

1 EINLEITUNG

1.1 AIDS in Afrika südlich der Sahara

Weltweit leben etwa 39,4 Millionen Menschen mit HIV. Im Jahr 2004 traten circa 4,9 Millionen Neuinfektionen auf, 640.000 davon bei Kindern unter 15 Jahren. Im selben Jahr starben ungefähr 3,1 Millionen Menschen an AIDS, darunter über 500.000 Kinder. HIV ist die weltweit führende Todesursache in der Altersgruppe zwischen 15 und 59 Jahren. Insgesamt kostete die HIV-Epidemie in den letzten zwei Jahrzehnten über 20 Millionen Menschen das Leben (UNAIDS, 2004a; WHO, 2004a; Kaiser Family Foundation, 2005).

Die größte Last der HIV-Epidemie tragen industriell schwache Staaten. Bei weitem am stärksten betroffen ist Afrika südlich der Sahara. Hier leben etwa 25,4 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, 64 % der HIV-Infizierten weltweit. 2004 fielen fast 75 % (2,1 bis 2,6 Millionen) aller Todesfälle durch AIDS auf diese Region und circa 3,1 Millionen Menschen wurden neu infiziert (UNAIDS, 2004a).

Die Prävalenz der HIV-Infektion auf dem afrikanischen Kontinent variiert stark zwischen und innerhalb einzelner Regionen. Während sie in vielen Regionen Zentral- und Westafrikas bei unter 5 % liegt, ist sie im südlichen Afrika deutlich höher und beträgt in Botswana fast 40 %. Die durchschnittliche Prävalenz unter Erwachsenen in Afrika südlich der Sahara lag 2004 bei 7,4 % (UNAIDS, 2003a; UNAIDS, 2004a).

Frauen sind in Afrika 1,3-mal häufiger betroffen als Männer. In der Altersgruppe zwischen 15 und 24 Jahren zeigt sich sogar eine 3,6-fach höhere Infektionsrate unter Frauen als unter gleichaltrigen Männern. Dies ist zum einen biologisch bedingt, da das Virus beim Sexualverkehr leichter von Männern auf Frauen übertragen wird als umgekehrt, zum anderen haben Frauen in dieser Region häufig früher Sexualverkehr als Männer und zudem oft deutlich ältere Partner. Hinzu kommt, dass Frauen häufig sozial und ökonomisch benachteiligt sind, schlechteren Zugang zu Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten haben und dem Risiko sexueller Ausbeutung und Gewalt sowohl innerhalb, als auch ausserhalb der Ehe ausgesetzt sind (Dunkle et al., 2004; Stephenson und Obasi, 2004; UNAIDS, 2004a; UNAIDS, 2004c).

12 Millionen Kinder unter 15 Jahren haben in Afrika südlich der Sahara ein oder beide Elternteile durch die HIV-Epidemie verloren. Bis 2010 wird die Zahl der AIDS-Waisen voraussichtlich auf 30 Millionen ansteigen (UNAIDS, 2003b; UNAIDS, 2004c). Diese Kinder wachsen ohne Eltern häufig gesellschaftlich ausgegrenzt auf. Die Konsequenzen sind ein Leben in Armut, Unterernährung, geringe Chancen auf Schulbildung und nach einem gemeinsamen Bericht von UNICEF und UNAIDS ein erhöhtes Risiko, Opfer von Gewaltverbrechen und sexuellem Missbrauch zu werden (UNAIDS, 2000a). Als psychische Folgen treten bei AIDS-Waisen im Vergleich zu anderen Kindern verstärkt Nervosität, Depression, Wut, vegetative Symptome, Gefühle der Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken auf (Atwine et al., 2005).

Entwicklungsfortschritte der letzten Jahrzehnte, zum Beispiel der Anstieg der Lebenserwartung durch einen Rückgang der Säuglingssterblichkeit, werden durch die Epidemie zunichte gemacht. Nach demographischen Modellberechnungen könnte die Lebenserwartung in stark betroffenen Ländern bis 2010 auf unter 40 Jahre sinken (U.S. Census Bureau, 2004; WHO, 2004a). Entwicklungsländer verlieren viele junge, produktive Menschen im reproduktionsfähigen Alter, Fachkräfte, Lehrer und Beschäftigte im Gesundheitswesen mit den entsprechenden demographischen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen (UNAIDS, 2004c; U.S. Census Bureau, 2004; WHO, 2004a).

Gerade die von der HIV-Epidemie am stärksten betroffenen Entwicklungsländer haben noch immer wenig Zugang zu antiretroviraler Therapie. In Afrika südlich der Sahara haben derzeit 500.000 Menschen, das heißt 11 % der knapp 5 Millionen Menschen, die in dieser Region eine Therapie bräuchten, Zugang zu den lebensrettenden Medikamenten (UNAIDS, 2005).

1.2 Antiretrovirale Therapie in Europa und den USA

Seit den ersten beschriebenen AIDS-Fällen bei jungen homosexuellen Männern in den USA 1981 hat sich die Prognose einer HIV-Infektion in industrialisierten Staaten stark verändert (Gottlieb et al., 1981). Die Krankheit, die über progressive Zerstörung des Immunsystems mit Auftreten opportunistischer Infektionen und AIDS-assoziierten Tumoren unweigerlich zum Tode führte, ist auch heute nicht heilbar. Durch die Verfügbarkeit von antiretrovirale Therapie (ART) hat die HIV-Infektion in industrialisierten Staaten aber den Charakter einer chronischen Erkrankung angenommen: Morbidität und Mortalität sind dramatisch gesunken und es gibt große Fortschritte in Bezug auf Lebenserwartung und Lebensqualität (Hoffmann und Kamps, 2005).

