

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

DISSERTATION

**Prävention der vertikalen Übertragung von HIV: Ergebnisse
der Anwendung von „Option B+“ mit Fokus auf der
Therapieadhärenz während der Stillzeit**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Ariane Esther Decker
aus Tuttlingen

Datum der Promotion: 07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Abstract (deutsch).....	4
Abstract (englisch)	6
1 Einleitung	7
2 Methoden.....	9
2.1 Studiendesign, -ort, und -teilnehmerinnen	9
2.2 Datenerhebung.....	9
2.3 Statistische Auswertung (Publikationen 1 und 2).....	10
2.4 Genotypische Resistenzbestimmung (Publikation 3).....	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Prävention der vertikalen Übertragung von HIV in der Schwangerschaft (Publikation 1).....	12
3.2 Prävention der vertikalen Übertragung von HIV während der Stillzeit (Publikation 2).....	12
3.3 Untersuchung Resistenz-assoziiierter Mutationen (Publikation 3).....	14
4 Diskussion.....	16
5 Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung.....	24
Anteilerklärung	25
Druckexemplar der Publikation 1.....	27
Druckexemplar der Publikation 2.....	37
Druckexemplar der Publikation 3.....	51
Lebenslauf.....	66
Komplette Publikationsliste	67
Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

ANC	antenatal care (Schwangerenvorsorge)
ART	antiretroviral therapy (antiretrovirale Therapie)
HIV	human immunodeficiency virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
LTFU	lost to follow-up (der Nachbeobachtung Verlorengene)
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverser-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PCA	pill count adherence (Adhärenz gemäß ausgezählter Tabletten)
PMTCT	prevention of mother-to-child transmission of HIV (Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von HIV)
PNC	postnatal care (Vorsorge in der Zeit nach der Geburt)
PR	Protease
RT	Reverse Transkriptase
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abstract

Therapieadhärenz ist für die Prävention von Mutter-Kind-Übertragung von HIV von entscheidender Bedeutung. Unregelmäßige Einnahme der Medikamente und Therapieabbrüche mindern die langfristige Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie und erhöhen das Risiko für die Entwicklung medikamentenresistenter Virusstämme. Zur Prävention der vertikalen HIV-Übertragung empfahl die WHO 2012 die sogenannte Option B+, eine lebenslange antiretrovirale Therapie für alle schwangeren und stillenden Frauen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zu Beginn dieser Studie im Jahr 2013 war die langfristige Therapieadhärenz unter Anwendung von Option B+ in Afrika südlich der Sahara noch weitgehend unerforscht. Wir untersuchten in einer longitudinalen Beobachtungsstudie Ergebnisse der Anwendung von Option B+ für die Prävention der vertikalen Übertragung von HIV in einer ländlichen Gegend Ugandas während der Schwangerschaft und Stillzeit.

124 HIV-positive Schwangere wurden in zwei Krankenhäusern rekrutiert und gemäß nationaler Leitlinien auf Option B+ eingestellt. Sie wurden bis 18 Monate nach Entbindung nachverfolgt. Während der Schwangerschaft wurde Adhärenz über die Anzahl der zurückgebrachten Tabletten gemessen. Während der postpartalen Langzeitnachverfolgung wurden die selbst eingeschätzte Adhärenz und die Häufigkeit der Besuche zur Medikamentenabholung betrachtet. Außerdem wurden Stilldauer und potentielle Risikofaktoren für mangelnde Adhärenz erhoben. Von Mutter und Kind wurden Blutproben entnommen, um die mütterliche Viruslast und die Entwicklung möglicher Resistenz-assoziiierter Mutationen sowie die Mutter-Kind-Transmissionsrate zu untersuchen.

Während der Schwangerschaft wurden von den 79 nachverfolgten Teilnehmerinnen im Median 96% der Tabletten eingenommen. Nach der Geburt kamen 67/124 Teilnehmerinnen (58%) für einen ersten postpartalen Besuch zurück in die Einrichtungen. Bis sechs Monate postpartal erfüllten 51% der nachgeburtlichen Kohorte die Adhärenzkriterien, und 91% stillten ausschließlich. Bis zwölf Monate postpartal fiel der Anteil der fortwährend adhärennten Frauen auf 5%. Keine der Frauen war 18 Monate lang durchgehend adhärent. 77% der Frauen stillten für mindesten zwölf Monate. Risikofaktoren für mangelnde postpartale Adhärenz waren höheres Alter, Multiparität und höhere Transportkosten. Resistenz-assoziierte Mutationen wurden in den HI-Virusstämmen von drei Frauen festgestellt. Bis 18 Monate postpartal gab unter den nachverfolgten Mutter-Kind-Paaren keinen Fall von vertikaler HIV-Transmission.

Unsere Ergebnisse zeigen eine in der Langzeitnachverfolgung suboptimale und im Verlauf nachlassende Therapieadhärenz. Die Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von HIV in der Stillzeit scheint somit auch bei Anwendung von Option B+ eine Herausforderung darzustellen. Gleichzeitig wurden die Empfehlungen für eine Stilldauer von mindestens zwölf Monaten von einer Mehrheit der HIV-positiven Mütter umgesetzt. Entscheidungsträger der Gesundheitspolitik sollten diese Ergebnisse ernsthaft in Betracht ziehen, da mangelnde Therapieadhärenz in Kombination mit langer Stilldauer die Prävention der vertikalen Übertragung von HIV stark gefährdet und zu HIV-Übertragung in der späten Stillzeit führen kann.

Abstract

Drug adherence is essential to prevent mother-to-child transmission of HIV. Irregular drug intake or termination of treatment impairs the long-term effectiveness of an antiretroviral therapy and increases the risk of development of drug resistant virus strains. Since 2012, the WHO recommends Option B+ for prevention of mother-to-child transmission. This implies the initiation of a lifelong antiretroviral therapy for all pregnant and breastfeeding women directly after diagnosis. Before the start of our study in 2013, research from sub-Saharan Africa on long-term adherence to Option B+ throughout breastfeeding was scarce. We conducted a longitudinal observational study on outcomes of prevention of mother-to-child transmission of HIV under Option B+ in rural Uganda during pregnancy and breastfeeding.

124 HIV-positive pregnant women were recruited at two clinics and put on Option B+ according to national guidelines. They were followed-up until 18 months after giving birth. During pregnancy, the amount of returned pills was used to measure adherence. During the long-term postpartum follow-up, self-rated adherence and amount of drug restock visits were examined. Additionally, breast-feeding duration and potential risk factors of non-adherence were assessed. Blood samples were taken from mother and infant to determine maternal viral load and the development of drug resistant mutations, as well as vertical transmission.

During pregnancy, a median pill intake of 96% among the 79 followed-up participants was found. 67/124 participants (58%) returned for a first postpartum visit. Until six months postpartum, 51% of the postpartum cohort met the adherence criteria and 91% were breastfeeding exclusively. Until twelve months postpartum, the proportion of adherent mothers dropped to 5%. No woman was adherent for the complete period of 18 months. 77% of women breastfed for at least twelve months. Risk factors for postpartum non-adherence were older age, multiparty, and higher travel expenses. Drug resistant mutations were found in the HIV-strains of three women. There was no case of vertical HIV-transmission among the followed-up mother-infant-pairs until 18 months postpartum.

Our findings show that adherence to therapy is suboptimal and declining during the long-term postpartum follow-up. This implies that prevention of mother-to-child transmission of HIV remains a challenge, also under Option B+. At the same time, the recommendation for prolonged breastfeeding until at least twelve months postpartum were widely applied by HIV-positive mothers. Health care policy makers should take these findings into serious account, as poor postpartum drug adherence combined with expanded breastfeeding puts prevention of mother-to-child transmission at risk and can cause late-stage transmission.

