betroffenen zugänglich.

1.2 Transmissionswege

Mögliche Übertragungswege des HI-Virus

Es gibt verschiedene Wege, wie das Virus von einem infizierten Menschen auf einen anderen übertragen werden kann. Das HI-Virus wird übertragen durch sexuelle

Kontakte, kontaminierte Blutkonserven und intravenöser Drogenabusus. Daneben kann das HI-Virus auch während der perinatalen Phase vertikal von der infizierten Mutter auf ihr Kind übertragen werden. Dieser Infektionsweg kann durch eine antiretrovirale Therapie (ART) verhindert werden, welche im Folgenden beschrieben wird (vgl. Kapitel 1.3.).

Perinatale Transmission

Im Kindesalter wird das Virus überwiegend durch vertikale Transmission übertragen. Die Weitergabe des HI-Virus der infizierten Mutter an ihr Kind ist zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft (pränatal) und während der Geburt (intrapartal) möglich. Zu 70–90 % findet sie intrapartal statt. Ohne Transmissionsprophylaxe liegt die Übertragungsrate während der Schwangerschaft bei 15–40 % (Mofenson 94, Mofenson und Wolinsky SM 94, Oxtoby 94). Darüber hinaus kann das HI-Virus über die Muttermilch das Kind infizieren (Mofenson 97, Rouzioux *et al.* 95). In Ländern, in denen die ausreichende Ernährung der Säuglinge durch künstliche Säuglingsnahrung möglich ist, sollten HIV-infizierte Mütter aus diesem Grunde ihre Kinder nicht stillen.

Je nach untersuchtem Gebiet unterscheiden sich die Transmissionsraten erheblich. In Afrika kommen Werte bis über 40 % vor, in den Vereinigten Staaten von Amerika hat man Werte von 20–30 % bestimmt. Deutlich niedriger liegen mit 15–20 % die Übertragungswerte von HIV im europäischen Bereich (The working group on mother-to-child transmission of HIV 95). Da das Stillen mit einer erhöhten Transmissionsrate korreliert, könnte dies eine Erklärung für die erhöhte Übertragungsrate in Afrika sein (Bertolli *et al.* 96).

Risikofaktoren einer Mutter-Kind-Übertragung

Die Übertragungswahrscheinlichkeit hängt von verschiedenen Risikofaktoren der Schwangeren und des Kindes ab. Mütterlicherseits spielen infektionsbiologische Faktoren, wie hohe Viruslast, niedriger CD-(Cluster of Differentiation)-4-Zellstatus, hohe p24-Antigen-Konzentration, fortgeschrittenes Krankheitsstadium und Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten, eine Rolle für die Höhe der Transmissionsrate. Obwohl eine hohe Viruslast der Mutter die

Transmissionswahrscheinlichkeit auf das Kind steigert, schließt eine niedrige Viruslast eine Übertragung nicht aus (Sperling *et al.* 96). Geburtsmedizinische Faktoren, die die Transmissionswahrscheinlichkeit erhöhen, sind vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung von mehr als vier Stunden, ein Amnioninfektionssyndrom und eine vaginale Entbindung (Landesman *et al.* 96).

Zu den kindlichen Risikofaktoren einer erhöhten Infektionsrate gehören Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht (engl. small gestation age) und bei vaginalen Zwillingsentbindungen die Geburt des ersten Zwillings (Goedert *et al.* 91).

Im Rahmen der Pränatal- und Geburtsmedizin gilt es daher, die Risikofaktoren zu minimieren und eine medikamentöse Prophylaxe für die Verhinderung einer HIV-Infektion einzuleiten.

1.3 Maßnahmen zur Prävention einer HIV-Infektion

Möglichkeiten der Transmissionsprophylaxe

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Übertragung des HI-Virus von einem infizierten auf einen nicht infizierten Menschen zu verhindern. Die medikamentöse Prophylaxe einer vertikalen HIV-Infektion erfolgt mit einer ART. Weitere Möglichkeiten der Prophylaxe zur Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf ihr Kind sind im Folgenden beschrieben.

Eine horizontale Transmission kann mit folgenden Maßnahmen minimiert werden. Zum einen kann die sexuelle Virusübertragung durch eine mechanische Verhütung mit einem Kondom verhindert werden. Zum anderen werden als Prävention einer Transmission über Blutkonserven in Deutschland HIV-Tests bei Blutspendern durchgeführt. Im Weiteren sollte zur Übertragungsvermeidung ein direkter Blutkontakt mit Infizierten vermieden werden.

Transmissionsprophylaxe einer vertikalen HIV-Übertragung

Die Zahl neu infizierter Kinder konnte erfolgreich durch die mittlerweile möglichen Vorbeugemaßnahmen zur Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung (engl. Mother-to-Child-Transmission = MTCT) stark reduziert werden (vgl. Kapitel 1.4.1; (Connor *et al.*

94)). Das höchste Risiko für Kinder sich über die Mutter zu infizieren, besteht vor und während der Geburt. Um die Kindsinfektion zu verhindern, muss eine Transmissionsprophylaxe gegen die vertikale Übertragung vorgenommen werden, diese wird auch als PMTCT (engl. Preventing Mother-to-Child-Transmission) bezeichnet. Darüber hinaus ist eine HIV-Übertragung über die maternale Milch ebenfalls möglich (Oxtoby 94). Aus diesem Grunde wird in Deutschland allen betroffenen Müttern von Säuglingen das Nicht-stillen des Kindes empfohlen (Deutsche AIDS-Gesellschaft *et al.* 08). Für Frauen in ärmeren Ländern sollte diese Empfehlung jedoch nicht ausgesprochen werden, da eine adäquate Stillalternative nicht garantiert werden kann (Hu *et al.* 92).

Die derzeitige Datenlage zu den Übertragungsmechanismen weist darauf hin, dass der Großteil der Kinder erst während der Geburt infiziert wird. Dies geschieht über die Eihäute durch infektiöses Vaginalsekret oder durch Übertritt von mütterlichen HIV-infizierten Lymphozyten während der Wehentätigkeit. Aufgrund dieser Annahme wird in vielen Ländern eine primäre Kaiserschnittentbindung vor dem Einsetzen der Wehen durchgeführt (primäre Sektio), um die MTCT-Rate möglichst niedrig zu halten. Europäische Studien zeigen, dass sich eine deutliche Senkung der Transmissionsrate des HI-Virus durch diesen unblutigen Kaiserschnitt erzielen lässt (European Collaborative Study 94, The European Mode of Delivery Collaboration 99, The International Perinatal HIV Group 99). Die primäre Sektio wird vornehmlich in der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. Wenn ein primärer Kaiserschnitt durch das vorzeitige Einsetzen der Wehen nicht mehr möglich ist, wird eine sekundäre Sektio während der Wehenphase durchgeführt. Neuerer Literatur zufolge kann bei einer effektiven HAART durch die Variation des Entbindungsmodus die MTCT nicht weiter reduziert werden (Islam, Oon, und Thomas 10, Townsend *et al.* 08, Warszawski *et al.* 08).

Damit wird die HAART in Zukunft voraussichtlich eine der wichtigsten Maßnahmen zur Transmissionsprophylaxe werden. Es bleibt die Frage, inwieweit es bei einer HAART Nebenwirkungen bei den medikamentenexponierten Kindern kommen kann.

Eine HIV-Infektion des Neugeborenen ist in Deutschland seit der Einführung der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe und der elektiven Sektio sehr selten geworden. Während die perinatale HIV-Transmissionsrate in Europa Anfang der 1990er Jahre noch bei etwa 15 % lag, beträgt sie heute nur 1–2 % (Connor *et al.* 94, Marcollet

et al. 02). In den meisten Fällen sind HIV-Infektionen post partum vermeidbar, sofern HIV-infizierte Mütter ihr Kind nicht stillen (Mofenson und Wolinsky SM 94, Oxtoby 94).

1.4 Medikamentöse HIV-Therapie der Schwangeren und des Neugeborenen

1.4.1 ART der seropositiven schwangeren Frauen

Durch eine Therapie mit Zidovudin (ZDV, entspricht Azidothymidin, AZT), einem Inhibitor der Reversen Tanskriptase, kann die maternofetale Infektionsrate erheblich reduziert werden.

Ein Meilenstein bei der Entwicklung der Transmissionsprophylaxe war die ACTG 076 Studie (AIDS Clinical Trials Group), die 1994 veröffentlicht wurde (Connor *et al.* 94). Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von ZDV zur Reduktion der MTCT von HIV. In das Studienkollektiv wurden 477 HIV-infizierte schwangere Frauen (14. bis 34. SSW) mit CD4-Lymphozyten über 200 mm³, welche zuvor keine ART erhalten hatten, eingeschlossen. ZDV wurde mit einer oralen Dosis von 100 mg ante partum fünf Mal am Tag verabreicht. Intra partum wurden 2 mg ZDV pro Kilogramm Körpergewicht intravenös (i. v.) über eine Stunde verteilt gegeben, anschließend 1 mg ZDV pro Kilogramm pro Stunde bis zum Zeitpunkt der Geburt. Das Neugeborene erhielt alle sechs Stunden eine orale ZDV-Dosis von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von sechs Wochen. Zwischen der Gruppe, die ZDV erhielt, und der Placebogruppe ohne Medikation konnte eine Reduktion des Risikos der HIV-Transmission um 67,5 % festgestellt werden. Auf der Basis dieses Ergebnisses wurde in Deutschland allen bekannten HIV-positiven Schwangeren eine HIV-Transmissionsprophylaxe empfohlen.

Vor der ACTG 076 Studie galt eine Schwangerschaft als Kontraindikation für eine ART. Nach der ACTG 076 Studie von 1994 wurde zunächst eine ZDV-Monotherapie empfohlen (Connor *et al.* 94), diese wurde später durch eine antiretrovirale Dualtherapie mit zwei Nukleosidanaloga (vgl. Kapitel 1.6) ergänzt. Heute ist der Therapiestandard eine HAART (Cooper *et al.* 02). Die HIV-Therapie von Schwangeren ist nach den

Richtlinien der European AIDS Clinical Society (EACS), mit Ausnahme von situationsspezifischen Besonderheiten, identisch mit der für Nicht-Schwangere (The European AIDS Clinical Society (EACS) 09). Mögliche Nebenwirkungen und/oder Langzeitwirkungen der ART auf das Neugeborene sind bisher nur unzureichend und mit kontroversen Ergebnissen erforscht.

1.4.2 Das Berliner Regime

Nachdem im Jahre 1994 die Studie ACTG 076 veröffentlicht wurde, konnte eine ART mit ZDV seropositiven Frauen in der Spätschwangerschaft in den medizinischen Versorgungszentren in Deutschland angeboten werden.

Entsprechend der ACTG 076 Studie wurde flächendeckend auch das übliche Regime der Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen mit ZDV oral für sechs Wochen verwendet.

In Berlin, wurde ein alternatives Regime, Berliner Regime genannt, entwickelt (Grosch-Woerner *et al.* 00). Das bis heute in Berlin verwendete reduzierte Berliner Regime für die HIV-exponierten Kinder besteht aus folgenden Komponenten:

- Ab der 32.–34. SSW wird fünf Mal täglich 100 mg ZDV oral von der Mutter eingenommen.
- Direkt vor der Sektio wird der Mutter präpartal 200 mg ZDV i. v. verabreicht.
- Das Kind erhält, beginnend sechs Stunden nach der Geburt, alle sechs Stunden für 10 Tage i. v. 1,3 mg/kg Körpergewicht ZDV.

Tabelle 1: Zidovudin als anitretrovirale Therapie zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung des HIV – reduziertes Berliner Regime im Vergleich zu dem Protokoll der PACTG 076 (Conner *et al.* 94)

	Berliner Regime	PACTG 076 Protokoll
Maternale Therapie, ante partum	100 mg oral 5 x tgl. ab 32.-34.SSW	100 mg oral 5 x tgl. ab 14.-34.SSW
Maternale Therapie, intra partum	200 mg i. v.	2 mg/kg/KG über 1 Stunde Dann 1 mg/kg/KG pro Stunde bis Partus
Infantile Therapie, postnatal	1,3 mg/kg/KG i. v. 4 x tgl. für 10 Tage	2 mg/kg/KG oral 4 x tgl. für 6 Wochen

Der wesentliche Unterschied des Berliner Regimes (Grosch-Woerner *et al.* 00) zum herkömmlichen Regime nach dem Protokoll der PACTG 076 (Conner *et al.* 94) besteht darin, dass das Neugeborene nur bis zu 10 Tage nach der Geburt die ART erhält, während beim herkömmlichen Regime die Therapiedauer sechs Wochen beträgt. Die orale Applikationsform wird dabei durch eine i. v. Applikation ersetzt.

1.5 Unerwünschte Wirkungen der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe

Die hämatologische Kurz- und/oder Langzeittoxizität des PMTCT-Verfahrens für Neugeborene wurde bisher in retrospektiven und prospektiven Studien (Mofenson und Munderi 02) erfasst. Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen nicht infizierter Neugeborener waren Anämie und Neutropenie. Diese unerwünschten Wirkungen wurden zum Beispiel in einer französischen Studie, in der ZDV kombiniert mit Lamivudin der Schwangeren vor und dem Neugeborenen nach Geburt gegeben wurde, beobachtet (Mandelbrot *et al.* 01).

In dem Protokoll der Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 076 (Connor *et al.* 94, Sperling *et al.* 98) wurde eine leichte bis milde Blutarmut nach einer sechswöchigen ART mit ZDV festgestellt. In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien eine frühkindliche Anämie (Bae *et al.* 08, European Collaborative Study 03, Feiterna-Sperling *et al.* 07, Le Chenadec J. *et al.* 03, Paul *et al.* 05) und Neutropenie (Bunders *et al.* 05, European Collaborative Study 04, Feiterna-Sperling *et al.* 07, Le Chenadec J. *et al.* 03, Paul *et al.* 05) bei nicht-infizierten, HIV-exponierten Kindern durch eine HIV-positive Mutter, die während der Schwangerschaft eine ART erhalten hatten, beobachtet. Eine Verringerung der Thrombozyten und Neutrophilen wurde bis zu einem Alter von 18 Monaten (Le Chenadec J. *et al.* 03) und sogar bis zu einem Alter von acht Jahren beobachtet (European Collaborative Study 04). Eine toxische Wirkung auf die Leberfunktion der Neugeborenen wurde in mehreren Studien durch eine während der Schwangerschaft durchgeführten ART bei der Mutter nicht nachgewiesen (Bae *et al.* 08, Feiterna-Sperling *et al.* 07). In einer Studie aus Lateinamerika wurden hingegen erhöhte Leberwerte des exponierten Kindes nach einer ART der Mutter gefunden (Mussi-Pinhata *et al.* 07). In diesen Studien wurde unter anderem eine ZDV-Monotherapie mit

einer HAART verglichen. Diese Arbeiten lassen den Schluss zu, dass möglicherweise die Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie bei einer PMTCT für das exponierte Kind gravierender sind. Welche langfristigen hämatologischen und klinisch-chemischen Auswirkungen das reduzierte Berliner Regime auf ein intrauterin exponiertes Kind hat, ist bisher nicht erforscht.

Weitere Langzeitfolgen der herkömmlichen und längeren Expositionstherapie von sechs Wochen wurden ebenfalls untersucht und seien hier im Überblick dargestellt.

Hinsichtlich des Risikos einer Frühgeburt durch eine ART wurden unterschiedliche Ergebnisse erzielt. In einer deutsch-österreichischen Studie wurde ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburtlichkeit in Assoziation mit einer präpartalen Einnahme einer Proteasehemmer-basierten (Protease-Inhibitor) HAART festgestellt (Grosch-Woerner *et al.* 08). In einer vorangegangenen Metaanalyse wurde keine signifikante Assoziation zwischen einer ART in der Schwangerschaft und einer erhöhten Frühgeburtlichkeitsrate detektiert. Wobei ein leicht erhöhtes Risiko bei einer kombinierten ART nicht auszuschließen war (Kourtis *et al.* 07). In einer großen amerikanischen Studie konnte bei 777 HIV-seropositiven Frauen ebenfalls keine signifikanten Assoziationen zwischen einer Kombinationstherapie mit einem Protease-Inhibitor und einer Frühgeburtlichkeit eruiert werden (Patel *et al.* 10).

Eine groß angelegte Datenerhebung erfolgt seit 1989 durch die sogenannte „Antiretrovirale Pregnancy Registry“ (APR) in Amerika (Preboth 00). Zur Erforschung unerwünschter Wirkungen einer ART-Exposition während der Schwangerschaft HIV-positiver Frauen werden dort systematisch Daten von betroffenen Mutter-Kind-Paaren und den verwendeten ART-Medikamenten gesammelt. In der APR werden kongenitale Fehlbildungen nach pränataler Exposition mit antiretroviralen Medikamenten, wie kardiogene Erkrankungen, Fehlbildung der Gliedmaßen oder des zentralen Nervensystems evaluiert. Von 13.507 Säuglingen, die in dem Zeitraum von 01/1989 bis 07/2011 lebend geboren wurden und pränatal einer ART ausgesetzt waren, hatten 384 Kinder eine kongenitale Fehlbildung. Dies entspricht einer Prävalenz von 2,8 kongenitalen Fehlbildungen pro 100 Lebendgeburten. Dieser Wert ist mit dem der Gesamtpopulation vergleichbar. Daher muss man schließen, dass eine intrauterine ART-Exposition kein erhöhtes Risiko für eine kongenitale Fehlbildung birgt. Eine erhöhte Rate des Vorkommens einer Hypospadie in der sogenannten WITS-Studie

(Women and Infants Transmission Study, (Watts *et al.* 07) konnte in dem aktuellen APR-Bericht nicht bestätigt werden (The Antiretroviral Pregnancy Registry 12).

Eine mitochondriale (Langzeit-)Toxizität bei Säuglingen bzw. Kleinkindern von HIV-positiven Müttern, die einer intrauterinen ART-Exposition ausgesetzt waren, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Barret *et al.* 03, Blanche *et al.* 99, Poirier *et al.* 03). Eine längerfristige signifikante mitochondriale Toxizität wurden in einer spanischen Studie nicht bestätigt (Ross *et al.* 12).

1.6 Die antiretrovirale Therapie und ihre Angriffspunkte

1.6.1 Geschichte der HIV-Behandlung durch ART

Im Jahre 1983 wurde das HIV identifiziert (Barre-Sinoussi *et al.* 83). In den ersten zehn Jahren nach dieser Entdeckung wurden bereits erste Fortschritte bei der Therapie der HIV-Infektion und von AIDS gemacht. In den 1980er Jahren wurde vorerst nach Maßnahmen gegen opportunistische Erkrankungen bei einer HIV-Infektion gesucht. So konnte bereits relativ früh eine Infektion mit *Pneumocystis carinii* (heute *Pneumocystis jirovecii*), welche als häufige AIDS-assoziierte Erkrankung eine Pneumonie auslöst, behandelt werden. Zur selben Zeit weitete sich das Feld der ART-Forschung aus. 1986/87 wurde mit Azidothymidin (= ZDV) das erste antiretrovirale Medikament entdeckt, welches auch gegen HIV wirksam ist (Fischl *et al.* 87). Bestärkt durch die Ergebnisse zahlreicher Studien wurde zunächst daher hauptsächlich eine ZDV-Monotherapie begleitet von Prophylaxemaßnahmen gegen opportunistische AIDS-Erkrankungen durchgeführt (Kouzan und Nebout 89).

Die ART hatte 1995 den großen Durchbruch. Die Delta-Studie der ACTG 175 zeigte, dass eine Kombinationsbehandlung, bestehend aus zwei Nukleosidanaloga, wobei eines auf jeden Fall ZDV sein sollte, verglichen mit einer ZDV-Monotherapie eindeutig bessere klinische Ergebnisse erbrachte (Hammer *et al.* 96). Gleichzeitig wurden die ersten Protease-Inhibitoren zur Behandlung von HIV-Patienten zugelassen. Daraufhin wurde eine Reihe von Studien durchgeführt, in denen dokumentiert werden konnte, dass die Mortalitätsrate bei der Zugabe von Protease-Inhibitoren zu einer laufenden ART gesenkt werden konnte (Deeks *et al.* 97).

1996 wurde die HAART eingeführt, die standardmäßig zwei Nucleosidanaloga und einen Protease-Inhibitor zur HIV/AIDS-Therapie kombiniert. Die HAART hat sich bis heute bewährt. Einzelne Komponenten können beim Auftreten von Resistenzen und Nebenwirkungen durch Alternativpräparate ersetzt werden (Deutsche AIDS-Gesellschaft *et al.* 08).

