

Ilse Grosch-Wörner
Kathrin Puch
 (für die Studienteilnehmer)

HIV-Infektion AIDS im Kindesalter

»Deutsche multizentrische Studie zur Nachbeobachtung von Kindern HIV-infizierter Mütter mit intrauteriner antiretroviraler Medikamentenexposition«

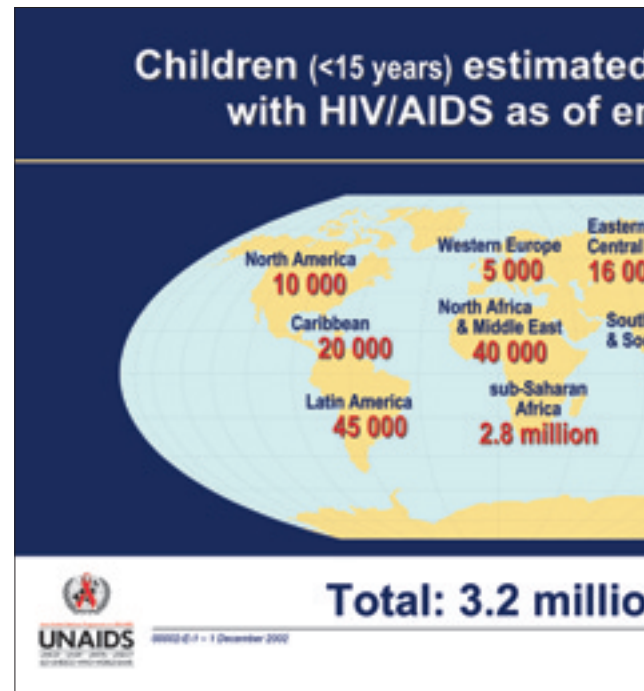
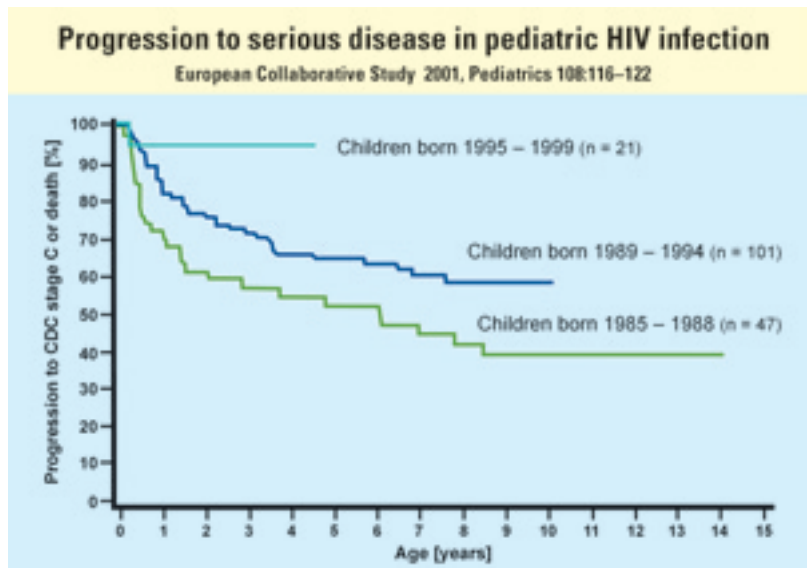
KINDERHEILKUNDE

Bei HIV-infizierten Frauen ist während der Schwangerschaft eine antiretroviral (d.h. gegen das Virus gerichtete) wirksame Behandlung (ART) einerseits zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV-1 sowie bei gegebener Indikation zur Therapie der Mutter empfohlen. Diese Interventionsstrategien haben sich als effektiv erwiesen, sie sind aber nicht unabhängig von unerwünschten Wirkungen (AE's, adverse events) zu sehen. So ergaben sich in der Literatur Hinweise auf Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsverzögerung, mitochondriale Toxizitäten, hämatologische Auffälligkeiten und Geburtsdefekte. Die Erfassung von AE's bei Mutter und Kind ist zentrales Ziel der »Deutschen multizentrischen Studie zur Nachbeobachtung von Kindern HIV-infizierter Mütter mit intrauteriner antiretroviraler Medikamentenexposition«. Sie soll damit einen Beitrag zur Sicherheit der effektiven Interventionsprogramme leisten. Die Studie wird gefördert vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Methoden und Zwischenergebnisse der Studie werden in diesem Beitrag vorgestellt.

