

ORIGINAL ARTICLE

# Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana

Rebecca Zash, M.D., Lewis Holmes, M.D., Modiegi Diseko, B.P.H.,  
Denise L. Jacobson, Ph.D., M.P.H., Sean Brummel, Ph.D., Gloria Mayondi, B.Sc.,  
Arielle Isaacson, B.A., Sonya Davey, M.Phil., Judith Mabuta, Mompoti Mmalane, M.D.,  
Tendani Gaolathe, M.D., M. Essex, D.V.M., Ph.D., Shahin Lockman, M.D.,  
Joseph Makhema, M.B., B.S., and Roger L. Shapiro, M.D., M.P.H.

Juli 22, 2019

Journalclub 29.07.19

Elisabeth Wehrle

# Hintergrund I

- Neuralrohrdefekte entstehen gegen Ende der 6. SSW (4. Woche postkonzeptionell)
- Assoziation mit Medikamenten in Frühschwangerschaft
- Tierstudien und Case reports ergaben Verdacht auf Neuralrohrdefekte durch Efavirenz (EFV).
- 2014 Start Surveillance Programm bzgl. möglicher Neuralrohrdefekte durch EFV im Rahmen der Tsepamo Studie (8 Zentren in Botswana).

# Hintergrund II

## ART-Programm in Botswana (kostenlos):

- 2012 First-Line Therapie: Tenofovir – Emtricitabin – Efavirenz (NNRTI)
  - Indikation: wenn  $CD4 < 350$
- 05/2016 Botswana wechselt als erstes afrikanisches Land von EFV- basierter ART zu DTG-basierter ART als first-line Therapie bei HIV.
  - Tenofovir – Emtricitabin – Dolutegravir,
  - Indikation: alle noch nicht unter ART.
  - Wechsel von EFV nur wenn VL nicht supprimiert/UAW
- 09/18 Tenofovir-Lamivudine-Dolutegravir (single tablet)
- Dolutegravir (DTG): neuer Integraseinhibitor mit hoher Resistenzbarriere, weniger UAW und effektiveren Virussuppression als EFV.

# Hintergrund III

Von der European AIDS Clinical Society (EACS) empfohlene Therapieoptionen:

- Triumeq® (DTG – Abacavir - Lamivudin)
- Truvada®/Descovy® + Tivicay® (DTG – Tenofovir oder TAF - Emtricitabin)
- Stribild®/Genvoya®
- Truvada®/Descovy® + Isentress®
- Eviplera®/Odefsey®
- Truvada®/Descovy® + Prezista® + Norvir®

# Hintergrund IV

- 2018 Review: potentieller Anstieg von Neuralrohrdefekte unter DTG präkonzeptionell (4/426)
  - Empfehlung auf DTG bei Frauen die Schwangerschaft planen zu verzichten
- Juli 2018 Ausweitung der Surveillance Studie:
  - August 2014-Juni 2018 Erfassung Neuralrohrdefekte in 8 Zentren (45% der Geburten)
  - Juli 2018-März 2019 zusätzlich 10 Zentren (72% aller Geburten)

# Methode I

- Studienassistent in jedem Zentrum zur Datenerfassung (Alter, Geschlecht, ART...), schriftliche Einverständnis für Fotodokumentation
- Schulung staatlicher Hebammen : „standardize infant surface examination“
  - schriftliche Dokumentation, Info an Studienassistent, Fotodokumentation
- Major external structural malformation: wenn klinisch, chirurgisch oder kosmetisch relevant
- „Major abnormalities“ und unklare Befunde wurden von einem Genetiker (Lewis Holmes) vom MassGeneral Hospital for Children in Boston reevaluiert.
- Nicht erfasst: enoral, Herzauskultation, Inguinalhernie, Maldescensus testis, Hüftdysplasie.
  - Keine Bildgebung, Chromosomen-Testung, Autopsie. Trisomie wurde nicht eingeschlossen.
- Zusätzlich Erfassung anderer „Adverse birth outcomes“.
  - Frühgeburten, Totgeburten, niedriges Gewicht oder Größe