1.6.2 Antiretrovirale Substanzen

Antiretrovirale Substanzen setzen am Replikationszyklus des HIV an und haben dort verschiedene Angriffspunkte (s. Abbildung 1).

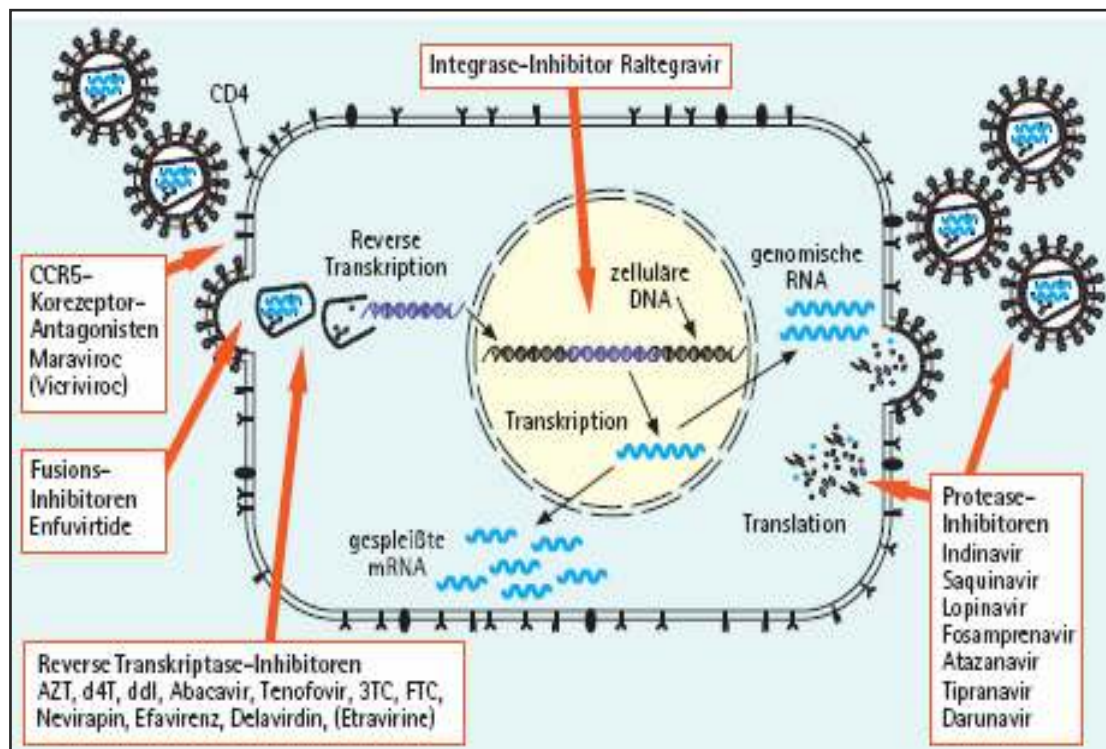


Abbildung 1: Replikationszyklus des HIV-1 und Angriffspunkte antiretroviraler Inhibitoren

Aufnahme des Virus, Transkription und Translation. (AZT = Azidothymidin; d4T = Stavudin; ddi = Didanosin; 3TC = Lamivudin; FTC = Emtricitabin, DNA = Desoxyribonucleic acid; RNA = Ribonucleic acid; mRNA = messenger RNA, CCR5 = CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5) (Walter 07)

Nucleosidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase

Die Nucleosidanaloga (nucleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren = NRTI) wirken über eine kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase. Die virale RNA kann nicht mehr in die provirale DNA transkribiert werden, weshalb ein Einbau in das

Genom der Wirtszelle nicht mehr erfolgen kann (Sarafianos *et al.* 09). Beispiele für NRTI sind Zidovudin, Stavudin, Didanosin, Lamivudin oder Emtricitabin.

Zidovudin

ZDV oder Azidothymidin (AZT) ist die erste Substanz, die 1987 speziell für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen wurde (Fischl *et al.* 87, Forth W. 09).

ZDV wird intrazellulär phosphoryliert und wird erst durch diese Modifikation zum aktiven Metaboliten. Dieser hemmt die Reverse Transkriptase von HIV 1 und HIV 2 kompetitiv. Durch das ZDV kann die Reverse Transkriptase die RNA nicht mehr in DNA umschreiben – die Vermehrung des HIV wird auf diese Weise verhindert. Darüber hinaus führt ZDV zum Kettenabbruch der wachsenden DNA (Yarchoan *et al.* 86). Bereits in die Zell-DNA integrierte provirale HIV-DNA bleibt hingegen unbeeinflusst.

Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Die Wirkungsweise der Nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) basiert auf demselben Funktionsmechanismus wie die der NRTI, auch diese Medikamente hemmen die Reverse Transkriptase. Allerdings findet keine kompetitive, sondern eine nicht-kompetitive Hemmung statt. Da die Resistenzrate sehr hoch ist, werden diese Substanzen ausschließlich in Kombination mit NRTI verabreicht (Pauwels 04, Sarafianos *et al.* 09). Beispiele für NNRTI sind Efavirenz, Nevirapin oder Delavirdin.

Protease-Inhibitoren

Im Jahre 1996 gelang durch die Zulassung der Protease-Inhibitoren (PI) ein Durchbruch in der HIV/Aids-Therapie (Folkers 96). Mit Hilfe dieser Medikamente konnte nicht nur am Beginn des Replikationszyklus des HIV eingegriffen werden, sondern auch in der letzten Phase der Vermehrung. Die HIV-Protease schneidet in der Regel die in den HIV-infizierten Zellen neu synthetisierten Polypeptide in funktionstüchtige einzelne Peptide, die als virale Proteine agieren. Durch den Protease-Inhibitor wird die viruseigene HIV-Protease gehemmt. Auf diese Weise kann der Zusammenbau sowie die Ausschleusung funktionsbereiter HIV-Partikel nicht mehr stattfinden (Kempf *et al.*

97). Beispiele für Protease-Inhibitoren sind: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir.

2 Fragestellung

Eine HIV-Infektion im kindlichen Alter ist in den meisten Fällen durch die vertikale mütterliche Übertragung des Virus verursacht. Kinder von HIV-positiven Müttern müssen deshalb durch eine Transmissionsprophylaxe geschützt werden.

In der Regel kann eine pränatale Übertragung von der seropositiven Mutter auf das Kind verhindert werden. In der Charité - Universitätsmedizin Berlin, wird ein spezielles Schema für eine Transmissionsprophylaxe seropositiver schwangerer Frauen sowie für deren Neugeborene verwandt. Die dreigliedrige Transmissionsprophylaxe besteht aus einer präpartalen ART der Schwangeren, sowie einer ART-Einmalgabe direkt vor der Entbindung und einer postnatalen ART des exponierten Kindes (s. Kapitel 1.4.2). Dieses Regime ist dem aktuellen Kenntnisstand zufolge bundes- und weltweit einmalig. Unerwünschte Wirkungen der PMTCT durch das reduzierte Berliner Regime über einen Zeitraum von drei Lebensmonaten hinaus sind bislang nicht bekannt. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, die hämatologische und klinisch-chemische Langzeittoxizität des Berliner Regimes über einen Zeitraum von 18 Lebensmonaten zu untersuchen.

Die ART-exponierte Versuchsgruppe soll in zwei Subgruppen unterteilt werden um die Langzeittoxizitäten verschiedener ART-Formen (HAART bzw. Mono-/Dualtherapie) vergleichen zu können. Zum generellen Vergleich soll eine historische, retrospektive Vergleichsgruppe herangezogen werden, die vor dem Jahr 1995 keine ART erhalten hat. Die verschiedenen Untersuchungsgruppen sollen u. a. hinsichtlich Geschlecht der Kinder, Hautfarbe der Mutter, Alter der Mutter, Geburtsmodus, Apgar-Punktwerte charakterisiert werden. Als hämatologische und klinisch-chemische Parameter zur Bestimmung der Langzeittoxizitäten sollen Hämoglobin, Hämatokrit, Mittleres Erythrozytenvolumen, Thrombozyten, Neutrophile, ALT und Kreatinin analysiert werden. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- Welche unerwünschten Langzeitwirkungen auf die drei Zellreihen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) des Blutes und auf die Leber bzw. Nierenfunktion treten unter dem Berliner Regime bei den ART-exponierten, HIV-negativen Kindern auf?
- Wie sind die hämatologischen und biochemischen unerwünschten Wirkungen im Vergleich einer Mono-/Dualtherapie zu einer HAART-Exposition? Dazu soll die

historische Kontrollgruppe mit der Mono-/Dualtherapie- und der HAART-Gruppe sowie mit der gesamten ART-Gruppe verglichen werden.

- Welche Veränderungen der Blutparameter treten in den jeweiligen Untersuchungsgruppen während und nach einem Langzeituntersuchungszeitraum von 18 Monaten auf?
- Wie sind im Spezifischen die zeitlichen Verläufe von den Hämoglobin-Werten, Neutrophilen und Thrombozyten? Gibt es signifikante Unterschiede zwischen der Mono-Dualtherapie-, HAART- oder Kontrollgruppe ohne Therapie im Verlauf und nach 18 Lebensmonaten?
- Wie häufig treten Toxizitäten der drei Zellreihen als Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie auf? Welche Risikofaktoren für diese Toxizitäten gibt es bezogen auf die ART-Form und die Charakteristika der untersuchten Kohorte? Treten häufiger Toxizitäten bei einer HAART als bei einer Mono-/Dualtherapie auf?
- Sind die unerwünschten medikamentösen Effekte so groß, dass gegebenenfalls eine Veränderung der Transmissionsprophylaxe erfolgen sollte?

3 Material und Methode

3.1 Patienten

Seit 1985 werden die Daten HIV-positiv schwangerer Frauen und ihren Kindern in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, am Campus Virchow-Klinikum aufgenommen und in prospektive Langzeitstudien analysiert. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten von zweihundertachtundneunzig Müttern und deren Kindern aus den Patientenunterlagen der geburtsmedizinischen Infektionsambulanz, dem geburtsmedizinischen Krankenblatt, der Neonatologie sowie vor allem aus der HIV-Tagesklinik des Virchow-Klinikums der Charité gesammelt. Eine Datenbank wurde aufgebaut und alle erhobenen Daten wurden systematisch überprüft und geordnet.

Versuchsgruppe

Für die vorliegende Arbeit wurden prospektiv Daten der Kinder, die in dem Zeitraum von März 1995 bis Mai 2006 geboren wurden, erhoben. Alle erhobenen Daten wurden auf ihre Richtigkeit wiederholt überprüft. Bei den Kindern der Versuchsgruppe handelt es sich ausschließlich um nicht-infizierte Kinder von HIV-seropositiven Müttern, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, Patientinnen waren. Es wurden nur Kinder in die Studie aufgenommen, die ausschließlich eine ART erhielten; Kinder, die mit weiteren Medikamenten therapiert wurden, wurden ausgeschlossen. Die Daten eines Kindes wurden eingeschlossen, wenn die perinatale Versorgung der Mutter an der Charité erfolgte und innerhalb der ersten drei Lebensmonate mindestens eine Blutentnahme an der Charité stattfand. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 298 HIV-positiven Müttern und deren Kindern ausgewertet.

Kontrollgruppe

Die Daten der 49 HIV-negativen Kinder der historischen Vergleichsgruppe wurden zwischen Dezember 1986 und März 1995 erhoben. Aus ethischen Gründen ist eine prospektive Vergleichsgruppe ohne antiretrovirale Medikamente nach 1995 nicht möglich, da HIV exponierte Kinder ein hohes Risiko haben, durch die Mutter mit HIV infiziert zu werden, wenn keine Transmissionsprophylaxe verabreicht wird. In den

Jahren von 1985 bis März 1995 wurden keine prophylaktischen intrauterinen oder peri- sowie postnatalen antiviralen Therapien der Mütter und der Säuglinge durchgeführt, da dies nicht dem damaligen Therapiestandard entsprach.

3.2 Antiretrovirale Therapie in der Versuchsgruppe

Dieses Protokoll der vorliegenden Untersuchung wurde von dem institutionellen Ethikkomitee geprüft. Eine schriftliche Einwilligung wurde von den Eltern eingeholt.

Die Transmissionsprophylaxe der Kinder wurde pränatal und in den ersten Lebensmonaten nach dem Standardprotokoll des Berliner Regimes durchgeführt (Grosch-Worner *et al.* 00). Bei Resistenzen der ART der Mutter wurde dem Neugeborenen ein weiteres antiretroviral wirkendes Medikament verabreicht (s. Tabelle 7).

Berliner Regime (ursprünglich)

- Mutter: ab der 32.–34. SSW fünf Mal täglich 100 mg ZDV oral
- Mutter: direkt vor der Sektio 200 mg ZDV i. v.
- Kind: ab sechs Stunden nach der Geburt, alle sechs Stunden für 10 Tage 1,3 mg/kg Körpergewicht ZDV i. v.

Die Monotherapie der Mutter während der Schwangerschaft mit ZDV wurde im Laufe der Zeit dem aktuellen Forschungsstand angepasst, so dass die Monotherapie mit ZDV durch Dualtherapien und später durch eine HAART ersetzt wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Versuchsgruppe in verschiedene Kohorten in Abhängigkeit von der verabreichten Therapie der Mutter eingeteilt.

Gruppe A: Monotherapie/Dualtherapie

Die Mütter dieser Therapiegruppe erhielten eine Mono- bzw. Dualtherapie mit ZDV oder zwei NRTI. Dabei kamen meist ZDV und Lamivudin zum Einsatz.

Gruppe B: HAART

Die Mütter dieser Therapiegruppen erhielten eine Kombination aus mindestens drei antiretroviral wirkenden Medikamenten. Diese wurden definiert nach dem Standard einer HAART. Folgende Kombinationen waren möglich:

- Zwei oder mehr NRTI + NNRTI
- Zwei oder mehr NRTI + Protease-Inhibitor
- Drei NRTI
- Andere ART-Kombinationen mit mindestens drei antiretroviralen Medikamenten .

Alle Frauen in den beiden Gruppen erhielten als Transmissionsprophylaxe 200 mg ZDV intravenös vor Beginn eines primären Kaiserschnitt (primäre Sektio) oder einer sekundäre Sektio.

Die beiden Therapiegruppen wurden mit einer historischen Patientengruppe, die keine ART erhielt, verglichen.

3.3 Charakteristika der Mütter und Kinder

Die Kohorten wurden nach der ethnischen Herkunft der Mutter kategorisiert. Folgende Gruppen wurden gebildet:

- Frauen aus Westeuropa und dem Merkmal einer weißen Hautfarbe
- Frauen mit eine schwarze Hautfarbe aus Schwarzafrika
- Mütter aus anderen Ländern

Folgende Parameter der Mutter wurden erfasst:

- Alter der Mutter
- Präpartale ART
- Dauer der präpartalen ART
- eventueller Drogenabusus in der Schwangerschaft, welches mit einem Entzugssyndrom des neugeborenen Kindes gleichgestellt wurde
- HIV-Diagnosedatum zur Feststellung, ob die Diagnose in der Schwangerschaft oder zuvor gestellt wurde

- HIV-Infektionsmodus
- Infektionsstatus (CD4-Zellen; Viruslast; CDC-(Centers for Disease Control and Prevention)-Status. Die Ausprägung der Aids-Erkrankung wird international von CDC bewertet. Dort werden klinische Symptome sowie der Immunstatus (CD4-Zellen) berücksichtigt.
- Entbindungsmodus

Folgende Parameter der Kinder wurden dokumentiert:

- Geschlecht
- Gestationsalter
- Geburtsreife, Frühgeburtlichkeit wurde definiert mit $< 37 + 0$ SSW und ein niedriges Geburtsgewicht mit < 2500 g (in Anlehnung an Feiterna-Sperling *et al.* 07)
- Apgar-Punktwerte (nach 1, 5 und 10 Lebensminuten): Es werden Atmung, Puls, Grundmuskeltonus, Aussehen der Hautfarbe und Reflexauslösbarkeit überprüft. Der Index reicht von null, keine Aktivität, bis zehn, sehr gute Reaktion und Aktivität.
- Geburtsgewicht
- Geburtslänge
- Geburtskopfumfang

3.4 Bestimmung hämatologischer und biochemischer Parameter

Um die Toxizität der prä-, peri- und postnatal verabreichten antiretroviralen Medikamente zu überprüfen, wurden die hämatologischen und biochemischen Parameter der Kinder über einen Zeitraum von 1,5 Jahren erhoben. Folgende hämatologische Parameter wurden bestimmt:

- Hämoglobin (Hb),
- Hämatokrit (Hk),
- Lymphozyten,
- Neutrophile,
- Thrombozyten

- Mittleres Erythrozytenvolumen (engl. Mean Corpuscular Volume, MCV).

Zur Überprüfung der Funktion der Leber und Niere wurden folgende biochemische Parameter gemessen:

- Kreatinin
- Alanin-Aminotransferase (ALT)

Die Bestimmung der hämatologischen und biochemischen Parameter erfolgte mit Routinemethoden im Zentrallabor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Normwerte dieses Labors für die Parameter sind folgend.

- Hb: Geburt bis 1 Tag 16,2 - 21,2 g/dl; 1 bis 14 Tage 15,5 - 19,6 g/dl, 14 bis 30 Tage 12,6 - 17,2 g/dl; 30 Tage bis 2 Monate 10,5 - 12,6 g/dl; 2 bis 12 Monate 11,0 - 14,0 g/dl; 12 Monate bis 16 Jahre 11,7 - 14,7 g/dl
- Hk: Geburt bis 7 Tage 0,52 - 0,68 l/l; 7 bis 14 Tage 0,47 - 0,63 l/l; 14 bis 30 Tage 0,38 - 0,51 l/l; 30 Tage bis 2 Monate 0,30 - 0,44 l/l; 2 bis 12 Monate 0,35 - 0,43 l/l; 12 Monate bis 16 Jahre 0,33 - 0,45 l/l
- Lymphozyten: 12 bis 24 Lebensstunden 2,00 - 11,50 /nl, 24 Stunden bis 14 Tage 2,00 - 17,00 /nl; 14 Tage bis 4 Wochen 2,50 - 16,50 /nl; 4 bis 8 Wochen 3,00 - 16,00 /nl; 8 Wochen bis 4 Monate 3,50 - 14,50 /nl; 4 bis 6 Monate 4,00 - 13,50 /nl; 6 bis 8 Monate 4,50 - 12,50 /nl; 8 bis 10 Monate 4,50 - 11,50 /nl; 10 bis 12 Monate 4,00 - 10,50 /nl; 12 bis 24 Monate 3,00 - 9,50 /nl
- Neutrophile: Geburt bis 12 Lebensstunden 6,00 - 28,00 /nl; 12 bis 24 Stunden 5,00 - 21,00 /nl; 24 Stunden bis 7 Tag 1,50 - 10,00 /nl; 7 bis 14 Tage 1,00 - 9,50 /nl; 14 Tage bis 16 Wochen 1,00 - 9,00 /nl; 16 Wochen bis 10 Monate 1,00 - 8,50 /nl; 10 bis 48 Monate 1,50 - 8,50 /nl
- Thrombozyten: 150 - 400 /nl
- MCV: Geburt bis 7 Tage 94 - 130 fl; 7 bis 14 Tage 84 - 120 fl; 14 bis 30 Tage 90 - 126 fl; 30 Tage bis 2 Monate 80 - 125 fl; 2 bis 12 Monate 75 - 106 fl; 12 Monate bis 16 Jahre 77 - 96 fl
- Kreatinin: Geburt bis 7 Tage < 1,10 mg/dl; 7 bis 30 Tage 0,30 - 0,70 mg/dl; 30 Tage bis 12 Monate 0,20 - 0,40 mg/dl; 12 Monate bis 5 Jahre < 0,50 mg/dl
- ALT: Geburt bis 5 Tage < 51 U/l; 5 Tage bis 12 Monate < 59 U/l; 12 Monate bis 12 Jahre < 41 U/l

Zeitpunkte der Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten an festgelegten Lebenstagen: Tag 1, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 90, Tag 120, Tag 180, nach einem Jahr mit 365 Tagen und als letzter Untersuchungstermin mit eineinhalb Jahren an Tag 550.