Weltweit leben 42 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion bzw. sind AIDS-krank [19], 3,2 Millionen sind Kinder. Die jährliche Rate an Neuinfektionen betrug insgesamt 5 Millionen, 800 000 dieser Patienten waren Kinder. Dies bedeutet, dass täglich 2192 Kinder mit HIV infiziert werden. 5 Millionen der Patienten sind verstorben, davon 610 000 Kinder unter 15 Jahren.

In der WHO-Region Europa [17] sind kumulativ 10 281 Kinder als AIDS-krank gemeldet, 11 317 Kinder sind mit vertikaler HIV-Infektion bekannt. Die jährlichen Neuinfektionen durch Mutter-Kind-Transmission sind steigend. So wurden z.B. im Jahre 1999 907 Kinder über diesen Infektionsweg HIV-infiziert, im Jahre 2002 2793 Kinder. Diese Zunahme ist durch die steigenden Zahlen an Neuinfektionen in Osteuropa (z.B. Russian Federation, Ukraine) bedingt, während in Westeuropa die Zahlen sowohl für AIDS-Erkrankungen als auch für Infektionen über Mutter-Kind-Transmission abnehmend sind. Was sind die Gründe für diese divergente Entwicklung?

Abb. 1
 Prognose HIV-infizierter Kinder in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie (1985–1988 keine Therapie, 1989–1994 meist Monotherapie, 1995–1999 Kombinationstherapie)



Interventionsstrategien

In den USA und Westeuropa sind seit der Identifizierung des Erregers 1994 in beeindruckender Kooperation zwischen Grundlagenforschung, klinischer und psychosozialer Forschung effektive Interventionsstrategien entwickelt worden. Zwei unterschiedliche Ansatzpunkte sind zu verzeichnen: 1. Effektive Unterdrückung der Replikation von HIV; 2. Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV.

1. Effektive Unterdrückung der Replikation von HIV

1996 konnte nach unterschiedlichsten Vorarbeiten wie der Entwicklung von antiretroviral wirksamen Substanzen, dem Einsatz der Substanzen in Mono- und Mehrfachkombination und in Studien zum frühen gegenüber verzögertem Einsatz der antiretroviral wirksamen Medikamente eine erfolgversprechende Interventionsstrategie zur Replikationsverhinderung von HIV etabliert werden. Grundlage des Konzeptes war neben den genannten Studienergebnissen die Erkenntnis, dass HIV keine Slow Virus Infektion ist, sondern von Infektionsbeginn an als eine hochreplikative Infektion anzusehen ist [6].

Die Chemotherapie (HAART=High Active Antiretroviral Therapy) sah folgerichtig folgende Komponenten vor: früher Behandlungsbeginn, Behandlung mit mehreren Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen mit verschiedenem Angriffsziel mit dem Ziel der maximalen Unterdrückung der viralen Replikation.

Prognose

Dieses strategisch anvisierte Ziel ist eindrucksvoll gelungen. Es kann jetzt davon ausgegangen werden, dass die HIV-Infektion zu einer zwar lebenslang andauernden, aber behandelbaren Infektion geworden ist. Eine deutliche Prognose-Verbesserung HIV-infizierter Patienten ist zu erwarten. Erste Analysen prospektiv erhobener Daten lassen bei Erwachsenen erwarten, dass die Progression zu AIDS innerhalb von 3 Jahren mit 3,4% anzunehmen ist [4]. Bei Kindern haben erste



Auswertungen der European Collaborative Study 2001 [11] überzeugende Ergebnisse erbracht. So ist die AIDS-Prävalenz im ersten Jahr ca. 5%, und in den ersten 4 Jahren kann davon ausgegangen werden, dass weniger als 24% der infizierten Kinder symptomatisch sein werden. Vor Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie hatten 20% der infizierten Kinder im ersten Lebensjahr eine AIDS-definierende Symptomatik [10]. (Abb. 1)