# Methode II

- HIV neg.: wenn letzter HIV Test in SS neg.
- ART:
  - Erfassung ART, Startdatum, ART-Wechsel, Stopp.
  - Bestätigung via Mutter bei Geburt und via Patientenakte bei allen mit Neuralrohrdefekten und bei allen ab Januar 2018.
- Einteilung in ART Start prä/postkonzeptionell.
  - ART Start präkonzeptionell = Start ART vor letzter berechneter Periode.
  - ART Start während SS = Start ART nach letzter berechneter Periode.
  - Wenn unklar → Ausschluss

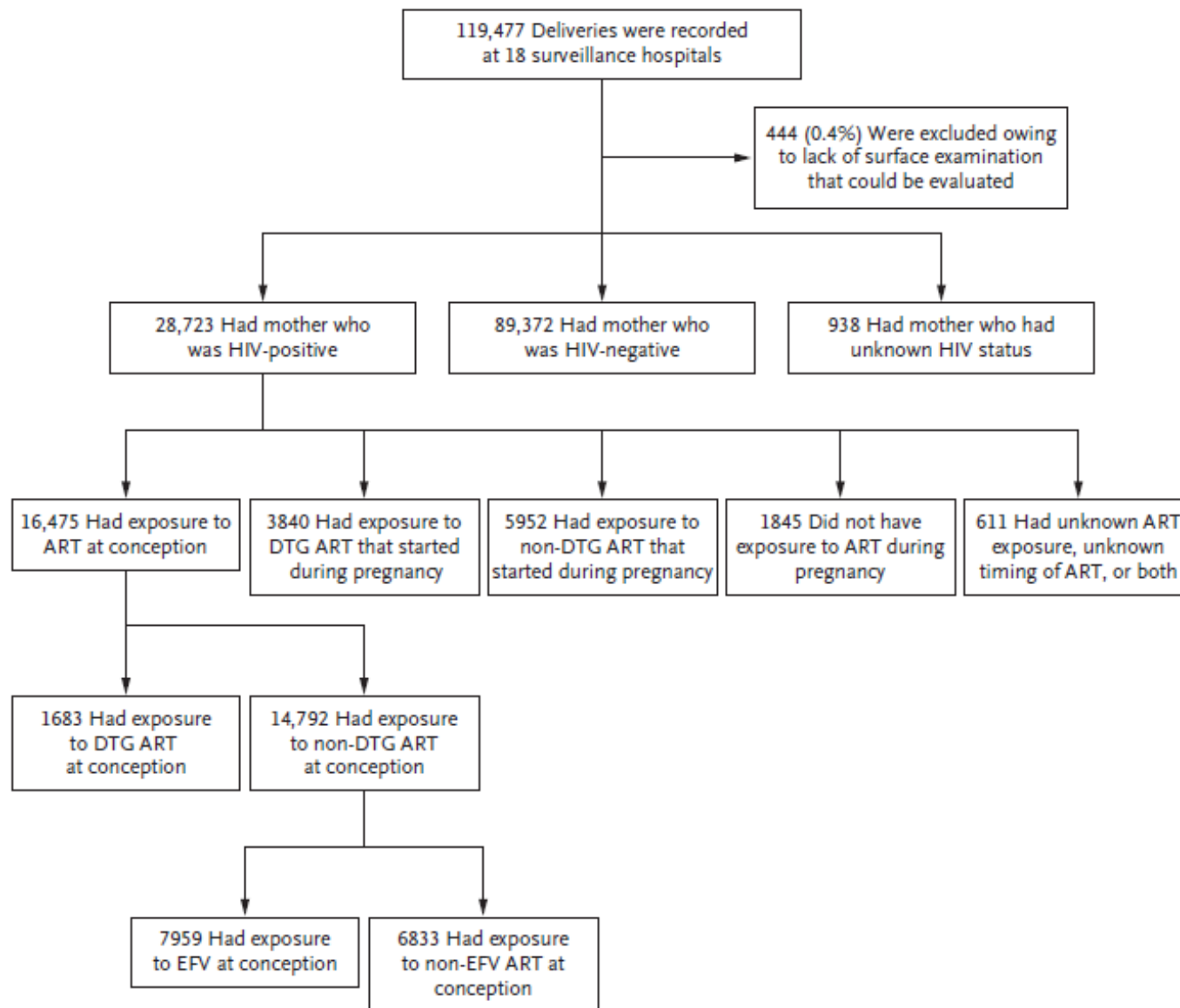
# Ziel

Erfassung der Prävalenz der Neuralrohrdefekte und der gesamten externen Malformationen unter DTG – Einnahme präkonzeptionell.