1987 kam mit dem Nukleosidanalogen Zidovudin (Azidothymidin) das erste antiretrovirale Medikament auf den Markt. Leider wurden die anfangs großen Hoffnungen rasch enttäuscht: Zidovudin zeigte sich in der Monotherapie, ebenso wie weitere zwischen 1991 und 1994 entwickelte Nukleosidanaloga, als wenig effektiv – innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren verlor es seine Wirksamkeit auf Grund von rascher Resistenzbildung des HI-Virus (Hamilton, 1992; Concorde, 1994).

Mit den Proteaseinhibitoren Saquinavir, Ritonavir und Indinavir kam zwischen Dezember 1995 und März 1996 eine neue Medikamentengruppe auf den Markt. Im Juni 1996 folgte mit Nevirapin eine dritte Medikamentengruppe, die Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer. Zuvor schon hatten die europäisch-australische DELTA-Studie und die amerikanische ACTG-175-Studie Vorteile einer Kombinationstherapie zweier Nukleosidanaloga gegenüber der Monotherapie aufgezeigt (Delta, 1995; Hammer et al., 1996).

Der Durchbruch kam mit der Dreifachkombination aus zwei Nukleosidanaloga und einem Proteaseinhibitor (Cameron et al. 1998). Innerhalb von vier Jahren, zwischen 1994 und 1998, sank die AIDS Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5 pro Patientenjahr. Opportunistische Infektionen gingen ebenfalls stark zurück (Hoffmann, 2005a).

Heute stehen 20 lizenzierte Medikamente der verschiedenen Gruppen für die kombinierte Behandlung zur Verfügung, über 30 weitere Medikamente befinden sich im klinischen oder präklinischen Stadium der Entwicklung (De Clercq, 2005).

Klinische Untersuchungen zeigen, dass die Morbidität, die Mortalität und die Übertragung von HIV durch antiretrovirale Dreifachkombinationstherapie in industrialisierten Ländern deutlich gesunken sind (Hogg et al., 1998a; Mocroft et al., 1998; Pallela et al., 1998; Moore und Chaisson, 1999; Vittinghoff et al., 1999; Wood et al., 2000a; Harries et al., 2001).

1.2.1 Indikationsstellung für antiretrovirale Therapie

Wann eine Behandlung mit ART begonnen werden sollte, hängt neben der Bereitschaft der Patientin/ des Patienten im Wesentlichen von drei Faktoren ab: von der Anzahl der CD4-Zellen (T-Lymphozyten, die den Oberflächenmarker CD4 exprimieren), der Höhe der HI-Viruslast und vom klinischen AIDS-Stadium.

Ist die HIV-Infektion nach Definition der „Centers for Disease Control and Prevention“ in Atlanta, Georgia, USA (CDC-Definition) symptomatisch, also im Stadium C, so sollte die Therapie begonnen werden (CDC, 1992; Hoffmann und Mulcahy 2005a; DHHS, 2004).

Schwieriger ist die Indikationsstellung bei einer asymptomatischen HIV-Infektion: hier muss das Risiko einer Progression der Erkrankung zu AIDS gegen das Risiko der Medikamententoxizität und der Resistenzbildung abgewogen werden. Randomisierte klinische Untersuchungen belegen, dass bei einer CD4-Zellzahl $<200/\text{mm}^3$ eine ART das Risiko der Progression zu AIDS und die Mortalität deutlich senkt und daher sinnvoll ist (Hammer et al., 1997; Cameron et al., 1998; Philips et al., 2001; Hoffmann und Mulcahy 2005a)

Kohortenuntersuchungen über einen Zeitraum von drei Jahren geben Hinweise darauf, dass ein Therapiebeginn bei CD4-Zellzahlen zwischen $200/\text{mm}^3$ und $350/\text{mm}^3$ die Prognose verbessert, da das Risiko der Progression zu AIDS oder Tod im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei niedrigeren CD4-Zellzahlen abnimmt. Dabei spielt die Höhe der HI-Viruslast als prognostischer Faktor ebenfalls eine wichtige Rolle (Chen et al., 2001; Egger et al., 2001; Hogg et al., 2001; Sterling et al., 2001a; Sterling et al., 2001b; Phair et al., 2002).

Bei CD4-Zellzahlen $>350/\text{mm}^3$ wurde in mehreren Kohortenstudien kein prognostischer Vorteil gegenüber einem Therapiebeginn bei einer CD4-Zellzahl von 200 bis $350/\text{mm}^3$ aufgezeigt (Cozzi Lepri et al., 2001; Phillips et al., 2001; Sterling et al., 2001a). In einer Untersuchung aus der Schweiz wurde ein solcher prognostischer Vorteil zwar deutlich, allerdings mussten bei dieser Untersuchung 40 % der PatientInnen wegen Nebenwirkungen mehr als einmal die Medikamente wechseln, 20 % brachen die Behandlung innerhalb der ersten 2 Jahre ab (Opravit et al., 2002; DHHS, 2004).

Da solche Kohortenstudien keine zuverlässigen Aussagen zur Prognose zulassen, gibt es noch keine klaren Empfehlungen zur Indikationsstellung bei CD4-Zellzahlen $>200/\text{mm}^3$ (DHHS, 2004). Im Einzelfall sollten Vor- und Nachteile eines Therapiebeginns für jede Patientin/ jeden Patienten individuell abgewogen werden. Bei der Entscheidung sollten Viruslast, Geschwindigkeit der CD4-Zell-Abnahme, individuelles Risiko für toxische Medikamentenwirkung und Fragen der Adhärenz mit einbezogen werden (Yeni et al. 2002, Hoffmann und Mulcahy 2005a). In Tabelle 1.1 sind Empfehlungen zur Indikationsstellung zusammengefasst (DHHS, 2004).