Die mögliche Variation zum angestrebten Untersuchungstermin wurde umso enger festgelegt, desto jünger das Kind war:

- Tag 1 = 24 Stunden nach Geburt,
- Tag 14 = +/- 4 Tage,
- Tag 28 = +/- 6 Tage,
- Tag 42 = +/- 8 Tage,
- Tag 90 = +/- 10 Tage,
- Tag 120 = +/- 12 Tage,
- Tag 180 = +/- 15 Tage,
- Tag 365 = +/- 20 Tage,
- Tag 550 = +/- 23 Tage.

Bewertung der Toxizität

Um die Blutparameter zu bewerten, wurden die kategorisierten Toxizitätsgrade eins bis vier verwendet, welche von der DAIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS (National Institute for Allergy and Infectious Disease (DAIDS) 04) entwickelt wurden (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Toxizitätsgrade 1 bis 4 zur Bewertung von Schweregraden pädiatrischer medikamentöser unerwünschter Wirkungen (engl. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS AE grading table))

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	Milde Toxizität	Mäßige Toxizität	Schwere Toxizität	Potenziell lebensbedrohliche Toxizität
Hämoglobin (g/dl)				
1.– 21. Lebenstag	12,0 – 13,0	10,0 – 11,9	9,0 – 9,9	< 9,0

22.–35. Lebenstag	9,5 – 10,5	8,0 – 9,4	7,0 – 7,9	< 7,0
Neutrophile (nl)				
1. Lebenstag	4 – 5	3 – 3,99	1,5 – 2,99	< 1,5
≥ 7. Lebenstag	1,00 – 1,30	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	< 0,50
Thrombozyten (nl)				
	100 - 124	50 – 99	25 – 49	< 25
ALT (U/L)				
	1,25 – 2,5 x ULN	2,6 – 5,0 x ULN	5,1 – 10,0 x ULN	> 10,0 x ULN
Kreatinin (mg/dl)				
	1,1 – 1,3 x ULN	1,4 – 1,8 x ULN	1,9 – 3,4 x ULN	≥ 3,5 x ULN

Anmerkung: ULN = Obergrenze für die Normwerte (engl. Upper limit of normal)

Ausschluss einer HIV-Infektion

Zum Ausschluss einer HIV-Infektion der Kinder wurde eine HIV-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nach 2, 4 und 6 Wochen, sowie nach 3 und 18 Lebensmonaten durchgeführt. Wenn zwei oder mehr Ergebnisse der HIV-PCR negativ waren, wurde das Neugeborene als nicht infiziert betrachtet und in die Studie mit einbezogen. Die Daten der infizierten Kinder wurden von der Studie ausgeschlossen. Der Nachweis der HIV-Infektion erfolgte im Zentrallabor der Charité.

3.5 Datenerhebung und statistische Methoden

3.5.1 Datenbank

Die Daten wurden für jeden einzelnen Patienten aus der Mutterakte aus der geburtshilflichen Infektionsambulanz, falls vorhanden aus der Neonatalakte und aus der Kinderakte entnommen. Die Daten wurden in eine Datenbank, programmiert für die Untersuchung HIV-exponierter Kinder an der Charité, übertragen. Für die Dokumentation wurde das Programm Microsoft Access 2003 verwendet.

3.5.2 Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS für Windows, Version 15.0 in deutscher Sprache angewandt.

Bei nicht-normalverteilten Werten wurde der Median und der Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR) sowie Minima und Maxima bestimmt. Zur Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden deskriptive Tests, Boxplots, Liniendiagramme und Chi²-Tests verwendet. Zur Beurteilung von eventuellen Risikofaktoren für toxische Effekte (Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie) wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Zur Signifikanztestung wurde der Komonorow-Smirnov-Anpassungstest zur Überprüfung der Normalverteilung benutzt. Zur Signifikanzbestimmung wurde je nach Verteilung entsprechend der Man Whitney U-Test (bzw. H-Test nach Kruska-Wallis) oder der T-Test durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Versuchsgruppe

Der Fokus der Arbeit liegt auf der Analyse der Auswirkungen unterschiedlicher antiretroviraler Therapien während der Schwangerschaft (Mono- oder Zweifachtherapien mit ZDV oder HAART) auf die HIV-exponierten Kinder. Als (historische) Vergleichsgruppe (siehe Kapitel 3.1) dienten Kinder deren HIV-infizierter Mütter während ihrer Schwangerschaft keine ART erhielten.

Zwischen Dezember 1986 und Mai 2006 wurden in der Kindertagesklinik der Charité, 298 HIV-exponierte Kinder ($n = 298$), die nicht infiziert wurden, über einen Zeitraum von 18 Monaten verfolgt. Darunter befanden sich sechs Zwillingspaare, so dass sich für die dazugehörige Mutter-Kohorte ein Umfang von $n = 292$ ergab. Bei den ART-exponierten Kindern wurden in diesem Zeitraum fünf HIV-infizierte Kinder an der Charité geboren. Bei der untersuchten Versuchsgruppe der nicht infizierten Kinder handelt es sich um 158 (51,3 %) Mädchen und 145 (48,7 %) Jungen.

4.1.1 Charakteristika der ART-exponierten, HIV-negativen Kinder

Die 298 HIV-negativen Kinder wurden im Durchschnitt mit 256 Schwangerschaftstagen (206–291 Tage) geboren (s. Tabelle 3). Die 25. Perzentile lag bei 249 und die 75. Perzentile bei 261 Tagen.

Eine Frühgeburt wurde über das Geburtsgewicht < 2500 g (Low birth weight, LBW) und über das Gestationsalter mit $< 37+0$ SSW definiert. 25,8 % der Kinder waren Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht. 170 Säuglinge (57 %) wurden vor der 37. SSW geboren. Der Median des Geburtsgewichtes betrug 2690 g.

Die Geburtslänge befand sich zwischen 33–57 cm, der Median bei 47 cm. Der Kopfumfang lag bei einem Median von 33 cm (26–37 cm) bei Geburt.

Der kindliche Apgar-Index, der eine Aussage über die Vitalfunktionen des Neugeborenen macht, wurde nach einer, fünf und zehn Minuten nach der Geburt bewertet. Die Analyse zeigt, dass der Apgar-Punktwert der ersten und fünften Minute einen Median von 9 hatte. Nach zehn Minuten lag der Apgar-Median bei 10 Punkten.

Während des Untersuchungszeitraumes erhielten 36 Kinder, das heißt 12,42 % von 298, eine systemische Antibiotikagabe wegen Verdachts auf eine Infektion mit dem Erreger *Staphylococcus aureus*. 16 Kinder erhielten eine Bluttransfusion.

Tabelle 3: Charakteristika der untersuchten Kinder (n=298)

	Anzahl
Geschlecht	
weiblich	153 (51,3%)
männlich	145 (48,7%)
Zwillinge	12/298
Gestationsalter in Tagen	295/298
Median	256 Tage
Minimum	206 Tage
Maximum	291 Tage
IQR	249–261 Tage
Geburtsreife	295/298
Frühgeburten <37+0 SSW	170 (57 %)
>37+0 SSW	125 (41,9 %)
Geburtsgewicht	297/298
Median	2690 g
Minimum	795 g
Maximum	3960 g
IQR	2390–2950 g
Niedriges Geburtsgewicht (LBW)	297/298
< 2500 g	77 (25,8 %)
> 2500 g	220 (73,8 %)
Geburtslänge	294/298
Median	47 cm
Minimum	33 cm
Maximum	57 cm
IQR	46–49 cm
Kopfumfang bei Geburt	275/298
Median	33 cm
Minimum	26 cm
Maximum	37 cm
IQR	32–34 cm
Apgar bei Geburt (1 Min.)	289/298
Median	9
Apgar 5 Min.	295 Neugeborene

Median	9
Apgar 10 Min.	294 Neugeborene
Median	10

Anmerkung: unbekanntes Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozente mit einbezogen
IQR: Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)

4.1.2 Charakteristika der seropositiven Mütter der HIV-negativen Kinder

Der ethnische Ursprung der Kinder wurde über die Herkunft der Mutter definiert (s. Tabelle 4). Das Gros der Patienten stammte aus Westeuropa und hatte eine weiße Hautfarbe (n = 159). 92 der Kinder hatten einen schwarzafrikanischen Ursprung und von 41 Neugeborenen stammte die Mutter aus anderen Regionen (16 Osteuropa, 10 Ferner Osten, 4 Naher Osten, 4 Türkei, 4 Südamerika, 1 Kanada, 2 Nordafrika).

Tabelle 4: Charakteristika der untersuchten Mütter (n=292)

	Anzahl
Mittleres Alter bei Geburt	287/292
Median	28,6 Jahre
Minimum	16,8 Jahre
Maximum	43,7 Jahre
IQR***	25–33 Jahre
Ethnische Herkunft	292/292
Weiß	159 (54,5 %)
Schwarz	92 (31,5 %)
Andere	41 (14 %)
Entbindungsmodus	286/292
Primäre Sectio	221 (77,3 %)
Sekundäre Sectio	49 (17,1 %)
Vaginal	16 (5,6 %)
Präpartale ART	292/292
Keine	49 (16,8 %)
Mono/Dual	97 (33,2 %)
Kombination	146 (50 %)
Dauer der ART	243/292
Median	43 Tage
IQR	22–141 Tage

Dauer der ART \geq 40 (d)	131 (53,9 %)
CD4-Zellen (Zellen/μL)*	256/292
Median	439/ μ L
Minimum	3/ μ L
Maximum	1408/ μ L
IQR	310,25–598,75/ μ L
Viruslast bei Geburt (Kopien/mL)*	241/292
Median	85 Kopien/mL
Minimum	49 Kopien/mL
Maximum	45700 Kopien/mL
IQR	49–799 Kopien/mL
Mütterliche Viruslast < 50 Kopien/mL	99 (41,1 %)
HIV-Diagnose festgestellt	279/292
In den SSW	122 (43,7 %)
Vor den SSW	157 (56,3 %)
Nicht verfügbar	13
i. v. Drogen in der Schwangerschaft	277/292
Ja	67 (24,2 %)
Nein	210 (75,8 %)
HIV-Infektionsmodus	221/292
i. v. Drogen	45 (20,4 %)
Heterosex. Kontakt	174 (78,7 %)
Blutübertragung	1 (0,5 %)
Perinatal	1 (0,5 %)
Nicht verfügbar	71
CDC** Stadium der Mutter	292/292
A oder B	181 (87 %)
C	27 (13 %)

Anmerkung: unbekanntes Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozente mit einbezogen

** CDC: Centers for Disease Control and Prevention

*** IQR: Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)

Der Median des Alters der Mütter betrug bei Geburt 28,6 Jahre. Die jüngste Mutter war 16,8 und die Älteste 43,7 Jahre alt.

Bei den meisten Müttern (77,3 %) wurde eine primäre Sektio (Sectio caesarea) zur Senkung des Transmissionsrisikos durchgeführt. 17,1 % der Schwangeren erhielten

einen Kaiserschnitt nach dem Einsetzen der Wehen (sekundäre Sektio) und nur 5,6 % hatten eine vaginale Geburt.

Bei mehr als der Hälfte der Frauen wurde die HIV-Diagnose vor der Schwangerschaft gestellt (56,3 %), 43,7 % (122 der Frauen) wurden erst während der Schwangerschaft als HIV-positiv getestet. Bei 13 Frauen war der Zeitpunkt der Diagnose nicht nachvollziehbar. Die meisten Mütter (78,7 %) gaben an, sich über heterosexuellen Kontakt infiziert zu haben. Der CD4-Zell-Status der Mütter lag bei Geburt im Median bei 439 Zellen/ μ L (IQR:310,2–598,7 Zellen/ μ L) bei einer großen Spannweite von 3–1408 Zellen/ μ L. Die durchschnittliche Viruslast lag bei 85 Kopien/mL bei einem IQR von 49–799 Kopien/mL. Eine Viruslast von unter 50 Kopien/mL erreichten 99 (41,1 %) der Frauen.

Während der Schwangerschaft nahmen 67 Frauen (24,2 %) i. v. Drogen. 210 Schwangere (75,8 %) verwendeten keine i. v. Drogen. Da in den meisten Fällen bei i. v. Drogenkonsum der Mutter ein Entzugssyndrom des Neugeborenen auftritt, wurde der Drogenabusus mit dem Neugeborenen-Entzugssyndrom gleichgestellt.

In der vorliegenden Arbeit befanden sich die meisten Frauen bei der Geburt ihres Kindes im CDC-Stadium A oder B. 9,2 % konnten dem Stadium C, welches dem klinischen Bild der AIDS-Erkrankung entspricht, zugeordnet werden.

4.2 Vergleich der verschiedenen Untersuchungsgruppen

Die Versuchsgruppe wurde in Abhängigkeit von dem Therapieschema der Mutter während der Schwangerschaft in zwei Untergruppen unterteilt. Diese Untergruppen und die gesamte ART-Gruppe wurden darüber hinaus mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen (s. Kapitel. 3.1).

Gruppe A: Monotherapie/Dualtherapie, n = 97 (33,2%): Die Mütter dieser Gruppe erhielten während der Schwangerschaft und intra partum eine ZDV-Therapie oder eine Therapie mit zwei NRTI.

Gruppe B: HAART, n = 146 (50 %): Frauen dieser Gruppe erhielten während der Schwangerschaft eine HAART. Diese bestand aus zwei NRTI mit einem NNRTI oder Protease-Inhibitor oder einem anderen ART-Medikament.

Historische Vergleichsgruppe: Keine Therapie n = 49 (16,8 %) Weder die Mütter noch die Kinder erhielten eine ART.

Während des Untersuchungszeitraumes kam es zu einem Wechsel von einer Mono/Dual-Therapie zu einer verstärkten Kombinationstherapie als Standardtherapie. Diese Veränderungen entsprachen dem allgemeinen Trend in der HIV-Therapie (s. Diskussion). Die HAART wurde bei den Frauen der Gruppe B am häufigsten mit einem NNRTI verabreicht. In der HAART-Gruppe waren 117 Frauen (80,1 %), die mit ZDV behandelt worden waren. Die Dauer der ART verlängerte sich im Laufe der Erhebungsjahre (s. Tabelle 12).

Während der Studierenerhebungszeit waren bestimmte Veränderungen der Charakteristika erkennbar. So stammten in den Jahren 1987–1990 ein wesentlich größerer Anteil der Frauen aus Westeuropa (89,5 %; 17 von 19 Frauen) als in den Jahren 2003–2006 (38,4 %; 33 von 86 Frauen). Umgekehrt entwickelte sich der Anteil der Frauen mit schwarzafrikanischer Herkunft, der von 5,3 % (1 von 29 Frauen; Zeitraum 1987–1990) auf 45,3 % (39 von 86 Frauen; Zeitraum 2003–2006) stark zunahm.

Der i. v. Drogenabusus sank von 62 % (10 von 16 Frauen) in den Jahren 1987–1990 auf 10,5 % (9 von 89 Frauen) in den Jahren 2003–2006.

4.2.1 Vergleich der Mütter mit Mono/Dualtherapie versus HAART

Vergleicht man die beiden Therapie-Muttergruppen (Mono/Dualtherapie versus HAART), so ist zu erkennen, dass die Charakteristika der Gruppen sehr unterschiedlich waren. Die Frauen in den beiden Therapiegruppen unterschieden sich lediglich nicht hinsichtlich ihres Alters (Median 28,4 Jahre versus 29,2 Jahre; $P = 0,471$) sowie hinsichtlich ihres Entbindungsmodus (81,1 % versus 80,7 % primäre Sektio; 17,9 % versus 18,5 % sekundäre Sektio, 1,1 % versus 0,7 % vaginal; $P = 0,947$) (s. Tabelle 5).

Bei der ethnischen Herkunft dominierten innerhalb der Mono/Dualtherapiegruppe Patientinnen mit weißer Hautfarbe (58,8 %), nur 27,8 % bzw. 13,4 % hatten eine schwarze Hautfarbe oder gehörten einer anderen ethnischen Gruppe an. In der HAART-Gruppe verteilten sich die Patienten mit 41,8 % Weiße, 41,8 % Schwarze und 17,1 % Andere mit einem $P = 0,024$ signifikant anders.

Auch die Dauer der erhaltenen Therapie unterschied sich mit einem $P < 0,001$ hochsignifikant zwischen der Mono/Dual-Therapiegruppe (Median 21 Tage) und der HAART-Gruppe (104,5 Tage).

Der CD4-Zellstatus lag bei der Mono/Dualtherapie im Median bei 515 Zellen/ μL und in der HAART-Gruppe bei 396 Zellen/ μL im Median. Dieser Unterschied war mit $P < 0,001$ ebenfalls hochsignifikant. Ähnliche Differenzen waren bei der Viruslast bei Geburt (Mono/Dualtherapiegruppe: 239 Kopien/mL versus HAART-Gruppe: 49 Kopien/mL; $P < 0,001$). Alle weiteren Unterschiede lassen sich Tabelle 5 entnehmen.

Tabelle 5: Charakteristika der Mütter in den Vergleichsgruppen Mono/Dualtherapie versus HAART (n=243)

	Mono/Dual n (%)	HAART n (%)	P
Alter bei Geburt, n	97	146	0,471
Median, Jahre (Range, Jahre)	28,4 (17,6–40,5)	29,2 (17–43,7)	
unbekannt, n	-	-	
Ethnische Herkunft, n (%)	97	146	0,024
Weiß	57 (58,8)	60 (41,8)	
Schwarz	27 (27,8)	61 (41,8)	
Andere	13 (13,4)	25 (17,1)	
unbekannt, n	-	-	
Entbindungsmodus, n (%)	95	145	0,947
Primäre Sektio	77 (81,1)	117 (80,7)	
Sekundäre Sektio	17 (17,9)	27 (18,5)	
Vaginal	1 (1,1)	1 (0,7)	
unbekannt, n	2	1	
HIV-Diagnose festgestellt, n (%)	96	144	0,002
in der Schwangerschaft	53 (55,2)	50 (34,7)	
Vor der Schwangerschaft	43 (44,8)	94 (65,3)	
unbekannt, n	1	2	

i. v. Drogen in der Schwangerschaft, n (%)	92	146	<0,001
ja	26 (28,3)	12 (8,2)	
nein	66 (71,7)	134 (91,8)	
unbekannt	5	-	
HIV-Infektionsmodus, n (%)	82	127	0,033
i.v. Drogen	22 (26,8)	15 (11,8)	
Heterosex. Kontakt	60 (73,2)	110 (86,6)	
Blutübertragung	-	1 (0,8)	
perinatal	-	1 (0,8)	
unbekannt, n	15	19	
Dauer der ART, n	97	146	<0,001¹
Median, Tage	21	104,5	
IQR, Tage	14,5–38	37,75–176,25	
Dauer der ART, n (%)	97	146	<0,001
≥ 40 Tage	22 (22,7)	108 (74)	
< 40 Tage	75 (77,3)	38 (26)	
CD4-Zellen, n*	97	146	<0,001¹
Median, Zellen/μL	515	396	
Minimum, Zellen/μL	170	3	
Maximum, Zellen/μL	1296	1187	
IQR, Zellen/μL	363–762	226,25–548,5	
CD4-Zellen, n (%),	97	146	0,002
<200 Zellen/μL	1 (5,6)	17 (94,4)	
>200 Zellen/μL	96 (42,7)	129 (57,2)	
Viruslast bei Geburt, n	67	136	<0,001¹
Median, Kopien/mL	239	49	
Minimum, Kopien/mL	49	49	
Maximum, Kopien/mL	32100	45700	
IQR, Kopien/mL	49–2200	49–315,5	
Mütterliche Viruslast, n (%)	67		
<50 Kopien/mL	20 (29,9)	73 (53,7)	0,001
> 50 Kopien/mL	47 (70,1)	63 (46,3)	

Anmerkung: nicht verfügbare Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozente mit einbezogen. P entspricht der Signifikanz-Testung mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson für nominale Variablen und U-Test für ordinale Variablen¹. Signifikanzniveau entspricht $P < 0,05$
IQR: Englisch: Interquartile Range, Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)

4.2.2 Vergleich der Mütter ohne Therapie versus ART

Die Frauen der beiden Gruppen waren hinsichtlich des Alters bei der Geburt (keine Therapie: 28 Jahre versus ART: 28,8 Jahre; $P = 0,486$), Diagnosezeitpunkt HIV (keine

Therapie: 48,7 % in der Schwangerschaft versus ART: 42,9 % in der Schwangerschaft; $P = 0,498$) gut vergleichbar (s. Tabelle 6). Sie unterschieden sich aber in ihrem Entbindungsmodus (Anteil der primären Sektionen bei der ART-Gruppe signifikant höher; $P < 0,001$), dem i. v. Drogenkonsum (Anteil der Frauen bei der ART-Gruppe signifikant niedriger; $P < 0,001$) und dem HIV-Infektionsmodus (Anteil der durch heterosexuellen Kontakt infizierten Frauen lag bei der ART-Gruppe deutlich höher, der Anteil der durch i. v. Drogenkonsum infizierten Frauen dagegen deutlich niedriger; $P < 0,001$). Die Zahl der CD4-Zellen dagegen war nicht signifikant verschieden ($P = 0,059$), die Viruslast wurde in der Kontrollgruppe bei nur einem Patienten bestimmt. 36 Frauen (14,8 %) begannen mit dieser Therapie bereits vor Schwangerschaftsbeginn, während die übrigen Mütter erst während der Schwangerschaft die Therapie angingen. Der Median der Dauer der ART betrug 43 Tage (IQR = 22–141 Tage mit einer großen Spannweite von 1 bis 267 Tagen). Eine ART weniger als 40 Tage erhielten 54,9 %.