# Statistik

- Prävalenz: events/Gesamtzahl der Geburten (incl. Totgeburten)
- Prävalenz 95% KI mittels Wilson Methode
- Differenzen in den Gruppen: 95% KI mittels Newcombe Methode
  
- Festlegung der nächsten Analyse für 31.05.19
  - Grund: ab Juni 2018 Vermeidung von DTG bei SS-Wunsch



→ Unter 5 Dolutegravir

**Table 1. Characteristics of Women According to Maternal ART and HIV Infection Status, August 2014–March 2019.\***

Maternal Characteristic	DTG at Conception (N=1683)	Non-DTG ART at Conception (N=14,792)	EFV at Conception (N=7959)	DTG Started in Pregnancy (N=3840)	HIV-Negative (N=89,372)
<b>Demographic characteristics</b>					
Median age (IQR) — yr†	29 (25–34)	33 (29–37)	32 (27–36)	28 (23–33)	25 (21–30)
Education — no./total no. (%)					
None or primary school	165/1647 (10)	2,116/14,456 (15)	1048/7788 (13)	306/3795 (8)	5,176/87,465 (6)
Secondary or tertiary	1482/1647 (90)	12,340/14,456 (85)	6740/7788 (87)	3489/3795 (92)	82,289/87,465 (94)
<b>Medical and obstetrical history</b>					
Preconception diagnosis of epilepsy — no./total no. (%)	3/1610 (0.2)	35/14,348 (0.2)	19/7677 (0.2)	11/3773 (0.3)	193/86,760 (0.2)
Preconception diagnosis of diabetes — no./total no. (%)	6/1610 (0.4)	38/14,348 (0.3)	23/7677 (0.3)	13/3773 (0.3)	230/86,760 (0.3)
High body weight in pregnancy — no./total no. (%)‡	218/1555 (14.0)	1,717/14,043 (12)	904/7494 (12)	506/3691 (14)	11,669/84,924 (14)
Trimethoprim–sulfamethoxazole exposure at conception — no./total no. (%)	1/1625 (0.1)	0/14,370	0/7685	0/3795	0/86,897
Preconception diagnosis of diabetes — no./total no. (%)	6/1610 (0.4)	38/14,348 (0.3)	23/7677 (0.3)	13/3773 (0.3)	230/86,760 (0.3)
High body weight in pregnancy — no./total no. (%)‡	218/1555 (14.0)	1,717/14,043 (12)	904/7494 (12)	506/3691 (14)	11,669/84,924 (14)
<b>Folate prescribed before conception — no./total no. (%)</b>					
	1/1618 (0.1)	28/14,319 (0.2)	13/7651 (0.2)	4/3781 (0.1)	132/86,565 (0.2)
Folate prescribed before conception — no./total no. (%)	1/1618 (0.1)	28/14,319 (0.2)	13/7651 (0.2)	4/3781 (0.1)	132/86,565 (0.2)
Folate prescribed during pregnancy — no./total no. (%)§	1110/1618 (69)	7,416/14,319 (52)	4032/7651 (53)	2087/3781 (55)	42,637/86,565 (49)
Iron prescribed during pregnancy — no./total no. (%)¶	1526/1618 (94)	13,164/14,319 (92)	7125/7651 (93)	3554/3781 (94)	78,746/86,565 (91)
<b>Gravida — no./total no. (%)</b>					
No previous pregnancies	277/1678 (17)	1,106/14,768 (7)	598/7954 (8)	1041/3834 (27)	38,163/89,126 (43)
1–4 Previous pregnancies	1104/1678 (66)	9,401/14,768 (64)	5317/7954 (67)	2770/3834 (73)	44,539/89,126 (50)
≥5 Previous pregnancies	297/1678 (18)	4,171/14,768 (28)	2030/7954 (26)	415/3834 (11)	6,453/89,126 (7)
Median gestational age at presentation for ANC (IQR) — wk	16 (12–22)	17 (12–21)	17 (13–22)	17 (13–22)	17 (12–22)
No prenatal care received — no./total no. (%)	52/1675 (3)	357/14,697 (2)	257/7923 (3)	40/3827 (1)	2,073/88,780 (2)
Alcohol or smoking in pregnancy — no./total no. (%)	171/1508 (11)	1,042/13,543 (8)	586/7229 (8)	466/3549 (13)	7,987/82,492 (10)
Delivery at a tertiary hospital — no./total no. (%)	762/1683 (45)	6,454/14,792 (44)	3380/7959 (42)	1901/3840 (50)	39,944/89,371 (45)
Birth by cesarean section — no./total no. (%)	392/1680 (23)	3,450/14,779 (23)	1750/7953 (22)	942/3838 (25)	19,927/89,255 (22)