Tabelle 1.1: Empfehlungen zur Indikationsstellung für ART

CD4-Zellzahl	Plasma HIV RNA	Klinisches Stadium	Empfehlung
Jeder Wert	Jeder Wert	Symptomatisch (AIDS/CDC 3C, schwere Symptome)	Behandeln
< 200	Jeder Wert	Asymptomatisch	Behandeln
> 200 < 350	Jeder Wert	Asymptomatisch	Generell sollte eine Behandlung angeboten werden, wissenschaftlich umstritten
> 350	> 55.000 (RT-PCR)	Asymptomatisch	Einige Experten würden die Behandlung empfehlen
> 350	< 55.000 (RT-PCR)	Asymptomatisch	Die meisten Experten würden mit der Behandlung warten und beobachten

1.2.2 Monitoring von antiretroviraler Therapie

Um das Ansprechen der Therapie zu überprüfen und um ein mögliches Therapieversagen oder toxische Arzneimittelwirkungen rechtzeitig zu erkennen, ist ein regelmäßiges Monitoring der PatientInnen unter ART nötig. Hierbei sind CD4-Zellzahl und Viruslast die wichtigsten Indikatoren für das immunologische und virologische Ansprechen der Therapie.

Die im Plasma bestimmte HIV-RNA, angegeben in Kopien/ml, korreliert direkt mit der Anzahl der HI-Viren im Blut. Veränderungen dieser sogenannten Viruslast werden logarithmisch beurteilt. Eine Viruslast >100.000 Kopien/ml (5,0 log) gilt als hoch, eine Viruslast <10.000 Kopien/ml (4,0 log) als niedrig (Hoffmann und Mulcahy 2005b). Ziel der ART ist eine Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze, die je nach Bestimmungsmethode zwischen 50 und 500 Kopien/mm³ liegt. Bis dies erreicht ist, sollte die Viruslast monatlich überprüft werden, anschließend reicht eine Kontrolle alle drei Monate, um einen Wiederanstieg der Viruslast als Zeichen eines eventuellen Therapieversagens beziehungsweise einer Resistenzbildung zu erkennen (Hoffmann und Mulcahy 2005b).

Die Viruslast sinkt bei hohen Ausgangswerten langsamer (Rizzardì et al., 2000), ist bei Frauen generell etwas niedriger als bei Männern (Napravnik et al., 2002) und kann nach Impfungen, bei Infekten oder opportunistischen Erkrankungen vorübergehend stark erhöht sein (O'Brian et al., 1995; Farber et al., 1996; Goletti et al., 1996; Kolber et al., 2002; Hoffmann und Mulcahy 2005b). Einen Monat nach Therapiebeginn sollte die Viruslast unter 5000 Kopien/ml gesunken sein, da sonst das Erreichen einer Virussuppression unterhalb der Nachweisgrenze unwahrscheinlich wird (Maggiolo et al., 2000).

CD4-Zellen sind T-Lymphozyten, die den CD4-Rezeptor an ihrer Oberfläche exprimieren. Ihre Anzahl pro mm³ erlaubt Aussagen zum individuellen Risiko, an AIDS zu erkranken. Bei Werten $>400-500/mm^3$ sind AIDS-assoziierte Erkrankungen sehr selten, bei Werten $<200/mm^3$ steigt das Risiko solcher Erkrankungen hingegen signifikant an (Hoffmann und Mulcahy 2005b). Wichtig bei der Auswertung der CD4-Zellzahlen ist, dass die Werte starken Schwankungen unterliegen. Differenzen von 50-100 Zellen/mm³ können normal sein, bei höheren CD4-Zellzahlen nehmen diese Schwankungen noch zu (Hoover, 1993). CD4-Zellzahlen können bei Infektionen, nach Schwangerschaft oder Operationen, sowie bei immunsuppressiver Therapie erniedrigt sein (Hoffmann und Mulcahy 2005b).

Unter ART erwartet man zunächst einen raschen Anstieg der CD4-Zellen innerhalb der ersten drei bis vier Monate, gefolgt von einem langsameren Weiteranstieg (Le Moing et al., 2002). Die Geschwindigkeit des Anstiegs ist abhängig von der Höhe der Viruslast (Le Moing et al., 2002), der CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn (Kaufmann et al., 2000) und vom Alter der PatientInnen, da vermutlich mit der altersbedingten Degeneration des Thymus die Regenerationsfähigkeit der CD4-Zellen sinkt (Viard et al. 2001; Kolte et al., 2002). Empfohlen ist ein Monitoring der CD4-Zellzahlen alle drei Monate, bis sich Normalwerte eingestellt haben. Danach reicht ein halbjährliches Monitoring im Allgemeinen aus (Hoffmann und Mulcahy 2005b).

PatientInnen unter ART sollten regelmäßig körperlich untersucht werden, Frauen auf Grund des erhöhten Risikos einer zervikalen Dysplasie oder eines invasiven Zervixkarzinoms auch gynäkologisch. Außerdem sollten auf Grund möglicher Nebenwirkungen Blutbild, LDH, GOT, GPT, Kreatinin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Lipase, gamma-GT und Glukose 4-6-mal im Jahr sowie Lipide 1-2-mal im Jahr überprüft werden. Bei CD4-Zellzahlen $<200/\text{mm}^3$ ist eine Funduskopie zum Ausschluss einer Cytomegalievirus-Retinitis alle 3-6 Monate sinnvoll (Hoffmann und Mulcahy 2005b).

1.2.3 Antiretrovirale Medikamentengruppen

In der antiretroviralen Therapie gibt es drei etablierte Medikamentengruppen: Nukleosidanaloga (NRTIs), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) und Proteaseinhibitoren (PIs). Die Medikamente aller drei Gruppen hindern das HI-Virus durch jeweils unterschiedliche Wirkmechanismen an seiner Replikation. Die Viruslast im Körper wird verringert, die CD4-Helferzellen können sich regenerieren und die Immunabwehr des Körpers wird gestärkt. Ziel der kombinierten ART ist eine maximale Suppression der Virus-Replikation um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können bei allen antiretroviralen Medikamenten auftreten. Häufige, zu Beginn der Behandlung auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Schlafstörungen zeigen meist eine Besserung innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen der Medikamenteneinnahme. Neben den medikamentenspezifischen Nebenwirkungen gibt es auch gruppenspezifische Nebenwirkungen die im Folgenden zusammengefasst sind (Blake und Sherer, 2000; Bartlett und Gallant, 2001; Schieferstein, 2003; DHHS, 2005).