Tabelle 6: Charakteristika der Mütter mit und ohne ART im Vergleich (n=292)

	Keine Therapie (n = 49)	ART (n = 243)	P
Alter bei Geburt, n	44	243	0,486
Median (Range), Jahre	28 (16,8–34,5)	28,8 (17–43,7)	
unbekannt, n	5	-	
Ethnische Herkunft, n (%)			<0,001
Weiß	42 (85,7)	117 (48,1)	
Schwarz	4 (8,2)	88 (36,2)	
Andere	3 (6,1)	38 (15,6)	
unbekannt, n	-	-	
Entbindungsmodus, n (%)			<0,001
Primäre Sektio	27 (58,7)	194 (80,8)	
Sekundäre Sektio	5 (10,9)	44 (18,3)	
Vaginal	14 (30,4)	2 (0,8)	
unbekannt, n	3	3	
HIV-Diagnose festgestellt, n (%)			0,498
in den Schwangerschaft	19 (48,7)	103 (42,9)	
Vor der Schwangerschaft	20 (51,3)	137 (57,1)	
unbekannt, n	10	3	
i. v. Drogen in der Schwangerschaft, n (%)			<0,001
ja	29 (74,4)	38 (16)	
nein	10 (25,6)	200 (84)	

unbekannt, n	10	5	
HIV-Infektionsmodus, n (%)			0,001
i.v. Drogen	8 (66,7)	37 (17,7)	
Heterosex. Kontakt	4 (33,3)	170 (81,3)	
Blutübertragung	-	1 (0,5)	
perinatal	-	1 (0,5)	
unbekannt, n	37	34	
CD4-Zellen (Zellen/μL), n	20	229	0,059 ¹
Median, Zellen/ μ L	491	491	
Minimum, Zellen/ μ L	281	3	
Maximum, Zellen/ μ L	1408	1296	
IQR, Zellen/ μ L	378 - 865	300 - 599	
CD4-Zellen <200 (Zellen/μL), n	-	18	-
Viruslast bei Geburt (Kopien/mL), n	1	203	0,325 ¹
Median, Kopien/mL	-	72	
Minimum, Kopien/mL	49	49	
Maximum, Kopien/mL	-	45700	
IQR, Kopien/mL	-	49 - 583	
Mütterliche Viruslast < 50 Kopien/mL, n	1	93	0,278

Anmerkung: Nicht verfügbare Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozente mit einbezogen.

P entspricht der Signifikanz-Testung mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson für nominale Variablen und U-Test für ordinale Variablen¹. Signifikanzniveau: P < 0,05

IQR: Englisch: Interquartile Range, Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)

4.3 Charakteristika der Kinder in den Therapie-Vergleichsgruppen

In der Gruppe mit einer Mono/Dualtherapie waren 99 und in der HAART-Kombinationstherapiegruppe 150 Kinder eingeschlossen (Tabelle 7).

Bei den weiblichen Neugeborenen erhielten 51 (51,5 %) der Mütter eine Mono/Dualtherapie und 71 (47,3 %) eine HAART. Der männliche Anteil verteilte sich ähnlich; in der Mono/Dualtherapiegruppe befanden sich 48 Jungen (48,5 %), 79 männliche Neugeborene (52,7 %) erhielten eine HAART. Es gab sechs Zwillingspaare, vier in der HAART Gruppe und zwei in der Monotherapiegruppe.

Der Median des Gestationsalters, in SSW bzw. Tagen dargestellt, lag in den beiden Therapiegruppen mit 36 SSW (256 bzw. 255 Tage) nahe beieinander. Die 25. und 75.

Perzentile betrug 246–261 Tage bei der Gruppe mit Mono/Dualtherapie (IQR = 15) und 258–259 Tage bei der Gruppe mit HAART-Therapie (IQR = 11).

Neugeborene mit < 37+0 SSW traten mit 70 % vermehrt innerhalb der HAART-Therapiegruppe auf (Mono/Dualtherapie: 57,6 %). Dieser Unterschied war mit einem $P = 0,044$ signifikant. Bei dem Vergleich der Geburtsgewichte konnten signifikanten Unterschiede ($P = 0,745$) festgestellt werden. Der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 2500 g lag in der HAART-Gruppe mit 35,3 % nur geringfügig über dem der Mono/Dualtherapiegruppe (33,3 %). Der Median des Geburtsgewichts betrug in beiden Therapiegruppen knapp 2700 g. Die Geburtslänge und der Kopfumfang waren bei beiden Gruppen mit 47 cm bzw. 33 cm im Median gleich.

Der Median des Apgar-Wert bei Geburt lag im Normbereich bei 8 in der Mono/Dualtherapiegruppe und bei 9 Punkten in der HAART-Gruppe. Nach fünf bzw. 10 Minuten betrug der Apgar-Wert im Durchschnitt 9 bzw. 10 Punkte in beiden Gruppen.

Der Anteil der Kinder, die ebenfalls eine Therapie mit mehr als einem ART-Medikament erhielten war mit 8,3 % und 9,4 % in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Auch eine Bluttransfusion bildete in beiden Gruppen eher die Ausnahme, ereignete sich aber in der HAART-Gruppe öfter (7,3 %) als in der Mono/Dualtherapiegruppe (3 %). Dieser Unterschied ist jedoch mit einem $P = 0,149$ nicht signifikant.

Tabelle 7: Charakteristika der Kinder in den Vergleichsgruppen – Mono/Dualtherapie, HAART (n=249)

	Mono/Dual^a	HAART^a	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	P
Totale Anzahl, n	99	150	0,518
weiblich	51/122 (51,5%)	71/122 (47,3%)	
männlich	48/127 (48,5%)	79/127 (52,7%)	
Davon Zwillinge, n	4	8	
Gestationsalter gesamt, n	249		0,259 ¹
Anzahl, n	99	150	
Wochen, Median	36 SSW	36 SSW	
Tage, Median	256	255	
Minimum	213	206	
Maximum	291	275	
25. Perzentile	246	248	
75. Perzentile	261	259	
IQR	15	11	

Geburtsreife gesamt	249		0,044
Frühgeburten < 37+0 SSW	57/162 (57,6%)	105/162 (70%)	
> 37+0 SSW	42/87 (42,4%)	45/87 (30%)	
Geburtsgewicht gesamt	249		0,931 ¹
Anzahl, n	99	150	
Median, g	2690 g	2685 g	
Minimum	795 g	1235 g	
Maximum	3620 g	3790 g	
25. Perzentile	2340 g	2370 g	
75. Perzentile	2900 g	2892,5 g	
IQR	560	522,5	
Niedriges Geburtsgewicht (LBW)	33/86 (33,3%)	53/86 (35,3%)	0,745
< 2500 g	66/163 (66,7%)	97/163 (64,7%)	
> 2500 g			
Geburtslänge gesamt, n	247		0,938 ¹
Anzahl, n	98	149	
Median, cm	47 cm	47 cm	
Minimum	33 cm	37 cm	
Maximum	57 cm	54 cm	
25. Perzentile	45,75 cm	45 cm	
75. Perzentile	49 cm	49 cm	
IQR	3,25	4	
Kopfumfang bei Geburt gesamt, n	244		0,510 ¹
Anzahl, n	95	149	
Median, cm	33 cm	33 cm	
Minimum	26 cm	26 cm	
Maximum	37 cm	36 cm	
25. Perzentile	32 cm	32 cm	
75. Perzentile	34 cm	34 cm	
IQR	2	2	
Apgar , gesamt, n	249		
Apgar 1 Min bei Geburt	99/289	149/289	0,067
Median	8	9	
Apgar 5 Min	99/295	150/295	0,299
Median	9	9	
Apgar 10 Min.	99/294	150/294	0,555
Median	10	10	
Postnatale ART zur Transmissionsprophylaxe,			
Anzahl, n	96	149	0,776
Nur ZDV i.v., n	88 (39,5%)	135 (60,5%)	
Mehr als 1 ART Medikament	8 (36,4%)	14 (63,6%)	
Bluttransfusion , Anzahl, n	3 (3%)	11 (7,3%)	0,149

Anmerkung: nicht verfügbare Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozente mit einbezogen. P entspricht der Signifikanz-Testung mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson für nominale Variablen und U-Test für ordinale Variablen¹. Signifikanzniveau: $P < 0,05$, IQR: Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile). ^a Die Gruppeneinteilung bezieht sich auf die intrauterine Therapie.

4.4 Hämatologische und klinisch-chemische Parameter

Die hämatologischen und biochemischen Parameter der Kinder wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten bestimmt. Die Messzeitpunkte sind den Tabellen 8 A-B sowie 9 A-B und Kapitel 3 zu entnehmen. Für die rote Reihe wurden Hb, Hk und MCV bestimmt, für die weiße Reihe die Neutrophilen und Lymphozyten, und für die dritte Reihe die Thrombozyten. Als biochemische Parameter wurden ALT- und Kreatinin-Werte erhoben.

Für die analytische Auswertung der Parameter wurden in Tabelle 8 A-B und 9 A-B immer zwei verschiedene Gruppen miteinander verglichen:

- Mono/Dual versus HAART,
- ART versus keine Therapie,
- Mono/Dual versus keine Therapie,
- HAART versus keine Therapie.

Um die Parameter im zeitlichen Verlauf vergleichen zu können, wurden die Messtage einzeln dargestellt. Zur Übersicht wurden die Messtage des frühen Säuglingsalters von Geburt bis Tag 90 und die des späteren Kindesalters von Tag 90 bis Tag 550 zusammengefasst (Tabelle 8 A-B und 9 A-B).

In den ersten drei Lebensmonaten, also im frühen Säuglingsalter, war als allgemeine Tendenz zu erkennen, dass viele Parameter in der Therapiegruppe niedriger liegen als in der nicht-therapierten Gruppe. Die meisten Parameter zeigten ihre niedrigsten Werte in der HAART-Gruppe.

4.4.1 HAART versus Mono/Dualtherapie

Bei dem Vergleich der beiden Gruppen, die eine Therapie erhielten, erkennt man, dass in den ersten drei Lebensmonaten sich die Parameter Hb, Hk, ALT und Kreatinin in den Gruppen signifikant unterschieden (s. Tabelle 8 A-B). Das Hb lag in dem zusammengefassten Zeitraum der ersten 90 Lebenstage in der HAART-Gruppe mit 10,8 g/dl signifikant niedriger ($P = 0,005$) als in der Mono/Dualtherapiegruppe (11,1 g/dl). Das Gleiche galt für den Hk (HAART: 31 % versus Mono/Dualtherapie 32 %; $P = 0,002$) dieser Unterschied glich sich später aus (Alter > 90 Tage bis 550 Tage beide Gruppen 35 %; $P = 0,834$) lediglich am Tag 180 lag der Hk in der HAART-Gruppe signifikant niedriger als in der Mono/Dualtherapiegruppe ($P = 0,024$). Signifikante

Unterschiede im MCV mit niedrigeren Werten in der HAART-Gruppe zeigten sich am Tag der Geburt und Tag 14 ($P = <0,001$) sowie am Tag 28 ($P = 0,004$) und mit höheren Werten in der Mono/Dualtherapiegruppe an Tag 120 ($P = 0,019$). Allerdings lag hier mit 78–79/fl knapp keine mikrozytäre Anämie im späten Säuglingsalter vor (Normwerte des Zentrallabors der Charité: 75-106/fl). Die Zahl der Neutrophilen und Thrombozyten unterschieden sich im Vergleich der zwei Therapiegruppen nicht signifikant voneinander. Die Lymphozyten waren ab dem dritten Lebensmonat in der HAART-Gruppe signifikant niedriger ($P = 0,038$) jedoch lagen sie im Median bei 5,87/nl im Normbereich.

Das Leberenzym ALT stellte sich in den drei ersten Lebensmonaten (12 U/L versus 9 U/L), sowie in den zusammengefassten Tagen > 90 bis 550 (15 U/L versus 10 U/L) als signifikant niedriger in der Mono/Dualtherapiegruppe als in der HAART-Gruppe dar ($P < 0,001$, $P < 0,001$). Lediglich die Messwerte am Tag der Geburt, Tag 90, Tag 180 und Tag 550 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Alle Werte befanden sich im Normbereich.

Das Kreatinin war in den beiden Messzeiträumen (Geburt bis 90 Tage 0,3 mg/dl versus 0,4 mg/dl, $P < 0,001$; 90-550 Tage 0,2 mg/dl versus 0,3 mg/dl, $P < 0,001$) an allen Messtagen, außer am Einzelmessstag 90, signifikant höher in der Mono/Dualtherapiegruppe als in der HAART-Gruppe. Allerdings befanden sich die Werte zu allen Messzeiten stets im Normbereich. Nach 18 Lebensmonaten konnten weder bei den Monotherapie- noch bei den HAART-exponierten nicht HIV-infizierten Kindern signifikante klinisch-chemische Veränderungen außerhalb der Normwerte festgestellt werden.

Tabelle 8 A: Hämatologische und klinisch-chemische Parameter der Kinder verglichen in Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie von Geburt bis Tag 90

	Hämoglobin, Median (IQR) g/dl		P	Hämatokrit, Median (IQR) %		P	MCV, Median (IQR)/fl		P	Neutrophile, Median (IQR)/nl		P
Alter: Geburt bis 90 Tage												
HAART vs Mono/Dual	10,8 (9,5-12,8)	11,1 (9,8-13,8)	0,005*	31 (27-37)	32 (28-40)	0,002*	102 (92-112)	101 (95-106)	0,050	2,3 (1,62-3,45)	2,36 (1,68-,79)	0,129*
ART vs keine Therapie	10,9 (9,6-13,2)	11,6 (10,5-14,8)	<0,001*	32 (28-38)	34 (30-44)	<0,001*	102 (93-110)	97 (91-104)	0,001	2,32 (1,64-3,58)	3,1 (2,2-4,92)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,017*			0,005*			0,958			0,005*
HAART vs keine Therapie			<0,001*			<0,001*			<0,001			<0,001*
Alter: Geburt (d1)(n=251)												
HAART vs Mono/Dual	14,4 (13,2-15,7)	15,5 (13,8-16,9)	0,672	42 (38-46)	46 (41-50)	0,343	117(110-123)	108(105-114)	<0,001	4,29 (3,05-6,48)	4,66 (3,26-,02)	0,282*
ART vs keine Therapie	14 (13,3-16,2)	17,9 (15,7-19,2)	0,254	43 (40-47)	55(49,5-57,5)	0,005	114(107-120)	110(108-115)	0,011	4,43 (3,14-6,77)	8,31 (5,73-1,78)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,291			0,062			0,069			0,002*
HAART vs keine Therapie			0,177			0,006			<0,001			<0,001*
Alter: Tag 14(n=213)												
HAART vs Mono/Dual	11,7 (10,5-13,3)	12,8 (11,5-13,7)	0,188	33 (29-38)	36 (32-40)	0,511	108(103-113)	103(100-106)	<0,001	2,44 (1,7-3,4)	2,59 (1,88-3,47)	0,706*
ART vs keine Therapie	12,1 (10,7-13,5)	15,4 (14,3-16,9)	0,540	34 (30-39)	45,5(41,7-50,5)	0,358	106(102-111)	104(102-105)	0,009	2,52 (1,72-3,43)	5,25 (2,93-8,45)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,996			0,536			0,086			<0,001*
HAART vs keine Therapie			0,499			0,418			<0,001			<0,001*
Alter: Tag 28(n=211)												
HAART vs Mono/Dual	9,6 (8,6-10,5)	10,4 (9,4-11,1)	0,979	27 (25-30)	29 (27-32)	0,915	103 (99-108)	100 (96-103)	0,004	1,98 (1,5-2,7)	2,04 (1,73-2,81)	0,264*
ART vs keine Therapie	9,8 (8,9-10,8)	11,8 (11,3-13,4)	0,827	34 (30-39)	45,5 (41,7-50,5)	0,914	102 (97-106)	99,5 (96-102)	0,067	1,99 (1,6-2,7)	2,69 (1,39-3,5)	0,210*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,734			0,985			0,282			0,345*
HAART vs keine Therapie			0,722			0,936			0,048			0,176*
Alter: Tag 42(n=235)												
HAART vs Mono/Dual	9,3 (8,7-9,9)	9,5 (8,9-10,2)	0,805	27 (25-29)	27 (25,5-30)	0,406*	97 (92-101)	95 (92-98)	0,090	1,73 (1,39-2,55)	1,83 (1,5-2,3)	0,789*
ART vs keine Therapie	9,4 (8,7-10,1)	10,3 (9,6-11)	0,977	27(25,4-29)	30,5 (28,3-32,7)	<0,001*	96 (92-100)	94,3 (93-97)	0,049	1,79 (1,4-2,44)	2,62 (1,53-3,71)	0,040*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,937			<0,001*			0,443			0,069*
HAART vs keine Therapie			0,957			<0,001*			0,022			0,039*
Alter: Tag 90(n=165)												
HAART vs Mono/Dual	10,8 (10,2-11,5)	10,8 (10,4-11,2)	0,217	32 (30-34)	31,5 (30-33)	0,372	83 (79-85)	84,5(80,5-86)	0,158*	2,01(1,43-2,63)	1,64 (1,2-2,3)	0,259
ART vs keine Therapie	10,8 (10,3-11,4)	10,7 (10,1-11,3)	0,585	32 (30-33,6)	30 (29,5-33,5)	0,938	83 (79-86)	84,1 (83-87)	0,020*	1,93 (1,42-2,61)	2,89 (2,11-3,8)	0,196
Mono/Dual vs keine Therapie			0,717			0,611			0,306*			0,075
HAART vs keine Therapie			0,446			0,834			0,010*			0,260

Anmerkungen: Mediane und IQR, Interquartilsabstand (25. und 75.Perzentile). Zur Signifikanztestung wurde der T-Test verwandt. * Da diese Variablen nicht normal verteilt sind (nach Kolmogorov Smirnov Anpassungstest), müssen in diesen Fällen Verfahren der Rangstatistik angewandt werden (H-Test nach Kruska Wallis).