1 Einleitung

Die Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von HIV (engl. prevention of mother-to-child transmission of HIV; PMTCT) ist auch 35 Jahre nach der Entdeckung des Virus eine globale Herausforderung. Im Jahr 2013, als die Erhebungen der vorliegenden Studie begannen, waren weltweit 3,2 Millionen Kinder HIV-infiziert, 91% davon entfielen auf Afrika südlich der Sahara. (1)

Ein Großteil der Infektionen bei Kindern entsteht durch vertikale HIV-Transmission. (2) Unter optimalen Bedingungen lässt sich Mutter-Kind-Übertragung gänzlich verhindern (3). In ressourcenschwachen Regionen, die die Hauptlast der HIV-Infektionen zu tragen haben, beträgt das Übertragungsrisiko ohne Präventionsmaßnahmen allerdings 20 - 45 %. Durch PMTCT-Maßnahmen ist dieses Risiko auf 2% (bei Stillverzicht) bis 5% (in stillenden Populationen) reduzierbar. (4) Zehn bis 15% der vertikalen HIV-Infektionen gehen auf Stillen zurück (5), in ressourcenschwachen Ländern ist der Nutzen des Stillens für die Gesundheit und Überlebenschancen von Kindern jedoch unumstritten (6-8).

Zur Prävention der HIV-Übertragung in der Schwangerschaft und Stillzeit legte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2012 mit Option B+ eine neue Leitlinie vor, die gegenüber den vorangegangenen Empfehlungen für alle Frauen einheitlicher, einfacher umsetzbar und langfristig effektiver sein sollte. (9) In der Option B+ empfiehlt die WHO eine lebenslange antiretrovirale Therapie (ART) für alle HIV-positiven schwangeren und stillenden Frauen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Im Gegensatz zu den bisherigen Empfehlungen soll die medikamentöse Therapie unabhängig von der Gestationswoche, CD4-Zellzahl und dem gesundheitlichen Zustand der Frauen erfolgen. Als Medikamentengabe empfiehlt die Leitlinie als Firstline-Regime eine Triple-Therapie bestehend aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NRTIs) kombiniert mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase Inhibitor (NNRTI). Die von HIV-positiven Müttern geborenen Kinder erhalten von Geburt an für die Dauer von sechs Wochen den NNRTI Nevirapin (NVP). (9) Hinsichtlich der Wahl der sichersten Ernährungsmethode rät die WHO entweder, komplett auf alternative Säuglingsnahrung zurückzugreifen, oder unter ART von Mutter und/oder Kind, für mindestens sechs Monate lang ausschließlich zu stillen, anschließend für mindestens weitere sechs Monate weiter zu stillen und dabei zuzufüttern. (10) Aufgrund der überwiegenden Vorteile wird in den meisten afrikanischen Ländern das Stillen empfohlen. (11)

Option B+ schützt bei korrekter und fortlaufender Medikamenteneinnahme effektiv und langfristig vor vertikaler HIV-Transmission. (3, 12, 13) Mangelnde Therapieadhärenz, hier definiert als unregelmäßige oder nur temporäre Medikamenteneinnahme, kann dagegen zur Selektion medikamentenresistenter Virusstämme und zu einem deutlich erhöhten vertikalen Übertragungsrisiko führen. (14-16)

Therapieadhärenz war bei Anwendung von Option B+ zum Zeitpunkt der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie kaum untersucht. Bei einer lebenslang fortzuführenden medikamentösen Therapie ist insbesondere die Langzeitadhärenz von Bedeutung. Aufgrund des hohen Übertragungsrisikos während der Stillzeit nimmt dabei die postpartale Therapieadhärenz einen zentralen Stellenwert im Hinblick auf die Prävention der Mutter-Kind-Übertragung ein. (17-19) Ergebnisse aus der Zeit vor der Option B+ Ära, als noch keine lebenslange Medikamenteneinnahme vorgesehen war, deuten auf unzureichende postpartale Adhärenz, z.B. im Sinne von Einhalten von Terminen hin. (20-23)

Aus Uganda war den Autor*innen der Publikationen keine Untersuchung der Therapieadhärenz und des Stillverhaltens unter Option B+ mit langem postpartalen Beobachtungszeitraum bekannt. Auch die mit unzureichender Adhärenz gegenüber Option B+ im Zusammenhang stehende mögliche Selektion resistenter HI-Virusstämme war zu diesem Zeitpunkt in Uganda kaum erforscht. Uganda führte Option B+ im Jahr 2012 als eines der ersten afrikanischen Länder ein. (24) Während das Land in den 1990er Jahren noch als Musterbeispiel der AIDS Bekämpfung galt, waren die Raten der Neuinfektionen zwischen 2005 und 2013 um 21% gestiegen. (25, 26) Zwar konnte die Zahl der Neuinfektionen bei Kindern bereits reduziert werden, dennoch lag sie 2013 noch bei 16000. (26) Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie möchte dazu beitragen, die Prävention der vertikalen HIV-Übertragung unter der neuen Präventionsstrategie über einen längeren Zeitraum in einer geburtenstarken (27), ländlichen Region mit hoher HIV-Prävalenz (28) in Uganda zu untersuchen.

Unmittelbar nach der landesweiten Einführung von Option B+ im Jahr 2012 wurde eine longitudinale prospektive Beobachtungsstudie zur Prävention der vertikalen Übertragung unter Anwendung von Option B+ im ressourcenarmen Westen Ugandas realisiert. Ziele der Studie waren, Therapieadhärenz während der Schwangerschaft (Publikation 1), sowie erstmalig vertikale HIV-Transmission, Therapieadhärenz und Stillverhalten in einem Zeitraum bis 18 Monate postpartal (Publikation 2) und das Auftreten von medikamentenresistenten Virusstämmen gegen die Firstline-Therapie (Publikation 3) in Uganda zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign, -ort, und -teilnehmerinnen

Es wurde eine longitudinale, prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Die Daten wurden in den zwei größten Krankenhäusern Fort Portals, der Hauptstadt des Distrikts Kabarole, gesammelt. In beiden Krankenhäusern werden Schwangerenvorsorge (engl. antenatal care, ANC), sowie im Rahmen der postpartalen Betreuung (engl. postnatal care, PNC) Beratung zu Stillen und HIV-Behandlung kostenfrei angeboten. Die Frauen werden dort nach der HIV-Erstdiagnose gemäß WHO- und nationalen Leitlinien auf Option B+ eingestellt, d.h. sie erhalten fortan eine antiretrovirale Therapie, bestehend aus einer feste Kombination aus Efavirenz, Lamivudin und Tenofovir in einer Tablette. Bei den monatlich folgenden ANC-Routine-Vorstellungen erfolgt ein Check-up und die Medikamentenvergabe. Nach der Geburt erhalten die exponierten Neugeborenen NVP für die ersten sechs Lebenswochen; HIV-positive Mütter werden weiterhin monatlich zur Vorsorge einbestellt. Bei diesen PNC-Vorstellungen erfolgt die Vergabe der HIV-Medikamente für den Folgemonat und Beratung hinsichtlich des Stillens (erst sechs Monate lang ausschließliches Stillen, danach sechs Monate Stillen + Zufüttern).

Die Studienteilnehmerinnen wurden zwischen Januar und Dezember 2013 bei ihrem ersten ANC-Besuch rekrutiert. Einschlusskriterien waren schriftliches Einverständnis, Alter über 18 Jahre, bestehende Schwangerschaft, positiver HIV-Status in Antikörper-Schnelltests und zum Zeitpunkt der Rekrutierung und Testung noch nicht begonnene ART. Für die Studie erfolgte bei Rekrutierung eine erste Blutabnahme (Basisprobe) und bei allen ANC-Besuchen ein strukturiertes Interview (Publikation 1). Diejenigen PNC-Vorstellungen, die sechs Wochen - sowie sechs, zwölf, und 18 Monate nach der Geburt stattfanden, dienten gleichzeitig als die vier postpartalen Studienzeitpunkte. Zu jedem dieser Studienzeitpunkte wurden die Teilnehmerinnen mittels eines strukturierten Fragebogens von Mitarbeiterinnen der ANC interviewt (Publikation 2), außerdem erfolgte jeweils eine Blutabnahme von Mutter und Kind (Publikation 3).

2.2 Datenerhebung

Bei Rekrutierung wurden, neben soziodemographischen Daten, die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften und Geburten, Anzahl der Mitglieder und Kinder im Haushalt, Entfernung zur Klinik und entsprechende Transportkosten sowie Offenlegung der HIV-Infektion gegenüber dem Partner erfragt.