Mean: 22 Wochen, IQR 16-29

**Table 1. Characteristics of Women According to Maternal ART and HIV Infection Status, August 2014–March 2019.\***

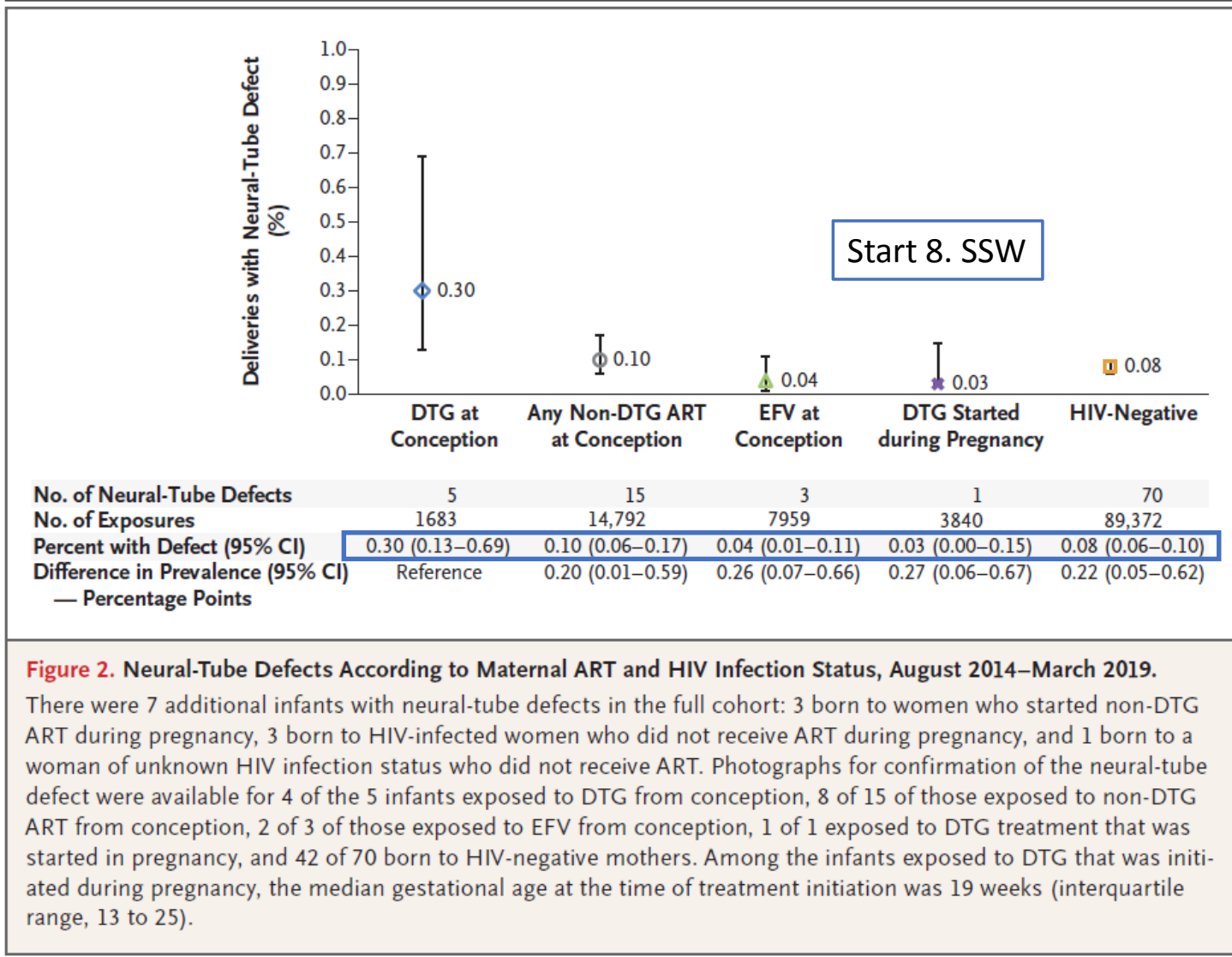
Maternal Characteristic	DTG at Conception (N = 1683)	Non-DTG ART at Conception (N = 14,792)	EPV at Conception (N = 7959)	DTG Started in Pregnancy (N = 3840)	HIV-Negative (N = 89,372)
<b>HIV infection history</b>					
Time from HIV diagnosis to conception					
Median (IQR) — wk	97 (47–317)	319 (180–494)	221 (130–367)	—	—
<2 yr — no./total no. (%)	850/1607 (53)	1,343/13,261 (10)	1212/7166 (17)	—	—
2–5 yr — no./total no. (%)	349/1607 (22)	5,131/13,261 (39)	3661/7166 (51)	—	—
>5 yr — no./total no. (%)	408/1607 (25)	6,787/13,261 (51)	2293/7166 (32)	—	—
Duration of ART before conception					
Median (IQR) — wk	45 (20–69)	240 (131–392)	156 (93–242)	—	—