1.2.3.1 Nukleosidanaloga (NRTIs)

NRTIs sind Nukleosidanaloga, die von der reversen Transkriptase des HI-Virus ins Virusgenom eingebaut werden und dort zum DNA-Kettenabbruch führen. Über eine toxische Schädigung von Mitochondrien können sie zu Laktatazidose und reversibler Fettleber führen. Weitere Nebenwirkungen sind Myopathie, Kardiomyopathie, Pankreatitis, Hepatomegalie und periphere Neuropathie. Es können Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie, Gewichtsverlust, Schwäche, Müdigkeit und Dyspnoe auftreten. Laktat, GPT, CPK, LDH und Lipase können unter Therapie erhöht sein.

1.2.3.2 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

NNRTIs binden als nicht-kompetitive Antagonisten an die reverse Transkriptase und inaktivieren diese. Häufige Nebenwirkung der NNRTIs ist ein makulopapulöser, erythematöser Hautausschlag mit Pruritus in den ersten sechs Wochen der Behandlung. Selten kann dieser Ausschlag die schwere und lebensbedrohliche Form eines Stevens-Johnson-Syndroms annehmen. Sehr selten kann eine lebensbedrohliche Hepatitis als Nebenwirkung auftreten. Der Einsatz von NNRTIs kann zu erhöhten Werten der Aminotransferasen führen.

1.2.3.3 Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs hemmen das virale Protease-Enzym, das andere funktionale Enzyme für die Replikation des Virus (z.B. reverse Transkriptase, Integrase) aus einem Vorläufer-Protein (Poly-gag-Protein) ausschneidet. Als Nebenwirkungen der PIs können Diabetes mellitus, Lipodystrophie, Hyperlipidämie mit der Gefahr einer Pankreatitis oder kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie sehr selten avaskuläre Nekrosen auftreten. Klinisch-chemisch kann es zu einer Erhöhung der Blut-Glukosewerte oder zu Veränderungen der Blutfettwerte (Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL) kommen.

1.2.3.4 Neue Medikamentengruppen

Angriffspunkte neuerer in Entwicklung befindlicher Medikamente sind der Eintritt des HI-Virus in die CD4 positiven T-Helferzellen, sowie die virale Integrase, die das virale Genom in das Wirtsgenom einbaut. Bei Ersterem spielen Fusions-Inhibitoren, Bindungs-Inhibitoren und Co-Rezeptorantagonisten eine wichtige Rolle.

Fusionsinhibitoren (T-20 und T-1249) binden an eine intermediäre Form des HIV Glykoproteins gp41 und verhindern so eine Konformationsänderung, die für die Fusion von Virus und Wirtszellmembran notwendig ist. Aufgrund der Molekülgröße müssen Fusionsinhibitoren subkutan verabreicht werden. Klinische Studien zeigen eine deutliche Reduktion der Viruslast.

Seit März 2003 ist T-20 (Fuzeon®) in den USA, seit Juni 2003 auch in Europa zugelassen. Studien zu klinischen Endpunkten liegen noch nicht vor. Modellanalysen zeigen aber ein um 1,5 Jahre verlängertes Überleben gegenüber optimierter ART ohne T-20. Ein vermehrtes Auftreten von Lymphadenopathie, bakterieller Pneumonie und Sepsis könnte durch Bindung von T-20 an Granulozyten bedingt sein. Kleinmolekulare Fusionsinhibitoren mit oraler Bioverfügbarkeit befinden sich noch im präklinischen Stadium der Forschung (Hornberger und Green, 2003; Lalezari et al., 2003; Reeves et al., 2003; Arasteh et al., 2004; Jiang et al., 2004; Oldfield et al., 2005).

Bindungsinhibitoren (zum Beispiel Pro-542, BMS-488,043) binden an das virale Glykoprotein gp120 und verhindern dadurch die Bindung des HI-Virus an CD4-Helferzellen. Untersuchungen zu Pro-542 weisen auf gute Tolerabilität und Wirksamkeit hin (Reduktion der Viruslast 0.5log nach 4-6 Wochen). Allerdings muss diese Substanz als Infusion verabreicht werden. Bei PatientInnen, die eine Monotherapie mit BMS-488,043 erhielten (1800mg oral, zweimal täglich) konnte nach 7 Tagen eine Viruslastreduktion von 0,96log (Median) nachgewiesen werden. BMS-488,043 wurde von den PatientInnen gut vertragen (Franti et al., 2002a; Lin et al., 2002a; Lin et al., 2002b; Reeves et al., 2003; Hanna et al., 2004; Jacobson et al., 2004; Castagna et al., 2005).