Abb. 1

2. Prävention der Mutter-Kind-Transmission von HIV

Der größte Erfolg im Bereich der HIV-Intervention ist auf dem Gebiet der Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung zu verzeichnen. 1983 wurde aufgrund retrospektiver Studien von ca. 50%igen Transmissionsraten ausgegangen [9]. Erste prospektiv erhobene Daten aus Europa ließen auf eine deutlich niedrigere Transmissionsrate zwischen 16–19% schließen [1]. Die Problembewältigung gelang durch vorbildliche interdisziplinäre Kooperation zwischen Geburtsmedizin und Pädiatrie. Die transmissionsbegünstigenden Faktoren konnten identifiziert und dementsprechend angepasste Interventionsstrategien entwickelt werden. Eine Placebo-kontrollierte Studie [3] konnte den positiven Einfluss einer antiretroviralen Behandlung während der Schwangerschaft, unter der Geburt und postnatal (beim Neugeborenen) dokumentieren. Unabhängig davon konnte ein additiver positiver Einfluss einer Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus [8] belegt werden. Durch die kombinierte Intervention konnte das Risiko einer Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf das Kind während der Schwangerschaft auf <2% gesenkt werden [5,13]. Diese Ergebnisse sind in die Europäischen und Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft eingegangen. Diese sehen bei einer nicht behandlungsbedürftigen HIV-Infektion der schwangeren Frau und keinen geburtsmedizinischen Risiken folgendes Vorgehen vor [18]:

HIV-Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko

www.rki.de

- Antiretrovirale Prophylaxe mit Zidovudin ab vollendeter Schwangerschaftswoche (SSW) 32+0
- Kaiserschnittentbindung vor Wehenbeginn zwischen SSW 36+0 und 37+6
- Intravenöse Gabe von Zidovudin vor der Kaiserschnittentbindung
- Postnatale Gabe von Zidovudin an das Kind zwischen 10 Tagen und 4 Wochen
- Stillverzicht

Unerwünschte Wirkungen der Interventionsstrategien ...

Weder die Erfolge bei der Behandlung der HIV-Infektion noch bei der Prävention der materno-fetalen Transmission sind unabhängig von ihren unerwünschten Wirkungen zu sehen:

... bei der Behandlung der HIV-Infektion

Durch Einsatz der modernen antiretroviralen Therapie sind die früher gefürchteten, den Patienten bedrohenden Sekundärinfektionen und Malignome (=AIDS), zur Ausnahme geworden. Diese positive Entwicklung wird aber immer mehr durch das Erkennen und Sichtbarwerden von unerwünschten Wirkungen der anti-HIV-Therapie relativiert.

So zeigt sich seit ca. 1998, dass bei Einsatz der erfolgreichen Interventionsstrategien mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist. Ausgeprägte Störungen im Bereich des Lipid- und Glukose-Stoffwechsels sind zu erwarten.

Die klinischen Bilder dieser metabolischen Störungen bestehen in Fettumverteilungsstörungen mit deutlicher Veränderung des Phänotyps der Patienten, bezeichnet als Lipodystrophie (14).

Die Ursachen dieser metabolischen Störungen sind bislang nicht klar, von einer multifaktoriellen Genese

Teilnehmende Einrichtungen

- Charité, Virchow-Klinikum *Berlin*
- AK Hamburg Barmbek-Finkenau, Universitätskinderklinik *Hamburg*
- Heinrich-Heine-Universität *Düsseldorf*
- Ludwig-Maximilians-Universität *München*
- Universitätskinderklinik *Wien*
- Universität zu *Köln*
- Universitätsklinikum *Münster*
- Universitätsklinikum *Bonn*
- Medizinische Hochschule *Hannover*
- Dr. H. Kremer, *Herdecke*
- Landes-Kinderklinik *Linz*
- Städtisches Klinikum St. Georg *Leipzig*
- Arztpraxen Dr. A. Ulmer und Dr. E. Lanig-Pahl, *Stuttgart*

Abb. 2
HIV-Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko



ist auszugehen. Eindeutig ist der Zusammenhang mit der Gabe antiretroviral wirksamer Medikamente. Auch Resistenzprobleme erschweren zunehmend die Wirksamkeit der Therapiekonzepte. Die Herausforderung liegt in der Entwicklung alternativer, ebenso wirksamer Therapieregime.