<2 yr — no./total no. (%)	1477/1602 (92)	2,569/14,234 (18)	2256/7647 (30)	—	—
2–5 yr — no./total no. (%)	106/1602 (7)	6,478/14,234 (46)	4441/7647 (58)	—	—
>5 yr — no./total no. (%)	0/1602	5,187/14,234 (36)	950/7647 (12)	—	—
CD4 cell count in pregnancy					
Median (IQR) — cells/mm <sup>3</sup>	566 (410–713)	532 (408–686)	525 (399–679)	426 (291–588)	—
<200 cells/mm <sup>3</sup> — no./total no. (%)	18/472 (4)	91/3,134 (3)	60/1672 (4)	98/777 (13)	—
200–349 cells/mm <sup>3</sup> — no./total no. (%)	63/472 (13)	377/3,134 (12)	225/1672 (13)	192/777 (25)	—
350–499 cells/mm <sup>3</sup> — no./total no. (%)	96/472 (20)	873/3,134 (28)	456/1672 (27)	204/777 (26)	—
≥500 cells/mm <sup>3</sup> — no./total no. (%)	295/472 (62)	1,793/3,134 (57)	931/1672 (56)	283/777 (36)	—

**Table 2. Major External Structural Abnormalities According to ART Exposure and HIV Infection Status, August 2014– March 2019.\***

