

Aus dem Institut für Tropenmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prävention der HIV Mutter-Kind Übertragung mittels
Nevirapin und antiretrovirale Therapie in Subsahara-Afrika**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Ursula Kunz

aus Brackenheim

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Harms-Zwingenberger
2. Prof. Dr. med. K. Stark
3. Prof. Dr. med. O. Müller

Datum der Promotion: 01.06.2008

Erklärung

Dieser Promotion, die im Rahmen einer Publikationspromotion durchgeführt wurde, liegen 3 Veröffentlichungen zugrunde. Die Promovendin hatte daran folgenden Anteil:

- 1. Publikation:** Kunz A, Mugenyi K, Karcher H, Mayer A, Simo S, Ali M, Kurowski M, Harms G. Intrapartum transmission after mucosal exposure to HIV was not observed with single-dose nevirapine for mother and child. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:562-565.

Beitrag der Promovendin: Koordination der Studie mit Supervision der Datenerhebungen und Probenentnahmen der ugandischen Mutter-Kind-Kohorte, Probenmanagement, Dateneingabe, Datenauswertung inklusive statistischer Analysen und Erstellung von Tabellen und Grafiken, Erstellung des Manuskripts.

- 2. Publikation:** Karcher H, Kunz A, Poggensee G, Mbezi P, Mugenyi K, Harms G. Outcome of different nevirapine administration strategies in preventing mother-to-child transmission (PMTCT) programs in Tanzania and Uganda. *MedGenMed* 2006;8:12.

Beitrag der Promovendin: Mitarbeit bei der Entwicklung der für das Monitoring verwendeten Erhebungsbögen, Supervision der Datenerhebung, Dateneingabe, Mitarbeit bei der Datenauswertung inklusive statistischer Analysen, Mitarbeit bei der Manuskripterstellung.

- 3. Publikation:** Karcher H, Omondi A, Odera J, Kunz A, Harms G. Risk factors for treatment denial and loss to follow up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 2007;12:687-694.

Beitrag der Promovendin: Mitarbeit bei der Datenauswertung inklusive statistischer Analysen, Mitarbeit bei der Manuskripterstellung.

Zusammengefasst erfüllt die vorgelegte Arbeit alle Kriterien für eine Publikationspromotion. Alle Arbeiten erschienen in peer-reviewed Zeitschriften von internationaler Bedeutung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung

1. EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG	1
2. METHODIK	2
2.1. Einfluss der Nevirapin-Einmaleinnahme auf die intrapartale HIV-Infektion nach oraler Exposition der kindlichen Mukosa gegenüber HIV-1	3
2.2. Vergleich der Nevirapin-Abgabestrategien von Tansania und Uganda	4
2.3. Analyse von Risikofaktoren für die Nichtteilnahme an einem antiretroviralen Therapieprogramm und Abbruch einer begonnenen HIV-Therapie in Kenia	6
3. ERGEBNISSE	7
3.1. Einfluss der Nevirapin-Einmaleinnahme auf die intrapartale HIV-Infektion nach oraler Exposition der kindlichen Mukosa gegenüber HIV-1	7
3.2. Vergleich der Nevirapin-Abgabestrategien von Tansania und Uganda	8
3.3. Risikofaktoren für Nichtteilnahme an einem antiretroviralen Therapieprogramm und Abbruch einer begonnenen HIV-Therapie in Kenia	10
4. DISKUSSION	11
5. LITERATURVERZEICHNIS	15
6. EIGENE PUBLIKATIONEN	18
Danksagung	19
Erklärung an Eides Statt	19
Lebenslauf	20
Anhang: Publikationen für diese Publikationspromotion	

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Azidothymidin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CVS	Cervicovaginalsekret
GTZ	Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQR	Interquartile Range (Interquartilbereich)
NVP	Nevirapin
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor
OPS	Oropharyngealsekret
PMTCT	Prevention of mother-to-child transmission of HIV (Prävention der Mutter-Kind Übertragung von HIV)
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen zu HIV/AIDS)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Zusammenfassung

In Subsahara-Afrika lebten im Jahr 2006 etwa 25 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion. Dabei ist die vertikale Transmission als Ursache von 16% aller HIV-Neuinfektionen von großer epidemiologischer Bedeutung. Programme zur Prävention der Mutter-Kind Übertragung von HIV (Prevention of mother-to-child transmission of HIV; PMTCT) und Programme, die antiretrovirale Therapie (ART) für behandlungsbedürftige HIV-Patienten anbieten, dienen dazu, das Ausmaß der HIV/AIDS-Epidemie zu verringern. Das am weitesten verbreitete antiretrovirale Prophylaxeregime in Subsahara-Afrika ist aufgrund seiner Einfachheit und der niedrigen Kosten die Einmaleinnahme von Nevirapin (NVP) von Mutter und Neugeborenem zur Geburt. Der vorliegenden Arbeit liegen Daten zugrunde, die im Rahmen eines NVP-basierten PMTCT-Programms in Uganda und Tansania erhoben bzw. in einer eigens dafür in Uganda aufgebauten Mutter-Kind-Kohorte gemessen wurden. Zusätzlich wurden Daten eines speziellen ART-Programms für Teilnehmer des PMTCT-Programms und ihre Angehörigen in Kenia ausgewertet. In den vorliegenden Untersuchungen wurde erstmals analysiert, inwieweit im Kontext einer NVP-Einmaleinnahme überhaupt eine intrapartale Transmission nach oraler Exposition der kindlichen Mukosa mit HIV-1 stattfindet [Publikation 1]. Kein Kind mit HIV-1 positivem Oropharyngealsekret wurde intrapartal infiziert, so dass die Einmaleinnahme von NVP offenbar ausreicht, um eine intrapartale Infektion über das Verschlucken mütterlicher, HIV-haltiger Sekrete zu verhindern.

Da eine besondere Schwachstelle von PMTCT-Programmen in Entwicklungsländern die niedrige Zahl von Frauen ist, die letztendlich unter antiretroviraler Prophylaxe entbinden, wurde zur Optimierung der Programme die in Uganda und Tansania unterschiedliche Abgabestrategie von NVP an Schwangere miteinander verglichen [Publikation 2]. Es zeigte sich, dass die tansanische Strategie trotz der scheinbaren Hürde, in einer Gesundheitseinrichtung entbinden zu müssen, um Zugang zur antiretroviralen Prophylaxe mit NVP zu haben, insgesamt erfolgreicher war.

Die Auswertung des ART-Programms in Kenia ergab, dass 22% trotz Vorliegens einer behandlungsbedürftigen HIV-Infektion keine ART begannen [Publikation 3]. Dies betraf vor allem schwangere Frauen, die daher noch intensiver über die Vorteile einer ART für ihr ungeborenes Kind zu beraten sind. Auch ist die Vernetzung von PMTCT- und ART-Programmen zu optimieren. Da eine niedrige Medikamentencompliance zu Beginn einer ART mit einem letztendlichen Abbruch der ART und vorzeitigem Tod assoziiert war, ist besonders in der Anfangsphase der ART die Betreuung und Beratung der Patienten intensiv zu gestalten.