Signifikanzniveau: P < 0,05

Tabelle 8 B: Hämatologische und klinisch-chemische Parameter der Kinder verglichen in Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie von Geburt bis Tag 90

	Thrombozyten, Median (IQR)/nl		P	Lymphozyten, Median (IQR)/nl		P	ALT, Median (IQR) U/L		P	Kreatinin, Median (IQR) mg/dl		P
Alter: Geburt bis 90 Tage												
HAART vs Mono/Dual	402 (309-513)	399 (294-498)	0,269*	5,8 (4,73-6,99)	6,06 (5-7,39)	0,069*	12 (9-18)	9 (7-13)	<0,001*	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,3-0,5)	<0,001*
ART vs keine Therapie	400 (302-504)	516 (389-613)	<0,001*	5,89 (4,85-7,12)	6,4 (5,25-8,85)	0,002*	11 (8-17)	12 (10-14)	0,257*	0,3 (0,2-0,4)	0,42 (0,35-0,48)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			<0,001*			0,019*			<0,001*			0,225*
HAART vs keine Therapie			<0,001*			0,001*			0,891*			<0,001*
Alter: Geburt (d1)(n=251)												
HAART vs Mono/Dual	283 (233-337)	263 (229-305)	0,115	5,6 (4,33-6,9)	5,55 (4,27-6,97)	0,663	6 (4-9)	6 (4-8)	0,164	0,6 (0,5-0,69)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001*
ART vs keine Therapie	276 (231-330)	272 (220-333)	0,967	5,55 (4,32-6,93)	5,01 (3,93-8,87)	0,020	6 (4-8)	7 (6-8)	0,360	0,6 (0,5-0,7)	0,8 (0,7-0,9)	0,059*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,515			0,560			0,402			0,230*
HAART vs keine Therapie			0,719			0,776			0,310			0,021*
Alter: Tag 14(n=213)												
HAART vs Mono/Dual	436 (341-542)	469 (371-547)	0,805	5,57 (4,65-6,84)	6,05 (5,02-7,32)	0,677	9 (6-14)	7 (6-12)	0,041*	0,3 (0,3-0,4)	0,4 (0,4-0,5)	<0,001*
ART vs keine Therapie	448 (351-545)	521 (419-641)	0,961	5,63 (4,74-6,97)	6,2 (4,76-8,36)	0,121	9 (6-14)	12 (8-14)	0,425*	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,5)	0,590*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,973			0,204			0,216*			0,449*
HAART vs keine Therapie			0,937			0,112			0,613*			0,144*
Alter: Tag 28(n=211)												
HAART vs Mono/Dual	395 (316-480)	398 (307-502)	0,509	5,96 (5,16-6,89)	5,98 (5,15-7,56)	0,205	11 (8,5-17)	8 (7-10)	<0,001*	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,3-0,4)	<0,001*
ART vs keine Therapie	396 (316-487)	507 (466-620)	0,471	5,97 (5,16-7,22)	8,20 (6,68-10,15)	0,038	10 (8-15)	11 (10-13)	0,486*	0,3 (0,27-0,4)	0,5 (0,4-0,6)	0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,349			0,148			0,059*			0,007*
HAART vs keine Therapie			0,580			0,001			0,942*			<0,001*
Alter: Tag 42(n=235)												
HAART vs Mono/Dual	450 (374-581)	473 (408-546)	0,904	5,86 (5,02-7,10)	6,53 (5,23-7,84)	0,710	14 (9-18)	10 (7-13)	<0,001*	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,3-0,4)	<0,001*
ART vs keine Therapie	457 (381-563)	537 (487-638)	0,416	6,05 (5,07-7,59)	5,8 (5,36-8,07)	0,273	11 (8-17)	12 (10-14)	0,571*	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,4-0,5)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,767			0,474			0,042*			0,040*
HAART vs keine Therapie			0,197			0,200			0,772*			<0,001*
Alter: Tag 90												
HAART vs Mono/Dual	470 (390-563)	436 (380-517)	0,119	5,81 (4,87-7,29)	6,49 (5,85-7,6)	0,089	19 (13-26)	16 (12-25)	0,459*	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,25)	0,769*
ART vs keine Therapie	467 (389-554)	568 (441-637)	0,360	6,08 (5,02-7,29)	6,42 (5,12-8,95)	0,392	19 (13-26)	14 (12-17)	0,215*	0,2 (0,2-0,2)	0,4 (0,3-0,4)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,137			0,908			0,525*			<0,001*
HAART vs keine Therapie			0,516			0,306			0,183*			<0,001*

Anmerkungen: Mediane und IQR, Interquartilsabstand (25. und 75.Perzentile). Zur Signifikanztestung wurde der T-Test verwandt. * Da diese Variablen nicht normal verteilt sind (nach Kolmogorov Smirnov Anpassungstest), müssen in diesen Fällen Verfahren der Rangstatistik angewandt werden (H-Test nach Kruska Wallis).

Signifikanzniveau: $P < 0,05$

Tabelle 9 A: Hämatologische und klinisch-chemische Parameter der Kinder verglichen in Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie von Tag 90 bis Tag 550

	Hämoglobin, Median (IQR) g/dl		P	Hämatokrit, Median (IQR) %		P	MCV, Median (IQR)/fl		P	Neutrophile, Median (IQR)/nl		P
Alter: >90 Tage bis 550 Tage												
Population Kinder, Median	11,8			35			78			2,51		
HAART vs Mono/Dual	11,8 (11,2-12,4)	11,8 (11,2-12,5)	0,529	35 (33-37)	35 (33-37)	0,834*	78 (74-81)	78 (74-81)	0,863*	2,49 (1,8-3,65)	2,48 (1,81-3,56)	0,980*
ART vs keine Therapie	11,8 (11,2-12,4)	11,6 (10,9-12,3)	0,181	35 (33-37)	34 (33-36)	0,254*	78 (74-81)	79 (77-81)	0,012*	2,48(1,81-3,65)	2,7 (1,7-4,05)	0,259*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,301			0,254*			0,024*			0,295*
HAART vs keine Therapie			0,144			0,304*			0,014*			0,286*
Alter: Tag 120(n=112)												
HAART vs Mono/Dual	11,4 (10,8-12,1)	11,5 (10,8-12)	0,363	34 (33-36)	34 (32-35)	0,391	78,5 (74-83)	79 (76-81)	0,019	2,08 (1,74-2,66)	1,82 (1,53-2,68)	0,422*
ART vs keine Therapie	11,5 (10,8-1)	11,4 (10,8-11,9)	0,606	34 (33-35)	34 (32,2-36)	0,843	79 (76-82)	80 (77-82)	0,216	2,06 (1,55-2,67)	2,3 (1,35-4,1)	0,609*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,252			0,302			0,482			0,502*
HAART vs keine Therapie			0,109			0,699			0,236			0,808*
Alter: Tag 180 (n=178)												
HAART vs Mono/Dual	11,4 (10,9-12,2)	11,9 (11,5-12,8)	0,310	34 (33-36)	35 (34-37)	0,024*	77 (73-80)	78 (76-80)	0,207*	2,29 (1,54-3,29)	2,22 (1,43-3,16)	0,577*
ART vs keine Therapie	11,6 (11-12,3)	11,9 (11-12,2)	0,140	34,5 (33-36)	34 (33-35,5)	0,752*	78 (74-80)	79 (76-80)	0,119*	2,25 (1,46-3,25)	3,17 (2,33-4,71)	0,002*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,582			0,055*			0,559*			0,004*
HAART vs keine Therapie			0,154			0,728*			0,071*			0,005*
Alter: Tag 365 (n=230)												
HAART vs Mono/Dual	11,9 (11,2-12,5)	11,9 (11,3-12,5)	0,941	35 (33-37)	35 (34-37)	0,804*	77 (73-81)	77 (74-81)	0,704*	2,55 (1,88-4,02)	2,46 (1,97-3,78)	0,982*
ART vs keine Therapie	11,9 (11,2-12,5)	11,8 (10,9-12,5)	0,846	35(33-37)	35 (32-37)	0,608*	77 (74-81)	79 (77-81)	0,153*	2,53 (1,9-3,87)	2,75 (1,69-3,79)	0,774*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,876			0,700*			0,134*			0,795*
HAART vs keine Therapie			0,843			0,243*			0,348*			0,779*
Alter: Tag 550 (n=202)												
HAART vs Mono/Dual	12,1 (11,5-12,6)	12 (11,4-12,6)	0,580	36 (34-37)	35 (34-37)	0,538*	78 (75-81)	78 (74-80)	0,481*	2,99 (2,08-3,97)	2,87 (2,32-3,84)	0,921*
ART vs keine Therapie	12 (11,4-12,6)	11,6 (11-12,2)	0,891	35,5 (34-37)	35 (34-37,7)	0,341*	78 (74-81)	78 (76-81)	0,236*	2,94 (2,18-3,93)	2,5 (1,63-3,7)	0,088*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,728			0,543*			0,188*			0,099*
HAART vs keine Therapie			0,954			0,243*			0,348*			0,122*

Anmerkungen: Mediane und IQR, Interquartilsabstand (25. und 75.Perzentile). Zur Signifikanztestung wurde der T-Test verwandt. * Da diese Variablen nicht normal verteilt sind (nach Kolmogorov Smirnov Anpassungstest), müssen in diesen Fällen Verfahren der Rangstatistik angewandt werden (H-Test nach Kruska Wallis).

Signifikanzniveau: P < 0,05

Tabelle 9 B: Hämatologische und klinisch-chemische Parameter der Kinder verglichen in Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie von Tag 90 bis Tag 550

	Thrombozyten, Median (IQR)/nl			Lymphozyten, Median (IQR)/nl			ALT, Median (IQR) U/L			Kreatinin, Median (IQR) mg/dl		
			P			P			P			P
Alter: >90 Tage bis 550 Tage												
HAART vs Mono/Dual	393 (315-474)	400 (327-493)	0,485	5,87 (4,61-7,13)	6,21 (4,96 -7,33)	0,038*	15 (11-21)	10 (8-14)	<0,001*	0,22 (0,2- 0,3)	0,3 (0,2- 0,4)	<0,001*
ART vs keine Therapie	396 (319-483)	430 (339-556)	0,020	6,02 (4,76-7,23)	7,03 (5,67 -9,14)	<0,001*	13 (9-18)	11 (9-14)	0,055*	0,29 (0,2-0,3)	0,39 (0,34-0,42)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,090			0,001*			0,285*			<0,001*
HAART vs keine Therapie			0,008			<0,001*			<0,001*			<0,001*
Alter: Tag 120												
HAART vs Mono/Dual	490 (407-546)	439 (375-514)	0,718	6,38 (4,89-7,35)	6,65 (4,83 -7,75)	0,965	13 (11-15)	11 (10-14)	0,028*	0,2 (0,2-0,3)	0,3 (0,3-0,4)	<0,001*
ART vs keine Therapie	460 (379-534)	430 (341-597)	0,661	6,48 (4,87-7,53)	7,13 (6,7-10,42)	0,185	12 (10-15)	14 (11-16)	0,391*	0,3 (0,2-0,3)	0,3 (0,3-0,4)	0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,485			0,205			0,207*			0,014*
HAART vs keine Therapie			0,990			0,221			0,922*			<0,001*
Alter: Tag 180												
HAART vs Mono/Dual	410 (349-493)	449 (371-478)	0,432	6,25 (5,18-7,52)	6,99 (5,65-8,02)	0,775	17 (13-23)	13 (10-24)	0,233*	0,2 (0,2-0,24)	0,2 (0,2-0,3)	0,028*
ART vs keine Therapie	424 (355-492)	467 (316-557)	0,527	6,4 (5,35-7,57)	8,09 (6,25-10,43)	0,003	17 (12-24)	12 (10-15)	0,028*	0,2 (0,2-0,3)	0,4 (0,3-0,4)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,782			0,080			0,343*			<0,001*
HAART vs keine Therapie			0,462			0,001			0,012*			<0,001*
Alter: Tag 365												
HAART vs Mono/Dual	373 (300-453)	362 (316-488)	0,476	5,9 (4,6-7,23)	6,3 (5,26-7,9)	0,831	15 (10-21)	10 (8-14)	<0,001*	0,25 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,4)	<0,001*
ART vs keine Therapie	364 (305-460)	473 (320-574)	0,059	6,07 (4,85-7,47)	7,46 (5,64 -8,58)	0,284	12 (9-19)	10 (7-11)	0,118*	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,3-0,4)	<0,001*
Mono/Dual vs keine Therapie			0,145			0,279			0,686*			0,039*
HAART vs keine Therapie			0,051			0,320			0,019*			<0,001*
Alter: Tag 550												
HAART vs Mono/Dual	357 (302-434)	378 (308-485)	0,072	5,4 (4,24-6,57)	5,47 (4,5-6,73)	0,684*	15 (10-18)	9 (7-12)	0,148	0,29 (0,21-0,3)	0,3 (0,26-0,4)	<0,001
ART vs keine Therapie	374 (305-455)	391 (341-499)	0,973	5,47 (4,34-6,64)	6,18 (4,36-7,05)	0,223*	12 (8-16)	9 (8-13)	0,008	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,4-0,4)	<0,001
Mono/Dual vs keine Therapie			0,546			0,314*			0,143			0,002
HAART vs keine Therapie			0,552			0,203*			<0,001			0,124

Anmerkungen: Mediane und IQR, Interquartilsabstand (25. und 75.Perzentile). Zur Signifikanztestung wurde der T-Test verwendet. * Da diese Variablen nicht normal verteilt sind (nach Kolmogorov Smirnov Anpassungstest), müssen in diesen Fällen Verfahren der Rangstatistik angewandt werden (H-Test nach Kruska Wallis).

Signifikanzniveau: P < 0,05

4.4.2 ART versus Kontrolle (keine Therapie)

Bei dem Vergleich zwischen mit ART therapierten und nicht-therapierten Patienten (s. Tabelle 8 A-B und 9 A-B) lagen alle in der frühen Säuglingszeit bestimmten Parameter signifikant höher in der nicht-therapierten Gruppe (Hb: $P < 0,001$; Hk: $P < 0,001$; Neutrophile: $P < 0,001$; Thrombozyten $P < 0,001$; Lymphozyten $P = 0,002$, Kreatinin $P < 0,001$). Ausnahme davon bildeten das MCV ($P = 0,001$), welches in der nicht-therapierten Gruppe signifikant niedriger war ($P = 0,001$), sowie die ALT, bei der keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestand.

Zur Geburt waren Hk und Neutrophile ($P = 0,005$, $P < 0,001$) signifikant höher in der nicht-therapierten Gruppe als in der ART-Gruppe, und das MCV sowie die Lymphozyten ($P = 0,011$, $P = 0,020$) signifikant niedriger in der Gruppe ohne Therapie.

Im späten Säuglingsalter bis eineinhalb Lebensjahre blieb das MCV ohne Therapie signifikant höher ($P = 0,012$). Die Thrombozyten waren mit 430/nl signifikant höher in der nicht-therapierten Gruppe (ART-Gruppe: 396/nl mit $P = 0,020$). Die Neutrophilen Zellen waren in den ersten vier Lebenswochen signifikant niedriger als bei den ART-therapierten Kindern. Nach 180 Tagen blieben die Neutrophilen sowie die Lymphozyten signifikant niedriger bei den Kindern ohne Therapie.

Bei den einzelnen Messtagen war das Leberenzym ALT nur an Tag 180 und nach 550 Tagen signifikant höher bei einer ART als ohne Therapie.

Das Kreatinin war ab dem 28. Lebenstag durchgehend signifikant höher ohne Therapie, dies allerdings stets im Normbereich.

Die Betrachtung der Langzeittoxizität nach eineinhalb Jahren lässt erkennen, dass nur die ALT signifikant niedriger ($P = 0,008$) und das Kreatinin signifikant höher ($P < 0,001$) in der Vergleichsgruppe ohne Therapie war.

4.4.3 Mono/Dualtherapie versus Kontrolle (keine Therapie)

Ein Vergleich der Kinder der Gruppe Mono/Dualtherapie mit der Gruppe keine Therapie zeigt, dass für den Messzeitraum von der Geburt bis zum dritten Lebensmonat die Parameter Hb, Hk, Neutrophile, Thrombozyten, Lymphozyten und ALT signifikant höhere Werte in der Gruppe ohne Therapie ergaben.

Im Alter von 90 bis 550 Tagen waren signifikant niedrigere Werte bei der Mono/Dualtherapie bei den Parametern Neutrophile, Lymphozyten und Kreatinin auszumachen.

4.4.4 HAART versus Kontrolle (keine Therapie)

In den ersten drei Lebensmonaten lagen verglichen mit der Gruppe ohne Therapie alle Parameter in der HAART-Gruppe signifikant niedriger. Eine Ausnahme bildete die ALT, die keine signifikanten Unterschiede erkennen ließ und das MCV signifikant erhöht war. Im Alter von 90 bis 550 Tagen waren die Parameter MCV, Thrombozyten, Lymphozyten und Kreatinin signifikant niedriger in der HAART-Gruppe. Die ALT-Spiegel erwiesen sich dagegen als signifikant höher in der HAART-Gruppe ($P < 0,001$).

4.4.5 Hämoglobin im zeitlichen Verlauf

Bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs von eineinhalb Jahren nach der Geburt waren die Unterschiede des Hb innerhalb der verschiedenen Vergleichsgruppen gut zu erkennen (s. Abbildung 2).

Bei Geburt war der Hb-Median der HAART-Gruppe von allen Gruppen am niedrigsten (14,4 g/dl bei einer Range von 13,2–15,7 g/dl) und fiel bis zum 42. Tag auf 9,3 g/dl ab. In der Mono/Dualtherapiegruppe lag der Median ebenfalls unterhalb des minimalen Normwertes (von 16,2 g/dl) bei 15,5 g/dl. Die Gruppe ohne Therapie begann mit einem hohen Median von 17,9 g/dl. In allen drei Gruppen war das starke Absinken des Hb nach den ersten Lebensmonaten gut erkennbar und stimmte mit der bekannten physiologischen Trimenonreduktion des Hb überein.

Vom 90. bis zum 550. Tag pendelten sich die Hb-Werte bei Medianen von 11,4 g/dl bis 12,1 g/dl auf ein ähnliches Niveau ein, wobei die Gruppe ohne Therapie die niedrigsten Hb-Werte aufwies. Eineinhalb Jahre nach Geburt, und damit auch nach ART-Exposition der Kinder, unterschied sich der Hb-Wert zwischen der HAART-exponierten Therapiegruppe mit einem Median von 12,1 g/dl kaum von dem der Mono/Dualtherapiegruppe mit einem Median von 12 g/dl ($P = 0,580$). Auch die historische Vergleichsgruppe ohne ART zeigte mit einem Hb im Median von 11,6 g/dl keine signifikant unterschiedlichen Werte (Mono/Dual vs. keine Therapie: $P = 0,728$; HAART vs. keine Therapie: $P = 0,954$).