Structural Abnormality	Total Population (N= 119,033)	DTG at Conception (N= 1683)	Non-DTG ART at Conception (N= 14,792)	EPV at Conception (N= 7959)	DTG Started in Pregnancy (N= 3840)	HIV-Negative (N= 89,372)
	<i>number (percent)†</i>	<i>number‡</i>				
<b>Major external structural malformations‡</b>						
No. of defects	719	16	101	55	17	528
Percent (95% CI)	0.60 (0.56–0.65)	0.95 (0.59–1.54)	0.68 (0.56–0.83)	0.69 (0.53– 0.90)	0.44 (0.28–0.71)	0.59 (0.54–0.64)
<b>Neural-tube defects</b>						
Myelomeningocele or meningocele	49 (0.04)	2	8	2	1	34
Anencephaly	33 (0.03)	1	6	1	0	24
Encephalocele	15 (0.01)	1	1	0	0	12
Iniencephaly	1 (0.001)	1	0	0	0	0
<b>Other nervous system defects</b>						
Hydrocephalus, presumed‡	102 (0.09)	0	11	5	1	83
Holoprosencephaly, presumed	13 (0.01)	1	2	2	1	8
<b>Defects of face, eye, ear, and neck</b>						
Cleft lip	44 (0.04)	0	4	2	1	34
Anophthalmia or microphthalmia	5 (0.004)	1	1	0	0	2
Congenital cataract	3 (0.003)	0	1	0	0	2
Cystic hygroma	3 (0.003)	0	0	0	0	3
Microtia	5 (0.004)	0	0	0	0	2

14%

Differenz DTG vs. Non-DTG: 0.27%, 95% KI 0.13-0.87





Structural Abnormality	Total Population (N = 119,033) number (percent)†	DTG at Conception (N = 1683)	Non-DTG ART at Conception (N = 14,792)	EPV at Conception (N = 7959)	DTG Started in Pregnancy (N = 3840)	HIV- Negative (N = 89,372)
<b>Gastrointestinal defects</b>						
Omphalocele	19 (0.02)	2	1	2	0	14
Gastroschisis	19 (0.02)	2	0	0	0	15
Imperforate anus	10 (0.01)	0	2	0	0	7
<b>Genitourinary defects</b>						
Hypospadias, severe¶	12 (0.01)	0	2	1	0	8
Ambiguous genitalia	11 (0.009)	0	6	4	0	4
Posterior urethral valves, presumed	3 (0.003)	0	1	0	0	2
<b>Limb defects</b>						
Club-foot deformity	209 (0.18)	1	30	18	4	155
Amniotic band syndrome	18 (0.02)	0	1	1	1	10
Limb-body wall defect	3 (0.003)	0	0	0	0	3
Split-foot or split-hand deformity	13 (0.01)	0	2	1	0	9
<b>Polydactyly**</b>						
Postaxial, type A	21 (0.02)	0	4	3	1	16
Preaxial or bifid digit	26 (0.02)	0	3	2	1	20
Terminal transverse limb defect	3 (0.003)	0	0	0	0	3

**Table 2. (Continued.)**

Structural Abnormality	Total Population (N = 119,033)	DTG at Conception (N = 1683)	Non-DTG ART at Conception (N = 14,792)	EPV at Conception (N = 7959)	DTG Started in Pregnancy (N = 3840)	HIV-Negative (N = 89,372)
	number (percent)†			number‡		
Absent or hypoplastic radius	3 (0.003)	0	0	0	1	2
Syndactyly and polysyndactyly	23 (0.02)	1	4	3	2	15
Major limb defect not further classified††	27 (0.02)	2	4	1	2	18
<b>Other major defects</b>						
Skeletal dysplasia	27 (0.02)	1	5	3	0	20
Arthrogyposis, presumed	3 (0.003)	0	1	0	0	2
Skin pedicles, removed surgically	3 (0.003)	0	0	0	0	3
Multiple abnormalities not further classified††	31 (0.03)	0	6	3	1	24
Other abnormalities§§	35 (0.03)	0	6	3	1	25



Table S2: Neural Tube Defects by HIV and ART exposure limited to the period after Dolutegravir Rollout (deliveries after May 2016)

	DTG-conception	Non-DTG Conception	EFV Conception	DTG started in pregnancy	HIV-uninfected
Number of NTDs	5	7	2	1	35
Number of Exposures	1683	9054	5403	3840	54995
% with NTD (95% CI)	0.30% (0.13,0.69%)	0.08% (0.04%, 0.16%)	0.04% (0.01%, 0.13%)	0.03% (0.0%, 0.15%)	0.06% (0.04%, 0.09%)
Prevalence Difference (95% CI)	ref	0.22% (0.03%, 0.62%)	0.26% (0.06%, 0.66%)	0.27% (0.06%, 0.67%)	0.23% (0.06%, 0.63%)