1 Einleitung und Zielstellung

Subsahara-Afrika ist die von der HIV/AIDS-Epidemie am stärksten betroffene Region, in der etwa 63% der weltweit 40 Millionen HIV-infizierten Menschen leben (UNAIDS/WHO, 2006a). Neben der heterosexuellen Transmission kommt dabei der vertikalen Mutter-Kind Transmission die größte Bedeutung zu. Ende 2006 lebten in Subsahara-Afrika 2,1 Millionen der weltweit 2,3 Millionen Kinder mit HIV/AIDS und etwa 460 000 Kinder infizierten sich im Jahr 2006 neu mit HIV (UNAIDS/WHO, 2006b). Das Risiko für Kinder von HIV-positiven Müttern, sich während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder in der Stillzeit mit HIV zu infizieren, liegt ohne Intervention bei etwa 20-45% (De Cock et al., 2000). In industrialisierten Ländern ist es durch den kombinierten Einsatz von mehrwöchiger antiretroviraler Medikamenteneinnahme der schwangeren Frau, elektiver Schnittentbindung und konsequentem Stillverzicht möglich, das Transmissionsrisiko auf unter 1-2% zu senken (Gardella et al., 2007). Diese Maßnahmen sind in den ländlichen, infrastrukturell schwachen Regionen Subsahara-Afrikas nur äußerst eingeschränkt möglich. Dort steht oftmals - wenn überhaupt - nur das Medikament Nevirapin (NVP) zur Verfügung, das einmalig von der Schwangeren bei Einsetzen der Wehen eingenommen und dem Neugeborenen einmalig kurz nach Geburt verabreicht wird. Dieses aus der HIVNET012-Studie hervorgegangene Medikamentenregime der NVP-Einmaleinnahme resultiert in einer Halbierung des Transmissionsrisikos (Guay et al., 1999; Stringer et al., 2003a). Durch die im Rahmen von Programmen zur Prävention der Mutter-Kind Übertragung von HIV (Prevention of mother-to-child transmission of HIV=PMTCT) stattfindende HIV-Beratung, HIV-Testung und Abgabe von antiretroviralen Medikamenten integriert in die normale Schwangerschaftsvorsorge und flankiert von generell stattfindenden Aufklärungsmaßnahmen der Bevölkerung wird in vielen Ländern Subsahara-Afrikas versucht, eine möglichst hohe Anzahl schwangerer Frauen zu erreichen. Die meisten Kinder werden unter der Geburt (intrapartal) mit HIV infiziert. Die intrapartale Transmission scheint vor allem oral über die Exposition der kindlichen Schleimhäute gegenüber HIV-haltigen Sekreten der Mutter zu erfolgen (Chuachoowong et al., 2000; Gaillard et al., 2000; John et al., 2001; Tuomala et al., 2003; Van de Perre, 1999). Ohne die Einnahme einer antiretroviralen Prophylaxe ist der Nachweis von HIV-1 im Oropharyngealsekret der Neugeborenen mit einer intrapartalen Transmission assoziiert (Gaillard et al., 2000). Die vorliegende Studie beschäftigt sich nun erstmalig mit der Frage, inwieweit im Kontext einer NVP-Einmaleinnahme eine intrapartale Transmission nach oraler Exposition der kindlichen Schleimhäute mit HIV-1 stattfindet [Publikation 1]. Eine generelle

Problematik vieler PMTCT-Programme in Subsahara-Afrika besteht darin, dass meist nur ein kleiner Teil aller HIV-positiven Schwangeren tatsächlich unter NVP entbindet. Die Strategien zur Abgabe von NVP an die Schwangeren unterschieden sich in Tansania und Uganda: Während in Uganda die mütterliche NVP-Dosis bereits während der Schwangerschaft den Schwangeren mitgegeben wurde, wurde in Tansania NVP den schwangeren Frauen ausschließlich zur Geburt in einer Gesundheitseinrichtung verabreicht. Die Abgabe der kindlichen Dosis erfolgte in beiden Ländern nur in einer Gesundheitseinrichtung. Für die Optimierung von PMTCT-Programmen ist es von Bedeutung, *die* Strategie zur Abgabe von NVP an die Schwangeren zu identifizieren, die die größtmögliche Anzahl an Schwangeren erreicht [Publikation 2]. Die Effektivität eines Programms, das antiretrovirale Therapie (ART) anbietet, hängt entscheidend davon ab, ob Patienten mit einer Therapieindikation tatsächlich eine ART beginnen und inwieweit Patienten eine einmal begonnene ART auch konsequent weiterführen. Bisherige Studiendaten entstammen größtenteils städtischen Zentren, aber der größte Teil der Bevölkerung Subsahara-Afrikas lebt in ländlich, abgelegenen Gebieten. Daher wurden in einem ART-Programm im ländlichen Kenia, das allen PMTCT-Teilnehmern und deren Familienangehörigen mit Therapieindikation eine ART anbot, Risikofaktoren für die Nichtteilnahme an diesem antiretroviralen Therapieprogramm und den Abbruch einer begonnenen HIV-Therapie identifiziert [Publikation 3].

Um das Ausmaß der HIV-Neuinfektionen durch vertikale Transmission zu verringern und behandlungsbedürftigen Menschen Zugang zu ART-Programmen zu verschaffen, ist es notwendig, die Effektivität antiretroviraler Prophylaxeregime genau zu analysieren und PMTCT- und ART- Programme zu optimieren. Dazu tragen die vorliegenden Untersuchungen bei.

2 Methodik

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden Daten analysiert, die im Rahmen eines von der Deutschen Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) unterstützten NVP-basierten PMTCT-Programms in ländlichen Regionen Ugandas und Tansanias bestimmt und in Untersuchungsmaterial einer in Uganda aufgebauten Mutter-Kind-Kohorte gemessen wurden. Zusätzlich wurden Daten eines ART-Programms in Kenia, das als Komponente des dortigen PMTCT-Programms den HIV-infizierten schwangeren Frauen und ihren Familienangehörigen kostenlos angeboten wurde, erhoben. Die Untersuchungen waren Teil der in die PMTCT-Programme integrierten Forschungskomponente, die von den nationalen Ethikbehörden Ugandas, Tansanias und Kenias genehmigt wurde. Die Genehmigung der Ethikkommission der

Charité liegt ebenso vor. Von allen Teilnehmern wurde nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme am Programm und zur Probenentnahme eingeholt.

2.1. Einfluss der Nevirapin-Einmaleinnahme auf die intrapartale HIV-Infektion nach oraler Exposition der kindlichen Mukosa gegenüber HIV-1

Studiendesign, Studienteilnehmer und Studienort: Alle HIV-positiven schwangeren Frauen, die am PMTCT-Programm teilnahmen und im Fort Portal-Distriktkrankenhaus (Kabarole Distrikt, West-Uganda) zwischen September 2003 und September 2004 unter NVP entbunden haben, waren grundsätzlich für die Studie geeignet. Allerdings durfte keine Therapieindikation entsprechend einer CD4-Zellzahl von <350 Zellen/ μ l vorliegen. Nach Aufklärung und schriftlich erklärtem Einverständnis wurden 100 Mutter-Kind Paare in die PMTCT-Kohorte eingeschlossen und über 18 Monate nachverfolgt. Sämtliche Untersuchungen wurden kostenfrei für die Teilnehmer durchgeführt. Zur Geburt erfolgte die Einnahme der Einmaldosis NVP durch Schwangere und ihre Kinder entsprechend den zur Studienzeit üblichen und auf der HIVNET012-Studie beruhenden Empfehlungen der WHO und der Länder: Die schwangere Frau nahm bei Einsetzen der Wehen einmalig 200 mg NVP als Tablette ein und dem Neugeborenen wurde innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt einmalig NVP-Sirup in der Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Der Zeitpunkt der NVP-Einnahme wurde dokumentiert.

Probenentnahme und Lagerung: Zur Geburt wurden von der Mutter Blut und Cervicovaginalsekret (CVS) sowie vom Kind Blut und Oropharyngealsekret (OPS) entnommen. Die Proben der Mutter wurden nach NVP-Einnahme abgenommen, die Proben des Kindes kurz nach der Geburt, aber vor der Einnahme der kindlichen NVP-Dosis. Zusätzlich wurden 1, 2 und 6 Wochen nach der Geburt Blutproben der Kinder abgenommen. Zur Gewinnung der CVS wurden Sno strips (Filterpapierstreifen, Chauvin Pharmaceuticals Ltd., Kingston, UK) verwendet (Sherlock et al., 2006). Zur Gewinnung der OPS kamen spezielle Schleimsauger für Kinder zum Einsatz (Medicoplast, Illingen, Deutschland). Das nach Zentrifugation entstandene Plasma, CVS und OPS wurden für die HIV-1 und NVP-Bestimmung aliquotiert und bei -80 °C tiefgefroren.