Co-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Pro-140, Sch-D, UK 427,857 und 873,140) binden spezifisch an den Co-Rezeptor CCR5 des HI-Virus und verhindern so den Kalzium-Einstrom, der sonst bei Ligation an diese Rezeptoren ausgelöst wird. Bei Mäusen (Pro-140) und in klinischen Studien (Sch-D, UK 427,857 und 873,140) wurden deutliche Reduktionen der Viruslast im Blut und gute Verträglichkeit beobachtet. PatientInnen unter UK 427,857 (100mg oral, zweimal täglich) zeigten nach 10 bis 15 Tagen eine Reduktion der Viruslast um durchschnittlich 1,6 log (Trkola et al., 2001; Chen et al., 2002; Franti et al., 2002b; Pozniak et al., 2003; Reeves et al., 2003; Russel et al., 2003; Schürmann et al., 2004; Fatkenheuer et al., 2005; Lalezari et al., 2005; Walker et al., 2005). CXCR4 ist ein weiterer Co-Rezeptor, der für den Eintritt des Virus in die Wirtszelle notwendig ist. Er wird nur von wenigen HIV-Varianten exprimiert, meist zusätzlich zu CCR5, und ist assoziiert mit fortgeschrittener Infektion und schnellem T-Helferzellverlust bei ART-vorbehandelten PatientInnen. AMD 070, ein CXCR4-Antagonist, weist eine gute orale Bioverfügbarkeit auf und wurde von gesunden Probanden gut vertragen, führt jedoch zu Leukozytose. Kombination von CCR5- und CXCR4-Antagonisten wird derzeit *in vitro* erforscht (van Rij et al., 2002; Schols et al., 2003; Demarest et al., 2004; Harrigon et al., 2004; Schols et al., 2004; Stone et al., 2004; Tamamura et al., 2005).

Hemmstoffe der viralen Integrase, wie S-1360 oder L-870810 zeigen *in vitro* und im Tierversuch vielversprechende Ergebnisse. Ergebnisse klinischer Untersuchungen liegen nicht vor (Hazuda, 2002; Yoshinaga et al., 2002; Reeves et al., 2003; Dayam et al., 2005; Reeves und Piefer, 2005).

1.3 Antiretrovirale Therapie in Afrika

1.3.1 Zugang zu antiretroviraler Therapie in Afrika südlich der Sahara

95 % der HIV-infizierten Menschen leben in Ländern mit limitierten Ressourcen und haben oft keinen oder durch finanzielle Barrieren nur stark eingeschränkten Zugang zu antiretroviralen Medikamenten, die in Verbindung mit präventiven Maßnahmen das Ausmaß und die Schwere der AIDS-Epidemie in ökonomisch starken Ländern seit den späten 90-er Jahren so drastisch verbessert haben und verbessern (Katzenstein et al., 2003).

„We are angry. Our People are dying. We can no longer accept millions of needless AIDS-deaths simply because we are poor Africans. We know antiretroviral treatment is feasible in our countries and we are launching a movement to demand antiretroviral treatment that won't take 'no' for an answer.“

“Wir sind wütend. Unsere Mitmenschen sterben. Wir können nicht länger Millionen unnötiger AIDS-Todesfälle akzeptieren, nur weil wir arme Afrikaner sind. Wir wissen, dass antiretrovirale Therapie in unseren Ländern machbar ist und wir gründen eine Bewegung um antiretrovirale Therapie einzufordern, die 'nein' als Antwort nicht hinnehmen wird.“

(Milly Katana, Gründungsmitglied des Pan-African Treatment Access Movement (PHATAM) in einer Presseerklärung zur Gründung des PHATAM bei World Summit for Sustainable Development in Johannesburg, Südafrika im August 2002, zitiert aus UNAIDS, 2004b)

“Today, one of the pre-eminent barriers to an effective global AIDS response is the gulf that separates the rich and the poor worlds in terms of access to life-prolonging HIV-treatment. There are still those who say 'it can't be done' - but it must be done. It is morally, ethically, politically and even economically unsustainable for the majority of the world's people living with HIV to have no access to the treatments that can save their lives.”

„Eines der herausragenden Hindernisse für eine effektive globale Antwort auf die Herausforderung durch AIDS ist heutzutage die Kluft zwischen dem reichen und dem armen Teil der Welt in Bezug auf Zugang zu lebensverlängernder HIV-Behandlung. Es gibt noch immer diejenigen, die sagen 'es ist unmöglich' - aber es muss möglich gemacht werden. Es ist moralisch, ethisch, politisch und sogar ökonomisch nicht nachhaltig vertretbar, dass die Mehrheit der weltweit mit AIDS lebenden Menschen keinen Zugang zu der Behandlung hat, die ihr Leben retten kann.“

(Dr. Peter Piot, Direktor von UNAIDS im Vorwort zu Stepping back from the edge, the pursuit of antiretroviral therapy in Botswana, Uganda and South Africa, UNAIDS, 2004b)

Diese beiden Zitate formulieren die immer lauter werdende Forderung nach einem globalen Zugang zu ART. Vor einigen Jahren waren sich die meisten Experten einig: ART schien in Entwicklungsländern, gerade auch in Afrika, nicht umsetzbar zu sein. Die hohen Kosten der Medikamente in Relation zu den Gesundheitsbudgets der Entwicklungsländer, die mangelhafte Infrastruktur der Gesundheitssysteme, das Risiko, soziale Ungleichheiten innerhalb der Regionen

noch zu verstärken, ungewisse Adhärenz und die Gefahr der Resistenzbildung – dies waren Hindernisse, die ART in armen Ländern als nicht umsetzbar erscheinen ließen. Stattdessen ging man davon aus, dass die Epidemie in diesen Ländern durch Präventionsmaßnahmen wie Überwachung, Gesundheitserziehung, Informationsverbreitung, Kondomprogramme und eventuell durch einen zukünftigen Impfstoff zu bekämpfen sei (Hogg et al., 1998b; Ainsworth und Teokul, 2000; Desclaux et al., 2003; Katzenstein et al., 2003).

Dieser Standpunkt hat sich während der letzten Jahre geändert. In zahlreichen Konsenserklärungen kam man überein, dass oben genannte Hindernisse zwar ernstzunehmende Probleme darstellen, aber nicht als Entschuldigung dienen können, HIV-Infizierten der wirtschaftlich benachteiligten Welt die Medikamente vorzuenthalten (Kallings und Vella, 2001; International AIDS Society, 1999; WHO, 2001; Individual Members of the Faculty of Harvard University, 2001; Attaran und Sachs, 2001; Desclaux, 2003).

Trotz der damals generell ablehnenden Haltung der wissenschaftlichen Welt gegenüber ART in Entwicklungsländern, gründete UNAIDS 1997 die „Drug Access Initiative“, ein Programm, das die Möglichkeiten des begrenzten Einsatzes von preislich reduzierter ART in einigen dieser Länder erforschen sollte. In Chile, der Elfenbeinküste, Uganda und Vietnam sollte jeweils ein System mit der notwendigen Infrastruktur geschaffen werden, um in kleinen Pilotprojekten nachhaltig den Zugang zu ART und Medikamenten zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen zu ermöglichen (UNAIDS, 2000b; Djomand et al., 2003; Katzenstein et al., 2003).

Nach und nach richtete sich das Augenmerk der Weltöffentlichkeit und der Forschung immer stärker auf den ungleichen Zugang zu Behandlungsmöglichkeiten und die Tatsache, dass die Epidemie durch Präventionsmaßnahmen alleine nicht aufzuhalten war (Farmer et al., 2001a; Sachs, 2001; Binswanger, 2002; Singler und Farmer, 2002). Die Internationale AIDS Gesellschaft (IAS) thematisierte dies in ihren Treffen „Bridging the Gap“ 1998 in Genf und „Breaking the Silence“ 2000 in Durban. „Médecins Sans Frontières“ finanzierten 1998 mit dem Preisgeld des Friedensnobelpreises eine Kampagne für den Einsatz essentieller Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten – einschließlich HIV/AIDS. Im April 2001 erkannte die UN-Kommission für Menschenrechte den Zugang zu Medikamenten bei Epidemien wie der HIV/AIDS-Epidemie als fundamentalen Schritt an, das Recht eines jeden auf einen höchstmöglichen Standard an Gesundheit zu verwirklichen (UN High Commissioner for Human Rights, 2001). Bei einer Sondersitzung der UN Generalversammlung zum Thema HIV/AIDS im

Juni 2001 wurde ART schließlich explizit als grundlegendes Element der Bekämpfung der Epidemie weltweit anerkannt. Internationale Bemühungen resultierten in der Gründung des „Globalen Fonds zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria“, einer multilateralen Partnerschaft, die finanzielle Ressourcen erschließen und im Kampf gegen die Erkrankungen koordinieren soll. Im Juli 2002 erklärten die WHO und andere UN Organisationen bei der 14. Internationalen AIDS-Konferenz in Barcelona das gemeinsame Ziel, im Rahmen der sogenannten „3 by 5“-Initiative bis 2005 drei Millionen Menschen in Entwicklungsländern den Zugang zu ART zu ermöglichen. Im August 2003 beschlossen die Regierungen der Welthandelsorganisation (WTO), das internationale Patentrecht zu lockern, so dass Entwicklungsländer billigere Generika der antiretroviralen Medikamente legal importieren können, um einen breiteren Zugang zur AIDS-Behandlung zu ermöglichen (UNAIDS, 2004b). Beim Treffen der G-8 Finanzminister im Juni 2005 wurde schließlich, ausgehend von der „3 by 5“-Initiative, das Ziel eines universellen Zugangs zu ART bis 2010 formuliert (WHO/UNAIDS, 2005b).

In der Theorie haben viele Entwicklungsländer ART bereits als Teil nationaler AIDS Bekämpfungsstrategien eingeführt. Laut WHO war 2002 bei 60 % von 90 analysierten Entwicklungsländern die Einführung und der Einsatz von ART Bestandteil nationaler AIDS-Programme (WHO, 2002b). Die praktische Umsetzung dieser Programme ist aber äußerst schwierig: Eine Behandlung war bisher meist nur in spezialisierten urbanen Behandlungszentren möglich und erreichte nur eine geringe Anzahl wohlhabender PatientInnen, die Medikamente und Therapie-Monitoring selbst finanzieren konnten.

Die „3 by 5“-Initiative zeigt Erfolge: im Juni 2005 erhielten schon ungefähr 1 Millionen Menschen in Entwicklungsländern ART, 500.000 davon in Afrika südlich der Sahara. 2003 waren dies nur 400.000 Menschen in Entwicklungsländern, 100.000 in Afrika südlich der Sahara. Das ursprüngliche Ziel, bis Ende 2005 drei Millionen Menschen zu behandeln, ist jedoch nicht erreicht worden (WHO/UNAIDS, 2005a).

Die Evaluierung erster Projekte der „Drug Access Initiative“ in urbanen Zentren in Senegal und Uganda, sowie entsprechender Pilotprojekte unter anderer Trägerschaft in der Elfenbeinküste, in Nigeria, Zimbabwe und Senegal zeigt, dass ART auch in Afrika erfolgreich eingesetzt werden kann. Immunologisches und virologisches Ansprechen der Therapie, sowie das Nebenwirkungsspektrum sind vergleichbar mit dem Therapieansprechen bei europäischen oder nord-amerikanischen PatientInnen (Kebba et al., 2002; Laurent et al, 2002; Weidle et al., 2002;

Desclaux et al., 2003; Djomand et al., 2003; Koblavi-Dème et al., 2003; Ekong et al., 2004; Munderi et al., 2004). Afrikanische Subtypen des HIV-1 (Non-B Subtypen) reagieren auf ART scheinbar ebenso sensitiv, wie der in Europa und Nordamerika vorherrschende Subtyp B (Frater et al., 2001; Weidle et al., 2001) und auch bei HIV-2 positiven PatientInnen (endemisch in West-Afrika) konnte die Viruslast durch ART erfolgreich supprimiert werden (Adjé-Touré, 2003a; van der Ende et al., 2003).

1.3.2 Besondere Anforderungen an antiretrovirale Therapie in Afrika südlich der Sahara

In vielen Ländern Afrikas ist auf Grund wenig effizienter Regierungssysteme und hoher Staatsverschuldungen das Gesundheitssystem nicht gut ausgebaut (Hanson, 2002). Die Einführung von ART in diesen Ländern trifft daher oft auf große Defizite der gesundheitspolitischen Infrastruktur und limitierte Ressourcen in der medizinischen Basisversorgung.

Für den erfolgreichen und sicheren Einsatz von ART müssen aber bestimmte Rahmenbedingungen gegeben sein. Dazu gehört adäquate Laborausstattung, um den Therapieerfolg zu überprüfen und Nebenwirkungen zu erkennen, ebenso, wie gut ausgebildetes medizinisches Personal. ART sollte eingebettet sein in umfassende Programme zur Basisgesundheitsversorgung, Gesundheitserziehung und Beratung (Reynolds et al., 2003).

Das Verhindern des Auftretens und der Verbreitung resistenter Viren ist eine der größten Herausforderungen für die ART. Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente entwickeln sich bei ungenügend supprimierter Virusreplikation und führen zu eingeschränktem Therapieerfolg und zu Therapieversagen. Es kann zur Übertragung resistenter Stämme des HIV bei Neuinfektionen kommen (Brenner, et al., 2000; UK Collaborative Group, 2001; Little, et al., 2002).

Die Virus-Suppression wiederum korreliert stark mit der Adhärenz der PatientInnen, also der regelmäßigen und vollständigen Medikamenteneinnahme. Suboptimale Adhärenz (zwischen 70 und 90 %) ist daher ein Hauptfaktor der Resistenzbildung (Bangsberg, 2000; Duong et al., 2001; Sethi et al., 2003).

Verschiedene Faktoren könnten die regelmäßige Medikamenteneinnahme in wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern besonders erschweren: Sofern die Medikamente nicht umsonst abgegeben werden, führen die Behandlungskosten möglicherweise zu Therapieunterbrechungen oder zur Einnahme von zu wenig Medikamenten. Logistische und verkehrstechnische Probleme können die Lieferung von Medikamenten verhindern und so Behandlungspausen erzwingen. Vor allem in ländlichen Gebieten erschweren eventuell lange Wege das zeitgerechte Abholen der Medikamente. Nicht zuletzt besteht die Gefahr, dass Nebenwirkungen, Stigmatisierung und komplizierte Einnahme-Schemata die regelmäßige Medikamenteneinnahme vermindern.

Adhärenz, Behandlungserfolg und Überleben von ART-PatientInnen hängen auch von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab (Kitaha et al., 1996; Lerner et al., 1998). Viele behandelnde Ärzte in Afrika haben begrenztes Wissen über AIDS-Therapie (Souville et al., 2003; Zuniga, 2004) und die Ausbildung von kompetentem medizinischem Personal stellt eine große Herausforderung für die gering ausgebauten Gesundheitssysteme wirtschaftlich schwacher Staaten in Afrika dar. Die Erfahrung, die wirtschaftlich starke Länder in der AIDS-Therapie bereits sammeln konnten, kann in Form von Behandlungsrichtlinien bei der Einführung von ART in Afrika hilfreich sein. Allerdings sind die Erfahrungen aus Europa und Nordamerika nicht unbedingt direkt in den afrikanischen Kontext übertragbar. Limitierte Ressourcen und ein unterschiedliches Spektrum opportunistischer Erkrankungen, machen eigene Richtlinien für diese Regionen nötig. Solche Richtlinien müssen evidenzbasiert evaluiert und überarbeitet werden (Mbewu, 2001; Rabkin et al., 2002; Reynolds et al., 2003).

Unkontrollierter Medikamentenhandel stellt eine weitere Gefahr des Einsatzes von ART in armen Ländern dar. Traditionell werden Medikamente in afrikanischen Ländern auch von Straßenhändlern verkauft (Van der Geest und Rheynolds-Whyte, 1998). Antiretrovirale Medikamente aus ART Programmen können durch Weiterverkauf durch PatientInnen oder über korrupte Beschaffungswege in den Straßenhandel gelangen. Der Verkauf der Medikamente durch unqualifizierte Händler kann zu falschen Dosierungen, Placeboverkauf, Therapieunterbrechungen, Resistenzbildung und Missachtung eventuell lebensgefährlicher Nebenwirkungen führen. Ein solcher Straßenhandel mit antiretroviralen Medikamenten existiert in unterschiedlichem Umfang in verschiedenen afrikanischen Ländern (Ahmad, 2004; HORIZON, 2004). Eine Untersuchung der Fabrikatsnummern antiretroviraler Medikamente aus dem Straßenverkauf in Senegal zeigte aber, dass die meisten Medikamente aus der nördlichen Hemisphäre stammten (zum Beispiel aus Spenden) und nur ein sehr geringer Prozentsatz aus

ART-Programmen vor Ort (Ergrot et al., 2002). Erweiterter kontrollierter Zugang zu ART könnte den Straßenhandel zurückdrängen.

All dies sind Gefahrenquellen, die bei einem unkontrollierten Einsatz von ART zu einer schnellen Bildung und Verbreitung resistenter HIV-Stämme führen und so letztendlich den Einsatz von ART zum Scheitern verurteilen können (Bangsberg et al., 2000; Blake et al., 2000; Wood et al., 2000b; Brook et al., 2001; Harries et al., 2001; Laurence, 2001; Popp und Fisher, 2002). Entsprechende Szenarien „antiretroviraler Anarchie“ wurden in Zimbabwe, Gabun, Burkina Faso und der Elfenbeinküste beobachtet, wo seit 1997 antiretrovirale Medikamente ohne einheitliche Behandlungsrichtlinien verkauft wurden (Adje, et al. 2001; Horton et al., 2001; Vergne, et al. 2002; Nguyen et al., 2003).

Erfreulicherweise zeigen erste Studien, dass bei kontrolliertem Einsatz von ART in Senegal, Botswana, Uganda und Südafrika nach Überwindung finanzieller Barrieren die Adhärenz gleich gut oder sogar besser als in Europa oder Nordamerika war (Sanne et al., 2001; Kasper et al., 2002; Laurent et al., 2002; Weidle et al., 2002; Landmann et al., 2003; Lanièce et al., 2003; Orrell et al., 2003; Weiser et al., 2003).

Auch die phäno- und genotypischen Mutationsraten, die zu Medikamentenresistenzen führen, sind bei ART-behandelten PatientInnen in Senegal, Uganda und der Elfenbeinküste nicht höher als in industrialisierten Staaten. Sie sind seit der Einführung kontrollierter ART durch die „Drug Access Initiative“ in Senegal und der Elfenbeinküste gesunken (Adjé-Touré et al., 2003b; Vergne et al., 2003; Weidle et al., 2003). Allerdings wurde in diesen Studien jeweils ein relativ kurzer Zeitraum in der Anfangsphase von Projekten untersucht, wodurch die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig sind.

Es wird befürchtet, dass die Verfügbarkeit antiretroviraler Medikamente wie in industrialisierten Ländern beobachtet zu riskanterem sexuellen Verhalten führen könnte und es dadurch zu verstärkter sexueller Übertragung, auch resistenter Stämme kommen könnte (Kelly et al., 1998; Wainberg und Friedland, 1998). In einer Studie aus der Elfenbeinküste, in der PatientInnen in Gesundheitszentren interviewt wurden, nannte die Mehrheit der HIV-Infizierten, die ihren HIV-Serostatus kannten, jedoch sexuelle Abstinenz als Präventionsmittel der Wahl, und die Verfügbarkeit von ART führte hier nicht zu riskanterem sexuellen Verhalten (Moatti et al., 2003). Bei einer Auswertung von 16 Programmen zur Verhinderung der HIV-Mutter-Kind-

Übertragung und ART (PMTCT-Plus Programme) in Afrika und Thailand zeigte sich, dass bei PatientInnen mit ART die Nutzung von Kondomen anstieg (Myer et al., 2004).

Es besteht andererseits die Hoffnung, dass der Zugang zu ART zur Stigmaverminderung beitragen könnte und mehr Menschen zur Bestimmung ihres HIV-Serostatus durch freiwillige Beratung und Testung ermutigt (Farmer et al, 2001a; Harries et al., 2001). In einem Distrikt in Botswana stieg die Beratungs- und Testungsrate mit der Verfügbarkeit von ART um den Faktor 5,5 an (Warwick, 2004). Insgesamt stieg in Botswana die Anzahl der Personen, die freiwillige Beratung und Testung in Anspruch nahmen von 9.761 Personen 2001 auf 23.617 Personen 2003 (Alwano et al., 2004). In Masaka, Uganda, kam es sogar zu einem 27-fachen Anstieg der Beratungs- und Testungsrate seit der Bereitstellung von ART dort (Mpiima et al., 2005). Eine epidemiologische Modellstudie zeigte, dass die Kombination von Prävention und ART sowohl die Prävention effektiver, als auch die ART langfristig weniger kostenaufwendig macht (Salomon et al., 2005).

Des Weiteren besteht die Gefahr, dass über einen Schwarzmarkt billigere antiretrovirale Generika oder preislich reduzierte Originalpräparate auf europäische und nordamerikanische Märkte gelangen und so internationales Patentrecht unterwandern.

Um den erschwerten Bedingungen und Gefahrenquellen in Afrika zu begegnen, hat die WHO Kriterien definiert, die essentiell für den sicheren Einsatz von ART in Gegenden mit limitierten Ressourcen sind (WHO, 2002c). Für die Einrichtung eines ART-Programms sollten danach folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Zugang zu freiwilliger Beratung und Testung
- Kompetenzen zur Erkennung und Behandlung von opportunistischen Erkrankungen und Nebenwirkungen
- Verfügbarkeit von Laborausstattung für ART-Monitoring
- Verfügbarkeit adäquater Medikamentenvorräte (antiretrovirale Medikamente, Medikamente zur Behandlung opportunistischer Infektionen, ergänzende Medikamente)
- Einsatz von speziell zu ART ausgebildetem Gesundheitspersonal
- Verfügbarkeit von Regulierungsmechanismen um den Missbrauch antiretroviraler Medikamente zu verhindern.

Bisher wurden bereits einige ART-Programme entsprechend dieser Kriterien in verschiedenen Ländern in Afrika südlich der Sahara eingeführt (Kebba et al., 2002; Laurent et al., 2002; Weidle et al., 2002; Desclaux et al., 2003; Djomand et al., 2003; Koblavi-Dème et al., 2003; Ekong et al., 2004; Munderi et al., 2004; Akileswaran et al., 2005). Die Anzahl der Studien zu ART in Gebieten mit begrenzten Ressourcen ist aber noch gering und meist wurden kleine Projekte mit geringen Patientenzahlen über kurze Zeiträume betrachtet (Akileswaran et al., 2005). Hinzu kommt, dass fast alle bisherigen Untersuchungen zu ART in Afrika aus urbanen Gebieten stammen und daher nicht unbedingt repräsentativ für die gesamte afrikanische Region südlich der Sahara sind. Erfahrungen zu ART in ländlichen Gebieten Afrikas fehlen noch weitgehend (Farmer et al., 2001a; Katzenstein et al., 2003).

Insbesondere vor dem Hintergrund der ambitionierten Zielsetzung der „3 by 5“-Initiative der WHO besteht daher noch großer Untersuchungsbedarf, ob ART auch in größerem Umfang in den peripheren Regionen afrikanischer Länder zum Einsatz gebracht werden kann.