Prävention der vertikalen Übertragung von HIV in der Schwangerschaft (Publikation 1):

Adhärenz wurde anhand von Auszählung der zurückgebrachten Tabletten bestimmt (pill count adherence, PCA). Hierfür wurde die Differenz zwischen ausgeteilten und zurückgebrachten Tabletten, relativiert auf die Anzahl der Tage, die seit dem letzten ANC-Besuch vergangen waren, berechnet. Außerdem wurden ein Gesamtwert für Sozialstatus sowie, anhand der Abwesenheit oder Ausprägung verschiedener Symptome, ein klinischer Status ermittelt. Die Follow-up-Interviews konzentrierten sich auf korrekte Medikamenteneinnahme, Anzahl der zurückgebrachten Tabletten und Offenlegung des HIV-Status.

Prävention der vertikalen Übertragung von HIV während der Stillzeit (Publikation 2):

Die Adhärenzmessung erfolgte bei jedem Studienbesuch mit einer Frage mit fünf Antwortalternativen zur Medikamenteneinnahme im letzten Monat (von 1=„alle“ bis 5=„keine“) sowie mit einer offenen Frage zur Anzahl der seit dem letzten Studienbesuch stattgefundenen Besuche zur Medikamentenabholung. Die beiden Variablen wurden zu einer Gesamtheadhärenz-Variablen kombiniert. Als zum jeweiligen Messzeitpunkt therapieadhärent galt eine Studienteilnehmerin, wenn sie sowohl angab, alle Medikamente genommen zu haben *und* wenn die von ihr angegebene Zahl der Besuche zur Medikamentenabholung der für eine ausreichende Versorgung mit Medikamenten für den jeweiligen Zeitraum notwendigen Besuchszahl entsprach. Zu jedem Studienzeitpunkt wurde außerdem erhoben, ob (ausschließlich oder mit Zufüttern) gestillt wurde und ob bei dem Neugeborenen die NVP-Therapie erfolgt war.

Untersuchung Resistenz-assoziiertes Mutationen (Publikation 3):

Die mütterlichen Blutplasmaproben jedes Studienbesuchs dienten der Analyse Resistenz-assoziiertes Mutationen, wobei die vor ART-Erstdosis abgenommene Blutplasmaprobe als Basisprobe bezeichnet wurde. An den kindlichen Proben wurden untersucht, ob eine HIV-Infektion vorlag.

2.3 Statistische Auswertung (Publikationen 1 und 2)

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS (Version 22). Für die soziodemographischen Variablen und weitere erhobenen Parameter wurden, für die prä- und postpartale Kohorte getrennt, je nach Merkmalsausprägung deskriptive Statistiken bzw. Häufigkeiten berechnet. Für den Zeitraum vor der Geburt wurde das Adhärenzniveau jeder Teilnehmerin sowie der gesamten Kohorte bestimmt. Zur Auswertung der postpartalen Adhärenz wurde eine dichotome Variable mit den Ausprägungen „adhärent“ und „nicht-adhärent“ gebildet. Danach wurde für jeden Studienzeitpunkt sowie über den gesamten Zeitraum hinweg die Häufigkeiten für „adhärent“ bestimmt. Die erfolgte Nevirapingabe und der aktuelle Stillstatus (ausschließlich, stillen+zufüttern

und gesamt) wurden ebenfalls als Häufigkeiten dargestellt. Die Stlldauer (von ausschließlich Stillen, Stillen+Zufüttern und gesamt) wurde deskriptiv analysiert. Der Zusammenhang zwischen Adhärenz vor bzw. nach der Geburt und soziodemografischen Variablen wurde bei kategorialen Variablen mit dem Exakten Test nach Fischer oder χ^2 -Tests, bzw. bei nicht-normalverteilten, kontinuierlichen Variablen mit Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Die Anzahl angeblich erfolgter und theoretisch notwendiger Vorsorgetermine wurden mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Der Vergleich zwischen Merkmalen der Studienkohorte und der Teilnehmerinnen, die der Nachbeobachtung verloren gegangen waren (engl. lost to follow-up, LTFU), erfolgte je nach Merkmalsausprägung mit χ^2 -Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. P-Werte von ≤ 0.05 wurden als signifikant erachtet.

2.4 Genotypische Resistenzbestimmung (Publikation 3)

Nach Extraktion der Nukleinsäuren wurden zur Amplifikation der viralen RNA drei verschiedene PCRs durchgeführt. Um Resistenz-assoziierte Mutationen in den entsprechenden Genregionen von Protease (PR) und Reverser Transkriptase (RT) innerhalb der HIV-1-Polymerase-Region zu identifizieren, wurden zwei klassische RT-PCRs durchgeführt. Zur Bestimmung der HIV-1 Viruslast erfolgte im Anschluss eine real-time RT-PCR. Für die klassischen RT-PCR wurden zwei sich überlappende Fragmente amplifiziert. Die daraus resultierende PR-RT Sequenz enthielt alle Resistenz-assoziierten Mutationen in PR und RT. Eine Viruslastbestimmung erfolgte für alle Basisproben und für diejenigen postpartalen Proben, aus welchen RT-PCR Fragmente generiert worden waren. Proben mit einer HIV-1-Viruslast >1000 Kopien/ml wurden als virologisches Versagen definiert. Klassische RT-PCRs wurden für alle mütterlichen Proben von zwölf und 18 Monaten postpartal sowie für die entsprechenden Basisproben durchgeführt. Bei Proben früherer Zeitpunkte (sechs Monate oder sechs Wochen postpartal) erfolgte die PCR nur, wenn in den Proben von zwölf bzw. 18 Monate postpartal oder der Basisprobe schon resistente HI-Virusstämme identifiziert werden konnten. Alle Proben, die in der RT-PCR positiv waren, wurden anschließend mittels „Next Generation“-Sequenzierungsverfahren untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Prävention der vertikalen Übertragung von HIV in der Schwangerschaft (Publikation 1)

Insgesamt wurden 124 Frauen bei ihrem ersten ANC-Besuch in die Studie aufgenommen. Im Median waren sie in der 21. Schwangerschaftswoche; die Dauer der pränatalen ART betrug im Median 129 Tage (2-243). Die Anzahl der wahrgenommenen Vorsorge- und somit Studienbesuche lag im Median bei vier, wobei die Zeit zwischen den einzelnen Besuchen konstant war und im Median 28 Tage betrug. Direkt nach dem ersten ANC-Besuch waren 45 Teilnehmerinnen (36.3%) LTFU. Die Wahrscheinlichkeit, zu weiteren Vorsorgeterminen zu kommen, war höher unter Teilnehmerinnen, die ihren HIV-Status bereits vor dem ersten Besuch kannten, die ihren HIV-Status vor oder während des ersten ANC-Besuchs einer vertrauten Person mitgeteilt hatten, und die eine höhere Schulbildung hatten ($p=0.049$, $p=0.019$, $p=0.031$). Adhärenzdaten gab es von 76 der 79 nachverfolgten Frauen. Die Therapieadhärenz gemäß ausgezählter Tabletten war im Median 95.7% (24.2-100%). Sechzehn Teilnehmerinnen (21.1%) zeigten eine als niedrig ($PCA < 80\%$), 21 (27.6%) eine als mäßig ($80 < PCA \leq 94\%$) und 39 (51.3%) eine als ausreichend definierte Therapieadhärenz ($PCA > 95\%$). Von den soziodemographischen Variablen zeigte nur der Bildungsabschluss einen Zusammenhang mit der Therapieadhärenz. Frauen mit höherem Schulabschluss hatten seltener eine Adhärenz von mindestens 95% als Frauen mit niedrigerem Ausbildungsgrad ($p=0.047$).