Viruslastmessung in Plasma, CVS und OPS: Die quantitative Messung von HIV-1 in Plasma, CVS und OPS erfolgte mittels Reverser Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) unter Verwendung des Amplicor HIV-1 Monitor Tests (Version 1.5; Roche Diagnostics; Mannheim, Deutschland) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Griffith et al., 1997).

NVP-Spiegelmessung in Plasma, CVS und OPS: NVP-Konzentrationen wurden mittels Flüssigkeitschromatographie-gekoppelter Tandem-Massenspektrometrie bestimmt (Stocker et al., 2004). Die untere Nachweisgrenze lag bei 15 ng/ml.

Bestimmung des HIV-Status der Kinder: Wenn die HIV-1 RNA-PCR des kindlichen Blutes zur Geburt positiv war, wurde von einer HIV-Infektion des Kindes bereits in utero ausgegangen. War die erste HIV-1 RNA-PCR des kindlichen Blutes negativ und erst eine oder zwei Wochen nach Geburt positiv, galt dies als eine HIV-Infektion unter der Geburt (intrapartal). War die HIV-1 RNA-PCR des kindlichen Blutes noch 2 Wochen nach Geburt negativ und erstmalig zu Woche 6 positiv, wurde eine HIV-Infektion durch Bruststillen angenommen (postnatal).

Statistische Analyse: Zur statistischen Analyse wurde das SPSS Programm (Version 12.0, SPSS Inc.; Chicago, Illinois) verwendet. HIV-1 und NVP-Konzentrationen wurden mit Medianen und Interquartilbereichen (IQR) angegeben. Zur Analyse möglicher Korrelationen zwischen quantitativen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. HIV-1 und NVP-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze wurden als 0 c/ml bzw. 0 ng/ml gewertet.

2.2. Vergleich der Nevirapin-Abgabestrategien von Tansania und Uganda

Studiendesign, Studienteilnehmer und Studienort: In einer Beobachtungsstudie wurde die NVP-Einnahme von Mutter und Kind zur Geburt bei den am PMTCT-Programm in Tansania und Uganda teilnehmenden Frauen gemessen. Die Standorte des PMTCT-Programms in Tansania befanden sich in der Mbeya-Region (Mbeya-Krankenhaus, Vwawa-Krankenhaus, Ruanda-Gesundheitszentrum, Igawilo-Gesundheitszentrum). Die Standorte des PMTCT-Programms in Uganda lagen im Kabarole-, Kyenjojo-, und Kamwenge Distrikt in Westuganda (Fort Portal-Distriktkrankenhaus, Rukunyu-Gesundheitszentrum, Kyenjojo-Gesundheitszentrum, Virika-Krankenhaus, Kibiito-Gesundheitszentrum). Die PMTCT-Programme beinhalteten verschiedene Komponenten wie HIV-Beratung und HIV-Testung von Frauen und ihren Partnern, Überprüfung auf Vorliegen einer Indikation zur antiretroviralen Langzeittherapie und gegebenenfalls ART, Abgabe von NVP an schwangere Frauen und Neugeborene, regelmäßige Beratung zu Themen wie Familienplanung, sexuell übertragbare Erkrankungen und Kleinkindernährung mit Unterstützung der von HIV-betroffenen Familien und Schwangerschaftsnachsorge inklusive Cotrimoxazol-Prophylaxe für die Kinder. Die strikte Integration der PMTCT-Programme in die bereits bestehenden Gesundheitssystemstrukturen wurde stets verfolgt. Das Gesundheitspersonal wurde intensiv ausgebildet, um die neuen Aufgaben wie HIV-Beratung, HIV-Testung oder HIV-Behandlung adäquat durchführen zu können. Falls nötig, wurden auch kleinere bauliche Veränderungen vorgenommen, um mehr und angemessenen Platz für die neuen Aktivitäten zu schaffen. Die örtliche Bevölkerung, deren Meinungsführer und die Gemeinden wurden kontinuierlich über die existierenden PMTCT-Maßnahmen durch Workshops, Seminare, Broschüren, Theateraufführungen und Radiospots in

den lokalen Sprachen informiert und aufgeklärt. Entsprechend dem HIVNET012-Protokoll und den nationalen PMTCT-Leitlinien war angestrebt, dass die Schwangere bei Einsetzen der Wehen eine Tablette NVP (200 mg) und das Neugeborene innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt NVP-Sirup (2 mg/kg) einnehmen.

NVP-Abgabestrategien: In Tansania erfolgte keine Abgabe von NVP während der Schwangerschaft. Die Entbindung in einer Gesundheitseinrichtung wurde daher stets empfohlen. Die Abgabe von NVP an Mutter und Kind erfolgte während der Geburt in einer der Interventionsstandorte unter Aufsicht des Gesundheitspersonals.

In Uganda wurde den schwangeren Frauen eine NVP-Tablette in der 28. Schwangerschaftswoche im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge mitgegeben. Die Entbindung in einer Gesundheitseinrichtung wurde stets empfohlen. Für den Fall, dass die Entbindung zu Hause erfolgte, wurden die Frauen angewiesen, die NVP-Tablette bei Einsetzen der Wehen einzunehmen und sich mit ihrem Kind innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt in der Gesundheitseinrichtung vorzustellen; dort wurde dem Neugeborenen vom Gesundheitspersonal der NVP-Sirup verabreicht.

Beobachtungszeitraum und Datenerhebung: Spezielle Programmindikatoren wurden an jedem Interventionsstandort zwischen März 2002 und Dezember 2004 erhoben und dokumentiert: Anzahl der Schwangeren zur Schwangerschaftsvorsorge, Anzahl der zu HIV bzw. PMTCT Beraternen, Anzahl der auf HIV Getesteten, Anzahl der HIV-Positiven, Anzahl derjenigen, die NVP erhalten hatten, Anzahl derjenigen, die NVP eingenommen hatten. Zusätzlich wurden zwischen Juli und Dezember 2003 mittels spezieller Dokumentationsbögen individuelle soziodemographische Daten wie Alter, Bildungsstand, Beruf oder Anzahl der Geburten erhoben.

Messung der NVP-Einnahme: Die NVP-Einnahme von Mutter und Kind wurde definiert als dokumentierte NVP-Einnahme unter Aufsicht des Personals. Da in Tansania die NVP-Einnahme von Mutter und Kind unter Aufsicht des Personals erfolgte, waren exakte Zahlen verfügbar.

Für Uganda lagen exakte Zahlen für die NVP-Einnahme des Kindes vor, da diese ebenfalls unter Aufsicht des Personals erfolgte. Für die NVP-Einnahme der Frauen in Uganda, die oftmals zu Hause erfolgte, standen solche exakten Zahlen nicht zur Verfügung. Daher wurde die minimale und die maximale Einnahme bestimmt: die minimale Einnahme umfasst alle Frauen, deren NVP-Einnahme vom Personal dokumentiert wurde; die maximale Einnahme umfasst alle Frauen, an die das NVP im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge abgegeben wurde, wobei nicht klar ist, ob alle diese Frauen NVP auch tatsächlich eingenommen haben.

Statistische Analyse: Zur statistischen Analyse kam das SPSS Programm (Version 11.5, SPSS Inc.; Chicago, Illinois) zum Einsatz. Die Signifikanzprüfung erfolgte bei kategorialen Variablen

mit dem χ^2 -Test. Um den Einfluss soziodemographischer Daten auf die NVP-Einnahme des Kindes zu untersuchen, wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt.