Mai 2018-März 2019  
DTG: 1/1257 (0.08%)  
non-DTG: 1/3492 (0.03%)  
EFV: 0/2172  
late DTG: 1 /1028 (0.1%)  
HIV neg.: 9/23315 (0.04%)

**Table 3. Adverse Birth Outcomes in Deliveries among Women with Exposure to Dolutegravir or Efavirenz from Conception, October 2016–March 2019.\***

Adverse Birth Outcome	DTG from Conception (N = 1271)	EFV from Conception (N = 4430)	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
	<i>number/total number (percent)</i>		
Any adverse birth outcome	422/1271 (33.2)	1550/4430 (35.0)	0.94 (0.86–1.02)
Any severe birth outcome	151/1271 (11.9)	568/4430 (12.8)	0.89 (0.74–1.05)
Preterm birth‡	237/1254 (18.9)	841/4369 (19.2)	1.01 (0.89–1.15)
Very preterm birth§	58/1254 (4.6)	215/4369 (4.9)	0.91 (0.68–1.23)
Small for gestational age¶	211/1244 (17.0)	787/4328 (18.2)	0.87 (0.75–1.00)
Very small for gestational age	81/1244 (6.5)	315/4328 (7.3)	0.82 (0.64–1.04)
Stillbirth	33/1271 (2.6)	89/4429 (2.0)	1.36 (0.91–2.04)
Neonatal death in hospital	14/1232 (1.1)	71/4334 (1.6)	0.71 (0.39–1.28)

# Diskussion

- Geschätzte Prävalenz im Vergleich zu initialer Meldung 2018 auf 3/1000 Geburten gesunken (2018: 9,4/1000), aber weiterhin höher als mit non-DTG.
  - Seit Mai 2018 Rückgang der Neuralrohrdefekte
  - Europa (1991-2011): 9,1/10`000 Geburten
- Mögliche Ursachen: Folsäureantagonismus durch DTG?
  - Zebrafischmodel partieller Antagonismus in hohen Dosen gefunden.
  - Zellkulturmodel bei hohen Dosen ebenfalls gefunden - wurde als klinisch nicht relevant beurteilt
  - Effekt von Vitaminsubstitution?

# Limitationen

- Observationsstudie
- Sehr geringe Fallzahlen → Confounder nicht rauszurechnen (DM, Übergewicht, Antiepileptika, Bactrim)
- Jüngere Mütter in DTG Gruppe (andere Folsäurewerte? Genetische Prädisposition?)
- Korrekte Datenerhebung? (→ gut dokumentierte Fälle, schlüssig)
- Adherence? (→ Mutter-Kind Übertragung 0.4% in Botswana)
- Mehr Aborte nach DTG-Warnung? (Geburtszahlen weiter gestiegen)
- Keine Defekte erfasst die mehr technische Mittel benötigen (Herzfehler)
- Aborte vor der 24. SSW nicht erfasst
- Daten nur aus Botswana –Vergleichbarkeit mit Schweiz?
  - Genetische Prädisposition?
  - Fehlendes Folsäure-Programm präkonzeptionell

# Positiv

- Viele Patientinnen/Geburten erfasst
- Daten und klinische Kontrolle bei fast allen Geburten möglich
- Fotodokumentation und externe Reevaluation

# Fazit

- Potential Zusammenhang von DTG präkonzeptionell und Neuralrohrdefekte.
    - 3x höher als ohne DTG = 2/1000 zusätzlich
  - Potentiell Zusammenhang „ Major external structural malformations“ mit DTG präkonzeptionell
    - 9/1000 Geburten bei DTG während SS vs. 4/1000 Geburten
  - Kein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte mit Efavirenz (aber mehr Totgeburten)
- 
- DTG bei geplanter Schwangerschaft umstellen
  - Bei neuen Medikamenten Vorsicht geboten, auch wenn im Tierversuch keine Hinweise für Teratogenität vorliegen (andere ART?).
  - Folsäure Substitution präkonzeptionell gewährleisten
  - Weitere (lokale) Daten nötig!