... bei der Mutter-Kind-Übertragung von HIV

Mit unerwünschten Wirkungen der erfolgreichen Interventionsstrategien auf das intrauterin und postnatal antiretroviral wirksamen Medikamenten exponierte Kind ist zu rechnen. Aufgrund bislang vorliegender Studienergebnisse aus Europa und den USA, Einzelfall-Beobachtungen und den allgemeinen Kenntnissen zum Ablauf und zur besonderen Störbarkeit der embryonalen Differenzierung ist mit folgenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen:

1. Angeborene große Fehlbildungen
2. Frühgeburtlichkeit
3. Aktuelle Toxizität
4. Mittelfristige Toxizität
5. Langzeittoxizität (Kancerogenese)

Das Fehlbildungsrisiko stellte sich bislang als nicht erhöht dar [15]. Mit 17% beeindruckend hoch ist eine Frühgeburtlichkeitsrate, die in den Auswertungen der Schweizer Kohorte zusammen mit den Daten der Europäischen Gemeinschaft bei Kindern von Müttern, die eine Kombinationstherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten, nachgewiesen wurde (12). Mitochondriale Toxizitäten, Laborauffälligkeiten und klinische Symptome wurden aus der französischen HIV-Perinatal-Studie berichtet [2,7].

Als Ergebnis der verschiedenen Studienergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass eine HIV-Transmission von der Mutter auf das Kind während der Schwangerschaft mit großer Sicherheit zu verhindern ist. Toxizitäten der intrauterinen und postnatalen Exposition gegenüber antiretroviral wirksamen Medikamenten sind bei den Kindern zu erwarten und sind beschrieben.

Studiendesign und Studienkollektive

Hintergrund: Wie dargestellt, kann das Ziel von Interventionsstrategien nicht nur die Wirksamkeit sein, sondern es besteht gleichermaßen die Verpflichtung, unerwünschte Wirkungen zu definieren, sie frühzeitig zu erkennen, um gegebenenfalls frühzeitig die Behandlungskonzepte ändern zu können. Eine sorgfältige Nachbeobachtung der Patienten ist unabdingbare Voraussetzung für dieses Vorgehen.

Die Problematik der unerwünschten Wirkungen bei der HIV-Transmissionsprophylaxe wird eskaliert durch die

erwähnten therapeutischen Fortschritte in der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. So kann sich aufgrund gültiger Therapieempfehlungen [18] für die schwangere Frau eine Indikation zur anti-HIV-Therapie ergeben und weiter ist Realität, dass HIV-infizierte Frauen antiretroviral behandelt schwanger werden.

Insgesamt bedeutet dies für die Kinder, dass sie von Beginn der Schwangerschaft an oder im Laufe der Schwangerschaft intrauterin einer Mehrfachkombination von antiretroviral wirksamen Substanzen aus mütterlicher Indikation exponiert werden, obwohl zu ihrem Schutz bezüglich einer HIV-Transmission für 84% der Kinder keine Intervention und für 16% der Kinder das Kurzzeit-Prophylaxe-Schema ausreichend gewesen wäre. Mütterliche und kindliche Interessen divergieren.

Einschlusskriterien	
Studienkollektiv	Kontrollkollektiv
HIV-infizierte Mutter	HIV-infizierte Mutter
ART – Exposition	keine ART – Exposition
Aktueller Datenstand:	
192 Mütter	248 Mütter
203 Kinder (5 infiziert)	263 Kinder (52 infiziert)

Abb. 3
Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Vor dem Hintergrund dieser problematischen Situation wurde 1998 beim Bundesminister für Gesundheit und Soziale Sicherung der Antrag auf finanzielle Unterstützung für eine bundesdeutsche Nachorgestudie gestellt. Im Jahre 2000 wurde dieser Antrag positiv beschieden.

Die Studie: ist eine prospektive offene multizentrische Gruppenvergleichs-Beobachtungsstudie, an der sich 13 Studienzentren in Deutschland und Österreich beteiligt haben. Es werden klinische, apparative und laborchemische Untersuchungsergebnisse des gesamten Schwangerschaftsverlaufs, der Neonatalperiode, des 1.–3., 3.–6., 6.–12. und 12.–18. Lebensmonats erhoben. Insgesamt werden pro Mutter-Kind-Paar 400 Parameter ausgewertet.