2.3. Analyse von Risikofaktoren für die Nichtteilnahme an einem antiretroviralen Therapieprogramm und Abbruch einer begonnenen HIV-Therapie in Kenia

Studiendesign, Studienteilnehmer und Studienort: Die Studie wurde am Migori Distrikt Krankenhaus, gelegen in der Nyanza Provinz im westlichen Kenia zwischen April 2004 und September 2005 durchgeführt. Das ART-Programm wurde im April 2004 als eine Komponente des dortigen, seit 2 Jahren bestehenden und in Kooperation zwischen GTZ und dem kenianischen Gesundheitsministerium durchgeführten PMTCT-Programms, eingeführt. Die ART wurde allen teilnehmenden Frauen des PMTCT Programms und ihren Angehörigen kostenlos angeboten und entspricht damit dem sogenannten PMTCT-Plus Ansatz (WHO, 2003). Im Rahmen des PMTCT-Programms wurden die schwangeren Frauen auf das Vorliegen einer ART-Indikation untersucht, um möglichst noch während der Schwangerschaft mit einer ART beginnen zu können, um so das vertikale Transmissionsrisiko zu minimieren. Die Indikationsstellung zur ART folgte nationalen und internationalen Leitlinien (Ministry of Health 2002; WHO 2005) und lag vor bei einem CDC (Centers for Disease Control and Prevention)-Stadium C oder CD4-Zellzahlen <350 Zellen/ μl . Bei Vorliegen einer Therapieindikation wurden die Patienten entsprechend beraten und in das ART-Programm aufgenommen. Wurde dennoch von Seiten des Patienten keine ART begonnen, wurde dies als Therapieverweigerung definiert. Als Standardregime wurde eine 3fach Kombination aus Stavudin, Lamivudin und Nevirapin (TriomuneTM, CIPLA, Indien) eingesetzt. Die Patienten wurden regelmäßig einbestellt (0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15 und 18 Monate nach Therapiebeginn), klinisch und laborchemisch untersucht und die Medikamentencompliance wurde bestimmt. Gründe für einen Therapieabbruch wurden kategorisiert in "Tod" und "andere Gründe".

Statistische Analyse: Die Compliance wurde in einer intention-to-treat Analyse als mittlere kumulative Compliance berechnet. Zusammenhänge verschiedener Parameter mit der Variable „Therapieverweigerung“ bzw. Therapieabbruch und Tod wurden in der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse untersucht. Wahrscheinlichkeiten für das Überleben und Therapieabbruch wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Dabei wurden Patienten, die die Therapie abgebrochen hatten, bei ihrer letzten dokumentierten Untersuchung bzw. ihrem Todestag zensiert.

3 Ergebnisse

3.1. Einfluss der Nevirapin-Einmaleinnahme auf die intrapartale HIV-Infektion nach oraler Exposition der kindlichen Mukosa gegenüber HIV-1

Die 80 Frauen waren durchschnittlich 26 Jahre alt und 60 kg schwer; die mittlere CD4-Zellzahl betrug 476 Zellen/ μ l. Der mittlere Zeitabstand zwischen der mütterlichen NVP-Einnahme von 200 mg NVP und der Geburt betrug 5.6 Stunden (IQR 3.02–9.75 h; Maximum 25 h). Bis auf eine Frau hatten alle Teilnehmerinnen das NVP mindestens 1 Stunde vor der Geburt eingenommen. Keine Frau erhielt weitere Medikamente. Alle Neugeborenen erhielten 2 mg/kg NVP als Sirup innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt (im Median 0.9 Stunden nach der Geburt, IQR 0.5–7.0 h). Die Kaiserschnitttrate betrug 11.7%, wobei es sich ausnahmslos um Notfallkaiserschnitte handelte. Die 80 Mütter gebaren insgesamt 82 Kinder. Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen betrug 3025 Gramm (IQR 2798–3500 g). Während der ersten 6 Wochen stillten 85.9% der Mütter ihr Kind ausschließlich mit Muttermilch und 14.1% benutzen Ersatznahrung.

Die NVP-Konzentrationen im OPS und der Zeitabstand zur mütterlichen NVP-Einnahme korrelierten miteinander ($r=0.35$; $p=0.003$). Bei 97% der Neugeborenen ließ sich zur Geburt NVP im OPS nachweisen (median 592 ng/mL; IQR: 197–1070 ng/mL). Insgesamt wiesen 86% der OPS NVP-Konzentrationen auf, die über dem 10fachen der IC50 für NVP lagen (100 ng/ml). Von den untersuchten 70 OPS waren 81% (57) HIV-1 negativ und 19% (13) HIV-1 positiv. Der mittlere HIV-Level in den 13 positiven OPS betrug 600 c/ml (IQR 259–1811 c/ml). Es bestand keine Korrelation zwischen HIV-1 Levels und NVP-Konzentrationen im OPS ($r=0.12$; $p=0.35$).

Die mittlere Viruslast im CVS betrug 18633 c/ml (IQR 5687–42705 c/ml; $n=60$). HIV-1 Levels in OPS und CVS der Mutter-Kind-Paare korrelierten miteinander ($r=0.33$; $p=0.027$; $n=44$). Bei allen Kinder von Müttern mit negativem CVS war das OPS ebenfalls negativ ($n=15$). Alle Mütter von Kindern mit HIV im OPS wiesen ein HIV-positives CVS ($n=7$) auf. Dabei betrug das Verhältnis der HIV-1 Levels im OPS zu denen im CVS 1:18. In der Hälfte aller Fälle ($n=22$) wies die Mutter ein HIV-positives CVS auf, wohingegen sich im OPS des Kindes kein HIV nachweisen ließ.

Die mittlere Viruslast im mütterlichen Plasma lag bei 4930 c/ml (IQR 2306–64826 c/ml). Der Zeitabstand zwischen mütterlicher NVP-Einnahme und Entnahme des mütterlichen Blutes betrug im Mittel 5.6 Stunden (IQR 3.3–10.5 h). HIV-1 Levels in OPS und mütterlichem Blut korrelierten nicht miteinander ($r=0.08$; $p=0.55$; $n=58$). Bei 2 Müttern, deren Kinder HIV-1 im OPS aufwiesen, ließ sich kein HIV-1 im Blut nachweisen.

Charakteristika der 13 Neugeborenen mit nachweisbarem HIV-1 im OPS zur Geburt sind in Tabelle 1 dargestellt. Von 12 Kindern waren Proben zu Woche 6 vorhanden, davon wiesen 92% (11/12) einen negativen HIV-Status auf. Ein Kind, das ausschließlich Muttermilch erhielt, wurde postnatal infiziert. Kein Kind wurde intrapartal infiziert.

Tabelle 1: Charakteristika der Neugeborenen, bei denen sich zur Geburt HIV-1 im Oropharyngealsekret nachweisen ließ.