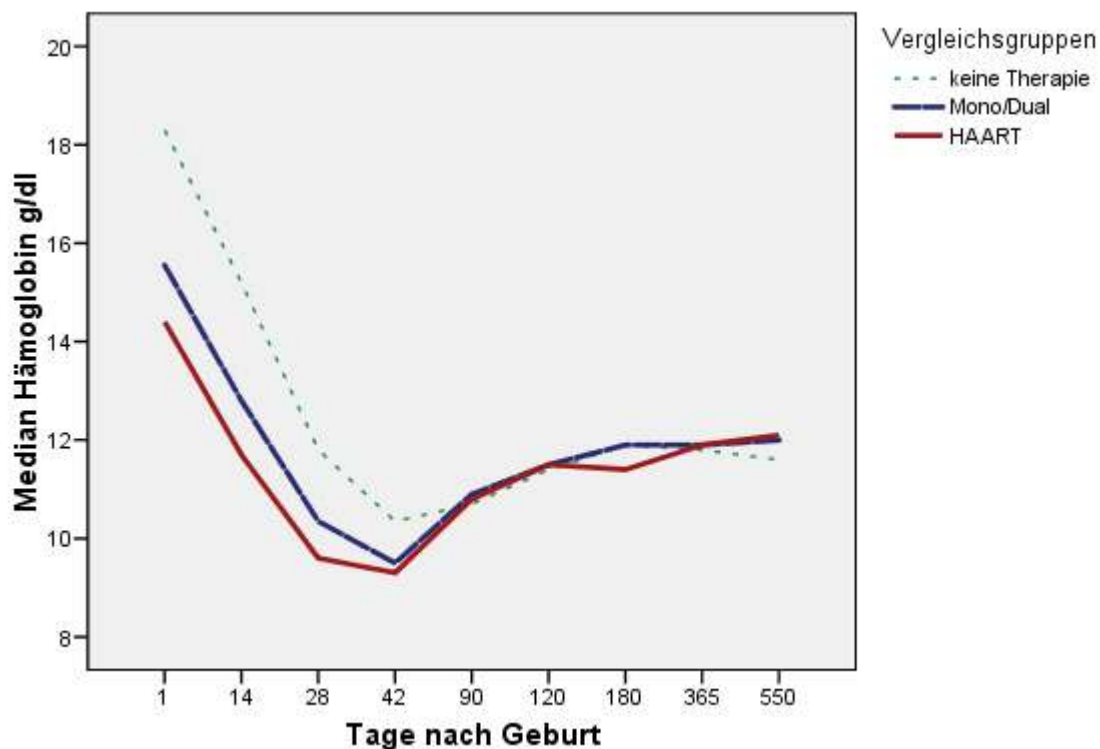


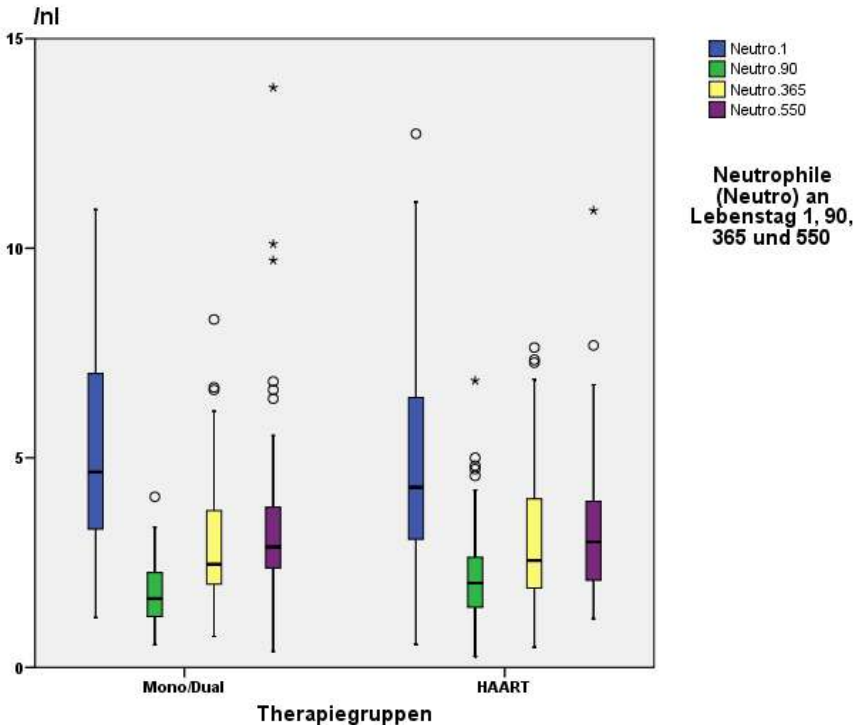
Abbildung 2: Liniendiagramm der Mediane des Hämoglobins im Untersuchungszeitraum von Geburt bis 18 Monate im Vergleich zwischen den Gruppen Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie

4.4.6 Neutrophile und Thrombozyten im zeitlichen Verlauf

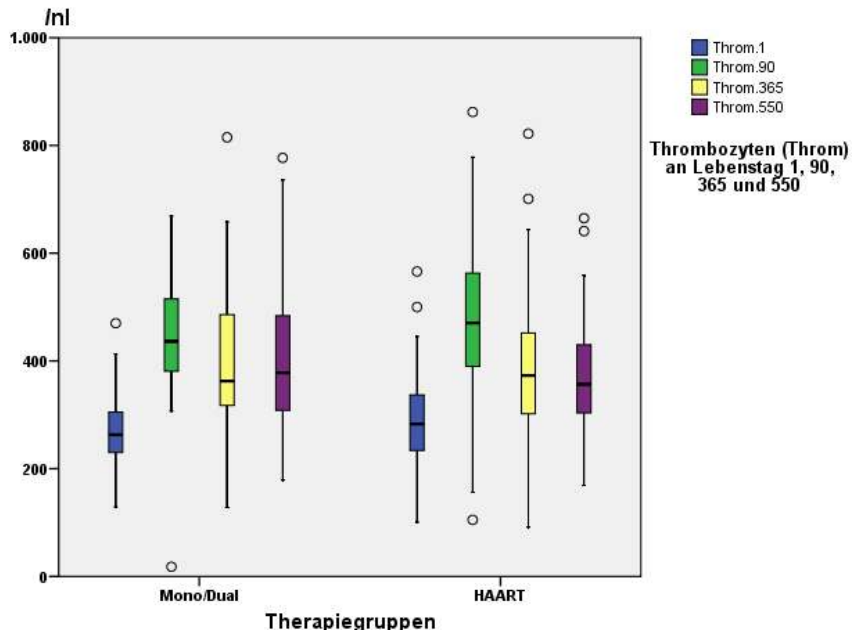
In Abbildung 3 (3 A-B) ist die Anzahl der Zellen der weißen Zellreihe mit den Neutrophilen und den Thrombozyten der Mono/Dualtherapiegruppe und der HAART-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten in Form von Box-Whisker-Plots dargestellt.

Bei der Geburt lag der Median der Neutrophilen der beiden Gruppen mit einem Wert von 4,29/nl (HAART) und 4,66/nl (Mono/Dualtherapie) auf ähnlichem Niveau. Nach drei Monaten, bei Ende des frühen Säuglingsalters, sanken die Neutrophilen auf 2,01/nl (HAART) bzw. auf 1,64/nl (Mono/Dualtherapie).

Mit 18 Monaten, am Tag 550, stiegen die Neutrophilenmediane wieder auf 2,99/nl (HAART) und auf 2,87/nl (Mono/Dualtherapie).



(A)



(B)

Abbildung 3: Anzahl der Neutrophilen (A) und Thrombozyten (B) der HAART- und der Mono/Dualtherapiegruppe

Abbildung dargestellt in einem Box-Whisker-Plot mit Medianen, 25. und 75. Perzentile, und Ausreißern an einzelnen Messtagen im zeitlichen Verlauf von Geburt (Neutro.1 und Throm.1) bis 18 Monate (Neutro.550 und Throm.550)

Die Thrombozyten lagen am ersten Lebenstag in der HAART-Gruppe bei 283/nl und bei 263/nl in der Monotherapiegruppe. Sie stiegen nach dem dritten Lebensmonat auf 470/nl bzw. 436/nl, um dann nach 18 Monaten wieder auf 357/nl bzw. auf 378/nl zu fallen.

4.5 Toxizitätsgrade

Die Blutwerte wurden anhand der von der DAIDS entwickelten Toxizitätsgrade analysiert (s. Tabelle 2). Mit dieser Kategorisierung kann eine Bewertung der eventuellen unerwünschten Wirkungen von Medikamenten erfolgen.

4.5.1 Anämie – Hämoglobin-Toxizität

Mit Hilfe der Hämoglobin-Toxizität kann die Häufigkeit der klinisch-chemisch relevanten Anämien bestimmt werden. In der vorliegenden Untersuchung nahm die Zahl der Kinder mit einer Hämoglobin-Toxizität Grad 2 oder höher mit der Anzahl der eingenommenen antiretroviralen Medikamente zu (s. Abbildung 4). In der Vergleichsgruppe ohne Medikamente waren die geringsten toxischen Effekte zu beobachten. 12 Kinder von 145 (8,27 %) mit einer HAART hatten bereits zur Geburt einen Toxizitätsgrad von zwei oder höher erreicht, davon sind in der Mono/Dualtherapiegruppe nur 4 von 88 (4,55 %) und in der Gruppe ohne Therapie nur einer von 16 (6,25 %) betroffen. Die proportional am höchsten liegende Hämoglobin-Toxizität zeigte sich nach zwei Wochen bei 71 von 129 Vorkommnissen von Anämien (55,04 %) in der HAART-Gruppe.

Nach dem dritten Lebensmonat waren die Werte zwischen den Gruppen annähernd gleich. Nach sechs Monaten konnten nur in der HAART-Gruppe noch einige wenige Toxizitätsvorkommnisse (2 von 111) mit einer Hämoglobin-Toxizität Grad 2 oder höher festgestellt werden. Nach eineinhalb Jahren traten derart hohe Toxizitätsgrade häufiger in der nicht-therapierten Vergleichsgruppe als in den beiden therapierten Gruppen auf.

Im Laufe der 18 Monate wurden insgesamt sehr viel mehr Vorkommnisse einer Hämoglobin-Toxizität Grad 2 oder höher in der HAART-Gruppe (> 60 %) als in der

Mono/Dualtherapiegruppe und am wenigsten in der nicht-therapierten Gruppe festgestellt. Dieser Trend bleibt bestehen, wenn man sich die Vorkommnisse mit einem Toxizitätsgrad 3 und 4 anschaut. Die Gruppe mit einer HAART zeigte insgesamt eine höhere Langzeittoxizitätsrate als die anderen beiden Vergleichsgruppen. Die Messungen waren aber nicht signifikant.

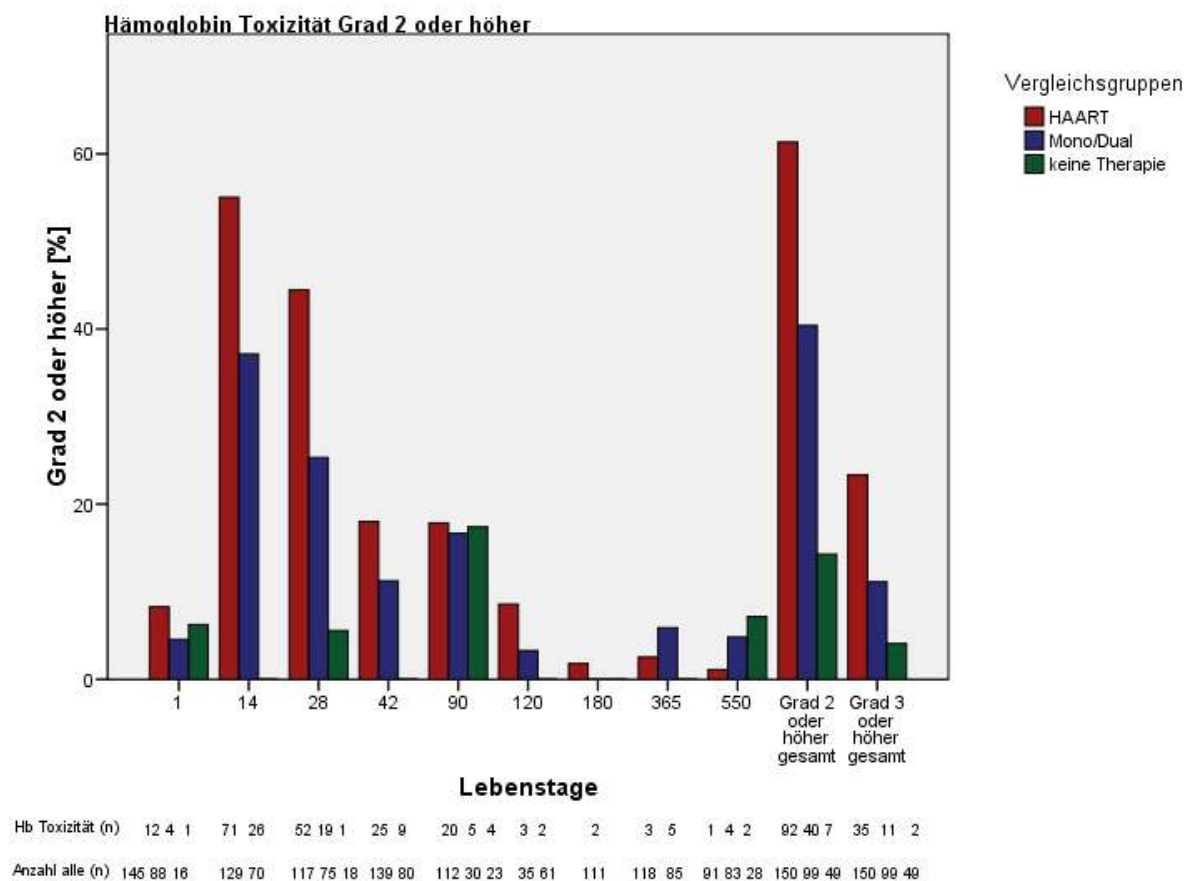


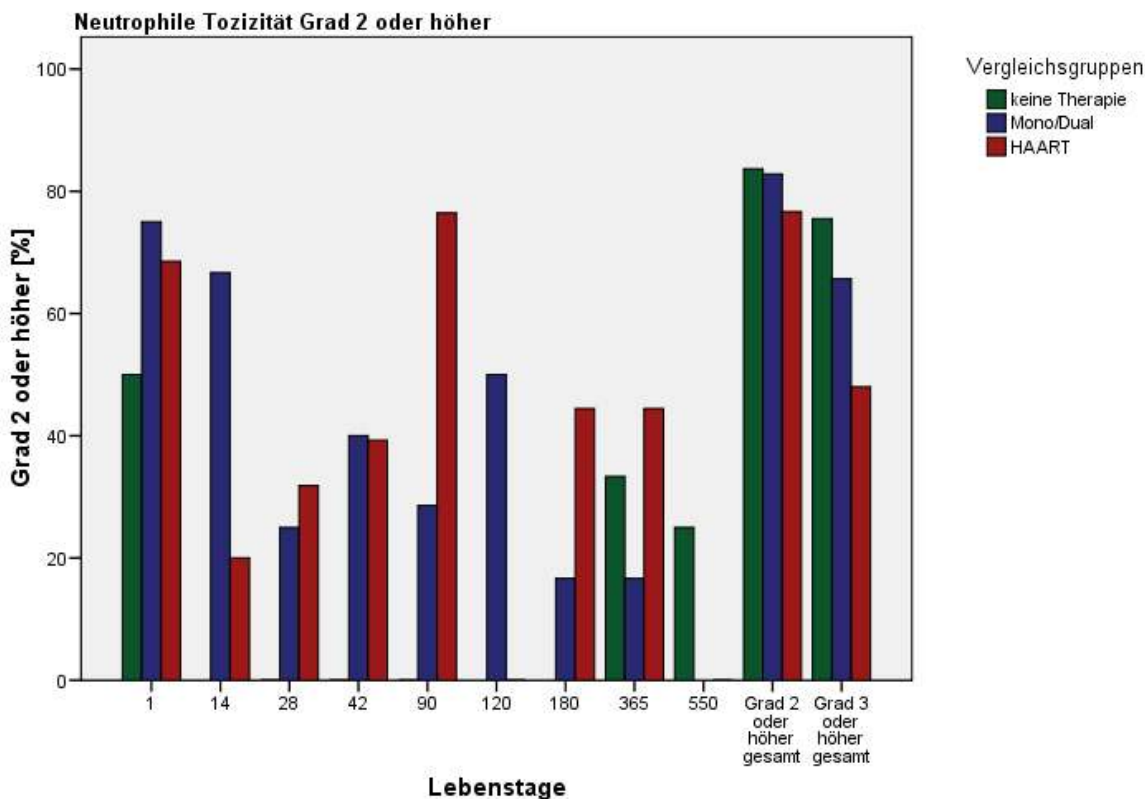
Abbildung 4: Vorkommnisse einer Hämoglobin-Toxizitätsgrad 2 oder höher (prozentuale Angabe aller vorkommenden Toxizitätsgrade (Grad 1–4))

Abbildung nach „DAIDS AE grading table“ für die Gruppen: Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie, von Geburt bis 18 Monate. Zusammenfassung aller Fälle mit einer Toxizität von Grad 2 und höher und Grad 3 und höher

4.5.2 Neutropenie – Neutrophile - Toxizität

Eine Toxizität der Neutrophilen mit dem Grad 2 oder höher kam am ersten Lebenstag bei der Mono/Dualtherapiegruppe prozentual gesehen mit 33 von 44 (75,00 %) Fällen am häufigsten vor (s. Abbildung 5). Zum Ende der frühen Säuglingszeit nach drei

Lebensmonaten waren in der HAART-Gruppe mit 13 von 17 (76,47 %) mehr Vorkommnisse als in der Mono/Dualtherapiegruppe zu verzeichnen.



Neutrophile Toxizität (n)	1 33 61	2 2	1 7	4 11	2 13	3 3	1 8	1 14	1 1	6 40 81	2 23 38
Anzahl Total (n)	2 44 89	3 10	4 22	10 28	7 17	3 6	8 18	3 6 9	4 1	14 57 116	14 57 116

Abbildung 5: Anzahl der Vorkommnisse einer Neutrophilen-Toxizitätsgrad 2 oder höher (prozentuale Angabe aller vorkommenden Toxizitätsgrade (Grad 1–4))

Abbildung nach „DAIDS AE grading table“ für die Gruppen: Mono/Dualtherapie, HAART und keine Therapie, von Geburt bis 18 Monate. Zusammenfassung aller Fälle mit einer Toxizität von Grad 2 und höher und Grad 3 und höher

Nach 18 Monaten lagen in den beiden Vergleichsgruppen mit Therapie keine Fälle mit einem Toxizitätsgrad 2 oder höher vor. Fasst man alle Ereignisse der Grade 2 und höher zusammen, gab es prozentual gesehen die meisten Fälle in der nicht-therapierten Gruppe dicht gefolgt von der Gruppe mit Mono/Dualtherapie. In der Gruppe mit HAART war die geringste Zahl dieser Ereignisse zu beobachten. Die gleiche Tendenz zeigte sich, wenn man Grad drei oder höher zusammenfasst.

4.5.3 Risikofaktoren für Toxizitäten \geq Grad zwei

In der univariaten Analyse wurden Risikofaktoren für eine Anämie mit mindestens einem Vorkommen von Grad 2 und höher analysiert (Tabelle 10). Die HAART war im Gegensatz zu einer Mono/Dualtherapie signifikant assoziiert mit Anämien Grad 2 und höher ($P = 0,002$). Weitere Risikofaktoren waren: Frühgeburtlichkeit gemessen über SSW und Geburtsgewicht ($P < 0,001$; $P = 0,031$), Dauer der ART ≥ 40 Tage ($P = 0,018$), i. v. Drogenabusus ($P = 0,016$) und die mütterliche CD4 Zellzahl < 200 Zellen/ μ l bei Geburt ($P = 0,046$). Wobei an dieser Stelle vermerkt sei, dass die Interpretation der Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor, bedingt durch die geplanten Sektionen, in dieser Form nicht gewertet werden können (s. Diskussion).

Als signifikanten Risikofaktor für mindestens ein Vorkommen einer Neutropenie vom Toxizitätsgrad 2 und höher stellte nur eine maternale CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μ l dar ($P = 0,020$).

Tabelle 10: Risikofaktoren für Toxizitäten \geq Grad 2 (Univariate Analyse)

	Min. ein Vorkommen von Anämie \geq Grad 2 [n]	P	Min. ein Vorkommen von Neutropenie \geq Grad 2 [n]	P
Anzahl gesamt (%)	139/292 (47,6)		127/292 (43,5)	
Geschlecht (%)				
Weiblich	67/144 (46,5)	0,375	57/86 (66,3)	0,658
Männlich	72/139 (51,8)		70/101 (69,3)	
Herkunft (%)				
Weiß	60/150 (40,0)	0,003	62/96 (64,6)	0,267
Schwarz	57/92 (62,0)		49/65 (75,4)	
Andere	22/41 (53,7)		16/26 (61,5)	
Frühgeburtlichkeit (%)				
< 37 Wochen	98/168 (58,3)	$<0,001$	90/125 (72,0)	0,203
≥ 37 Wochen	39/112 (34,8)		37/59 (62,7)	
Geburtsgewicht (%)				
< 2500 g	54/93 (58,1)	0,031	50/69 (76,8)	0,346
≥ 2500 g	84/189 (44,4)		77/117 (65,8)	
Mütterliche ART (%)				
Mono/Dual	40/97 (41,2)	0,002	40/57 (70,2)	0,963
HAART	92/149 (61,7)		81/116 (69,8)	
Dauer der ART während SSW (%)				
< 40 Tage	51/111 (45,9)	0,018	53/74 (71,6)	0,653
≥ 40 Tage	79/129 (61,2)		65/95 (68,4)	

CDC* Stadium der Mutter (%)				
A oder B	100/176 (56,8)	0,398	85/127 (66,9)	0,653
C	13/27 (48,1)		13/18 (72,2)	
i.v. Drogenabusus in SSW (%)				
ja	22/60 (36,7)	0,016	23/36 (63,9)	0,574
nein	111/204 (54,4)		97/141 (68,8)	
Mütterliche CD4 Zellen (%)				
< 200 Zellen/ μ l	13/18 (72,2)	0,046	15/16 (93,8)	0,020
\geq 200 Zellen/ μ l	124/259 (47,9)		109/167 (65,3)	
Mütterliche Viruslast (%)				
< 50 Kopien/ml	52/92 (56,5)	0,656	47/73 (64,4)	0,447
\geq 50 Kopien/ml	65/109 (59,6)		52/74 (70,3)	

Anmerkung: Nicht verfügbare Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozente mit einbezogen.