Ab Mai 1995 haben HIV-infizierte schwangere Frauen entweder eine Transmissionsprophylaxe und/oder eine HIV-Therapie aus mütterlicher Indikation erhalten. Die

prospektiv dokumentierte Berliner Gruppe von 90 Mutter-Kind-Paaren konnte deshalb in die Studien-
gruppe aufgenommen werden. Multizentrisch eingeschlossen wurden Kinder, die zwischen dem 1.3.2000 und dem 31.08.2001 geboren wurden.

Die Kontrollkinder (Geburtsdatum 1988–1995) unterscheiden sich vom Studienkollektiv in der Variablen, dass die Mütter während der Schwangerschaft keine antiretroviral wirksamen Substanzen erhalten haben, da diese noch nicht zur Verfügung standen.

Die Nachsorge der Kinder ist identisch, vor allem sind klinische, apparative und Laboruntersuchungen ähnlich engmaschig erfolgt. Zum heutigen Zeitpunkt ist eine kontrollierte Studie aus ethischen Gründen nicht machbar, denn jede HIV-infizierte schwangere Frau hat das Recht auf optimale Interventionsstrategien.

Die fachgerechte biometrische Datenaufbereitung wird durch das Beratungsinstitut für Angewandte Statistik in Berlin (BIAS), Dr. C. Dobberstein, Dipl.Math. S. Lipert gewährleistet.

Zwischenergebnisse und Ausblick

- Die in vorbildlicher Kooperation zwischen interner Medizin, Geburtsmedizin und Pädiatrie erarbeiteten Interventionsstrategien zur Reduktion der Mutter-Kind-Transmission von HIV sind *effektiv*. Die vertikale Transmissionsrate von HIV ist bei optimaler Betreuung auf <2% reduzierbar. Voraussetzung für dieses effektive Vorgehen ist, dass die HIV-Infektion bekannt ist. Es ist daher im Interesse der Frauen und Kinder von allen in die Betreuung eingebundenen Disziplinen darauf hinzuwirken, dass die HIV-Infektion vor der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Nur die bekannte HIV-Infektion lässt für die Schwangerschaft eine klare Planung bezüglich der anti-HIV-Therapie und Transmissionsprophylaxe zu. Eine Diagnostik erst während der Schwangerschaft birgt erhebliche Risiken für Mutter und Kind.
- Bezüglich der *Sicherheit* der *effektiven Interventionsstrategien* sind Nachsorge-Studien Verpflichtung. Widersprüchliche retrospektiv und prospektiv erhobene Daten liegen aus den USA und Europa vor, insgesamt ist die Datenlage zur Zeit noch offen, ebenso wie die Beantwortung der schon 1995 von Pädiatern formulierten Frage, ob die Risiken der Interventionen kalkulierbar und vertretbar sind [15].
- Es wird mit Recht erwartet, dass die Endauswertung der Deutschen multizentrischen Studie Ende

2003 einen wichtigen Beitrag zur Frage der Sicherheit der eingesetzten Interventionsstrategien liefern kann.

Dank gilt allen teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen:
Charité, Virchow-Klinikum Berlin Otto-Heubner-Centrum: Prof. Dr. R.F. Maier, OÄ Dr. A. Loui (Klinik für Neonatologie), Drs. S. Casteleyn (Klinik für Geburtsgeschichte), C. Feiterna-Sperling, T. Schmitz, K. Seel, R. Weigel (Klinik für Allgemeine Pädiatrie);
AK Hamburg Barmbek-Finkenau und Universitätskinderklinik Hamburg: Drs. S. Gröger, R. Laux, R. Ganschow, T. Vetsi;
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: PD Dr. T. Niehues, Drs. E. Lainka, J. Ndagijimana;
Ludwig-Maximilians-Universität München: Drs. A. Gingelmaier, S. Kriegel, PD Dr. U. Wintergerst, Drs. G. Notheis, S. Urschel, A. Jansson, C. Engelhorn;
Universitätskinderklinik Wien: Prof. Dr. D. Zaknun, Dr. M. Wald;
Universität zu Köln: OÄ Dr. A. Funke, OA Dr. T. Simon;
Universitätsklinikum Münster: Drs. D. Reichelt, U. Grüneberg;
Universitätsklinikum Bonn: PD Dr. J. Rockstroh, Drs. E. Voigt, F. Hornemann, C. Richter, D. Schmidt;
Medizinische Hochschule Hannover: Dr. B. Hollwitz, OA Dr. U. Baumann;
Herdecke: Dr. H. Kremer;
Landes-Kinderklinik Linz: OÄ Dr. E. Lechner;
Städtisches Klinikum St. Georg Leipzig: Dr. M. Vetterlein;
Stuttgart: Drs. A. Ulmer (Praxis für Allgemein- und Innere Medizin), E. Lanig-Pahl (Praxis für Kinderheilkunde).

Literatur

- [1] *Blanche, S. / Newell, M.L. / Mayaux, M.J. et al*: Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997 Apr 15;14(5):442–50.
- [2] *Blanche, S. / Tardieu, M. / Rustin, P. et al*: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999, 354:1084–89.
- [3] *Connor, E.M. / Sperling, R.S. / Gelber, R. et al*: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med.* 1994 Nov 3;331(18):1173–80.
- [4] *Egger, M. / May, M. / Chene, G. et al*: Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretro-



Prof. Dr. med.

Ilse Grosch-Wörner

Jg. 1939. Medizinstudium an den Universitäten Tübingen und Kiel, 1965 Staatsexamen, 1966 Promotion (Thema: »Nachweis von Fibrinogenabbauprodukten bei geburtshilflichen Afibrinogenämien«). 1980 Habilitation an der Universität Hamburg (Thema: »In vitro-Lymphozytenfunktionsuntersuchungen bei bösartigen Erkrankungen in verschiedenen Krankheits- und Therapiephasen«). 2002 apl. Professur am Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für
Allgemeine Pädiatrie
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Tel.: +49 30 450-566501
Fax: +49 30 450-566956
E-Mail:
ilse.grosch-woerner@charite.de



Dr. med. Kathrin Puch

Jg. 1966. Medizinstudium an der Charité. Praktisches Jahr in den USA, hier 1994 u.a. Tätigkeit in einer Ambulanz für HIV-infizierte Kinder. 1995–2003 Assistenzärztin und wiss. Mitarbeiterin der Kinderklinik der Charité. Promotionsthema: »Medizinische Strahlenexposition sehr untergewichtiger Frühgeborener durch konventionelle Röntgenaufnahmen«. Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin (2003).

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für
Allgemeine Pädiatrie
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Tel.: +49 30 450-566507
Fax: +49 30 450-566956
E-Mail:
kathrin.puch@charite.de

viral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119–129.

[5] Grosch-Wörner, I. / Schäfer, A. / Obladen, M. et al: An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS*. 2000 Dec 22;14(18):2903–11.

[6] Ho, D.D. / Neumann, A.U. / Perelson, A.S. / Chen, W. et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995 Jan 12;373(6510):123–6.

[7] Mandelbrot, L. / Landreau-Mascaro A. / Rekeciewicz, C. et al: Lamivudin-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 16:2083–2093.

[8] Schäfer, A. / Friese, K.: Maßnahmen zur Senkung des maternofetalen HIV-Transmissionsrisikos. *Deutsches Ärzteblatt* 1996 Sep 6;93(36): A-2234.

[9] Scott, G.B. / Fischl, M.A. / Klimas, N. / Fletcher, M.A. et al: Mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for both symptomatic and asymptomatic carriers. *JAMA*, 1985 Jan 18; 253 (3):363–6.

[10] The European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994; 94:1464–1467.

[11] The European Collaborative Study. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* 2001; 108:116–122.

[12] The European Collaborative Study and the Swiss Mother+Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000, 14:1669-1674 *ECS AIDS* 14:2913–20.

[13] The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. 1999 Apr 1;340(13):977–87.

[14] Thierry, S.M. / Patrisani, M. / Poizot-Martin et al: A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13:1659–1667.

[15] Wahn, V.: Routinemäßige Gabe von Zidovudin an HIV-infizierte Schwangere – Anstöße zum Nachdenken. *Dt Ärztebl* 1995; 92:A-3397–3398 [Heft 8].

[16] www.APRegistry.com 12/2002.

[17] www.eurohiv.org 12/2002.

[18] www.rki.de.

[19] www.unaids.org 12/2002.