Mutter-Kind-Paar	Art der Entbindung	Plasma Mutter: HIV-1 (c/ml)	CVS Mutter: HIV-1 (c/ml)	NVP Einnahme - OPS (h)	OPS Neugeborenes: NVP (ng/ml)	OPS Neugeborenes: HIV-1 (c/ml)	HIV-Infektion des Kindes zu Woche 6?
1	vaginal	3510	9036	19.1	322	113	nein
2	vaginal	275000	keine Probe	2.7	1050	128	nein
3	vaginal	417	4570	16.4	keine Probe	254	nein
4	vaginal	4930	516791	2.1	488	263	nein
5	vaginal	<NWG	keine Probe	3.1	592	300	nein
6	vaginal	2306	4461	10.4	1140	364	nein
7	Sectio	64826	25240	10.1	2050	600	nein
8	vaginal	<NWG	keine Probe	12.7	974	763	nein
9	vaginal	5102	12025	3.6	33	1301	nein
10	vaginal	17872	41056	8.1	1710	1561	nein
11	vaginal	198162	keine Probe	2.3	704	2062	ja (postnatal)
12	vaginal	4294	keine Probe	3.3	559	2336	keine Probe
13	vaginal	827	43254	5.3	453	5100	nein

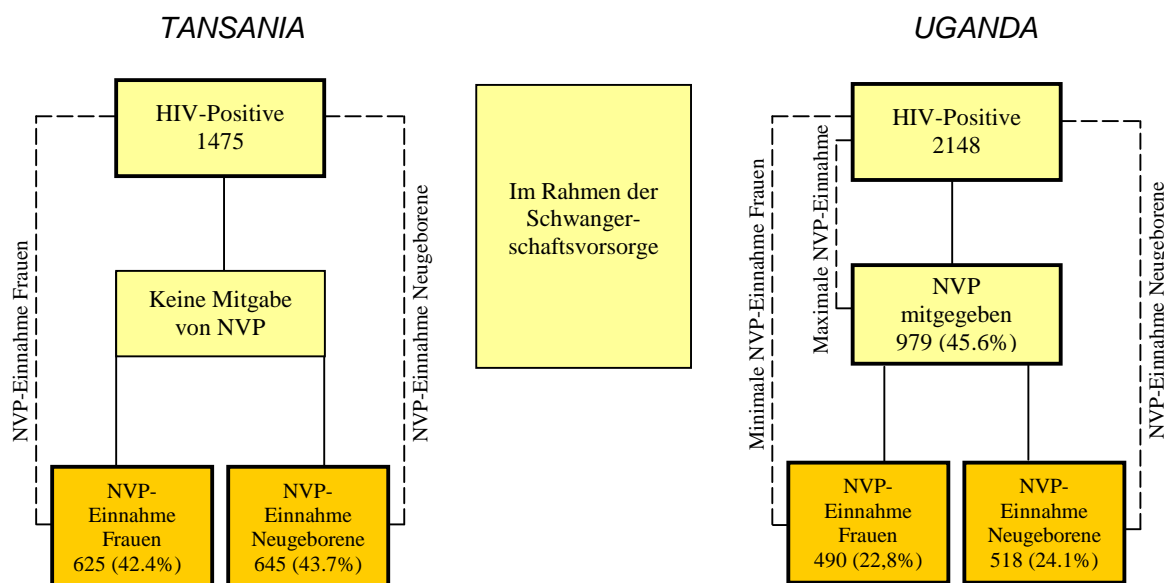
CVS=Cervicovaginalsekret; OPS=Oropharyngealsekret; NVP=Nevirapin; <NWG= unter der Nachweisgrenze
NVP-Einnahme - OPS (h)= Zeitabstand zwischen mütterlicher NVP-Einnahme und OPS-Abnahme.

Von 47 der 57 Kinder mit HIV-negativem OPS zur Geburt waren Blutproben zu Woche 6 vorhanden, wobei 87% (41/47) einen negativen HIV-Status aufwiesen. Von den 6 Kindern mit positivem HIV-Status zu Woche 6 sind 3 Kinder in utero infiziert worden, bei 2 Kindern war der Zeitpunkt der Transmission nicht bestimmbar, da keine Proben von der Geburt vorhanden waren und bei einem Kind ist von einer intrapartalen Transmission auszugehen.

Insgesamt waren 1/12 (8%) Kindern mit HIV-positivem OPS und 6/47 (13%) Kindern mit HIV-negativem OPS zu Woche 6 mit HIV-1 infiziert. Kein Kind mit HIV-positivem OPS wurde intrapartal infiziert.

3.2. Vergleich der Nevirapin-Abgabestrategien von Tansania und Uganda

In Tansania nahmen 625 Frauen (42,4%) und 645 Neugeborene (43,7%) von insgesamt 1475 HIV-positiven Frauen unter Aufsicht des Gesundheitspersonals NVP ein (Abbildung 1). In Uganda erhielten 979 von insgesamt 2148 HIV-positiven Frauen die mütterliche NVP-Dosis im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge in der 28. Schwangerschaftswoche zur Mitnahme nach Hause. Ginge man davon aus, dass alle Frauen die ihnen mitgegeben NVP-Dosis tatsächlich zur

Abbildung 1: Vergleich der NVP-Einnahme in Tansania und Uganda

Geburt eingenommen haben, entspräche dies einer maximalen NVP-Einnahme von 45.6%. Die minimale NVP-Einnahme beträgt 22.8%, da von 490 Frauen dokumentiert vorliegt, dass sie NVP eingenommen haben. Die tatsächliche NVP-Einnahme der schwangeren Frauen muss sich zwischen der minimalen und der maximalen NVP-Einnahme bewegen. 518 Neugeborene haben unter Aufsicht den NVP-Sirup erhalten, was einer NVP-Einnahmerate von 24.1% entspricht. Signifikant mehr Neugeborene in Tansania als in Uganda erhielten die kindliche NVP-Dosis (43.7% versus 24.1%; $p < 0.001$).

Detaillierte soziodemographische Daten standen von 337 HIV-positiven Schwangeren in Tansania und von 282 in Uganda zur Verfügung. In der univariaten Analyse für Tansania und Uganda zeigte sich, dass folgende Faktoren mit einer höheren NVP-Einnahme der Neugeborenen assoziiert waren: höheres Alter (>25 Jahre) der Mutter ($p = 0.02$ für Tansania bzw. $p = 0.04$ für Uganda) und HIV-Beratung, die in einem Krankenhaus statt in einem Gesundheitszentrum stattgefunden hatte ($p = 0.03$ für beide Länder). In der univariaten Analyse für Uganda war zusätzlich noch eine bessere Schulbildung ($p = 0.01$) mit der NVP-Einnahme assoziiert. In der multivariaten Analyse waren ein höheres Alter der Mutter ($p = 0.005$), eine bessere Schulbildung ($p = 0.02$), Zugehörigkeit zur katholischen Glaubensrichtung ($p = 0.03$) und HIV-Beratung in einem Krankenhaus (verglichen mit einer Beratung in einem Gesundheitszentrum; $p = 0.005$) mit einer höheren NVP-Einnahme der Neugeborenen assoziiert.

3.3. Risikofaktoren für Nichtteilnahme an einem antiretroviralen Therapieprogramm und Abbruch einer begonnenen HIV-Therapie in Kenia

Insgesamt entschieden sich 35 (22%) der 159 Patienten trotz Therapieindikation gegen eine ART, wobei es in der Gruppe der 53 schwangeren Frauen 20 (38%) waren (OR 4.76, 95%CI 1.8–12.5; $p=0.0001$). In der univariaten Analyse waren ein niedrigeres Alter (<30 Jahre; $p=0.005$), eine geringere Schulbildung ($p=0.007$), keine AIDS-Diagnose zu Therapiebeginn ($p=0.006$) und Schwangerschaft ($p=0.001$) mit einer Therapieverweigerung assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben eine geringere Schulbildung ($p=0.03$) und das Vorliegen einer Schwangerschaft ($p=0.035$) mit einer Therapieverweigerung assoziiert. Die kumulative mittlere Medikamentencompliance nach 2 Monaten betrug 85%. Während des Beobachtungszeitraums führten 34 (27%) Patienten die ART nicht weiter fort. Davon waren 15 (12%) verstorben (im Median 2 Monate nach ART-Beginn; vor allem an: Tuberkulose (4), Kryptokokkenmeningitis (2) und Pneumocystis jiroveci Pneumonie (2)). 19 (15%) Patienten brachen die Therapie ab. Die Gründe hierfür lagen vor allem in der Weigerung, die ART fortzuführen oder im Wegzug des Patienten. Die Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten ART noch am Leben zu sein betrug 85.4%. Risikofaktoren für Therapieabbruch und Tod unter ART sind in Tabelle 2 dargestellt. Ein vorzeitiger Therapieabbruch aus anderen Gründen als der Tod war in der multivariaten Analyse mit einer geringeren Compliance zu Monat 2 ($p<0.001$) assoziiert. Ein höheres Alter ($p=0.04$), AIDS zu ART-Beginn ($p=0.03$) und eine geringere Compliance zu Monat 2 ($p<0.001$) waren in der multivariaten Analyse mit Tod assoziiert.

