

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Studienland

Uganda, 236.040 km² groß, liegt in Ost-Afrika am Viktoriasee, westlich von Kenia. Die Hauptstadt ist Kampala. Amtssprache ist Englisch, weit verbreitet sind aber auch Luganda und andere Sprachen nilotischen oder kongolesisch-nigerischen Ursprungs, sowie Kiswahili (CIA, 2003).

3.1.1 *Demographie*

Uganda ist eines der 20 ärmsten Länder der Welt (WHO, 2004b). 37,5 % seiner 23,4 Millionen Einwohner leben unterhalb der Armutsgrenze. 51 % der Bevölkerung haben keinen Zugang zu medizinischer Versorgung (UNDP, 2002). Der Großteil (85 %) der Ugander lebt in ländlichen Gebieten, in denen Landwirtschaft als Existenzgrundlage betrieben wird. In Tabelle 3.1 sind demographische Daten zusammengestellt (Worldbank, 2003).

Tabelle 3.1: *Demographische Daten, Uganda*

Gesamtbevölkerung in Millionen	23,4
Bevölkerungswachstum pro Jahr in %	2,8
Bruttovolkseinkommen pro Kopf in US\$	240
Bruttovolkseinkommen gesamt in Milliarden US\$	5,8
Städtische Bevölkerung in % der Gesamtbevölkerung	15
Lebenserwartung in Jahren	43
Säuglingssterblichkeit pro 1000 Lebendgeburten	77
Unterernährung von Kindern in % der Gesamtbevölkerung < 5 Jahren	23
Zugang zu adäquater Trinkwasserversorgung in % der Gesamtbevölkerung	52
Analphabetenrate in % der Gesamtbevölkerung > 15 Jahren	31

3.1.2 *Geschichte*

Nach der Unabhängigkeit vom britischen Protektorat 1962, ist Uganda für kurze Zeit ein Staat mit Mehrparteiensystem und allgemeinen Wahlen, dem König Mutesa II als Präsident vorsteht. Er wird 1966 von seinem Premierminister Milton Obote verdrängt, der ein Einparteiensystem einführt und eine radikale Sozialisierung im Sinne des „Afrikanischen Sozialismus“ durchsetzt. 1971 gelangt Idi Amin durch einen Putsch an die Macht und errichtet ein brutales Terrorregime.

Unter seiner Herrschaft erlebt Uganda einen wirtschaftlichen Niedergang. Mit Hilfe tansanischer Truppen wird Idi Amin 1979 gestürzt. Milton Obotes Partei erringt einen manipulierten Wahlsieg. Missachtung von Menschenrechten prägt Obotes Diktatur und die wirtschaftliche Lage verschlechtert sich weiter. Nach gewaltsamem Umsturz wird schließlich Yoweri Kguta Museveni, Vorsitzender der „Nationalen Widerstandsbewegung und Armee“, im Januar 1986 Präsident der Republik Uganda. 1995 wird die neue ugandische Verfassung verabschiedet. Museveni wird 1996 und 2001 durch Wahlen in seinem Amt bestätigt. Die wirtschaftliche und politische Lage stabilisiert sich (Loetzer, 2003; Auswärtiges Amt, 2003). Die nächste Präsidentschaftswahl ist für den 23. Februar 2006 geplant.

3.1.3 Politik

Alle politischen Aktivitäten in Uganda werden derzeit im Rahmen von Musevenis „Nationaler Widerstandsbewegung“ durchgeführt. 90 % der ugandischen Bevölkerung stimmten im Jahr 2000 in einem Referendum für eine Beibehaltung dieses Einparteiensystems. In einem erneuten Referendum am 28.7.2005 stimmte jedoch eine deutliche Mehrheit der Wähler (92,5 %) für eine von Museveni vorgeschlagene „Öffnung des politischen Raumes“. Dies entspricht einem ersten Schritt auf dem Weg zu einem demokratischen Mehrparteiensystem.

Der Präsident ernennt die Mitglieder des Kabinetts, die vom Parlament bestätigt werden. Die 276 Parlamentarier sowie der Präsident werden jeweils für fünf Jahre direkt gewählt.

Ugandas politisches System ist dezentralisiert. Viele politische und administrative Aufgaben sind auf die Lokalregierungen übertragen. Diese stehen den 56 Distrikten vor und sind weiter untergliedert bis hin zu Gemeinde- oder Dorfrepräsentanten (Commonwealth Local Government Forum, 2000; Loetzer und Schweizer-Ehrler, 2005).

3.1.4 Gesundheitssystem

Ugandas Gesundheitssystem wird sowohl vom Staat als auch von privater Seite getragen. Staatliche Krankenhäuser und Krankenstationen machen ca. 70 % der Gesundheitsversorgung aus. Es gibt insgesamt 1738 Gesundheitseinrichtungen, darunter 104 Krankenhäuser (57 staatliche, 44 von zumeist kirchlichen Nicht-Regierungs-Organisationen getragene und 3 private)

und 250 Gesundheitszentren (172 staatliche, 68 von zumeist kirchlichen Nicht-Regierungs-Organisationen getragene und 44 private).

Die Gesundheitszentren (Health Centers II-IV) sollen die Basis-Gesundheitsversorgung der Bevölkerung abdecken. Für jede Gemeinde gibt es ein Gesundheitszentrum (Health Center II), das von einer Krankenschwester und einer Hebamme geleitet wird. Es werden ambulante Krankenversorgung, Schwangerschaftsvorsorge und Impfungen durchgeführt. Für Landkreise gibt es personell und materiell besser ausgestattete Gesundheitszentren (Health Center III). Hier wird zusätzlich zu den Leistungen eines Health Center II kurzzeitige stationäre Krankenversorgung angeboten. Schließlich gibt es für jeden Subdistrikt ein Gesundheitszentrum (Health Center IV), in dem mindestens ein Allgemeinarzt tätig ist. Dieses Gesundheitszentrum dient der Supervision der anderen Gesundheitszentren und hat zusätzlich zu den Aufgaben eines Health Center III eine chirurgische Abteilung.

PatientInnen, die in den Gesundheitszentren nicht ausreichend behandelt werden können, werden an Krankenhäuser überwiesen. In Uganda ist die staatliche Krankenhausstruktur in drei Kategorien unterteilt: Distriktkrankenhäuser, Regionalkrankenhäuser, die auch als Lehrkrankenhäuser fungieren und die Universitätsklinik Mulago in Kampala (Gesundheitsministerium, Uganda 2004).

3.2 Studiengebiet

Die Untersuchung wurde in den Distrikten Kabarole, Kyenjojo und Kamwenge in West-Uganda durchgeführt. Insgesamt haben die drei Distrikte 982.000 Einwohner, davon Kabarole etwa 394.000, Kyenjojo 323.000 und Kamwenge 265.000 Einwohner (Uganda Bureau of Statistics, 2000). Ethnische Hauptgruppen in dieser Region sind die Bantustämme Batooro, Bakiga, Bakonjo und Bamba.

Kabarole Distrikt hat 41, Kyenjojo Distrikt 35 und Kamwenge Distrikt 23 Gesundheitszentren (Kamwenge District Local Government, 2003; Uganda Communication Commission, 2003; Government of Uganda, 2004). In Fort Portal, der Hauptstadt des Kabarole Distrikts, gibt es drei Krankenhäuser: das staatliche Regionalkrankenhaus Buhinga Hospital mit 300 Betten, das katholische Virika Hospital mit 100 Betten und das protestantische Kabarole Hospital mit 50 Betten (Government of Uganda, 2004).

3.3 Studienrahmen

Im Jahr 2002 wurden im Buhinga und Virika Krankenhaus, sowie in drei Health Center IV in Kamwenge und Kyenjojo Distrikt, Programme zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung von HIV (Prevention-of-Mother-to-Child-Transmission, PMTCT) eingerichtet. In der Schwangerschaftsvorsorge wird den Müttern eine HIV-Testung und Beratung angeboten. Bei HIV-Infektion besteht die Möglichkeit, durch den kurzfristigen Einsatz eines antiretroviralen Medikaments das Risiko der Mutter-Kind-Übertragung des HI-Virus unter der Geburt zu vermindern. Dazu erhält die Schwangere eine Tablette Nevirapin (200 mg), die bei Einsetzen der Wehen eingenommen werden soll. Nach der Geburt wird dem Neugeborenen ebenfalls Nevirapin als Sirup (2 mg/kg KG) verabreicht. Zusätzlich wird die Mutter ausführlich zur Ernährung der Neugeborenen, zum Risiko der HIV-Übertragung durch Muttermilch sowie zu Alternativen beraten. Durch eine PMTCT-Intervention kann das Risiko der vertikalen HIV-Übertragung um etwa 50 % gesenkt werden. Ohne Intervention beträgt das Risiko der Übertragung zwischen 25 und 45 % (de Cock et al., 2000; Ayouba et al., 2003).

Um langfristig das Überleben der Kinder und den Erhalt der Familien zu sichern, wird im Rahmen des PMTCT-Programms den Müttern und Familien eine antiretrovirale Langzeittherapie (ART), sowie die Vorbeugung gegen und Behandlung von HIV-assoziierten Erkrankungen angeboten. Für die antiretrovirale Langzeitbehandlung wurde im Buhinga Hospital im Januar 2003 eine Klinik eingerichtet.

In Abstimmung mit dem ugandischen Gesundheitsministerium wurde Gesundheitspersonal für die Beratung und Behandlung dieser PatientInnen ausgebildet. Das Krankenhauslabor wurde aufgerüstet, so dass Routinelaborparameter durchgeführt werden konnten. Das Laborpersonal wurde entsprechend geschult. Postexpositionsprophylaxe für den Fall von Nadelstichverletzungen wurde bereitgestellt und das Personal dazu informiert. Für Qualitätskontrollen, CD4-Zellzählung und Viruslastbestimmung wurde ein Transport von Vollblut- und gefrorenen Serumproben in das Referenzlabor (CDC, Entebbe, Uganda) eingerichtet. Beschaffung, Lagerung und Ausgabe der antiretroviralen Medikamente wurde durch Ordensschwestern vor Ort organisiert. Schließlich wurde ein Patienten-Monitoringsystem eingeführt.

3.4 Auswahl der PatientInnen

Die PatientInnen der Studie waren Frauen, die am PMTCT-Programm an einem der oben genannten Standorte teilnahmen, deren HIV-seropositive Partner und Kinder. Folgende Voraussetzungen mussten für die Behandlung mit antiretroviraler Therapie (ART) erfüllt sein:

- Teilnahme der Schwangeren oder Mutter am PMTCT Programm
- Nachweis einer HIV-Infektion
- Vorliegen einer Behandlungsindikation (s.u.)
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Behandlung
- Ausschluss psychischer Störungen oder geistiger Behinderungen, welche die regelmäßige Medikamenteneinnahme beeinträchtigen könnten
- Für Frauen die Bereitschaft zu Kontrazeption mit Norplant oder injizierbaren Kontrazeptiva bei Therapie mit Efavirenz (wegen der fruchtschädigenden Wirkung des Medikaments)
- Für HIV-infizierte Partner der Nachweis, dass sie bei der Familie leben und diese unterstützen
- Für HIV-infizierte Kinder eine schriftliche Einverständniserklärung der Mutter

3.5 Definition der Behandlungsindikation

Grundlage der Indikation zur antiretroviralen Behandlung war eine CD4-Zellzahl im Blut von wiederholt unter $350/\text{mm}^3$ oder eine symptomatische AIDS-Erkrankung. Für Kinder wurde entsprechend der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2002a) ein CD4-Zellanteil an der Gesamtlymphozytenzahl von wiederholt unter 20 % oder eine symptomatische AIDS-Erkrankung als Behandlungsindikation festgelegt.

Als relative Kontraindikation der Behandlung mit ART galt eine aktive Tuberkulose. Wegen der Wechselwirkungen von Rifampicin und Proteaseinhibitoren wurde eine Tuberkulose nach Möglichkeit ausbehandelt, bevor eine Behandlung mit ART eingeleitet wurde. War die Immunschwäche allerdings schon weit fortgeschritten (CD4-Zellzahl <50), konnte schon während der Stabilisierungsphase der Tuberkulose-Therapie die ART begonnen werden. Auch akute opportunistische Infektionen wurden vor Beginn der ART behandelt.

3.6 Antiretrovirale Medikamente

Antiretrovirale Medikamente wurden ausschließlich als Dreifachtherapie eingesetzt. Dabei wurden zwei Nukleosidanaloga (NRTIs) durch einen Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder durch einen Proteaseinhibitor (PI) ergänzt. In Tabelle 3.2 sind die antiretroviralen Medikamente, die in dieser Studie eingesetzt werden konnten, mit Medikamentengruppenzugehörigkeit, empfohlener Dosierung und Nebenwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3.2: *Antiretrovirale Medikamente im PMTCT-Plus Programms in West-Uganda*

Generischer Name Andere Namen	Medikamenten- gruppe*	Empfohlene Dosierung	Milde, häufige Nebenwirkungen	Schwere, dosis- limitierend Nebenwirkungen
Zidovudin ZDV; AZT (Retrovir®)	NRTI	300 mg (1 Tablette) zweimal täglich	Anfänglich Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschmerzen	Anämie, Neutropenie, Laktatazidose
Didanosin ddI (Videx®)	NRTI	200 mg (2 Tabletten) zweimal täglich, falls Körpergewicht <60 kg: 100 mg zweimal täglich	Neuropathie, Übelkeit, Diarrhoe	Pankreatitis, Laktatazidose
Stavudin d4T (Zerit®)	NRTI	40 mg (1 Kapsel) zweimal täglich; falls Körpergewicht <60 kg: 30 mg zweimal täglich	Neuropathie	Laktatazidose
Lamivudin 3TC (Epivir®)	NRTI	150 mg (1 Tablette) zweimal täglich	Generell gut verträglich	Laktatazidose
Zidovudin/ Lamivudin AZT+3TC (Combivir®)	NRTI	300/150 mg (1 Tablette) zweimal täglich	Anfänglich Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschmerzen	Anämie, Neutropenie, Laktatazidose
Abacavir ABC (Ziagen®)	NRTI	300 mg (1 Tablette) zweimal täglich	Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schlafstörungen	Hypersensitivitäts- reaktion, Laktatazidose

Generischer Name Andere Namen	Medikamenten- gruppe*	Empfohlene Dosierung	Milde, häufige Nebenwirkungen	Schwere, dosis- limitierend Nebenwirkungen
Efavirenz EFV (Sustiva®)	NNRTI	600 mg (3 Kapseln) einmal täglich	Neuropsychiatrische Störungen, Hautausschlag, Leberfunktionsstörung	Hepatitis, Stevens- Johnson Syndrom
Nevirapin NVP (Viramune®)	NNRTI	200 mg (1 Tablette) einmal täglich 14 Tage lang, dann 200 mg (1 Tablette) zweimal täglich	Hautausschlag, Leberfunktionsstörung	Hepatitis, Stevens- Johnson Syndrom
Ritonavir RTV (Norvir®)	PI	600 mg (6 Kapseln) zweimal täglich, einschleichende Dosierung über 14 Tage	Übelkeit, Diarrhoe, Schwäche, Sensibilitätsstörung, periorales Parästhesie, Geschmacksveränderungen	Hyperglykämie, Lipodystrophie, Blutungsneigung
Nelfinavir NFV (Viracept®)	PI	750 mg (3 Tabletten) dreimal täglich oder 1250 mg (5 Tabletten) zweimal täglich	Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag	Hyperglykämie, Lipodystrophie, Blutungsneigung
Lopinavir/ Ritonavir** LPVr (Kaletra®)	PI	400/100 mg (3 Kapseln) zweimal täglich	Bauchschmerzen, abnormaler Stuhlgang, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen	Hyperglykämie, Lipodystrophie, Blutungsneigung, Pankreatitis

*) NRTI = Nukleosidanalogen, NNRTI = Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI = Proteaseinhibitor

***) In dieser Kombination wurde RTV in geringer Dosierung als Booster für LPV verwendet

Als Standardregime für Erwachsene wurde in dieser Studie eingesetzt:

- AZT 300 mg und 3TC 150 mg als Kombinationspräparat Combivir® (1 Tablette),
zweimal täglich
- plus EFV 600 mg (3 Kapseln), einmal täglich.

Als Standardregime für Kinder wurde eingesetzt:

- AZT 180 mg/m² Körperoberfläche (maximal 300 mg/Dosis), zweimal täglich
- plus 3TC 4 mg/kg Körpergewicht (maximal 150 mg/Dosis), zweimal täglich
- plus NVP zunächst zwei Wochen lang 120 mg/m² Körperoberfläche, dann 200 mg/m² Körperoberfläche (maximal 200 mg/Dosis), zweimal täglich.

Die Medikamente für Kinder wurden als Sirup verabreicht. Die Körperoberfläche wurde mit einem Normogramm bestimmt.

Als Kontraindikationen für den Einsatz von AZT galten Anämie (Hb < 7,5 g/dl) oder Neutropenie (Neutrophile Granulozyten < 750/mm³). Bei Vorliegen einer Schwangerschaft musste, vor allem im ersten Trimenon, der Nutzen der ART sorgfältig gegen das Risiko der fruchtschädigenden Wirkung abgewogen werden.

Bei Kontraindikationen, Medikamentenunverträglichkeit oder Therapieversagen konnten einzelne oder alle Komponenten der Standardkombination unter Beibehaltung des Grundschemas 2 NRTIs + 1 NNRTI/ PI ausgetauscht werden.

3.7 Prophylaxe opportunistischer Infektionen

Die Prophylaxe opportunistischer Infektionen wurde in Abhängigkeit von der CD4-Helferzellzahl durchgeführt. Wie in Tabelle 3.3 gezeigt, erhielten PatientInnen mit CD4-Zellzahlen unter 100/mm³ Fluconazol (100 mg, einmal täglich), PatientInnen mit CD4-Zellzahlen unter 200/mm³ Trimetoprim/Sulfamethoxazol (160/800 mg, einmal täglich) und alle PatientInnen unabhängig von der CD4-Zellzahl Isoniazid (INH)/ Pyridoxin (300/50 mg, einmal täglich).

Tabelle 3.3: *Prophylaxe opportunistischer Infektionen im Rahmen des PMTCT-Plus Programms in West-Uganda*

CD4-Zellen/mm ³	Medikament/ Dosierung	Erkrankung, der vorgebeugt werden soll	Einschränkungen
Alle Werte	INH (300 mg) + Pyridoxin (50 mg), einmal täglich	Tuberkulose	aktive TB muss ausgeschlossen sein
< 200 (und/oder symptomatische AIDS-Erkrankung)	Trimethoprim (160 mg) + Sulfamethoxazol (800 mg), einmal täglich	Pneumocystis carinii Pneumonie, Toxoplasmose, andere bakterielle Infektionen	Keine
<50-100	Fluconazol (100 mg), einmal täglich	Kryptokokken-Meningitis	Keine

3.8 Monitoring der antiretroviralen Therapie

Um das klinische Ansprechen der Therapie zu überprüfen und um Nebenwirkungen zu erkennen, wurden die PatientInnen nach einem standardisierten Schema regelmäßig untersucht: vor Therapiebeginn, zwei Wochen nach Therapiebeginn, ein, zwei, vier und sechs Monate nach Therapiebeginn und anschließend alle drei Monate. Diese Routineuntersuchungen beinhalteten:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchung des Bluts (Differentialblutbild, klinisch-chemische Parameter)
- Laboruntersuchung des Urins (inklusive Schwangerschaftstest für Frauen)

Vor Behandlungsbeginn und alle sechs Monate nach Therapiebeginn wurden ein Syphilis- und ein Tuberkulose-Screening durchgeführt.

Das immunologische und virologische Ansprechen der Therapie wurde durch die Bestimmung der CD4-Zellzahl und der Viruslast im Blut überprüft. Die CD4-Zellzahl wurde vor Therapiebeginn zweimal bestimmt, dann nach zwei Monaten, nach sechs Monaten und danach alle 3 Monate. Die Viruslast wurde bei Behandlungsbeginn, nach zwei Monaten, nach sechs Monaten und dann alle 6 Monate bestimmt. Resistenztestung war bei Verdacht auf virologisches Therapieversagen vorgesehen.

Bei Beschwerden konnten PatientInnen jederzeit vorstellig werden. Bei Bedarf wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt. Das Monitoringschema ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.4: *Monitoring der Therapie im Rahmen des PMTCT-Plus Programms in West-Uganda*

Art der Untersuchung	Erst-Vorstellung mit Voruntersuchung im ART-Programm	Behandlungsbeginn	Folgebesuche								
			W2	M1	M2	M4	M6	M9	M12	Weitere Intervalle in Monaten	
Anamnese (Vorgeschichte, Medikamente)	X	Überprüfen der Ein-/Ausschluss-Kriterien	X	X	X	X	X	X	X	X	3
Körperliche Untersuchung	X		X	X	X	X	X	X	X	X	3
Labor Differentialblutbild, klinisch-chemische Parameter (GOT, Gamma-GT, Amylase, Bilirubin, Kreatinin, CPK im Serum), Urin-Analyse	X	Schriftliche Einverständniserklärung Beginn der Behandlung	X	X	X	X	X	X	X	X	3
RPR/VDRL (Syphilis-Screening)	X								X		12
Röntgen-Thorax (TB-Screening)	X								X		12
HCG-Test	X		X	X	X	X	X	X	X	X	3
CD4-Zellzahl	X				X		X	X	X		3
Viruslast		X			X		X		X		6
Resistenz-Testung	Nur bei Verdacht auf virologisches Therapieversagen										

W = Woche, M = Monat

3.9 Vorgehen

3.9.1 *Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit*

Im Rahmen der PMTCT-Programme wurde der Immunstatus der HIV-seropositiven Schwangeren und Mütter regelmäßig überprüft. Dazu wurde nach einem Beratungsgespräch Vollblut abgenommen und die CD4-Zellzahl durch Durchflusszytometrie bestimmt. Ergab sich aus der CD4-Zellzahl eine vorläufige Behandlungsindikation (< 350 Zellen/ mm^3), so wurde ein Termin zur Erstvorstellung in der ART-Klinik vereinbart. Wenn keine vorläufige Behandlungsindikation vorlag, wurde die CD4-Zellzählung nach drei Monaten wiederholt.

Die Partner und Kinder der am PMTCT-Programm teilnehmenden Frauen hatten die Möglichkeit, ihren HIV-Serostatus in den PMTCT-Zentren bestimmen zu lassen. Waren sie HIV-positiv, so wurde ihr Immunstatus ebenfalls alle drei Monate durch CD4-Zellzählung überprüft und bei vorläufiger Behandlungsindikation ein Termin in der ART-Klinik vereinbart.

Bei Neugeborenen der teilnehmenden Mütter im PMTCT-Programm wurde der HIV-Status durch Viruslastbestimmung festgestellt. War die Viruslast positiv, so wurde unter Einbeziehung der oben genannten Kriterien (CD4-Prozentsatz an Gesamt-Lymphozyten $< 20\%$ oder klinisch AIDS; siehe oben, 3.5 Definition der Behandlungsindikation) über eine Behandlungsindikation entschieden.

3.9.2 *Erstvorstellung in der Klinik mit Voruntersuchung*

Bei der Erstvorstellung in der ART-Klinik fand ein ausführliches Beratungsgespräch statt. Zunächst wurde das Vorwissen der PatientInnen eruiert. Ausgehend davon wurden die PatientInnen weiter über die HIV-Krankheit und Übertragungswege informiert. Es folgte eine Aufklärung zur Therapie, deren Wirkweise und mögliche Nebenwirkungen.

Die tägliche Medikamentendosierung wurde demonstriert und die Wichtigkeit regelmäßiger Tabletteneinnahme betont. Dabei wurde die Gefahr der Resistenzentwicklung und des Therapieversagens bei unregelmäßiger Medikamenteneinnahme erklärt. Probleme bezüglich einer ART im sozialen Umfeld, insbesondere in der Familie, wurden eingehend besprochen. Die PatientInnen wurden zu Hygiene, Schutz beim Sexualverkehr, Kontrazeption, Ernährung und zu Immunsystem schützenden Verhaltensweisen beraten.

Frauen erhielten zusätzlich eine Beratung zur Säuglingsernährung. Dabei wurde auf das erhöhte Risiko der HIV-Übertragung durch Stillen, und mehr noch durch die Kombination von Stillen und Zufüttern hingewiesen. Eine mögliche Schädigung des Kindes durch Medikamente, die über die Muttermilch in den kindlichen Organismus gelangen können, wurde erklärt.

Da diese Aufklärungsgespräche sehr zeitaufwendig waren, wurden sie bei Einverständnis der PatientInnen zunächst als Gruppengespräch durchgeführt. Anschließend wurden Fragen im Einzelgespräch geklärt. Die PatientInnen erhielten die Einverständniserklärung je nach Bedarf in englischer Sprache oder in der Lokalsprache Rutooro.

Die demographischen Daten der PatientInnen wurden erhoben. In der Anamnese wurde besonders nach aufgetretenen AIDS-definierenden Erkrankungen und opportunistischen Infektionen in der Vergangenheit gefragt, aber auch nach Medikamenteneinnahme und nach anderen chronischen Erkrankungen. Gewicht, Temperatur, Puls und Blutdruck wurden gemessen.

Es folgten eine ausführliche Anamnese des aktuellen Befindens und eine körperliche Untersuchung insbesondere zu Lymphadenopathie, Diarrhoe, Befunden an Haut oder Schleimhäuten, Genitaltrakt, Harnwegen und Bewegungsapparat, pulmonalen, kardiovaskulären, abdominellen sowie psychischen oder neurologischen Störungen. Die jeweiligen Befunde wurden nach einem Grading-System eingestuft und dokumentiert.

Blut und Urin der PatientInnen wurden untersucht und ein Röntgenbild des Thorax angefertigt. Falls das Syphilis-Screening bei Frauen schon in der Schwangerschaftsvorsorge durchgeführt worden war, musste es nicht wiederholt werden. Bei Bedarf konnten zusätzliche Laboruntersuchungen (z.B. Stuhluntersuchung), Biopsien oder Ultraschall-Diagnostik durchgeführt werden.

Wenn opportunistische Infektionen oder andere Erkrankungen diagnostiziert wurden, wurde entsprechend behandelt. Je nach CD4-Zellzahl wurden Medikamente zur Primärprophylaxe opportunistischer Infektionen verschrieben.

Im Blut wurde zur Bestätigung der Behandlungsindikation erneut die CD4-Zellzahl bestimmt.

Der Termin für den Behandlungsbeginn wurde festgelegt und in eine Patientenkarte eingetragen, die der Patientin/ dem Patienten ausgehändigt wurde.

3.9.3 *Behandlungsbeginn*

Zwei Wochen nach Erstvorstellung in der ART-Klinik stellten sich die PatientInnen zum Behandlungsbeginn vor. Zunächst wurde die im Rahmen der PMTCT-Nachsorge festgestellte vorläufige Behandlungsindikation (CD4-Zellzahl < 350/mm³) mit dem Ergebnis der CD4-Zellzählung der Voruntersuchung überprüft:

- war die bei Erstvorstellung in der ART-Klinik bestimmte CD4-Zellzahl erneut < 350/mm³, so galt die Behandlungsindikation als bestätigt,
- war die bei Erstvorstellung in der ART-Klinik bestimmte CD4-Zellzahl > 350/mm³, so musste eine dritte CD4-Zellzahl bestimmt werden, die über die Behandlungsindikation entschied.

Bestand nach CD4-Zellzahl eine Behandlungsindikation, so wurden die übrigen Voraussetzungen für einen Beginn der Behandlung mit ART im Rahmen des PMTCT-Plus Programms (siehe 3.4 und 3.5) beurteilt. Wenn alle Voraussetzungen erfüllt waren, wurde überprüft, ob Kontraindikationen gegen die ART Standard-Kombination vorlagen. Entsprechend wurden dann die antiretroviralen Medikamente ausgewählt und für den ersten Monat verschrieben.

Das HIV-Erkrankungsstadium wurde nach CDC-Klassifikation bestimmt und den PatientInnen wurde Blut zur Bestimmung der HI-Viruslast durch PCR abgenommen.

3.9.4 *Folgebesuche*

Entsprechend des Monitoring Schemas (siehe Tabelle 3.4) wurden die PatientInnen regelmäßig zu Folgebesuchen einbestellt, um das Ansprechen der Therapie zu überprüfen und Nebenwirkungen oder Therapieversagen zu erkennen.

Bei jedem Folgebesuch wurden eine Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. In der Anamnese wurde nach Schwierigkeiten in der Medikamenteneinnahme, sowie nach Anzahl der nicht eingenommenen Tabletten gefragt. Ab September 2003, 9 Monate nach Beginn der

Studie, wurden zusätzlich die „Visuelle Analog-Skala“ (VSA) und Tablettenzählung zur Erfassung der Adhärenz eingeführt. Mit Hilfe der VSA schätzten die PatientInnen selbst ein, wie regelmäßig und vollständig sie die Medikamente eingenommen hatten. Dabei repräsentiert eine einfache Linie, auf die ein Kreuz gesetzt wird, das Medikamenteneinnahmeverhalten: von „überhaupt nicht“ am einen Ende der Linie zu „regelmäßig, vollständig“ am anderen. Übrig gebliebene Tabletten mussten zum Folgebesuch mitgebracht werden und wurden gezählt. Die Anzahl ausgelassener Einnahmen wurde festgehalten und Gründe für die unvollständige Medikamenteneinnahme wurden eruiert. Falls nötig, wurde die Patientin/ der Patient erneut zur Wichtigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme beraten.

Die körperliche Untersuchung glich der des Erstbesuchs. Gegebenenfalls wurden opportunistische Erkrankungen, Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen diagnostiziert und therapiert. Je nach Folgebesuch wurden die durch das Monitoring Schema vorgegebenen Laboruntersuchungen durchgeführt.

Anhand des klinischen Bildes und der Laborwerte wurde beurteilt, ob Nebenwirkungen oder ein Therapieversagen eine Medikamentenumstellung notwendig machten. Die antiretroviralen Medikamente wurden in der notwendigen Menge bis zum nächsten Folgebesuch verschrieben.

3.10 Labormethoden

3.10.1 Bestimmung der CD4-Zellzahl

Die Bestimmung der CD4-Zellzahl aus EDTA-Blut erfolgte mit einem Flow-Cytometer (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) im Referenzlabor in Entebbe, Uganda. Dafür wurde das EDTA-Blut innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme bei Umgebungstemperatur nach Entebbe transportiert.

3.10.2 Bestimmung der HI-Viruslast

Die Bestimmung der HI-Viruslast erfolgte aus gefrorenem Plasma im Referenzlabor in Entebbe, Uganda. Es wurde mittels PCR die RNA für die virale reverse Transkriptase (RT-RNA) quantitativ mit dem Roche Amplicor Version 1,5 Gerät bestimmt. Die Nachweisgrenze für RT-RNA lag bei einer Viruslast von 500 Kopien/mm³

3.10.3 Bestimmung weiterer Laborparameter

Blutbild, Differentialblutbild, MCV, klinisch-chemische Serum-Parameter wie GOT, Gamma-GT, Amylase, Bilirubin, Kreatinin und CPK (Human Diagnostics Haemacounter, Kolkata, Indien) sowie Urin-Analyse, HCG-Test und Syphilis-Screening wurden im Labor des Buhinga Hospitals in Fort Portal untersucht und durchgeführt. Eine Resistenztestung erfolgte nur bei Verdacht auf Therapieversagen und wurde im Robert-Koch-Institut in Berlin durchgeführt.

3.11 Dokumentation

Bei jedem Patientenbesuch wurden standardisierte Dokumentationsbögen ausgefüllt. Diese Bögen entsprachen Eingabemasken einer Access-Datenbank. Alle Daten wurden im Anschluss an den Patientenbesuch vom Dokumentationsbogen in die Datenbank übertragen. Sobald verfügbar, wurden Laborergebnisse nachgetragen. Die Dokumentationsbögen wurden in Patientenakten abgeheftet.

Es gab sechs verschiedene Dokumentationsbögen: drei Standard-Dokumentationsbögen für Erstbesuch/ Voruntersuchung, Behandlungsbeginn und Folgebesuche, sowie drei zusätzliche Bögen für den Fall eines Therapieabbruchs, eines Therapieversagens oder einer Resistenztestung. Alle Bögen enthielten den Namen der Patientin/ des Patienten, die Patientenummer und das Datum der jeweiligen Vorstellung (Anhang 1).

3.11.1 Dokumentationsbogen für die Voruntersuchung

Im Dokumentationsbogen zur Voruntersuchung wurden folgende Daten festgehalten:

- Demographische Daten wie Alter, Stammeszugehörigkeit, Bildungsgrad etc.
- Informationen zur Krankheitsgeschichte: Datum des letzten HIV-Tests, erste CD4-Helferzell-Zahl, AIDS-definierende Erkrankungen, chronische Erkrankungen und Medikamenteneinnahme
- Untersuchungs- und Anamnesebefund

- Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Blutbild, klinisch-chemische Serum-Parameter (GOT, Gamma-GT, Amylase, Bilirubin, Kreatinin, CPK), zweite CD4-Helferzell-Zahl, Urinanalyse, Syphilis-Screening, Sputum, Schwangerschaftstest, sowie eventuelle Zusatzuntersuchungen
- Befund einer Röntgen-Thorax-Aufnahme
- Gestellte Diagnosen: symptomatische oder asymptomatische HIV-Erkrankung sowie zusätzliche Erkrankungen
- Behandlung zusätzlicher Erkrankungen
- Eventuelle Tuberkulosebehandlung
- Prophylaxe opportunistischer Infektionen
- Ausschlusskriterien
- Termin zum nächsten Besuch

3.11.2 Dokumentationsbogen für den Behandlungsbeginn

Im Dokumentationsbogen zum Behandlungsbeginn wurden folgende Patientendaten festgehalten:

- Daten zur HIV-Erkrankung: aktuelle CD4-Helferzell-Zahl, Viruslast, HIV-Erkrankungsstadium nach CDC-Klassifikation
- Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer ART Behandlungsindikation mit jeweiliger Begründung
- Einschluss-/Ausschlusskriterien
- Datum des Behandlungsbeginns
- Kontraindikationen für den Einsatz der Standardkombination antiretroviraler Medikamente
- Bei Abweichung von der Standardkombination genaue Angabe der eingesetzten Medikamente und deren Dosierung
- Termin zum nächsten Besuch

3.11.3 Dokumentationsbogen für die Folgebesuche

Im Dokumentationsbogen für die Folgebesuche wurde zunächst vermerkt, ob es sich um einen Routinebesuch im Rahmen des Therapie Monitorings handelte, oder um einen zusätzlichen Besuch auf Grund von Beschwerden. Handelte es sich um einen Routinebesuch, so wurde der Zeitraum seit Behandlungsbeginn angegeben. Im Dokumentationsbogen wurden folgende Patientendaten festgehalten:

- Untersuchungs- und Anamnesebefund
- Informationen zur Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Routineuntersuchungen im Rahmen des Therapie Monitoring sowie eventuelle Zusatzdiagnostik
- Methode der Kontrazeption
- Gestellte Diagnosen: symptomatische oder asymptomatische HIV-Erkrankung, Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente, Therapieversagen sowie zusätzliche Erkrankungen
- HIV-Erkrankungsstadium nach CDC-Klassifikation
- Eventuelle Tuberkulosebehandlung
- Behandlung zusätzlicher Erkrankungen
- Prophylaxe opportunistischer Infektionen
- Antiretrovirale Medikamente: Fortführung, Unterbrechung oder Änderung der aktuellen Medikation
- Begründung für eine eventuelle Unterbrechung oder Änderung der aktuellen Medikation sowie Angabe der neu verordneten Medikamente und deren Dosierung
- Termin zum nächsten Besuch

3.11.4 Zusätzliche Dokumentationsbögen

Bei Abbruch der ART wurde ein spezieller Dokumentationsbogen ausgefüllt, in dem die Gründe für den Therapieabbruch festgehalten wurden. Bei Therapieversagen wurde ebenfalls ein gesonderter Bogen ausgefüllt. Hier wurden die aktuelle sowie je eine weitere, nach zwei Wochen abgenommene, CD4-Zellzahl und Viruslast eingetragen. Es folgte eine Bestätigung des Vorliegens eines Therapieversagens, die Art des Therapieversagens, Gründe für das Therapie-

versagen und eine eventuelle Indikation zur Resistenztestung. Für die Resistenztestung gab es einen Bogen, der den Grund und die Ergebnisse der Resistenztestung beinhaltet sowie die neu verordneten Medikamente und deren Dosierung.

3.12 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit SPSS, Version 11.0 ausgewertet. Beschreibende Parameter wie Median, Interquartilbereich und relative Häufigkeiten wurden errechnet. Lag die HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze (500 Kopien/mm³), so wurde für die statistische Berechnung der Wert 0 Kopien/mm³, beziehungsweise für log₁₀ Berechnungen der willkürlich zwischen 0 und 500 gewählte Wert von 400 Kopien/mm³ eingesetzt. Für den Vergleich von verbundenen Stichproben wurden der Wilcoxon- und der Friedman-Test, zur Untersuchung von Gruppenunterschieden der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Ausbleibende Stadienprogression wurde über eine Kaplan-Meier-Analyse dargestellt. Korrelationen quantitativer Variablen wurden bei Normalverteilung nach Pearson und andernfalls nach Spearman-Rho überprüft. Bei allen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % als Signifikanzniveau festgelegt.