P entspricht der Signifikanz-Testung mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson;

Signifikanzniveau: $P < 0,05$

* CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Klinisch relevante Leber-, Nieren und Thrombozytotoxizitäten waren insgesamt selten und werden daher hier kurz zusammenfassend dargestellt. Eine biochemisch relevante Lebertoxizität wurde über die Messung einer ALT-Erhöhung nur an Lebenstag 365 bei 17 Patienten mit Grad 1 festgestellt. Bei der Untersuchung der Nierentoxizität wurde ein erhöhtes Kreatinin an Tag 14 bei einem Patienten mit Grad 1 und einem Patienten mit Grad 4 gefunden. Eine Thrombozytopenie mit Toxizitätsgrad 2 und höher wurde bei insgesamt acht Patienten festgestellt (Daten nicht dargestellt).

Regressionsanalyse

Um unabhängige Risikofaktoren für eine Anämie mit dem Toxizitätsgrad 2 und höher zu überprüfen, wurde eine logistische Regressionsanalyse vorgenommen (Tabelle 11). Dabei zeigten sich eine HAART (HAART vs. Mono/Dual; OR = 2,160; 95 % CI: 1,269–3,676) und die Dauer der mütterlichen ART über 40 Tagen (OR = 1,859; 95 % CI: 1,111–3,110) als signifikante Risikofaktoren. Als Risikofaktor für eine Neutropenie erwies sich keiner der untersuchten Parameter in dieser Analyse als signifikant.

Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für hämatologische Langzeittoxizität

	Anämie Toxizitätsgrad $\geq 2^*$			Neutropenie Toxizitätsgrad $\geq 2^*$		
	OR	CI	P	OR	CI	P
Ethnische Herkunft Schwarz/andere	1,914	1,036 bis 3,534	0,038	1,265	0,589 bis 2,715	0,546
Geburtsgewicht <2500 g	0,739	0,425 bis 1,283	0,283	0,700	0,348 bis 1,409	0,318

Männliches Geschlecht	1,111	0,669 bis 1,846	0,683	1,210	0,629 bis 2,328	0,568
HAART	2,160	1,269 bis 3,676	0,005	0,998	0,496 bis 2,009	0,996
Dauer ART während SSW >40 Tage	1,859	1,111 bis 3,110	0,018	0,858	0,441 bis 1,670	0,653
CDC Stadium C der Mutter	0,692	0,303 bis 1,583	0,384	1,292	0,425 bis 3,939	0,652
i.v. Drogenabusus während SSW	1,227	0,526 bis 2,864	0,636	0,949	0,321 bis 2,899	0,949

* Mindestens ein Vorkommnis

Angepasst an Ethnische Herkunft, Niedriges Geburtsgewicht, Männliches Geschlecht, Art der mütterlichen ART, Dauer der mütterlichen ART, mütterliches CDC Stadium und i.v. Drogenabusus
 CDC steht für „Centers of Disease Control and Prevention“

5 Diskussion

Die antiretroviralen Medikamente ZDV und Lamivudin werden von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) in Stufe C der Schwangerschaftskategorien eingestuft. Dies bedeutet, dass es keine kontrollierten Studien an Frauen gibt, dass Tierexperimente nicht zur Verfügung stehen oder dass sie unerwünschte Wirkungen aufweisen (El *et al.* 07). Somit sollten diese Medikamente nur gegeben werden, wenn der zu erwartende Nutzen größer ist als die zu erwarteten Nebenwirkungen. ZDV ist in Deutschland, und auch in vielen anderen Ländern, das Standardmedikament für eine PMTCT. In der vorliegenden Arbeit wurden aus diesem Grund die unerwünschten hämatologischen und klinisch-chemischen Langzeitauswirkungen antiretroviraler Medikamente auf Kinder HIV-1-positiver Müttern, die prä-, intra- und postnatal ART-exponiert waren, untersucht. Das Ziel der vorgestellten Untersuchungen war es, die Langzeittoxizität der medikamentösen PMTCT zu analysieren.

In dem zur Verfügung stehenden Studienkollektiv von 298 Patienten ist es möglich, häufige Nebenwirkungen zu analysieren, wohingegen statistisch seltene unerwünschte Wirkungen bei dieser Kohortengröße nicht erfasst werden oder statistisch nicht ausgewertet werden können. Nicht von jedem Patienten der Studienkohorte standen die kompletten Daten der untersuchten Charakteristika und Parameter zur Verfügung, so dass auch dadurch die Interpretierbarkeit der Daten eingeschränkt wird.

5.1 Das angewandte ART-Regime

In verschiedenen Ländern gibt es unterschiedliche Therapiestandards für die PMTCT. Die hier verwendete medikamentöse Therapie zur PMTCT des HI-Virus ist einmalig. Das so genannte reduzierte Berliner Regime mit einer postnatalen 10-tägigen i. v. ART für ein Neugeborenes, welches durch seine Mutter bereits intrauterin ART-exponiert war, wird an keinem anderen Ort verwendet. In herkömmlichen, häufiger verwendeten Regimen wird eine sechswöchige orale ART verwendet. Die hier verwendete kurze i. v.-ART wurde der oralen ART wegen der umgehenden enteralen Absorption und der kürzeren Expositionszeit von 10 Tagen versus sechs Wochen vorgezogen. Nebenwirkungen bleiben dadurch auf niedrigem Niveau und die Effizienz der Transmissionsprophylaxe bleibt erhalten. Ein Monitoring der regelmäßigen Einnahme

der antiretroviralen Medikamente kann durch dieses Regime besser umgesetzt werden (Bae *et al.* 08, Grosch-Worner *et al.* 00). Ein Vergleich des reduzierten Berliner Regimes mit der herkömmlichen sechswöchigen oralen PMTCT ist empfehlenswert und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

5.2 Veränderungen der ART während des Beobachtungszeitraumes

Im Laufe des Erhebungszeitraums wurden Veränderungen der ART bei den Müttern durchgeführt. Eine Mono/Dualtherapie haben insgesamt 99 Mütter erhalten und eine HAART-Kombinationstherapie 150 Mütter. In der Tabelle 12 ist die Veränderung der Medikamentenzusammensetzung im Laufe der Zeit dargestellt. Die Tendenz von einer Monotherapie zu einer kombinierten Therapie im Laufe des Beobachtungszeitraumes ist klar zu erkennen. Diese Entwicklung von einer Monotherapie hin zu einer HAART entspricht der zeitlichen Weiterentwicklung der allgemeinen standardisierten HIV-Therapie (Hammer *et al.* 96, Pauwels 04). Ein Grund für den Wechsel des Therapieregimes hin zu Mehrfachtherapien ist die Zunahme von Resistenzen gegen ZDV. So wurde z. B. in den Vereinigten Staaten eine ZDV-Resistenz bei ca. 17 % der Frauen in der Schwangerschaft nachgewiesen (Palumbo *et al.* 01).

Tabelle 12: Veränderung der antiretroviralen Therapien im Lauf der Zeit

	Jahre				
	gesamte Anzahl	1995–97	1998–00	2001–03	2004–06 ^a
Geburten (Anzahl)	249	35	67	93	54
Mono/Dual Therapie	99	35	44	14	6
Monotherapie ^b	85	31	37	11	6
Dualtherapie ^c	14	4	7	3	0
Kombinationstherapie	150	0	23	79	48
HAART mit Protease-Inhibitor	34	0	5	15	14
HAART mit NNRTI	103	0	16	59	28
andere Kombinationen	13	0	2	5	6
Dauer der ART (Tage)					
Median	43	17	31	81	71
25. Perzentile	22	14	15	34,5	35,5
75. Perzentile	141	45	157,25	149	141,5
IQR	22 – 141	14 – 45	15 – 157,25	34,5 – 149	35,5 – 141,5

^a Das Jahr 2006 wurde bis Mai ausgewertet.

^b ZDV

^c ZDV meist in Kombination mit Lamivudin

IQR: Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)

Die Entwicklung von einer Monotherapie hin zu einer HAART, die aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten besteht, verstärkt die Sorge um die ART-exponierten Kinder bezüglich langfristig auftretender toxischer Effekte.

Darüber hinaus verlängerte sich die Dauer der eingenommenen ART der schwangeren Frauen im Laufe der Studienzeit. Dies erklärt sich durch die Etablierung eines HIV-Tests in der Frühschwangerschaft, so dass eine HIV-Infektion frühzeitig erkannt wird und die daraus sich ergebenden Therapiemaßnahmen schon früh begonnen werden können. Auch die Verlängerung der ART und die damit längere intrauterine Expositionsdauer des ungeborenen Kindes haben möglicherweise negative Auswirkungen, die es zu erforschen gilt.

5.3 Charakteristika der Population

Die Charakteristika der Studienpopulation veränderten sich im Laufe des Beobachtungszeitraums. So stieg die Anzahl der Mütter mit einer ethnischen Herkunft aus Schwarzafrika oder anderen Ländern. Nach der Wiedervereinigung Deutschlands war der Zugang zur im ehemaligen Ostteil des Landes liegende Charité für afrikanischstämmige Mitbürger einfacher. Die Anzahl der Schwangeren mit i. v. Drogenabusus sank.

Die Daten der historischen Vergleichsgruppe ohne Therapie wurden in den 1980er Jahren erhoben. Die Datendokumentationen aus dieser Zeit sind weniger ausführlich, so dass für diese Vergleichsgruppe nicht alle Daten vorlagen.

5.4 Infektionsprophylaktische Maßnahmen im Wandel der Jahre

Während des Zeitraums der Datenerhebung wurden laut den aktuellen Leitlinien für die HIV-Therapie in der Schwangerschaft/Stillzeit in Deutschland ein Kaiserschnitt sowie das Unterlassen des Stillens des Säuglings empfohlen (Deutsche AIDS-Gesellschaft *et al.* 08). Diesem Standard folgend wurde bei dem Untersuchungskollektiv der vorliegenden Studie in den meisten Fällen ein primärer Kaiserschnitt durchgeführt. Weiter stillten die Mütter ihre Kinder nach der Geburt nicht. Die Durchführung eines primären Kaiserschnitts zur Verhinderung einer HIV-Infektion des Kindes während der Geburt ist in der Literatur nicht unumstritten. Während in einigen europäischen Studien

die MTCT-Rate durch eine primäre Sektio gesenkt werden konnte (European Collaborative Study 94, The European Mode of Delivery Collaboration 99, The International Perinatal HIV Group 99). konnten neuere Studien keinen Vorteil bei einer operativen Entbindung durch einen Kaiserschnitt feststellen (Islam, Oon, und Thomas 10, Townsend *et al.* 08). Diese Ergebnisse scheinen zu belegen, dass eine effektive medikamentöse Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten pränatal, intrapartal und postnatal die wichtigste Maßnahme zur Reduktion der HIV-Infektion von Neugeborenen durch die infizierte Mutter ist.

5.5 Anämie bei ART-exponierten Kindern

Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurde bei einem Großteil der untersuchten Kinder eine Anämie gefunden. Während des Untersuchungszeitraums wiesen 47,6 % der untersuchten Kinder mindestens zu einem Messzeitpunkt ein Hämoglobin-Toxizitätsgrad von 2 und höher auf (National Institute for Allergy and Infectious Disease (DAIDS) 04). Erhöhte Hämoglobin-Toxizitätsgrade wurden präferenziell in der HAART-exponierten Gruppe gefunden. Eine Bluttransfusion haben 16 (5,37 %) von 298 Kindern erhalten. Schwere Anämien sind als unerwünschte Nebenwirkung der PMTCT HIV-infizierter Mütter und ihrer Kinder bekannt (Feiterna-Sperling *et al.* 07, McKinney, Jr. *et al.* 91). Eine Blutarmut tritt auch als Nebenwirkung einer ART bei Erwachsenen auf (Richman *et al.* 87). Die Anämien kommen sowohl bei Monotherapien mit ZDV (Connor *et al.* 94) als auch bei Dualtherapien und HAART vor. Verglichen mit einer Monotherapie mit ZDV zeigten sowohl eine Dualtherapie aus ZDV und Lamivudin (Mandelbrot *et al.* 01) als auch eine HAART (Feiterna-Sperling *et al.* 07) stärkere negative Effekte auf die Erythrozyten. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte hingegen keine Assoziation zwischen HAART und einer hämatologischen Toxizität festgestellt werden (Bae *et al.* 08). Bekannt ist, dass die meisten NRTI, inklusive ZDV, und NNRTI plazentagängig sind (Chappuy *et al.* 04), allerdings ist die Pathogenese der ART-induzierten Anämie bisher noch nicht gänzlich erforscht.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei den HAART- versus der Mono/Dualtherapie-exponierten Kindern ein signifikant höheres MCV zur Geburt, nach 14 und nach 28 Tagen gefunden. Eine makrozytäre Anämie ist eine bekannte Wirkung von antiretroviralen Medikamenten (Connor *et al.* 94, Geene *et al.* 00, Myers *et al.* 05,

Romanelli, Empey, und Pomeroy 02). Unabhängig von der Therapie blieben die MCV-Werte in der vorliegenden Untersuchung alle innerhalb des Normbereichs, wenn auch teilweise am hohen Limit (s. Tabelle 8 A und 9 A). Eine makrozytäre Anämie konnte daher nicht festgestellt werden.

5.6 Neutropenie bei ART-exponierten Kindern

Eine Neutropenie mit einem Toxizitätsgrad von 2 und höher wurde an 43,5 % der gesamten Messzeitpunkte festgestellt. In der univariaten Analyse war eine mütterliche CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μ l der einzige Risikofaktor für eine Neutropenie. Zur Geburt hatten im Median sowohl die Kinder der HAART-Gruppe als auch die Kinder der Mono/Dualtherapiegruppe eine Neutropenie. Im Vergleich zu den Kindern deren Mütter keine ART erhielten konnte sowohl in der HAART-Gruppe als auch in der Mono/Dualtherapiegruppe ein signifikanter Anstieg an Neutropenien detektiert werden. Nach 18 Monaten war eine Neutropenie in keiner Gruppe mehr vorhanden. Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist daher vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Literatur. Eine signifikante Neutropenie in der frühen Säuglingszeit bis einschließlich dem ersten Lebensmonat von HAART-exponierten Kindern wurde in einer amerikanischen Untersuchung festgestellt (Bae *et al.* 08). In einer weiteren Studie wurde eine signifikante Neutropenie von der Geburt bis zum zweiten Lebensmonat von ART-exponierten gegenüber nicht ART-exponierten Säuglingen beobachtet (Pacheco *et al.* 06). In Frankreich wurde bis zum 15. Lebensmonat verminderte Neutrophile in einer HAART-exponierten Gruppe gegenüber einer Gruppe, die eine antiretrovirale Monotherapie erhielten, beobachtet (Le Chenadec J. *et al.* 03).

5.7 Thrombozytenzahl

In der hier vorliegenden Forschungsarbeit wurden hohe Thrombozytenzahlen zu allen Messzeitpunkten in allen Vergleichsgruppen gefunden. Toxizitätsgrade von 2 oder höher für eine Thrombozytopenie wurden in der vorliegenden Arbeit nur bei acht Patienten gefunden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Resultaten anderer Studien, bei denen eine verminderte Thrombozytenzahl in ART-exponierten, nicht infizierten Kindern beschrieben wurde (Le Chenadec J. *et al.* 03, Taha *et al.* 02). Daraus entstanden keine klinischen Komplikationen. Eine Thrombozytose wurde bereits bei

Neugeborenen, Frühgeborenen und einem Viertel von sehr leicht gewichtigen Neugeborenen (VLBW-Neugeborene) beschrieben (Bruel *et al.* 01, Obladen, Diepold, und Maier 00).

5.8 Lebertoxizität

Die Leberfunktion wurde in der vorliegenden Untersuchung anhand des Enzyms ALT überwacht. Die ALT-Werte blieben im Median zu allen Messzeitpunkten aller Gruppen im Normbereich. Es lag daher keine signifikante Lebertoxizität vor. Nur am Tag 365 kam es bei 17 Patienten zu einer Erhöhung der ALT auf ein Toxizitätsgrad 1. Auch andere Studien mit ART zur PMTCT erhielten ähnliche Ergebnisse (Bae *et al.* 08, Feiterna-Sperling *et al.* 07). Studien die erhöhte Leberwerte (ALT, Aspartat-Aminotransferase) bei HAART-exponierten Kindern fanden, bilden die Ausnahme (Mussi-Pinhata *et al.* 07).

5.9 Nierentoxizität

Anhand des Kreatinins konnte keine signifikante Nierentoxizität zu keinem Zeitpunkt und in keiner Vergleichsgruppe festgestellt werden. Am 14. Tag nach der Geburt wurde bei einem Patienten Grad 1 und bei einem anderen Patienten Grad 4 gemessen.

5.10 Limitation der Untersuchungen

Die Auswertung einer Kohorte mit 298 Patienten kann häufige Nebenwirkungen von medizinischen Behandlungen analysieren. Seltene Nebenwirkungen können hingegen mit dieser Anzahl an Patienten nicht dargestellt werden. Die durchgeführten Analysen haben den Schwerpunkt hämatologische und klinisch-chemische Langzeittoxizitäten nach intrauteriner und perinataler antiretroviraler Medikamentenexposition bei nicht infizierten HIV-exponierten Kindern darzustellen. Weitere mögliche Nebenwirkungen wie Fehlbildungsrate, Frühgeburtlichkeit oder mitochondriale Toxizität einer solchen Therapie können in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung finden.

Für die Interpretation des Vergleiches der Charakteristika der Frauen sowie der Ergebnisse der Gruppen mit und ohne ART ist es wichtig sich in Erinnerung zu rufen,

dass die beiden Untersuchungszeiträume der Gruppen zeitlich auseinander liegen. Aus ethischen Gründen war die Untersuchung einer Kontrollgruppe (ohne ART) während des Untersuchungszeitraumes der ART-Gruppe (1995–2006) nicht möglich. Es wurde daher für die Kontrollgruppe auf Patientendaten aus dem Zeitraum von 1986–1995 zurückgegriffen. Die ART wurde ab 1995 in Deutschland als Standard für HIV-infizierte Mütter eingesetzt. Alle Mütter bekamen ab diesem Zeitraum eine ART.

Die Patienten der beiden Therapiegruppen wurden im Sinne des reduzierten Berliner Regimes behandelt. Ein Vergleich zwischen einer antiretroviralen Mono-/Dualtherapie und einer HAART wurde vorgenommen, wohingegen ein Vergleich mit dem herkömmlichen Protokoll, welches an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, in der Regel nicht verwendet wird, nicht untersucht wurde.

Durch den empfohlenen Entbindungsmodus eines Kaiserschnittes in der 36.SSW ist die Interpretierbarkeit der Rate von Frühgeborenen unter ART-Exposition mit der vorgenommenen Definition in dieser Kohorte nicht möglich. Auch das Geburtsgewicht < 2500 g kann bei frühgeborenen Kindern, je nach Reifegrad des Neugeborenen im Normbereich liegen. In diesem Sinne kann über die untersuchte Population keine Aussage über die Frühgeburtsrate getroffen werden.

Durch die häufig auftretenden Resistenzen des HI-Virus gegenüber den verwendeten antiretroviralen Medikamenten werden diese bei Bedarf angeglich, so dass in den Therapiegruppen Variationen der ART aufgetreten sind. In diesem Sinne ist es in der Studie nicht möglich ein einheitliches antiretrovirales Medikament durchgehend einzusetzen.

5.11 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass ein hoher Anteil der nicht HIV-infizierten, ART-exponierten Kinder nach der Geburt eine signifikante Neutropenie und Anämie zeigten und diese sich mit der Intensität der mütterlichen ART verstärkt ausprägten. Dies wurde an der vermehrt auftretenden hämatologischen Toxizität bei Kindern mit einer HAART-Exposition verglichen mit einer Mono/Dualtherapie-Exposition deutlich.

Trotz der unerwünschten Wirkungen der ART im Rahmen einer PMTCT ist es unabdingbar, eine Prophylaxe durchzuführen, um eine Infektion des Neugeborenen zu

verhindern, die bislang nicht kurativ behandelt werden kann, sondern die meist bereits in frühen Lebensjahren tödlich ausgeht. Die Vorteile einer Nicht-Infektion überwiegen eindeutig die Nachteile von unerwünschten Wirkungen einer ART. Insbesondere bei Verwendung neuer Medikamente im Rahmen einer ART ist es daher von Bedeutung, die unerwünschten Wirkungen stets zu beobachten und zu kontrollieren, um schwerwiegende Folgen frühzeitig zu erkennen und diese für die schwangeren Frauen und deren Säuglinge zu vermeiden.