Tabelle 2: Risikofaktoren für Therapieabbruch und Tod unter ART

Variablen	n	Therapieabbruch						Tod					
		Univariate Analyse			Multivariate Analyse			Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95% CI	p	AHR	95% CI	p	HR	95% CI	p	AHR	95% CI	p
Alter	119	0.88	0.80-0.96	0.002**				1.07	1.02-1.13	0.008**	1.06	1.01-1.12	0.04
Geschlecht	124												
Weiblich	88	3.77	0.87-16.3	0.08**				0.87	0.29-2.55	0.83			
Männlich	36	1.00						1.00					
Berufstätigkeit	122												
Nein	60	1.91	0.75-4.86	0.17				2.20	0.79-6.40	0.15			
Ja	62	1.00						1.00					
Schulbildung	121												
≤ 4 Jahre	57	2.34	0.90-6.20	0.08**				0.62	0.21-1.84	0.39			
> 4 Jahre	64	1.00						1.00					
Wohnentfernung	122												
≤ 30 km	77	2.46	0.82-7.40	0.11				2.59	0.73-9.20	0.14			
> 30 km	45	1.00						1.00					
CD4 Zellzahl	123	1.03	0.99-1.01	0.17				0.99	0.98-0.99	0.009**			
Compliance 2M*	122	1.06	1.04-1.09	<0.001 **	1.06	1.04-1.09	<0.001	1.04	1.03-1.06	<0.001 **	1.05	1.03-1.07	<0.001
HIV Stadium	124												
Kein AIDS	67	2.37	0.85-6.58	0.09**				1.00			1.00		
AIDS	57	1.00						7.50	1.70-33.1	0.008**	5.83	1.15-29.5	0.03
Schwangerschaft	88												
Ja	30	2.03	0.78-5.26	0.15									
Nein	58	1.00											

*Mittlere kumulative Compliance nach 2 Monaten ART; **Variablen für multivariate Analyse; HR=Hazard Ratio; CI=Konfidenzintervall; AHR=Adjustierte Hazard Ratio.

4 Diskussion

Die NVP-Einmaldosis für Mutter und Kind zur Geburt stellt das einfachste und kostengünstigste antiretrovirale Prophylaxeregime dar. Auch wenn laut neuester WHO-Empfehlung die NVP-Einmaldosis durch komplexere antiretrovirale Prophylaxeregime mit noch stärkerer Absenkung des Transmissionsrisikos und geringerer Resistenzbildung ersetzt werden sollte (WHO, 2006), gibt es in vielen infrastrukturell schwachen Regionen Subsahara-Afrikas mit fehlenden Ressourcen auf absehbare Zeit keine praxistaugliche Alternative zur NVP-Einmaleinnahme.

Es war bekannt, dass die intrapartale Transmission mit dem Nachweis von HIV-1 im OPS des Kindes assoziiert ist, wenn keine antiretrovirale Prophylaxe zur Geburt eingenommen wurde (Gaillard et al., 2000). Zwei Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen der intrapartalen Transmission und dem Nachweis von HIV im OPS des Kindes nach mehrmonatiger Azidothymidin (AZT)-Prophylaxe (Ait-Khaled et al., 1998; Mandelbrot et al., 1999). In der hier vorliegenden Untersuchung konnte nun erstmals gezeigt werden, dass nach der Einmaleinnahme von NVP zur Geburt der Nachweis von HIV im OPS des Kindes *nicht* mit der intrapartalen Transmission von HIV assoziiert war, da kein Kind mit HIV-positivem OPS intrapartal infiziert wurde. Das HIV im OPS der Kinder scheint dabei vor allem aus dem CVS der Mutter zu stammen, da der Nachweis von HIV im OPS immer mit dem gleichzeitigen Nachweis von HIV im CVS einherging und sich umgekehrt bei keinem Kind von Müttern mit HIV-negativem CVS ein HIV-positives OPS fand. Darüber hinaus korrelierten die HIV-1 Levels in OPS und CVS miteinander. Auch andere Studien sprechen für das Verschlucken HIV-haltiger mütterlicher Sekrete als Ursache für die intrapartale Übertragung von HIV (Chuachoowong et al., 2000; Gaillard et al., 2000; John et al., 2001; Tuomala et al., 2003; Van de Perre, 1999). Die in unserer Untersuchung gemessenen hohen NVP-Konzentrationen in den kindlichen OPS nach NVP-Einmaleinnahme, die innerhalb kürzester Zeit meist um ein Vielfaches über der 10fachen IC50 von NVP (100 ng/ml) lagen, sind daher von besonderer Bedeutung. Die genaue Wirkungsweise von NVP bei der Verhinderung der intrapartalen Transmission von HIV ist bisher unklar. Neben einer rein quantitativen Verringerung der Viruslast könnte möglicherweise eine qualitative Beeinträchtigung von HIV eine Rolle spielen. NVP als Nicht-Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) braucht im Gegensatz zu Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) wie AZT keine intrazelluläre Phosphorylierung, um wirksam zu sein, sondern bindet direkt an das aktive Zentrum der Reversen Transkriptase und hemmt diese (Spence et al., 1995). NVP bindet bereits an die Reverse Transkriptase in freien Virionen, was zu

einer raschen und ausgeprägten Verringerung der Infektiosität von HIV führt (Zhang et al., 1996a). Gerade HIV-1 Virionen in Genitalsekreten weisen eine hohe Konzentration von Reverse Transkripten in voller Länge auf, die mit einer besonders starken Infektiosität einhergehen (Zhang et al., 1996b). NVP könnte somit durch direkte Bindung an die Reverse Transkriptase in freien Virionen in kindlichen und mütterlichen Sekreten die Infektiosität dieser Sekrete selbst bei quantitativ unveränderter Viruslast herabsetzen.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einmaleinnahme von NVP ausreicht, um eine intrapartale Transmission über den Mechanismus des Verschluckens mütterlicher, HIV-haltiger Sekrete zu verhindern. Diese Schutzwirkung wird wahrscheinlich dadurch begünstigt, dass die in den OPS enthaltenen Viruslasten regelhaft sehr niedrig sind. In der vorliegenden Studie wurde auch 1 Kind intrapartal infiziert, ohne dass sich HIV in seinem OPS nachweisen ließ. Dies spricht dafür, dass hier ein anderer Transmissionsweg eingetreten ist. So scheint eine intrapartale Transmission auch über den Mechanismus einer materno-fetalen Mikrotransfusion möglich zu sein (Kwiek et al., 2006).

PMTCT-Programme in Subsahara-Afrika weisen spezifische Schwachstellen auf. Eine davon ist die niedrige Zahl von Frauen, die letztendlich unter antiretroviraler Prophylaxe entbinden. Die in unserer Untersuchung erreichten NVP-Einnahmeraten entsprechen den Ergebnissen anderer afrikanischer Studien, in denen 15-57 % der Frauen und Kinder eine antiretrovirale Prophylaxe eingenommen hatten (Malonza et al., 2003; Perez et al., 2004; Stringer et al., 2003b; Temmerman et al., 2003). Auf dem kaskadenartigen Weg, den die schwangeren Frauen im Rahmen eines PMTCT-Programms zu durchlaufen haben, gehen mit jedem Schritt Frauen „verloren“: Teilnahme an der Schwangerschaftsvorsorge – Beratung zu HIV – Testung auf das Vorliegen einer HIV-Infektion – Abholung des Testergebnisses mit entsprechender Beratung – grundsätzliche Bereitschaft zur Einnahme der antiretroviralen Prophylaxe – Aushändigung der antiretroviralen Prophylaxe – Einnahme der antiretroviralen Prophylaxe durch die Schwangere – Aufsuchen einer stationären Einrichtung mit Einnahme der antiretroviralen Prophylaxe durch das Neugeborene. Es ist daher dringend nötig, dieses Ablaufschema bestmöglichst zu optimieren, um die Ausfall- und Abbruchrate so gering wie möglich zu halten. Die Aushändigung der antiretroviralen Prophylaxe an Schwangere erfolgte in Uganda und Tansania unterschiedlich, so dass von Interesse war, welche dieser Abgabestrategien erfolgreicher war. Die Frauen in Uganda bekamen die mütterliche NVP-Dosis im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ausgehändigt, die Frauen in Tansania nicht. Die Frauen in Tansania mussten eine stationäre Einrichtung zur Entbindung aufsuchen, um dort vom Gesundheitspersonal das NVP verabreicht zu bekommen.

Dies stellte eine zusätzliche Hürde für tansanische Frauen dar und die Vermutung lag nah, dass die Entbindung unter NVP in Uganda häufiger erfolgt. Dies war aber nicht der Fall. Der Anteil der HIV-positiven Frauen, die in Uganda NVP im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge *ausgehändigt* bekamen, war nicht höher als der Anteil der HIV-positiven Frauen in Tansania, die NVP *eingegenommen* hatten. Es ist zusätzlich zu vermuten, dass nicht alle Frauen in Uganda, die NVP ausgehändigt bekommen haben, es auch tatsächlich eingenommen haben, wobei sich der genaue Anteil nicht quantifizieren läßt. Da sowohl in Uganda als auch in Tansania die NVP-Dosis des Kindes nur in einer Gesundheitseinrichtung abgegeben wurde, liegen für die NVP-Einnahme des Kindes direkt vergleichbare Zahlen vor: nur 24% der Kinder in Uganda, aber 44% der Kinder in Tansania haben NVP zur Geburt eingenommen ($p < 0.001$). Und dies, obwohl die tansanischen Frauen häufiger als die ugandischen Frauen Risikofaktoren aufwiesen, die mit einer geringeren NVP-Einnahme des Kindes assoziiert waren wie geringeres Alter oder HIV-Beratung in einem Gesundheitszentrum statt in einem Krankenhaus. Damit scheint die tansanische Abgabestrategie insgesamt erfolgversprechender zu sein. Möglicherweise führt die Kenntnis darüber, dass NVP nur in einer Gesundheitseinrichtung zur Geburt abgegeben wird, dazu, dass sich viele tansanische Frauen im Vorfeld zu einer stationären Entbindung entschließen und dann auch praktizieren. Sie wissen, dass sie nur so eine Möglichkeit haben, ihr Kind vor einer HIV-Infektion zu schützen. Die alleinige Medikamentenabgabe in der Gesundheitseinrichtung verleiht ihr eine Bedeutung und Schwere, zu der man als werdende Mutter bewusst und verantwortungsvoll Stellung beziehen muss. Die Mitgabe der mütterlichen NVP-Dosis in Uganda bereits in der Schwangerschaft könnte dazu verleiten, zu Hause zu entbinden. Wenn dabei die ausgehändigte NVP-Dosis durch die Mutter eingenommen wird, besteht zunächst ein Gefühl des Schutzes. Die im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge gegebene Instruktion, sich nach einer häuslichen Entbindung innerhalb von 72 Stunden in einer Gesundheitseinrichtung vorzustellen, um dem Neugeborenen dort das NVP verabreichen zu lassen, erfordert bestimmte persönliche, gesundheitliche und ökonomische Voraussetzungen, die sicherlich nicht immer gegeben sind. Hinzu kommt, dass Hausgeburten meist durch traditionelle Geburtshelferinnen durchgeführt werden, die oftmals eigene Vorstellen zu HIV und HIV-Prävention haben, und die die Frauen nicht immer darin unterstützen werden, eine stationäre Gesundheitseinrichtung aufzusuchen. Daher muss im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge stets auch eine intensive und aktive Beratung zu den Vorteilen einer Entbindung im Krankenhaus stattfinden.

Zur Optimierung der ART in infrastrukturell einfachen Regionen Subsahara-Afrikas analysierten wir in einem ART-Programm im Westen Kenias, welche Faktoren Einfluss darauf hatten, dass

obwohl eine Therapieindikation vorlag, keine ART begonnen bzw. eine einmal angefangene ART abgebrochen wurde. 22% begannen trotz bestehender Therapieindikation keine ART. Es handelte sich dabei überproportional häufig um schwangere Frauen und Menschen mit geringer Schulbildung. Es ist daher sicherzustellen, dass gerade schwangere Frauen extensiv darüber aufgeklärt werden, dass eine ART das Transmissionsrisiko für ihr ungeborenes Kind weitaus stärker absenkt als eine antiretrovirale Prophylaxe mit Nevirapin. Die Fülle und Komplexität an Informationen, die zu Beginn einer ART dem Patienten mitgeteilt werden, könnte besonders Menschen mit niedriger Schulbildung überfordern. Alle Informationen müssen daher so einfach und klar aufbereitet und präsentiert werden, dass auch Menschen ohne Schulbildung die Wertigkeit einer ART für sich erkennen können. Von besonderer prädiktiver Bedeutung für einen späteren Therapieabbruch war eine mangelnde Medikamentencompliance in der frühen Phase der ART. Besonders die ersten Monate der Therapie sind aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen, der Umstellung der gesamten Lebensumstände mit Fokussierung auf die Therapie, die oftmals noch verborgen vor den nächsten Angehörigen stattfinden muss, sehr belastend. Die notwendige, insbesondere psychosoziale Unterstützung des Patienten ist im Spannungsfeld von zeitaufwändiger, vertrauensvoller Betreuung und mangelnden personellen Ressourcen in Subsahara-Afrika allzu oft nicht machbar. Ohne verstärkte Investitionen gerade auch der internationalen Gebergemeinschaften im Bereich der Aus- und Weiterbildung von medizinischem Personal und die Delegation von Aufgaben auch an nichtärztliches Personal wird dieses Problem kaum zu lösen sein. Obwohl das hier untersuchte ART-Programm als Komponente des PMTCT-Programms eingeführt wurde und schwangere Frauen eine primäre Zielgruppe darstellten, hat ein größerer Teil der Schwangeren trotz Vorliegens einer Therapieindikation keine ART begonnen. Dies ist unbefriedigend und unterstreicht die Notwendigkeit einer verbesserten Integration von PMTCT- und ART-Angeboten. Da die allermeisten HIV-infizierten schwangeren Frauen außerhalb eines speziellen PMTCT-Programms betreut werden, ist umso mehr darauf zu achten, dass ART-Programme stets auch die besonderen Bedürfnisse von schwangeren Frauen berücksichtigen.

Der zukünftige Verlauf der HIV/AIDS-Epidemie, dessen größte Last Subsahara-Afrika trägt, wird ganz wesentlich davon gekennzeichnet sein, inwieweit es gelingen wird, HIV-Neuinfektionen zu verhindern und Menschen mit einer behandlungsbedürftigen HIV-Infektion einer adäquaten ART zuzuführen. Es ist daher dringend geboten, die Effektivität und Einflussfaktoren von PMTCT- und ART-Maßnahmen genau zu analysieren, um PMTCT- und ART-Programme auszuweiten und zu optimieren. Dazu sollen die vorliegenden Studien dienen.

5 Literaturverzeichnis

Ait-Khaled M, Lyall EG, Stainsby C, et al. Intrapartum mucosal exposure to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) of infants born to HIV-infected mothers correlates with maternal plasma virus burden. *J Infect Dis* 1998;177:1097-1100.

Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. *J Infect Dis* 2000;181:99-106.

Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:283-288.

De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000;283:1175-1182.

Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F, et al. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000;14:2341-2348.

Gardella B, Preti E, Zanchi S, Roccio M, Spinillo A. Perinatal transmission of HIV. *Minerva Ginecol* 2007;59:139-149.

Griffith BP, Rigsby MO, Garner RB, Gordon MM, Chacko TM. Comparison of the Amplicor HIV-1 monitor test and the nucleic acid sequence-based amplification assay for quantitation of human immunodeficiency virus RNA in plasma, serum, and plasma subjected to freeze-thaw cycles. *J Clin Microbiol* 1997;35:3288-3291.

Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.

John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001;183:206-212.

Kwiek JJ, Mwapasa V, Milner DA, et al. Maternal-fetal microtransfusions and HIV-1 mother-to-child transmission in Malawi. *PLoS Med* 2006;3:e10.

Malonza IM, Richardson BA, Kreiss JK, Bwayo JJ, Stewart GC. The effect of rapid HIV-1 testing on uptake of perinatal HIV-1 interventions: a randomized clinical trial. *AIDS* 2003;17:113-118.

Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP, et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999;13:2143-2149.

Ministry of Health, Kenya (2002). National AIDS and STD Control Programme. Guidelines to antiretroviral drug therapy in Kenya. Ministry of Health, Kenya.

Musoke P, Guay LA, Bagenda D, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999;13:479-486.

Perez F, Mukotekwa T, Miller A, et al. Implementing a rural programme of prevention of mother-to-child transmission of HIV in Zimbabwe: first 18 months of experience. *Trop Med Int Health* 2004;9:774-783.

Sherlock CH, Lott PM, Money DM, et al. Use of Sno Strip filter-paper wicks for collection of genital-tract samples allows reproducible determination of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA viral load with a commercial HIV-1 viral load assay. *J Clin Microbiol* 2006;44:1115-1119.

Spence RA, Kati WM, Anderson KS, Johnson KA. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science* 1995;267:988-993.

Stocker H, Kruse G, Kreckel P, et al. Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4148-4153.

Stringer JS, Sinkala M, Chapman V, et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single-dose nevirapine. *AIDS* 2003a; 17:1659-1665.

Stringer EM, Sinkala M, Stringer JS, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Africa: successes and challenges in scaling-up a nevirapine-based program in Lusaka, Zambia. *AIDS* 2003b;17:1377-1382.

Temmerman M, Quaghebeur A, Mwanyumba F, Mandaliya K. Mother-to-child HIV transmission in resource poor settings: how to improve coverage? *AIDS* 2003;17:1239-1242.

Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003;187:375-384.

UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update. Geneva: UNAIDS, December 2006a.

UNAIDS/WHO. Core slides: Global summary of the HIV and AIDS epidemic, 2006b. (Accessed Sept 16, 2007, at http://www.unaids.org/en/HIV_data/Epidemiology/epi_slides.asp).

Van de Perre P. Mother-to-child transmission of HIV-1: the ,all mucosal, hypothesis as a predominant mechanism of transmission. *AIDS* 1999; 13:1133-1138.

WHO. Saving mothers, saving families: the MTCT-PLUS initiative. Geneva: WHO, 2003.

WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings. Geneva: WHO, 2006.

WHO. Antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings. Recommendations for a public health approach (2005-2006 revision), 2005. (Accessed Sept 16, 2007, at <http://www.who.int/3by5/mediacentre/news51/en/>).

Zhang H, Dornadula G, Wu Y, Havlir D, Richman DD, Pomerantz RJ. Kinetic analysis of intravirion reverse transcription in the blood plasma of human immunodeficiency virus type-1 infected individuals: direct assessment of resistance to reverse transcriptase inhibitors in vivo. *J Virol* 1996a;70:628-634.

Zhang H, Dornadula G, Pomerantz R. Endogenous reverse transcription of human immunodeficiency virus type 1 in physiological microenvironments: an important stage for viral infection of non-dividing cells. *J Virol* 1996b;70:2809-2824.

6 Eigene Publikationen

6.1. Publikationen, die dieser Promotion zugrunde liegen:

[1] **Kunz A**, Mugenyi K, Karcher H, Mayer A, Simo S, Ali M, Kurowski M, Harms G. Intrapartum transmission after mucosal exposure to HIV was not observed with single-dose nevirapine for mother and child. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:562-565.

[2] Karcher H, **Kunz A**, Poggensee G, Mbezi P, Mugenyi K, Harms G. Outcome of different nevirapine administration strategies in preventing mother-to-child transmission (PMTCT) programs in Tanzania and Uganda. *MedGenMed* 2006;8:12.

[3] Karcher H, Omondi A, Odera J, **Kunz A**, Harms G. Risk factors for treatment denial and loss to follow up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 2007;12:687-694.

6.2. Weitere Publikationen

[4] **Kunz A**, Meisel A, Mackeldanz P, Reuter M, Kruger DH. An experimental selection system to identify bacterial cells exhibiting a new DNA host specificity. *Biol Chem* 1998;379:563-566.

[5] **Kunz A**, Mackeldanz P, Mucke M, Meisel A, Reuter M, Schroeder C, Kruger DH. Mutual activation of two restriction endonucleases: interaction of EcoP1 and EcoP15. *Biol Chem* 1998;379:617-620.

[6] **Kunz A**. Leitlinien in der Medizin: Anwendung, Einstellungen und Barrieren - eine Befragung Berliner Hausärzte. Berlin: ÄZQ; 2007, ISBN 978-3940218-025.

[7] Harms G, **Kunz A**, Karcher H, Mugenyi K, Kurowski M. Nevirapine concentration in cervicovaginal and oropharyngeal secretions after single dose administration to the mother. *Antivir Ther* 2005;10:777.

Danksagung

Für meine Großmütter und meine Familie in Liebe.

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Tropenmedizin, Charité–Universitätsmedizin Berlin. Mein herzlicher und besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Gundel Harms-Zwingenberger für ihr Vertrauen, ihre fortwährende Unterstützung und die Möglichkeit, an ihrem umfangreichen Kenntnis- und Erfahrungsschatz partizipieren zu können. Herrn Dr. Heiko Karcher bin ich für die kollegiale und fachliche Zusammenarbeit zu großem Dank verbunden.

Erklärung an Eides statt

„Ich, Andrea Ursula Kunz, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *„Prävention der HIV Mutter-Kind Übertragung mittels Nevirapin und antiretrovirale Therapie in Subsahara-Afrika“* 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.“

Berlin, den 23.10.2007

Andrea Ursula Kunz

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

1. Publikation:

Kunz A, Mugenyi K, Karcher H, Mayer A, Simo S, Ali M, Kurowski M, Harms G. Intrapartum transmission after mucosal exposure to HIV was not observed with single-dose nevirapine for mother and child. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:562-565.

2. Publikation:

Karcher H, **Kunz A**, Poggensee G, Mbezi P, Mugenyi K, Harms G. Outcome of different nevirapine administration strategies in preventing mother-to-child transmission (PMTCT) programs in Tanzania and Uganda. *MedGenMed* 2006;8:12.

3. Publikation:

Karcher H, Omondi A, Odera J, **Kunz A**, Harms G. Risk factors for treatment denial and loss to follow up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 2007;12:687-694.