3.2 Prävention der vertikalen Übertragung von HIV während der Stillzeit (Publikation 2)

Von den 124 während der ANC rekrutierten Teilnehmerinnen erschienen 67 (58.0%) zu einem ersten Besuch sechs Wochen postpartal und bildeten damit die Kohorte der Teilstudie zur postpartalen Adhärenz (Publikation 2). Aus dieser kamen 61 (91%) zu mindestens einem weiteren Studienbesuch, 53 (79.1%) erschienen zu drei oder vier Besuchen. Die Teilnehmerinnen waren bei Rekrutierung im Median 25.0 (18-39) Jahre alt. Keine Schulausbildung, oder nur Primarstufe, d.h. nur sehr wenige Jahre Schulbildung, hatten 39 Frauen (58.2%), mindestens Sekundarstufe, d.h. eine über Grundschulniveau herausgehende Ausbildung wurde von 28 Frauen (41.8%) angegeben. Vierundvierzig Teilnehmerinnen (65.7%) waren verheiratet, 23 (34.4%) ledig, geschieden oder verwitwet. Die Hälfte der Frauen gab an, einer Erwerbstätigkeit nachzugehen. Der Weg zur Vorsorgeklinik dauerte im Median 30.0 (0-180) Minuten und kostete 2000 (0-10000)

Ugandische Schilling. Im Median lebte vor der Geburt des Neugeborenen bereits ein Kind (0-7) im Haushalt. Abgesehen von einer Zwillingsgeburt hatten alle Teilnehmerinnen der Langzeitstudie im Beobachtungszeitraum jeweils ein Kind geboren. Vierzehn Frauen der postpartalen Kohorte (20.9%) waren nach den ersten sechs Monaten LTFU. Diese waren signifikant jünger (Mittelwert 22.1 Jahre) als die Teilnehmerinnen, die zu weiteren Nachverfolgungsterminen kamen (Mittelwert 26.7 Jahre; $p=0.006$). Von den LTFU-Fällen hatten 9/14 (64.3%) während der ANC ihrem Partner von ihrem HIV-Status erzählt, von den Nachverfolgten hatten mit 47/52 (90.4%) deutlich mehr ihren HIV-Status geteilt ($p=0.029$).

Die Kriterien für Gesamtadhärenz erfüllten bis sechs Monate postpartal 26 (51%) und bis ein Jahr postpartal drei Frauen (4.5%). Über den gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Monaten erfüllte keine Teilnehmerin durchgängig die Adhärenzkriterien. Die Auswertung der Gesamtadhärenz für die einzelnen Studienzeitpunkte ergab, dass 26/51 (51.0%) Teilnehmerinnen zwischen dem ersten und dem zweiten postpartalen Studienbesuch therapieadhärent waren. 8/42 (19.0%) Teilnehmerinnen waren zwischen dem zweiten und dritten und 9/44 Teilnehmerinnen (20.5%) zwischen dem dritten und vierten postpartalen Studienbesuch adhären. Teilnehmerinnen, die sechs Monate postpartal nicht therapieadhärent waren, hatten signifikant mehr Kinder ($p=0.015$) und höhere Transportkosten zur Klinik ($p=0.024$). Nichtadhärenz zum Zeitpunkt zwölf Monate postpartal war assoziiert mit höherem Lebensalter ($p=0.001$) und Multiparität ($p=0.039$). In der Einzelbetrachtung der beiden die Gesamtadhärenz konstituierenden Variablen zeigte sich einerseits, dass durchweg $\geq 95\%$ der Teilnehmerinnen angab, alle Tabletten genommen zu haben und andererseits, dass mit 11.0 Besuchen im Median weniger Besuche zur Medikamentenabholung angegeben als die 15.0 Besuche, die im entsprechenden Zeitraum notwendig gewesen wären um eine hinreichende Versorgung zu gewährleisten ($p=0.01$).

Ein Großteil der Teilnehmerinnen ($n=61$, 91%) stillte in den ersten sechs Monaten ausschließlich. Die durchschnittliche Stilldauer betrug im Median 12.0 Monate (2 bis 18 Monate), eine Stilldauer von mindestens zwölf Monaten wurde von 39 Teilnehmerinnen (76.5%) realisiert. Eine kürzere Stilldauer von 10 Monaten wurde von zwei Frauen (3.9%) angegeben. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der tatsächlichen Stilldauer und der Adhärenz. 91.2% der Kinder erhielten NVP. Alle Kinder waren bei der ersten Testung, sechs Wochen postpartal, HIV-seronegativ; im Verlauf bis 18 Monate postpartal kam es bei keinem Kind zu einer Serokonversion.

3.3 Untersuchung Resistenz-assoziiierter Mutationen (Publikation 3)

Die Studienkohorte bildeten die 49 Frauen, von denen eine Serumprobe von mindestens einem der letzten beiden Studienzeitpunkte, zwölf bzw. 18 Monate postpartal, sowie eine dazugehörige Basisprobe vorlag. Insgesamt konnten 43/49, 44/49, 45/49 und 43/49 Proben von den vier Studienzeitpunkten (sechs Wochen, sechs -, zwölf - und 18 Monate postpartal) mittels RT-PCR analysiert werden. Aus 35 der Basisproben sowie aus 2/3, 3/3, 5/45 und 7/43 der Proben der vier postpartalen Studienzeitpunkte wurden erfolgreich Virussequenzen generiert, so dass insgesamt 52 sequenzierte Proben für die „Next Generation“-Sequenzierungsverfahren zur Verfügung standen. Für 27/35 der Basisproben konnte mit diesen Sequenzierungsverfahren eine PR-RT Sequenz generiert werden. Für sechs bzw. zwei Basisproben standen aufgrund niedriger Probenqualität nur die PR bzw. die RT für die Analyse von Resistenz-assoziierten Mutationen zur Verfügung. Für die Zeitpunkte sechs Wochen, sechs, zwölf und 18 Monate postpartal konnten 2/2, 3/3, 5/5 6/7 RT-PCR-positiven-Proben erfolgreich sequenziert werden.

Eine für virologisches Versagen sprechende Virusmenge wurde in 42/49 Basis-, 3/5 der Proben vom Zeitpunkt zwölf Monate postpartal und 7/7 Proben vom Zeitpunkt 18 Monate postpartal gefunden. In Bezug auf die gesamte Studienkohorte bestand bei diesen zwei Zeitpunkten in 3/45 und 7/43 Proben eine Viruslast von >1000 Kopien/ml und somit virologisches Versagen. Diese zehn Proben gingen insgesamt sieben HIV-Varianten zurück. Dementsprechend fand sich nach zwölf bzw. 18 Monaten postpartal in 93.3% bzw. 85.7% der Proben virale Suppression mit einer Viruslast < 1000 Kopien/ml.

Analyse der Basisproben: Das Vorhandensein von übertragenen Resistenz-assoziierten Mutationen in HIV-1, d.h. Mutationen, die bereits vor Therapiebeginn bestanden, konnte anhand von 33 PR-Sequenzen und 29 RT-Sequenzen untersucht werden. In den verfügbaren Sequenzen der Basisproben konnten basierend auf der „WHO-surveillance drug resistance mutations“ Liste (29) keine übertragenen Resistenz-assoziierten Mutationen in der PR oder RT detektiert werden. Die ebenfalls anhand der Sequenzen der Basisproben erfolgte Subtypenanalyse zeigte, dass der Subtyp A1 am häufigsten verbreitet war (54,3%), gefolgt von Subtyp D (20,0%).

Analyse der postpartalen Proben: Für die Analyse der Genregion der HIV-1-RT wurden 5/5 Proben vom dritten und 6/7 Proben vom vierten postpartalen Studienbesuch untersucht, was insgesamt sieben HIV-Varianten entsprach. Resistente HI-Virusstämme wurden zwölf Monate postpartal in 3/5 Proben und 18 Monate postpartal in 3/6 Proben gefunden. Dabei handelte es sich um die HIV-Varianten von denselben 3 Studienteilnehmerinnen. Insgesamt wurden zwölf bzw. 18

Monate postpartal somit in 3/49 (6.1%) HIV-Varianten Resistenz-assoziierte Mutationen detektiert. Bei einer der resistenten HIV zeigte sich eine durch eine NNRTI-Mutation hervorgerufene Resistenz gegen Efavirenz und NVP. Die Teilnehmerin, zu der diese Probe gehörte, hatte sechs und zwölf Monate postpartal angegeben, adhärenz gewesen zu sein, 18 Monate postpartal jedoch geantwortet, die Medikation für >7 Tage nicht genommen zu haben. In den beiden anderen HIV-Varianten fanden sich jeweils mehrere Mutationen, die zu Resistenzen gegen beide HIV-Medikamentenklassen (NRTI und NNRTI) und somit gegen alle Firstline-Empfehlungen führen. Im Selbststrating waren beide Frauen, zu denen die entsprechenden Proben gehörten, durchweg adhärenz. Alle drei Frauen mit detektierten resistenten HIV waren mit dem Subtyp D infiziert.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die erste Langzeituntersuchung zu Therapieadhärenz, Transmission und Resistenzentwicklung bei Anwendung von Option B+ in Uganda vorgestellt. Nach einer konstant guten Therapieadhärenz während der Schwangerschaft zeigte sich in der postnatalen Beobachtungszeit eine suboptimale und im langfristigen Verlauf nachlassende Adhärenz gegenüber der antiretroviralen Therapie. Bis einschließlich ein halbes Jahr nach der Geburt war noch die Hälfte der Teilnehmerinnen adhärent, danach nahm der Anteil der durchgehend adhärennten Frauen jedoch weiter ab. Über den gesamten Zeitraum von 18 Monaten hinweg erfüllte keine der Teilnehmerinnen die Adhärenzkriterien. Eine im postpartalen Verlauf abnehmende Adhärenz fand sich auch in einer Studie aus Sambia, die selbstberichtete Adhärenz gegenüber Option B+ bis 24 Wochen postpartal an 321 HIV-positiven Frauen zwischen Juni 2011 und Januar 2014 untersuchte. Die Therapieadhärenzrate fiel in dieser Studie zwischen sechs und 24 Wochen postpartal von 81.5% auf 70.5%. (30). Diese und die vorliegenden Befunde deuten darauf hin, dass Option B+ trotz vereinfachter Indikationsstellung in der Stillzeit langfristig bisher nur eingeschränkt umsetzbar ist.

Wenn auch die prä- und postpartalen Adhärenzwerte in den vorliegenden Publikationen aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung nicht direkt vergleichbar sind, bestätigt sich hier jedoch ein bereits beschriebener Trend zu einer geringeren Therapieadhärenz während der Stillzeit als während der Schwangerschaft. (31) Hierfür lassen sich verschiedene Ursachen diskutieren. Ergebnisse qualitativer Studien legen nahe, dass Mütter ihre eigene Gesundheit der des Kindes unterordnen und sich nach der Geburt für viele Mütter die Sorge, ein gesundes Kind zu gebären, aufgelöst hat. Die HIV-Therapie ist dann, wenn das Neugeborene in der ersten Diagnostik HIV-negativ ist, weniger bedeutend. (32, 33) Außerdem scheint sich die Abwesenheit klinischer Symptome negativ auf die Therapieadhärenz auszuwirken. So hat sich gezeigt, dass Frauen, die eine ART nur im Rahmen von PMTCT begonnen haben, und Frauen mit hoher CD4-Zellzahl mit größerer Wahrscheinlichkeit Vorsorgeprogrammen „verloren“ gehen, als Frauen, die die ART bei niedriger CD4-Zellzahl für ihre eigene Gesundheit begonnen hatten. (34, 35) Die Angst vor Offenlegung des HIV-Status und fehlende Unterstützung durch den Partner sind weitere Faktoren, die mit mangelnder Adhärenz in Zusammenhang gebracht wurden. (36, 37) Das Risiko, dass der Partner und weitere Angehörige vom HIV-Serostatus erfahren und daraus mögliche negative Konsequenzen entstehen, könnte in der postpartalen Zeit besonders hoch erscheinen. Während sich die Routinevorsorge in der Schwangerschaft für alle Frauen etabliert hat, ist es in der Stillzeit nicht mehr für alle üblich, sich regelmäßig in einer Klinik vorzustellen. Somit könnte die

Anforderung, die diese Vorstellungen stellen, in der Stillzeit deutlich höher sein, insbesondere solange der HIV-Status verheimlicht wird und nahe Bezugspersonen nicht in die Therapie mit einbezogen werden. Diese Faktoren, die es Frauen in der Stillzeit erschweren, ihre Medikamente regelmäßig zu besorgen und einzunehmen, sollten in zukünftigen Studien untersucht und in Präventionsstrategien berücksichtigt werden.

Zur Förderung der Therapieadhärenz in der Stillzeit sind verschiedene Interventionen denkbar. Zur Aufklärung der jungen Mütter über das weiterbestehende Übertragungsrisiko und zur sozialen Unterstützung könnten die bereits in der pränatalen und frühen postpartalen Zeit erfolgsversprechend eingesetzten Interventionen, wie Mentor*innen (38) und „Community Health Workers“ (39) beitragen. Außerdem sollte die Einbindung des Partners (40, 41) auch in der postpartalen Zeit verstärkt werden. Anrufe und SMS haben in verschiedenen Studien das Einhalten von Vorsorgeterminen begünstigt (42, 43) und könnten insbesondere in stillenden Populationen Dank der zunehmenden Verbreitung von Mobiltelefonen flächendeckend eingesetzt werden. Kenntnis über regionalspezifische Determinanten der Adhärenz sollte in erfolgreiche Interventionen eingehen. In der vorliegenden Teilstudie (Publikation 2) wurde, ähnlich wie vorbeschrieben (44, 45), eine weite und kostspielige Anreise als Risikofaktor für mangelnde Therapieadhärenz identifiziert. Multiparität und somit mutmaßlich eine höhere Arbeitsbelastung durch Haushalt und Kinderfürsorge stand in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls in Zusammenhang mit niedriger Therapieadhärenz. „Conditional cash transfer“ (46), z.B. im Sinne von Transportkostenerstattung oder finanzieller Vergütung wahrgenommener Vorsorgetermine sowie Hausbesuche (47) könnten diesen Hindernissen Rechnung tragen, und zukünftige Forschung sollte ihre Wirksamkeit in postpartalen Kohorten evaluieren.

Die suboptimale postpartale Adhärenz muss im Zusammenhang mit der empirischen Stlldauer betrachtet werden. Ein Großteil der Teilnehmerinnen stillte gemäß den Empfehlungen die ersten sechs Monate ausschließlich. Die gesamte Stlldauer betrug, ähnlich wie vorbeschrieben (48), bei der Mehrzahl mindestens ein Jahr. Die Kombination aus unzureichender, im Verlauf gar nachlassender postpartaler Therapieadhärenz und langem Stillen ist kritisch zu betrachten: Unregelmäßige Medikamenteneinnahme oder Therapieabbrüche können zu ansteigender Viruslast führen und das Risiko der bis dahin erfolgreich verhinderten vertikalen Übertragung deutlich erhöhen. Ergebnisse aus anderen afrikanischen Ländern legen ebenfalls nahe, dass Frauen auch nach Abbruch einer HIV-Therapie weiterstillen. (49) Eine lange Stlldauer setzt jedoch dringend voraus, dass die HIV-positive, stillende Frau eine antiretrovirale Therapie erhält und korrekt einnimmt. Sobald Stillen HIV-positiven Frauen von offizieller Seite empfohlen wird oder keine

sichere, alternative Säuglingsnahrung allen Familien zugänglich ist, sollte zur erfolgreichen Prävention der Mutter-Kind-Übertragung die Therapieadhärenz der HIV-positiven, stillenden Mütter gestärkt werden.

In dieser Studie war die medikamentöse Therapie unter Option B+ hinsichtlich PMTCT und viraler Suppression wirkungsvoll (Publikation 3). In der untersuchten Kohorte gab es über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg keinen Fall von vertikaler Transmission. Die medikamentöse HIV-Therapie war gemäß der WHO-Definition, die nach zwölf Monate langer ART bei >85% der Behandelten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze fordert (50), zwölf Monate postpartal bei 93% (42/45) der Frauen und 18 Monate postpartal bei 86% (36/43) erfolgreich. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer aktuellen Studie aus Malawi (51) und sprechen für eine hohe Effektivität von Option B+ auch unter Feldbedingungen. Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie in 6% der HIV-Varianten Resistenz-assoziierte Mutationen festgestellt. Zwei der drei Frauen, in deren HIV sich neu selektierte Resistenz-assoziierte Mutationen fanden, hatten angegeben, adhärent gewesen zu sein; die vorgefundene hohe Viruslast spricht jedoch gegen einen ausreichenden Medikamentenspiegel. Dies kann pharmakologische Gründe haben oder möglicherweise auch durch den Subtyp D, der bei allen drei HIV-Varianten bestimmt wurde, bedingt sein. Laut Kyeyune et al. kam es bei mit Subtyp D infizierten Menschen häufiger zu Therapieversagen und Medikamentenresistenzen als bei mit Subtyp A infizierten. (52) Diese Hypothese sollte jedoch an größeren Gruppen von mit Subtyp D infizierten Menschen untersucht werden. Eine weitere mögliche Erklärung für die Selektion resistenter HIV-Varianten ist, dass die tatsächliche Therapieadhärenz niedriger war als angegeben. Selbsteinschätzungen sind anfällig für Erinnerungsverzerrung und Antworttendenzen im Sinne der sozialen Erwünschtheit. (53) Der signifikante Unterschied zwischen der angegebenen Häufigkeit von Klinikbesuchen zum Abholen von Medikamenten und der im Zeitraum erforderlichen Anzahl von Klinikbesuchen (Publikation 2) spricht ebenfalls dafür, dass die Therapieadhärenz höher angegeben wurde, als sie eigentlich war. Idealerweise müssten zukünftige Studien die selbstberichtete Adhärenz mit Medikamentenspiegel im Blut kombinieren, um eine höhere Validität zu erreichen.

Alle vorliegenden Ergebnisse müssen im Zusammenhang mit der hohen LTFU-Rate interpretiert werden. Eine hohe Anzahl von Behandlungsabbrüchen ist ein bekanntes Problem der Prävention der Mutter-Kind-Übertragung (31, 54). Auch in der vorliegenden Untersuchung kamen von den initial rekrutierten Frauen nur jeweils 64% zu einem weiteren ANC- und 58% zum ersten PNC-Besuch. Die Vermutung liegt nahe, dass viele der Frauen, die nicht mehr zur Vorsorge kommen, auch die Medikamente unregelmäßig bis gar nicht einnehmen können oder wollen und dass somit

die Therapieadhärenz in der initial rekrutierten Kohorte niedriger ist als unter den Nachverfolgten. Es ist außerdem wahrscheinlich, dass die tatsächliche Prävalenz von HIV mit Resistenz-assoziierten Mutationen in der Gesamtkohorte höher ist. Die Rate der Serokonversion bei Kindern könnte, ähnlich wie in einer größeren Kohorte in Sambia festgestellt (48), in der ursprünglichen Kohorte ebenfalls höher liegen. Die Befunde zeigen aber auch, dass sich in dem mehrstufigen Verlauf der vertikalen Transmissionsprävention zwei Zeitpunkte, nämlich direkt nach Therapiebeginn sowie nach Geburt, als besonders kritisch für Behandlungsabbrüche herausstellten, was für die Gestaltung zukünftiger Präventionsstrategien und Interventionen genutzt werden kann. Dabei sollten dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, der aktuell gleichzeitig den Beginn der medikamentösen Therapie darstellt, sowie dem Übergang von ANC zu PNC besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Ein limitierender Faktor ergibt sich aus der kleinen Stichprobengröße und den daraus resultierenden statistischen Einschränkungen. Zukünftig sollten durch Multicenter-Studien und entsprechend große Datensätze multivariate Methoden herangezogen werden, um die Determinanten von Therapieadhärenz und die Wirkung protektiver Faktoren auf die Effizienz von Präventionsprogrammen genauer untersuchen zu können.

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass für die Prävention der vertikalen Übertragung die Therapieadhärenz während der Stillzeit noch eine große Herausforderung darstellt. Die hohe LTFU-Rate und die vorgefundene suboptimale und in der Langzeitnachverfolgung nachlassende Therapieadhärenz zeigen, dass die Umsetzung von Option B+ unter Feldbedingungen noch optimierbar ist. Die Kombination aus unzureichender Therapieadhärenz und der vorgefundenen langen Stilldauer ist besonders besorgniserregend. Solange langes Stillen von Seiten der Gesundheitspolitik empfohlen wird, müssen HIV-positive, stillende Frauen dringend auf sozialer und struktureller Ebene darin unterstützt werden, regelmäßig Medikamente zu erhalten sowie einnehmen zu können und zu wollen. Andernfalls kann eine Präventionsstrategie langfristig nicht erfolgreich sein, und es könnte letztlich zu einer erneuten Zunahme vertikaler HIV-Übertragungen kommen. Determinanten der postpartalen Therapieadhärenz sollten an großen Stichproben untersucht werden und in erfolgreiche Interventionen eingehen, die insbesondere die Therapieadhärenz HIV-positiver, stillender Mütter im Fokus haben.

5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating And Preventing HIV Infection. Recommendations for a public health approach. Geneva; 2013.
2. Joint United Nations Programm on HIV/AIDS (UNAIDS). The Gap Report. Geneva; 2014.
3. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, Matheron S, Khuong MA, Garrait V, Reliquet V, Devidas A, Berrebi A, Allisy C, Elleau C, Arvieux C, Rouzioux C, Warszawski J, Blanche S. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1715-25.
4. World Health Organization. PMTCT strategic Vision 2010–2015. Preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals. Geneva; 2010.
5. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2016/17 www.hivbuch.de. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2016.
6. Fawzy A, Arpadi S, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, Thea DM, Aldrovandi GM, Kuhn L. Early weaning increases diarrhea morbidity and mortality among uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1222-30.
7. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, Kasonde P, Scott N, Vwalika C, Walter J, Bulterys M, Tsai WY, Thea DM. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med*. 2008;359(2):130-41.
8. Jamieson DJ, Chasela CS, Hudgens MG, King CC, Kourtis AP, Kayira D, Hosseinipour MC, Kamwendo DD, Ellington SR, Wiener JB, Fiscus SA, Tegha G, Mofolo IA, Sichali DS, Adair LS, Knight RJ, Martinson F, Kacheche Z, Soko A, Hoffman I, van der Horst C. Maternal and infant antiretroviral regimens to prevent postnatal HIV-1 transmission: 48-week follow-up of the BAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9835):2449-58.
9. World Health Organization. Programmatic update. Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Geneva; 2012.
10. World Health Organization. Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva; 2010.
11. John-Stewart G, Nduati R. Should women with HIV-1 infection breastfeed their infants? It depends on the setting. *Adv Exp Med Biol*. 2012;743:289-97.
12. Sagay AS, Ebonyi AO, Meloni ST, Musa J, Oguiche S, Ekwempu CC, Oyeboode T, Ejeliogu E, Imade GE, Agbaji OO, Okonkwo P, Kanki PJ. Mother-to-Child Transmission Outcomes of HIV-Exposed Infants Followed Up in Jos North-Central Nigeria. *Curr HIV Res*. 2015;13(3):193-200.
13. Chikhungu LC, Bispo S, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. HIV-free survival at 12-24 months in breastfed infants of HIV-infected women on antiretroviral treatment. *Trop Med Int Health*. 2016;21(7):820-8.
14. Paredes R, Marconi VC, Lockman S, Abrams EJ, Kuhn L. Impact of antiretroviral drugs in pregnant women and their children in Africa: HIV resistance and treatment outcomes. *J Infect Dis*. 2013;207 Suppl 2:S93-100.

15. Ayuo P, Musick B, Liu H, Braitstein P, Nyandiko W, Otieno-Nyunya B, Gardner A, Wools-Kaloustian K. Frequency and factors associated with adherence to and completion of combination antiretroviral therapy for prevention of mother to child transmission in western Kenya. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:17994.
16. Pinoges L, Schramm B, Poulet E, Balkan S, Szumilin E, Ferreyra C, Pujades-Rodriguez M. Risk factors and mortality associated with resistance to first-line antiretroviral therapy: multicentric cross-sectional and longitudinal analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(5):527-35.
17. White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, Anglemeyer A, Read JS. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:Cd011323.
18. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsooudis A, Bennish ML, Newell ML. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet.* 2007;369(9567):1107-16.
19. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):1-8.
20. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, Mills EJ, Ho YS, Stringer JS, McIntyre JA, Mofenson LM. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Aids.* 2012;26(16):2039-52.
21. Peltzer K, Sikwane E, Majaja M. Factors associated with short-course antiretroviral prophylaxis (dual therapy) adherence for PMTCT in Nkangala district, South Africa. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1253-7.
22. Kirsten I, Sewangi J, Kunz A, Dugange F, Ziske J, Jordan-Harder B, Harms G, Theuring S. Adherence to combination prophylaxis for prevention of mother-to-child-transmission of HIV in Tanzania. *PLoS One.* 2011;6(6):e21020.
23. Nassali M, Nakanjako D, Kyabayinze D, Beyeza J, Okoth A, Mutyaba T. Access to HIV/AIDS care for mothers and children in sub-Saharan Africa: adherence to the postnatal PMTCT program. *AIDS Care.* 2009;21(9):1124-31.
24. The Republic of Uganda Ministry of Health. The Uganda Clinical Guidelines. National Guidelines for Management of Common Conditions. 2012:313-5; 56-61.
25. Slutkin G, Okware S, Naamara W, Sutherland D, Flanagan D, Crael M, Blas E, Delay P, Tarantola D. How Uganda reversed its HIV epidemic. *AIDS Behav.* 2006;10(4):351-60.
26. Joint United Nations Programm on HIV/AIDS (UNAIDS). The Gap Report. Geneva; 2014.
27. UNICEF. State of the World's Children 2015 Country Statistical Information. 2015:82, 94.
28. Kabarole HIV prevalence rises to 15% 2016 [Available from: http://www.newvision.co.ug/new_vision/news/1429615/kabarole-hiv-prevalence-rises].
29. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, Heneine W, Kantor R, Jordan MR, Schapiro JM, Vandamme AM, Sandstrom P, Boucher CA, van de Vijver D, Rhee SY, Liu TF, Pillay D, Shafer RW. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One.* 2009;4(3):e4724.

30. Okawa S, Chirwa M, Ishikawa N, Kapyata H, Msiska CY, Syakantu G, Miyano S, Komada K, Jimba M, Yasuoka J. Longitudinal adherence to antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV in Zambia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:258.
31. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B, Van Rie A, Sanne I, Fox MP. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2013;18(4):451-60.
32. Psaros C, Remmert JE, Bangsberg DR, Safren SA, Smit JA. Adherence to HIV care after pregnancy among women in sub-Saharan Africa: falling off the cliff of the treatment cascade. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(1):1-5.
33. Clouse K, Schwartz S, Van Rie A, Bassett J, Yende N, Pettifor A. "What they wanted was to give birth; nothing else": barriers to retention in option B+ HIV care among postpartum women in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):e12-8.
34. Llenas-Garcia J, Wikman-Jorgensen P, Hobbins M, Mussa MA, Ehmer J, Keiser O, Mbofana F, Wandeler G. Retention in care of HIV-infected pregnant and lactating women starting ART under Option B+ in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2016;21(8):1003-12.
35. Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, Chimbwandira F, Chirwa Z, Ng'ambi W, Bakali A, Phiri S, Myer L, Valeri F, Zwahlen M, Wandeler G, Keiser O. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ('Option B+') in Malawi. *Aids*. 2014;28(4):589-98.
36. Nyondo AL, Chimwaza AF, Muula AS. Exploring the relevance of male involvement in the prevention of mother to child transmission of HIV services in Blantyre, Malawi. *BMC Int Health Hum Rights*. 2014;14:30.
37. Gourlay A, Birdthistle I, Mburu G, Iorpenda K, Wringe A. Barriers and facilitating factors to the uptake of antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18588.
38. Futterman D, Shea J, Besser M, Stafford S, Desmond K, Comulada WS, Greco E. Mamekhaya: a pilot study combining a cognitive-behavioral intervention and mentor mothers with PMTCT services in South Africa. *AIDS Care*. 2010;22(9):1093-100.
39. Kim MH, Ahmed S, Buck WC, Preidis GA, Hosseinipour MC, Bhalakia A, Nanthuru D, Kazembe PN, Chimbwandira F, Giordano TP, Chiao EY, Schutze GE, Kline MW. The Tingathe programme: a pilot intervention using community health workers to create a continuum of care in the prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT) cascade of services in Malawi. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 Suppl 2:17389.
40. Brusamento S, Ghanotakis E, Tudor Car L, van-Velthoven MH, Majeed A, Car J. Male involvement for increasing the effectiveness of prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) programmes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:Cd009468.
41. Kalembo FW, Zgambo M, Mulaga AN, Yukai D, Ahmed NI. Association between male partner involvement and the uptake of prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) interventions in Mwanza district, Malawi: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66517.
42. Geldsetzer P, Yapa HM, Vaikath M, Ogbuoji O, Fox MP, Essajee SM, Negussie EK, Barnighausen T. A systematic review of interventions to improve postpartum retention of women in PMTCT and ART care. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20679.

43. Odeny TA, Bukusi EA, Cohen CR, Yuhas K, Camlin CS, McClelland RS. Texting improves testing: a randomized trial of two-way SMS to increase postpartum prevention of mother-to-child transmission retention and infant HIV testing. *Aids*. 2014;28(15):2307-12.
44. Chinkonde JR, Sundby J, Martinson F. The prevention of mother-to-child HIV transmission programme in Lilongwe, Malawi: why do so many women drop out. *Reprod Health Matters*. 2009;17(33):143-51.
45. Jones SA, Sherman GG, Varga CA. Exploring socio-economic conditions and poor follow-up rates of HIV-exposed infants in Johannesburg, South Africa. *AIDS Care*. 2005;17(4):466-70.
46. Yotebieng M, Thirumurthy H, Moracco KE, Edmonds A, Tabala M, Kawende B, Wenzel LK, Okitolonda EW, Behets F. Conditional Cash Transfers to Increase Retention in PMTCT Care, Antiretroviral Adherence, and Postpartum Virological Suppression: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72 Suppl 2:S124-9.
47. le Roux IM, Tomlinson M, Harwood JM, O'Connor MJ, Worthman CM, Mbewu N, Stewart J, Hartley M, Swendeman D, Comulada WS, Weiss RE, Rotheram-Borus MJ. Outcomes of home visits for pregnant mothers and their infants: a cluster randomized controlled trial. *Aids*. 2013;27(9):1461-71.
48. Ngoma MS, Misir A, Mutale W, Rampakakis E, Sampalis JS, Elong A, Chisele S, Mwale A, Mwansa JK, Mumba S, Chandwe M, Pilon R, Sandstrom P, Wu S, Yee K, Silverman MS. Efficacy of WHO recommendation for continued breastfeeding and maternal cART for prevention of perinatal and postnatal HIV transmission in Zambia. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19352.
49. Flax VL, Hamela G, Mofolo I, Hosseinipour MC, Hoffman IF, Maman S. Factors influencing postnatal Option B+ participation and breastfeeding duration among HIV-positive women in Lilongwe District, Malawi: A qualitative study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175590.
50. World Health Organization. World Health Organization Global Strategy for the Surveillance and Monitoring of HIV Drug Resistance. Geneva; 2012.
51. Palombi L, Pirillo MF, Marchei E, Jere H, Sagno JB, Luhanga R, Floridia M, Andreotti M, Galluzzo CM, Pichini S, Mwenda R, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Liotta G, Giuliano M. Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the Option B-Plus approach in Malawi. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):1027-30.
52. Kyeyune F, Nankya I, Metha S, Akao J, Ndashimye E, Tebit DM, Rodriguez B, Kityo C, Salata RA, Mugenyi P, Arts E. Treatment failure and drug resistance is more frequent in HIV-1 subtype D versus subtype A-infected Ugandans over a 10-year study period. *Aids*. 2013;27(12):1899-909.
53. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, Aikens JE, Hunter CM, Velligan DI, Huntley K, Ogedegbe G, Rand CS, Schron E, Nilsen WJ. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med*. 2015;5(4):470-82.
54. Haas AD, Tenthani L, Msukwa MT, Tal K, Jahn A, Gadabu OJ, Spoerri A, Chimbwandira F, van Oosterhout JJ, Keiser O. Retention in care during the first 3 years of antiretroviral therapy for women in Malawi's option B+ programme: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(4):e175-82.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Decker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävention der vertikalen Übertragung von HIV: Ergebnisse der Anwendung von „Option B+“ mit Fokus auf der Therapieadhärenz während der Stillzeit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilsklärung

Sarah Decker hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Schnack A, Rempis E, Decker S, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye NM, Harms G, Theuring S. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV in Option B+ Era: Uptake and Adherence During Pregnancy in Western Uganda. AIDS patient care and STDs. 2016;30(3):110-8. Impact Factor 3.58.

Beitrag im Einzelnen:

- Koordination der Datenerhebung an beiden Standorten vor Ort im Zeitraum von August 2013- Dezember 2013, dabei insbesondere
 - Überprüfung und Archivierung der ausgefüllten Fragebögen
 - Unterstützung bei den Probenentnahmen, -kennzeichnungen und -verarbeitungen vor Ort
 - Eingabe, Sicherung und Überprüfung der innerhalb dieses Zeitraums erhobenen Daten in Microsoft Excel
 - Versand von Laborproben nach Berlin
 - Versand von Fragebögen nach Berlin
 - Problembehandlung im täglichen Ablauf der Datensammlung
- Teilnahme an Diskussion und Interpretation der Ergebnisse gemeinsam mit der Erstautorin
- Korrekturlesen und Diskussion des Manuskriptes zu verschiedenen Phasen der Erstellung

Publikation 2:

Decker S, Rempis E, Schnack A, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye NM, Harms G, Theuring S. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: Postpartum adherence to Option B+ until 18 months in Western Uganda. PLoS One. 2017;12(6): e0179448. Impact Factor 3.54.

Beitrag im Einzelnen:

- Koordination der Datenerhebung an beiden Standorten vor Ort im Zeitraum von August 2013- Dezember 2013, dabei insbesondere
 - Unterstützung bei der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen
 - Überprüfung und Archivierung der ausgefüllten Fragebögen
 - Unterstützung bei den Probenentnahmen, -kennzeichnungen und -verarbeitungen vor Ort
 - Eingabe, Sicherung und Überprüfung der innerhalb dieses Zeitraums erhobenen Daten in Microsoft Excel
 - Problembehandlung im täglichen Ablauf der Datensammlung
- Bereinigung und Aufbereitung des für diese Publikation benötigten Datensatzes
- Statistische Auswertung der Daten mit SPSS
- Erstellung der Tabellen und der Grafik für diese Publikation
- Interpretation und Diskussion der Daten in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung in der Verfassung der Publikation

Publikation 3:

1. Machnowska P, Hauser A, Meixenberger K, Altmann B, Bannert N, Rempis E, Schnack A, Decker S, Braun V, Busingye P, Rubaihayo J, Harms G, Theuring S. Decreased emergence of HIV-1 drug resistance mutations in a cohort of Ugandan women initiating option B+ for PMTCT. PLoS One. 2017;12(5): e0178297. Impact Factor 3.54.

Beitrag im Einzelnen:

- Koordination der Datenerhebung und Probensammlung an beiden Standorten vor Ort im Zeitraum von August 2013- Dezember 2013, dabei insbesondere
 - Überprüfung und Archivierung der ausgefüllten Fragebögen
 - Unterstützung bei den Probenentnahmen, -kennzeichnungen und -verarbeitungen vor Ort
 - Eingabe, Sicherung und Überprüfung der innerhalb dieses Zeitraums erhobenen Daten in Microsoft Excel
 - Versand von Laborproben nach Berlin
 - Versand von Fragebögen nach Berlin
 - Problembehandlung im täglichen Ablauf der Datensammlung
- Korrekturlesen des fertigen Manuskriptes

Druckexemplar der Publikation 1

Schnack A, Rempis E, Decker S, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye NM, Harms G, Theuring S.

Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV in Option B+ Era: Uptake and Adherence During Pregnancy in Western Uganda.

AIDS Patient Care and STDs. 2016; Mar 30; 110-8.

Die Publikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht und ist abrufbar unter:

<https://doi.org/10.1089/apc.2015.0318>

Druckexemplar der Publikation 2

Decker S, Rempis E, Schnack A, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye NM, Harms G, Theuring, S.

Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: Postpartum adherence to Option B+ until 18 months in Western Uganda,

PLoS One. 2017; Jun 29; 12(6): e0179448.

Die Publikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht und ist abrufbar unter:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179448>

Druckexemplar der Publikation 3

Machnowska P, Hauser A, Meixenberger K, Altmann B, Bannert N, Rempis E, Schnack A, Decker S, Braun V, Busingye P, Rubaihayo J, Harms G, Theuring S.

Decreased emergence of HIV-1 Drug Resistance Mutations in a Cohort of Ugandan Women Initiating Option B+ for PMTCT.

PLoS One. 2017; May 31;12(5): e0178297.

Die Publikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit

nicht veröffentlicht und ist abrufbar unter:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178297>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

- **Decker S**, Rempis E, Schnack A, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye NM, Harms G, Theuring S. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: Postpartum adherence to Option B+ until 18 months in Western Uganda., *PLoS One*. 2017; Jun 29; 12(6): e0179448.
- Machnowska P, Hauser A, Meixenberger K, Altmann B, Bannert N, Rempis E, Schnack A, **Decker S**, Braun V, Busingye P, Rubaihayo J, Harms G, Theuring S. Decreased emergence of HIV-1 Drug Resistance Mutations in a Cohort of Ugandan Women Initiating Option B+ for PMTCT. *PLoS One*. 2017; May 31;12(5): e0178297.
- Schnack A, Rempis E, **Decker S**, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye NM, Harms G, Theuring S. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV in Option B+ Era: Uptake and Adherence During Pregnancy in Western Uganda. *AIDS Patient Care and STDs*. 2016; Mar 30; 110-8.
- Rempis, E, Schnack A, **Decker S**, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P, Tumwesigye, NM, Harm G, Theuring, S. Option B+ for prevention of vertical HIV transmission has no influence on adverse birth outcomes in a cross-sectional cohort in Western Uganda. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017; Mar 7;17(1):82.
- Braun V, Rempis E, Schnack A, **Decker S**, Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Theuring S, Harms G, Busingye P, Mockenhaupt FP. Lack of effect of intermittent preventive treatment for malaria in pregnancy and intense drug resistance in western Uganda *Malaria Journal*. 2015; Sep 26;14:372.
- Sieverding M, **Decker S**, Zimmermann F. Information about low participation in cancer screening demotivates other people. *Psychological Science*. 2010; 21(7):941-3.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Gundel Harms-Zwingenberger, die diese Arbeit betreut hat. Ich bin ihr sehr dankbar für die Möglichkeit an der Studie mitzuarbeiten, die Überlassung des spannenden Promotionsthemas, ihre fortwährende fachliche Unterstützung während aller Phasen dieser Dissertation und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Ich danke auch herzlich Dr. Stefanie Theuring, die diese Arbeit mitbetreut hat. Auch sie war während meines Forschungsaufenthalts in Uganda sowie bei der Datenauswertung und dem Verfassen der Publikation und Dissertation als Ansprechpartnerin immer für mich da und hat mit ihrem Input zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Alexandra Schnack danke ich für die hervorragende Einarbeitung in Uganda und die schöne Zusammenarbeit dort und darüber hinaus. Auch Eva Rempis und Vera Braun, meinen anderen Mitdoktorandinnen, sowie Dr. Patrycja Machnowska, einer Projektmitarbeiterin, danke ich für ihre Unterstützung.

Außerdem bin ich allen Frauen und Kindern, die an der Studie teilgenommen haben, sowie den Krankenhausadministratoren, Krankenschwestern, Hebammen und Labormitarbeitern, die in Fort Portal, Uganda am Forschungsprojekt mitgewirkt haben, zu Dank verbunden. Ohne ihren Einsatz wäre die Studie nicht möglich gewesen. Ich wurde mit viel Herzenswärme aufgenommen und die Zusammenarbeit hat mein Leben nachhaltig bereichert.

Abschließend danke ich meinem Freund Emil Källén, meinen Eltern und Geschwistern, sowie meinen Freunden. Sie alle nehmen regen Anteil an meinen Projekten und Lebensfragen und haben mich auch in meiner Doktorarbeit liebevoll unterstützt.

Danke!

Sarah Decker

Berlin, den 1. November 2017