Anzumerken bleibt, dass derzeit alle Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft eine ART erhielten um eine PMTCT zu verhindern, derzeit noch im jugendlichen Alter sind. Mögliche Langzeitfolgen könnten also erst in der Zukunft auftreten, deshalb sollten diese Kinder engmaschig betreut werden. Jede erfolgreiche Prophylaxe einer HIV-Infektion gewinnt ein ganzes Menschenleben.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine prospektive Beobachtungsstudie zur Thematik hämatologischer und klinisch-chemischer Langzeittoxizitäten bei nicht infizierten Kindern HIV-positiver (Humanes Immundefizienz-Virus)-Frauen, die intrauterin und postnatal gegenüber antiretroviralen Medikamenten exponiert waren, durchgeführt. Die Daten von 298 HIV-exponierten, nicht infizierten Kindern der Kindertagesklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin, wurden über einen Zeitraum von 18 Lebensmonaten analysiert. Blutentnahmen fanden an den Lebenstagen 1, 14, 28, 42, 90, 120, 180, 365 und 550 statt. Analysiert wurden die Blutparameter Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV), Neutrophile, Thrombozyten, Lymphozyten, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Kreatinin. Die intravenöse perinatale Transmissionsprophylaxe der Neugeborenen erfolgte, gemäß dem Berliner Regime, pränatal, intrapartal und während der ersten zehn Lebenstage mit Zidovudin (ZDV). Die hämatologischen Langzeittoxizitäten wurden nach pädiatrischen Toxizitätsgradeinteilungen bewertet. In Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie (ART) der Mütter wurden zwei Untersuchungsgruppen gebildet: Die eine Gruppe erhielt eine Mono- bzw. Dualtherapie mit Zidovudin (ZDV) und die andere Gruppe eine kombinierte hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART). Als Kontrollgruppe zur gesamten Untersuchungsgruppe (HAART + Mono/Dualtherapie) diente eine historische Gruppe, deren Mütter keine ART erhalten hatten.

In den ersten drei Lebensmonaten war der Hb-Wert signifikant niedriger in der HAART-Gruppe als in der Mono/Dualtherapiegruppe ($P = 0,005$). Das MCV lag im Vergleich zur HAART-Gruppe signifikant niedriger in der Gruppe der Mono/Dualtherapie am Tag der Geburt und an Tag 14 ($P < 0,001$, $P < 0,001$). Die Werte lagen jedoch alle im Normbereich. Nach 18 Lebensmonaten konnten bei den Kindern unabhängig vom Therapieregime der Mütter keine signifikanten hämatologischen oder klinisch-chemischen Veränderungen außerhalb der Normwerte festgestellt werden.

Bei einem Vergleich der gesamten ART-Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne ART ergab sich in der Therapiegruppe ein signifikant niedrigerer Hb-Wert als in der Gruppe ohne Therapie ($P < 0,001$). Weiterhin waren die Neutrophilen in der ART-Gruppe im Gegensatz zu der Gruppe ohne Therapie signifikant vermindert ($P < 0,001$). Hinsichtlich der Ausbildung einer Anämie stellte eine HAART-Exposition ein Risikofaktor dar (Odds Ratio [OR] = 2,160, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,269 bis 3,676; $P = 0,005$).

HAART-exponierte Kinder zeigten verglichen mit Kindern, deren Mütter eine Mono/Dualtherapie erhielten, ein höheres Risiko, eine Anämie zu entwickeln (61,7 % bzw. 41,2 % der Vorkommnisse der gesamten Messzeitpunkte mit Toxizitätsgrad 2 und höher).

Eine Neutropenie mit einem Toxizitätsgrad 3 und höher trat bei 23 von 57 Messzeitpunkten (74,07 %) in der Gruppe der Kinder der mono/dualtherapierten Mütter auf. Bei den Kindern der HAART-Gruppe lag dieser Wert bei 38 von 116 Messzeitpunkten (69,83 %). Signifikante toxische Auswirkungen auf Leber und Niere konnten nicht eruiert werden.

In der Zusammenschau der erhobenen Befunde zeigte ein hoher Anteil der nicht-HIV-infizierten, ART-exponierten Kinder eine signifikante Neutropenie und Anämie, die sich mit der Intensität der mütterlichen ART verstärkten. Hämatologische Toxizitäten wurden häufiger bei Kindern gefunden, die intrauterin einer HAART ausgesetzt waren als bei denjenigen, die gegenüber einer Mono/Dualtherapie exponiert waren.

Die unerwünschten hämatologischen und klinisch-chemischen Auswirkungen einer ART bei nicht HIV-infizierten Kindern nach 18 Monaten müssen in der Relation zum Benefit einer solchen Therapie bewertet werden. Primär ist eine ART HIV-infizierter Frauen zur Senkung der vertikalen Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf das Kind natürlich indiziert. Ein potenziell vermehrtes Auftreten von Anämien und Neutropenien nach der Exposition sollte dem behandelnden Arzt aber bewusst sein, insbesondere dann, wenn neue HAART-Schemata verwendet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Bae, W. H., Wester, C., Smeaton, L. M., Shapiro, R. L., Lockman, S., Onyait, K., Thior, I., and Essex, M. (2008). Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal highly active antiretroviral therapy among infants. *AIDS* **22**, 1633-1640.
2. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Xer-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., and Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**, 868-871.
3. Barret, B., Tardieu, M., Rustin, P., Lacroix, C., Chabrol, B., Desguerre, I., Dollfus, C., Mayaux, M. J., and Blanche, S. (2003). Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* **17**, 1769-1785.
4. Bertolli, J., St Louis, M. E., Simonds, R. J., Nieburg, P., Kamenga, M., Brown, C., Tarande, M., Quinn, T., and Ou, C. Y. (1996). Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J. Infect. Dis.* **174**, 722-726.
5. Blanche, S., Tardieu, M., Rustin, P., Slama, A., Barret, B., Firtion, G., Ciraru-Vigneron, N., Lacroix, C., Rouzioux, C., Mandelbrot, L., Desguerre, I., Rotig, A., Mayaux, M. J., and Delfraissy, J. F. (1999). Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* **354**, 1084-1089.
6. Bruel, H., Chabrolle, J. P., El, K. E., Poinso, J., el, F. N., Amusini, P., and Col, J. Y. (2001). [Thrombocytosis and cholestasis in a newborn treated with zidovudine]. *Arch. Pediatr.* **8**, 893-894.
7. Bunders, M. J., Bekker, V., Scherpbier, H. J., Boer, K., Godfried, M., and Kuijpers, T. W. (2005). Haematological parameters of HIV-1-uninfected infants born to HIV-1-infected mothers. *Acta Paediatr.* **94**, 1571-1577.
8. Chappuy, H., Treluyer, J. M., Jullien, V., Dimet, J., Rey, E., Fouche, M., Firtion, G., Pons, G., and Mandelbrot, L. (2004). Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 4332-4336.
9. Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., Kiselev, P., Scott, G., O'Sullivan, M. J., VanDyke, R., Bey, M., Shearer, W., Jacobson, R. L. (1994). Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with

- zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N. Engl. J. Med.* **331**, 1173-1180.
10. Cooper, E. R., Charurat, M., Mofenson, L., Hanson, I. C., Pitt, J., Diaz, C., Hayani, K., Handelsman, E., Smeriglio, V., Hoff, R., and Blattner, W. (2002). Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **29**, 484-494.
 11. Deeks, S. G., Smith, M., Holodniy, M., and Kahn, J. O. (1997). HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* **277**, 145-153.
 12. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft, Kompetenznetz HIV/AIDS, and Robert-Koch-Institut. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen - Update 2008, Stand September 2008, Robert – Koch-Institut. 2008.
 13. El, B. P., Duarte, G., Campbell, O., Quintana, S. M., and Rodrigues, L. C. (2007). Effects of antiretroviral agents during pregnancy on liver enzymes and amylase in HIV-exposed, uninfected newborn infants. *Braz. J. Infect. Dis.* **11**, 314-317.
 14. European Collaborative Study. (1994). Perinatal findings in children born to HIV-infected mothers. The European Collaborative Study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **101**, 136-141.
 15. European Collaborative Study (2004). Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers. *AIDS* **18**, 2009-2017.
 16. European Collaborative Study (2003). Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **32**, 380-387.
 17. Feiterna-Sperling, C., Weizsaecker, K., Buhner, C., Casteleyn, S., Loui, A., Schmitz, T., Wahn, V., and Obladen, M. (2007). Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **45**, 43-51.
 18. Fischl, M. A., Richman, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Leedom, J. M., Groopman, J. E., Mildvan, D., Schooley, R. T. (1987). The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* **317**, 185-191.
 19. Folkers, G.(1996). Two new protease inhibitors approved by FDA. Food and Drug Administration. *NIAID. AIDS Agenda*, 4-5.
 20. Forth W., Henshler D Rummler W. Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10, 758. 9-3-2009. Elsevier, München.

21. Geene, D., Sudre, P., Anwar, D., Goehring, C., Saaidia, A., and Hirschel, B. (2000). Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. Swiss HIV Cohort Study. *J. Infect.* **40**, 160-163.
22. Goedert, J. J., Duliege, A. M., Amos, C. I., Felton, S., and Biggar, R. J. (1991). High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. *Lancet* **338**, 1471-1475.
23. Grosch-Woerner, I., Puch, K., Maier, R. F., Niehues, T., Notheis, G., Patel, D., Casteleyn, S., Feiterna-Sperling, C., Groeger, S., and Zaknun, D. (2008). Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV. Med.* **9**, 6-13.
24. Grosch-Worner, I., Schaefer, A., Obladen, M., Maier, R. F., Seel, K., Feiterna-Sperling, C., and Weigel, R. (2000). An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS* **14**, 2903-2911.
25. Hammer, S. M., Katzenstein, D. A., Hughes, M. D., Gundacker, H., Schooley, R. T., Haubrich, R. H., Henry, W. K., Lederman, M. M., Phair, J. P., Niu, M., Hirsch, M. S., and Merigan, T. C. (1996). A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1081-1090.
26. Hu, D. J., Heyward, W. L., Byers, R. H., Jr., Nkowane, B. M., Oxtoby, M. J., Holck, S. E., and Heymann, D. L. (1992). HIV infection and breast-feeding: policy implications through a decision analysis model. *AIDS* **6**, 1505-1513.
27. Islam, S., Oon, V., and Thomas, P. (2010). Outcome of pregnancy in HIV-positive women planned for vaginal delivery under effective antiretroviral therapy. *J. Obstet. Gynaecol.* **30**, 38-40.
28. Kempf, D. J., Marsh, K. C., Kumar, G., Rodrigues, A. D., Denissen, J. F., McDonald, E., Kukulka, M. J., Hsu, A., Granneman, G. R., Baroldi, P. A., Sun, E., Pizzuti, D., Plattner, J. J., Norbeck, D. W., and Leonard, J. M. (1997). Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 654-660.
29. Kourtis, A. P., Schmid, C. H., Jamieson, D. J., and Lau, J. (2007). Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* **21**, 607-615.
30. Kouzan, S. and Nebout, T. (1989). [Zidovudine. The current status of its evaluation]. *Therapie* **44**, 393-399.
31. Landesman, S. H., Kalish, L. A., Burns, D. N., Minkoff, H., Fox, H. E., Zorrilla, C., Garcia, P., Fowler, M. G., Mofenson, L., and Tuomala, R. (1996). Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1617-1623.

32. Le Chenadec J., Mayaux, M. J., Guihenneuc-Jouyaux, C., and Blanche, S. (2003). Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* **17**, 2053-2061.
33. Mandelbrot, L., Landreau-Mascaro, A., Rekacewicz, C., Berrebi, A., Benifla, J. L., Burgard, M., Lachassine, E., Barret, B., Chaix, M. L., Bongain, A., Ciraru-Vigneron, N., Crenn-Hebert, C., Delfraissy, J. F., Rouzioux, C., Mayaux, M. J., and Blanche, S. (2001). Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* **285**, 2083-2093.
34. Marcollet, A., Goffinet, F., Firtion, G., Pannier, E., Le, B. T., Brival, M. L., and Mandelbrot, L. (2002). Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **186**, 784-789.
35. McKinney, R. E., Jr., Maha, M. A., Connor, E. M., Feinberg, J., Scott, G. B., Wulfsohn, M., McIntosh, K., Borkowsky, W., Modlin, J. F., Weintrub, P. (1991). A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N. Engl. J. Med.* **324**, 1018-1025.
36. Mofenson, L. (1994). Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr. Infect. Dis. J.*, 5:252-65.
37. Mofenson, L. M. (1997). Mother-child HIV-1 transmission: Timing and determinants. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **24**, 759-784.
38. Mofenson, L. M. and Munderi, P. (2002). Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **30**, 200-215.
39. Mofenson, L. M. and Wolinsky SM. (1994). 'Current insights regarding vertical transmission. In: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents.' 2.Edn. (Williams & Wilkins: Baltimore.)
40. Mussi-Pinhata, M. M., Rego, M. A., Freimanis, L., Kakehasi, F. M., Machado, D. M., Cardoso, E. M., and Read, J. S. (2007). Maternal antiretrovirals and hepatic enzyme, hematologic abnormalities among human immunodeficiency virus type 1-uninfected infants: the NISDI perinatal study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **26**, 1032-1037.
41. Myers, S. A., Torrente, S., Hinthorn, D., and Clark, P. L. (2005). Life-threatening maternal and fetal macrocytic anemia from antiretroviral therapy. *Obstet. Gynecol.* **106**, 1189-1191.
42. National Institute for Allergy and Infectious Disease (DAIDS). Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, version 1.0. Verfügbar unter: <http://www3.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DAIDSClinRsrch/PDF/D/AIDSAEGradingTable.pdf>. 2004. Zugriff 25.6.2009. 2004.

43. Obladen, M., Diepold, K., and Maier, R. F. (2000). Venous and arterial hematologic profiles of very low birth weight infants. European Multicenter rhEPO Study Group. *Pediatrics* **106**, 707-711.
44. Oxtoby, MJ. (1994). 'Vertically acquired HIV infection in the United States. In: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents.' 2ndEdn. (Williams & Wilkins: Baltimore.)
45. Pacheco, S. E., McIntosh, K., Lu, M., Mofenson, L. M., Diaz, C., Foca, M., Frederick, M., Handelsman, E., Hayani, K., and Shearer, W. T. (2006). Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV-uninfected children: An analysis of the women and infants transmission study. *J. Infect. Dis.* **194**, 1089-1097.
46. Palumbo, P., Holland, B., Dobbs, T., Pau, C. P., Luo, C. C., Abrams, E. J., Nesheim, S., Vink, P., Respass, R., and Bulterys, M. (2001). Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J. Infect. Dis.* **184**, 1120-1126.
47. Patel, K., Shapiro, D. E., Brogly, S. B., Livingston, E. G., Stek, A. M., Bardeguet, A. D., and Tuomala, R. E. (2010). Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J. Infect. Dis.* **201**, 1035-1044.
48. Paul, M. E., Chantry, C. J., Read, J. S., Frederick, M. M., Lu, M., Pitt, J., Turpin, D. B., Cooper, E. R., and Handelsman, E. L. (2005). Morbidity and mortality during the first two years of life among uninfected children born to human immunodeficiency virus type 1-infected women: the women and infants transmission study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **24**, 46-56.
49. Pauwels, R. (2004). New non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in development for the treatment of HIV infections. *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**, 437-446.
50. Poirier, M. C., Divi, R. L., Al-Harhi, L., Olivero, O. A., Nguyen, V., Walker, B., Landay, A. L., Walker, V. E., Charurat, M., and Blattner, W. A. (2003). Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **33**, 175-183.
51. Preboth, M. (2000). The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report. *Am. Fam. Physician* **61**, 2265.
52. Richman, D. D., Fischl, M. A., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Leedom, J. M., Groopman, J. E., Mildvan, D., Hirsch, M. S., and . (1987). The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* **317**, 192-197.
53. Romanelli, F., Empey, K., and Pomeroy, C. (2002). Macrocytosis as an indicator of medication (zidovudine) adherence in patients with HIV infection. *AIDS Patient. Care STDS.* **16**, 405-411.

54. Ross, A. C., Leong, T., Avery, A., Castillo-Duran, M., Bonilla, H., Lebrecht, D., Walker, U. A., Storer, N., Labbato, D., Khaitan, A., Tomanova-Soltys, I., and McComsey, G. A. (2012). Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress. *HIV. Med.* **13**, 98-106.
55. Rouzioux, C., Costagliola, D., Burgard, M., Blanche, S., Mayaux, M. J., Griscelli, C., and Valleron, A. J. (1995). Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am. J. Epidemiol.* **142**, 1330-1337.
56. Sarafianos, S. G., Marchand, B., Das, K., Himmel, D. M., Parniak, M. A., Hughes, S. H., and Arnold, E. (2009). Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J. Mol. Biol.* **385**, 693-713.
57. Sperling, R. S., Shapiro, D. E., Coombs, R. W., Todd, J. A., Herman, S. A., McSherry, G. D., O'Sullivan, M. J., Van Dyke, R. B., Jimenez, E., Rouzioux, C., Flynn, P. M., and Sullivan, J. L. (1996). Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1621-1629.
58. Sperling, R. S., Shapiro, D. E., McSherry, G. D., Britto, P., Cunningham, B. E., Culnane, M., Coombs, R. W., Scott, G., Van Dyke, R. B., Shearer, W. T., Jimenez, E., Diaz, C., Harrison, D. D., and Delfraissy, J. F. (1998). Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* **12**, 1805-1813.
59. Taha, T. E., Kumwenda, N., Gibbons, A., Hoover, D., Lema, V., Fiscus, S., Mukiibi, J., Liomba, G., and Broadhead, R. (2002). Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants. *AIDS* **16**, 851-858.
60. The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim Report 1/1/89-7/31/2011. Ausgabe 12/2011 http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Zugriff 07.03.2012. 2012.
61. The European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV infected Adults in Europe, Version 5. Verfügbar unter: http://www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf. Zugriff 08.05.2010. 2009.
62. The European Mode of Delivery Collaboration. (1999). Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet* **353**, 1035-9.

63. The International Perinatal HIV Group. (1999). The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N. Engl. J. Med.* **340**, 977-987.
64. The working group on mother-to-child transmission of HIV. (1995). Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* **8**, 506-510.
65. Townsend, C. L., Cortina-Borja, M., Peckham, C. S., de, R. A., Lyall, H., and Tookey, P. A. (2008). Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* **22**, 973-981.
66. Walter, H. (2007); *Retrovirus Bull* 4, Erlangen, 10-12.
67. Warszawski, J., Tubiana, R., Le, C. J., Blanche, S., Teglas, J. P., Dollfus, C., Faye, A., Burgard, M., Rouzioux, C., and Mandelbrot, L. (2008). Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* **22**, 289-299.
68. Watts, D. H., Li, D., Handelsman, E., Tilson, H., Paul, M., Foca, M., Vajaranant, M., Diaz, C., Tuomala, R., and Thompson, B. (2007). Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **44**, 299-305.
69. Yarchoan, R., Klecker, R. W., Weinhold, K. J., Markham, P. D., Lysterly, H. K., Durack, D. T., Gelmann, E., Lehrman, S. N., Blum, R. M., Barry, D. W. (1986). Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* **1**, 575-580.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Danksagung

Das Entstehen und Beenden dieser Arbeit verdanke ich der Unterstützung vieler Menschen. An dieser Stelle bedanke ich mich von Herzen bei all diesen Personen. Ich danke meiner Betreuerin Frau Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling für die langjährige Betreuung und die hilfreichen Anregungen für die Verwirklichung der Arbeit. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Volker Wahn für die Leitung der Arbeitsgruppe.

Für die statistische Beratung danke ich ganz herzlich vor allem Frau Dr. rer. nat. Katrin Schüttpelz-Brauns sowie dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Universitätsmedizin Berlin. Der geburtsmedizinischen Infektionsambulanz, sowie der Abteilung für Neonatologie des Virchow-Klinikums der Charité danke ich für die zur Verfügung Stellung der geburtshilflichen Akten.

Im Besonderen möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder Milan danken, die mir immer zur Seite standen und an mich glauben.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Halina Kingreen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Untersuchung von Kindern HIV-1-infizierter Mütter mit intrauteriner Exposition antiretroviraler Medikamente und deren hämatologische und klinisch-chemische Langzeittoxizitäten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift