

5 DISKUSSION

In einer ländlichen Region in Uganda wurde bei 42 PatientInnen das Therapieansprechen von antiretroviraler Therapie (ART) in den ersten 6 Monaten anhand klinischer, immunologischer und virologischer Parameter untersucht. Da die meisten ART-Angebote in Afrika noch im Aufbau sind, liegen bisher nur wenige Untersuchungen zum Erfolg von ART dort vor. ART-Angebote bestehen zudem meist in urbanen Zentren, in Hauptstädten afrikanischer Länder und setzten häufig die Selbstfinanzierung der Therapie voraus. Sie erreichten dadurch oft nur eine kleine, wenig repräsentative Bevölkerungsschicht wohlhabender, in der Stadt lebender PatientInnen. In dieser in West-Uganda durchgeführten Studie wurde untersucht, ob auch in peripheren, ländlichen Regionen Afrikas, in denen der Großteil der Bevölkerung lebt, und unter einfachen infrastrukturellen Bedingungen entsprechende Therapieerfolge erzielt werden können.

5.1 Patientenkollektiv

Im untersuchten Patientenkollektiv in West-Uganda fällt auf, dass die Anzahl der Frauen doppelt so hoch war, wie die der Männer. Die zumeist älteren Männer hatten signifikant höhere Viruslasten und, wenn auch nicht signifikant, so doch deutlich niedrigere CD4-Zellzahlen als die Frauen. Dies ist durch den Rahmen des ART-Angebots in West-Uganda bedingt: Primär rekrutierten sich die PatientInnen aus den am Programm zur Reduktion der HIV Mutter–Kind-Übertragung (PMTCT) teilnehmenden Frauen, sowie deren Partnern. Frauen haben in Afrika traditionell eher ältere Partner, was den Altersunterschied zwischen Männern und Frauen in dieser Studie bedingen könnte. Zudem ist die HIV-Prävalenz in Afrika für Frauen zwischen 20 und 24 Jahren am höchsten, für Männer zwischen 30 und 34 Jahren. Da einige Frauen keinen Partner hatten, oder ihren HIV-Serostatus und die Teilnahme am PMTCT-Programm vor ihrem Partner geheim hielten, war die Anzahl der für eine Behandlung in Frage kommenden Männer niedriger. Für Frauen bietet das PMTCT-Programm offensichtlich eine Chance, die Therapiebedürftigkeit relativ früh, bei noch nicht weit fortgeschrittener HIV-Krankheit, festzustellen und Zugang zur Therapie zu bekommen. Dies könnte ein Grund für die besseren Ausgangswerte der Frauen bei Behandlungsbeginn sein.

5.2 Therapieansprechen im Vergleich mit Untersuchungen aus urbanen Zentren in Afrika und Europa

5.2.1 *Klinisches Therapieansprechen im Vergleich*

Als Parameter für das klinische Therapieansprechen wurden die Gewichtszunahme, der Rückgang HIV-assoziiierter Erkrankungen, das Ausbleiben der Krankheitsprogression nach CDC-Stadien sowie das Überleben einbezogen.

Die Mehrheit der PatientInnen nahm unter ART an Körpergewicht zu, durchschnittlich um 2,5 Kilogramm nach 6 Monaten (Median). Dies kann Ausdruck einer Überwindung des Wasting-Syndroms sein, das in dieser Untersuchung vor Behandlungsbeginn bei 13 (31 %) PatientInnen festgestellt wurde. Die Gewichtszunahme kann aber auch durch eine allgemeine Stärkung des Immunsystems und den Rückgang von HIV-assoziierten Erkrankungen bedingt sein und geht häufig mit einem subjektiven „sich besser fühlen“ einher.

Das Körpergewicht wird durch viele andere Faktoren mit beeinflusst und ist daher kein genauer Maßstab für eine klinische Besserung unter ART. Nebenwirkungen der ART, wie Übelkeit und Appetitlosigkeit, können ebenso negative Einflussgrößen auf das Körpergewicht sein, wie auch gerade im afrikanischen Kontext und in ärmeren Bevölkerungsschichten das Fehlen von Nahrungsmitteln. Da es sich aber um einen sehr leicht zu erhebenden Parameter handelt, bietet sich Gewichtszunahme im Umfeld limitierter Ressourcen als Anhaltspunkt für klinische Besserung an.

In Untersuchungen in Dakar, Senegal, sowie in Nord-Thailand und auf Tonga wurde ebenfalls eine Gewichtszunahme unter ART festgestellt: unter der einmal täglich einzunehmenden Medikamentenkombination aus Didanosin, Lamivudin und Efavirenz in Senegal wurde nach 6 Monaten eine Gewichtszunahme um 4,2 Kilogramm beobachtet (Landmann et al., 2003). Allerdings war das Ausgangskörpergewicht der PatientInnen auch 7 Kilogramm (Median) höher als das der PatientInnen in West-Uganda. In Nord-Thailand nahmen PatientInnen mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion unter ART in 6 Monaten 5 Kilogramm zu (Jourdain et al., 2004a). Ebenfalls in Senegal, unter Fortovase, Ritonavir und Combivir®, und auf Tonga, unter Stavudin, Lamivudin und Nevirapin, wurde von einer Gewichtszunahme der PatientInnen unter ART als Zeichen klinischer Besserung berichtet, diese aber nicht quantifiziert (Chaiyamahapurk, 2004; Ndiaye et al., 2004). In einer weiteren Untersuchung in Senegal mit einer

Medikamentenkombination aus Indinavir und zwei NRTIs wurde eine Gewichtszunahme nicht direkt, sondern in Relation zur Körpergröße angegeben: der *Body Mass Index* stieg bei diesen PatientInnen unter Therapie um 0,7 kg/m² in 6 Monaten, was je nach Körpergröße ungefähr 1,2 bis 3 Kilogramm entspricht (Laurent et al., 2002). Sofern in anderen Untersuchungen in ressourcenlimitierten Gebieten also Körpergewichtsveränderungen der PatientInnen erhoben wurden, waren diese nach den ersten 6 Monaten ART ähnlich oder etwas ausgeprägter als in West-Uganda.

In West-Uganda kam es bei den PatientInnen unter ART zu einem Rückgang HIV-assoziiierter Morbidität: Während bei Behandlungsbeginn bei 19 der 42 PatientInnen insgesamt 53 HIV-assoziierte Erkrankungen diagnostiziert wurden, am häufigsten darunter das Wasting-Syndrom, Fieber unbekannter Genese und orale Candidiasis, wurden nach 6 Monaten nur noch bei einer Patientin eine pruringinöse Dermatitis und bei einem Patienten eine generalisierte Lymphadenopathie als HIV-assoziierte Erkrankung festgestellt.

Alle PatientInnen erhielten zusätzlich zur ART INH und, je nach CD4-Zellzahl, auch Cotrimoxazol und Fluconazol zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen. Da eine Kontrollgruppe ohne ART ethisch nicht vertretbar gewesen wäre und daher fehlt, bleibt unklar, inwieweit ein entsprechender Rückgang HIV-assoziiierter Morbidität auch durch die ausschließliche Gabe der prophylaktischen Medikamente hätte erzielt werden können.

In anderen Untersuchungen zu ART in Afrika finden sich nur wenige Informationen zum Rückgang der HIV-assoziierten Morbidität unter Therapie. In Dakar, Senegal, wurden innerhalb von 15 Monaten 11 von 40 PatientInnen unter Therapie mit Didanosin, Lamivudin und Efavirenz auf Grund HIV-assoziiierter Erkrankungen stationär aufgenommen (Landmann et al., 2003). Unter Indinavir und zwei NRTIs, ebenfalls in Dakar, traten in 18 Monaten bei 7 von 58 PatientInnen AIDS-definierende Ereignisse auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass in 6 Monaten weder Tod noch ein AIDS-definierendes Ereignis eintrat, lag dort bei 94,8 % (Laurent et al., 2002). Bei der Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir, Lamivudin und Zidovudin in urbanen Zentren 4 afrikanischer Staaten (Elfenbeinküste, Senegal, Kenia und Uganda) traten bei 5 % der PatientInnen innerhalb von 6 Monaten AIDS-definierende Erkrankungen auf (Sow et al., 2004). In Blantyre, Malawi, traten bei 9 von 176 PatientInnen, die mit Triomune® (generisches Kombinationspräparat bestehend aus Nevirapin, Lamivudin und Stavudin) behandelt wurden innerhalb von 6 Monaten Erkrankungen des WHO Stadiums IV auf (Van Oosterhout et al.,

2005). Diese Untersuchungen enthielten jedoch keine Angaben über die Anzahl HIV-assoziiierter Erkrankungen vor Behandlungsbeginn und unterschieden nicht einheitlich in HIV-assoziierte und AIDS-definierende Erkrankungen.

Aus Patientenkohorten in Europa (Schweiz, Frankreich, sowie multizentrisch) wurde von 3,2 bis 4,1 neu auftretenden AIDS-definierenden Erkrankungen pro 100 PatientInnen/Jahren berichtet, beziehungsweise von 3 % der PatientInnen, die innerhalb von 6 Monaten unter ART ein neues AIDS-definierendes Ereignis erlitten (Ledergerber et al., 1999; Erb et al., 2000; Grabar et al., 2000; Mocroft et al., 2000).

Auch wenn das Spektrum opportunistischer Erkrankungen in Afrika von dem in Europa abweicht, ist aus dieser Untersuchung in West-Uganda ebenso wie aus obengenannten anderen Studien in Afrika südlich der Sahara keine deutlich stärkere HIV-assoziierte Morbidität unter ART erkennbar als in industrialisierten Ländern.

HIV-Stadien nach CDC-Klassifikation können sich per definitionem nicht verbessern, sondern nur stagnieren oder fortschreiten. Nach Kaplan-Meier Analyse bestand für die PatientInnen in West-Uganda eine 95,2 %ige Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Krankheitsprogression nach CDC-Klassifikation sowohl nach 2, als auch nach 6 Monaten. Bei den beiden PatientInnen, bei denen es zu einer Stadienprogression kam, handelte es sich nicht um eine klinische Progression, sondern um eine Progression nach Anzahl der CD4-Helferzellen, von 202 beziehungsweise 228 Zellen/mm³ (Stadium 2) unter die Grenze von 200 Zellen/mm³ (Stadium 3). Klinisch blieben die Stadien bei allen PatientInnen unverändert. In anderen Untersuchungen zu ART in Afrika oder Europa fanden sich keine Angaben zur Stadienprogression unter ART.

Außergewöhnlich ist, dass keine(r) der PatientInnen unter ART in West-Uganda innerhalb von 6 Monaten verstarb. In anderen Untersuchungen zu ART in Afrika wurde eine Mortalität nach 6 Monaten beschrieben, die zwischen 2,4 % und 18 % schwankte (Weidle et al., 2002; Gialloreti et al., 2003; Ndiaye et al., 2004; Oyugi et al., 2004; Sow et al., 2004; Mutuluza et al., 2005) und für CD4-Ausgangswerte unter 50 Zellen/mm³ sogar bei 33 % lag (Weidle et al., 2002). Nach 9 bis 12 Monaten wurde eine Mortalität zwischen 2 % und 25 % angegeben (Djomand et al., 2003; Hosseinipour et al., 2004a; Wood et al., 2004). In einer ländlichen Gegend in Malawi waren 16,8 % der PatientInnen zum Nachsorgetermin nach durchschnittlich 8,3 Monaten verstorben (Jeannin et al., 2005).

Frühe Mortalität unter ART kann durch ein Immunrekonstitutionssyndrom bedingt sein. Darunter versteht man eine Exazerbation latent bestehender Erkrankungen mit ausgeprägter inflammatorischer Komponente, die insbesondere bei PatientInnen mit hoher Ausgangsviruslast in den ersten Monaten der ART auftritt und vermutlich durch die Aktivierung der sich restaurierenden zellulären Immunantwort und durch Veränderungen des Zytokinnetzwerkes ausgelöst wird (Price et al., 2001; Hoffmann, 2005b).

In West-Uganda trat eine solche frühe Mortalität nicht auf. Bessere Ausgangswerte (zum Beispiel der CD4-Zellzahlen) und die kostenlose Behandlung könnten Gründe dafür sein. Die meisten der oben genannten Untersuchungen setzten eine Selbstfinanzierung der Behandlung durch die PatientInnen voraus. Ein dadurch bedingter später Behandlungsbeginn und eventuelle Therapieunterbrechungen aus finanzieller Not könnten sich negativ auf das Therapieansprechen und Überleben der PatientInnen ausgewirkt haben. In Patientenkollektiven in Europa lag die Mortalität unter ART zwischen 1,3 % und 2,3 % pro Jahr (Ledergerber et al., 1999; Grabar et al., 2000; Mocroft et al., 2000).

5.2.2 Immunologisches Therapieansprechen im Vergleich

Die CD4-Zellzahlen der PatientInnen in West-Uganda nahmen in 6 Monaten um 105 Zellen/mm³ (Median) zu. Dies spricht für ein gutes immunologisches Therapieansprechen. In 11 Studien aus verschiedenen Teilen Afrikas südlich der Sahara wurden unter 6 Monaten ART von CD4-Zellzahlzunahmen zwischen 68 und 129 Zellen/mm³ berichtet (Laurent et al., 2002; Djomand et al., 2003; Hosseinipour et al., 2003; Hosseinipour et al., 2004b; Kabugo et al., 2004; Ndiaye et al., 2004; Ngabonziza et al., 2004; Oyugi et al., 2004; Sow et al., 2004; Mutuluza et al., 2005; Van Oosterhout et al., 2005).

Eine deutlich höhere Zunahme gab es in Dakar bei PatientInnen, die einmal täglich Didanosin, Lamivudin und Efavirenz einnahmen. Bei ähnlichen Ausgangswerten wie im Patientenkollektiv in West-Uganda kam es dort nach 6 Monaten zu einer CD4-Zellzahlzunahme von 142 Zellen/mm³ (Landmann et al., 2003). In Kampala, Zentral-Uganda, hingegen lag die durchschnittliche CD4-Zellzahlzunahme nach 6 Monaten bei nur 57 Zellen/mm³ (Weidle et al., 2002). Die Medikamentenkombination bestand dort aus zwei NRTIs und Abacavir, einem NNRTI oder einem PI, war also vergleichbar mit den Medikamenten, die in dieser Untersuchung

eingesetzt wurden. Allerdings war bei den PatientInnen in Kampala die Erkrankung bei Behandlungsbeginn schon weit fortgeschritten und die Ausgangswerte der CD4-Zellzahlen lagen mit 73 Zellen/mm³ deutlich unter den Ausgangs-CD4-Zellzahlen in West-Uganda. Die Medikamentenkosten, zwischen 440 und 708 US\$ für 30 Tage, mussten von den PatientInnen selbst getragen werden und erklären zum Teil den späten Behandlungsbeginn.

In Untersuchungen aus Europa kam es nach 6 Monaten ART zu CD4-Zellzahlzunahmen zwischen 76 und 100 Zellen/mm³ (Median), also einem geringfügig schlechteren immunologischen Therapieansprechen als im Patientenkollektiv in West-Uganda (Ledergerber et al., 1999; Erb et al., 2000; Grabar et al., 2000). Allerdings waren in diesen Untersuchungen bis zu 77 % der PatientInnen nicht therapienaiv (Grabar et al., 2000). In einer Untergruppe therapienaiver PatientInnen in der Schweiz stiegen die CD4-Zellzahlen in 6 Monaten unter ART um 94 Zellen/mm³ (Ledergerber et al., 1999). Ebenfalls in der Schweiz bei einer Untersuchung mit ausschließlich behandlungsnaiven PatientInnen kam es unter ART zu einer CD4-Zellzahlzunahme von 100 Zellen/mm³ nach 6 Monaten (Erb et al., 2000). Die CD4-Zellzunahmen im Patientenkollektiv in West-Uganda sind also gut vergleichbar mit denen europäischer therapienaiver PatientInnen.

Der prozentuale Anteil der CD4-Helferzellen an der Gesamt-Lymphozytenzahl unterliegt geringeren Schwankungen als die absolute CD4-Zellzahl. Im Patientenkollektiv in West-Uganda stieg der prozentuale Anteil unter ART in 6 Monaten um 6 % an. In anderen Untersuchungen aus Afrika oder Europa wurden keine Angaben zum Anstieg des prozentualen Anteils der CD4-Helferzellen an der Gesamt-Lymphozytenzahl gemacht.

5.2.3 *Virologisches Therapieansprechen im Vergleich*

Das virologische Therapieansprechen lässt sich zum einen über die Reduktion der HI-Viruslast in log₁₀, zum anderen über den Prozentsatz der PatientInnen beurteilen, bei denen die Virus-RNA im Blut nicht mehr nachweisbar ist.

Im Patientenkollektiv in West-Uganda kam es unter 6 Monaten ART zu einer deutlichen Reduktion der HI-Viruslast um 2,2 log₁₀. Bei Frauen wurde eine geringere Abnahme (1,95 log₁₀) festgestellt als bei Männern (2,68 log₁₀). Diese Diskrepanz kann durch höhere Ausgangswerte der HI-Viruslast bei Männern erklärt werden und spricht daher nicht unbedingt

für ein schlechteres Therapieansprechen bei Frauen. Vergleichbar waren die Ergebnisse in Senegal, der Elfenbeinküste und Kampala, Zentral-Uganda: dort kam es zu einer 2,4 log₁₀, 2,3 log₁₀ und 2,0 log₁₀ Abnahme der HI-Viruslast nach 6 Monaten ART (Laurent et al., 2002; Weidle et al., 2002; Djomand et al., 2003). Ausgeprägter, nämlich jeweils 3,5 log₁₀, war die Abnahme in Dakar unter Didanosin, Lamivudin und Efavirenz (einmal täglich) und in einer weiteren Untersuchung in Kampala, Uganda bei der die durchschnittlichen Ausgangswerte der HI-Viruslast höher waren als in West-Uganda (Landmann et al., 2003; Mutuluza et al., 2005).

Veränderungen der HI-Viruslast unter ART waren in europäischen Patientenkollektiven ähnlich ausgeprägt wie in West-Uganda: In einer prospektiven Untersuchung in der Schweiz, in der die PatientInnen, wie in West-Uganda, zuvor noch nicht mit antiretroviralen Medikamenten behandelt worden waren, kam es nach 6 Monaten ART zu einer 1,9 log₁₀ Reduktion der Viruslast (Ledergerber et al., 1999). In einer größeren Studie aus Frankreich hingegen kam es lediglich zu einer Reduktion der HI-Viruslast um 0,9 log₁₀ im Median. Hier waren allerdings auch 77,3 % der PatientInnen zuvor schon mit anderen antiretroviralen Medikamenten behandelt worden und nur 22,7 % „ART-naiv“ (Grabar et al., 2000).

Im Gegensatz zur Reduktion der Viruslast unterschied sich die virologische Ansprechrate, also der Prozentsatz der PatientInnen, bei denen die Virus-RNA im Blut nicht mehr nachweisbar ist, für Männer und Frauen im Patientenkollektiv in West-Uganda nicht signifikant. Sie lag mit 71,4 % im Durchschnitt der Ansprechraten anderer ART-Programme in Afrika südlich der Sahara. Die Ansprechraten 10 solcher Pilotprogramme lagen zwischen 58 % und 88 % (Laurent et al., 2002; Djomand et al., 2003; Hosseinipour et al., 2004b; Ndiaye et al., 2004; Oyugi et al., 2004; Sow et al., 2004; Spacek et al., 2004; Jeannin et al., 2005; Mutuluza et al., 2005; Van Oosterhout et al., 2005).

Eine deutlich höhere Ansprechrate von 95 %, zeigte sich in Dakar, bei PatientInnen, die einmal täglich Didanosin, Lamivudin und Efavirenz einnahmen (Landmann et al., 2003). Wesentlich niedriger, 49 %, war die Ansprechrate hingegen bei selbstzahlenden PatientInnen in Kampala, bei denen auch eine schlechtere CD4-Zellzunahme als in anderen Studien aufgefallen war (Weidle et al., 2002).

Die virologischen Ansprechraten in Patientenkollektiven in Europa waren bei zuvor schon mit antiretroviralen Medikamenten behandelten PatientInnen schlechter, bei zuvor unbehandelten

PatientInnen etwas besser als im Patientenkollektiv in West-Uganda: in Untersuchungen, in denen ein Teil oder alle PatientInnenen schon Erfahrung mit antiretroviralen Medikamenten hatten, lag die virologische Ansprechrate nach 6 Monaten ART zwischen 53,1 % und 65 % (Ledergerber et al., 1999; Grabar et al., 2000; Mocroft et al., 2000). Hingegen waren bei 80 % und 84,1 %, beziehungsweise je nach Ausgangswerten der HI-Viruslast und CD4-Zellzahl bei 70-85 % „ART-naiver“ PatientInnen die HI-Viruslasten nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar (Ledergerber et al., 1999; Cozzi Lepri et al., 2001; Phillips et al., 2001).

Wie das klinische und immunologische, war also auch das virologische Therapieansprechen in diesem Patientenkollektiv im ländlichen West-Uganda gut vergleichbar mit entsprechenden Ergebnissen von ART-Programmen in urbanen Zentren Afrikas südlich der Sahara sowie europäischen ART-Kohorten. Ähnlich wie in anderen Untersuchungen zu ART in Afrika stellen allerdings die geringe Patientenzahl, der kurze Untersuchungszeitraum, sowie das aufwendige Therapiemonitoring, das in dem Ausmaß für einen breiten Einsatz von ART in armen Ländern nicht finanzierbar sein wird, Einschränkungen dar, die die Aussagekraft dieser Ergebnisse in Bezug auf einen großflächigen Einsatz von ART in ressourcenlimitierten Gegenden und die Vergleichbarkeit mit Studienergebnissen aus industrialisierten Ländern limitieren (Akileswaran et al., 2005).

5.2.4 Therapieansprechen nach vorausgegangener Einnahme einer Einzeldosis Nevirapin

Es gibt Hinweise, dass sich eine zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung von HIV unter Geburt verabreichte Einzeldosis Nevirapin negativ auf den Erfolg einer späteren ART mit Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (zum Beispiel Nevirapin oder Efavirenz) auswirkt, wenn die ART innerhalb von 6 Monaten nach Einnahme der Einzeldosis Nevirapin begonnen wird (Cunningham et al., 2002; Fowler et al., 2003; Jourdain et al., 2004b; Lockmann et al., 2005). Im Patientenkollektiv in West-Uganda konnte dies nicht bestätigt werden: Weder klinisch noch immunologisch oder virologisch wurden signifikante Unterschiede im Therapieansprechen gefunden zwischen Frauen, die eine Einmaldosis Nevirapin bekommen und die ART innerhalb von 6 Monaten nach der Einnahme begonnen hatten und Frauen, die keine Einmaldosis Nevirapin bekommen, oder die die ART erst später als 6 Monate nach Einnahme der Einmaldosis Nevirapin begonnen hatten.

5.3 Adhärenz im Vergleich mit Untersuchungen aus urbanen Zentren in Afrika, Europa und Nordamerika

5.3.1 Anamnestisch erhobene Adhärenz

Die Therapieadhärenz, also die Regelmäßigkeit und Vollständigkeit der Einnahme verordneter Medikamente ist essentiell für einen langfristigen Therapieerfolg und die Verhinderung der Bildung therapieresistenter HIV-Stämme (Bangsberg, 2000; Duong et al., 2002; Sethi et al., 2003). Allerdings ist die Erfassung der Adhärenz schwierig und oft ungenau. Verschiedene elektronische und anamnestische Methoden werden derzeit in industrialisierten wie in nicht industrialisierten Regionen eingesetzt. Ein Goldstandard existiert noch nicht (Chesney et al., 2000a; Liu et al., 2000; Lanièce et al., 2003).

Entsprechend unterschiedlich sind auch die Angaben zur Adhärenz von ART-PatientInnen in Afrika. In einzelnen Untersuchungen wurden Medianwerte der prozentualen Adhärenz angegeben, während sonst meist der Prozentsatz der PatientInnen mit „guter“ oder „schlechter“ Adhärenz beschrieben wurde. Die Grenze hierfür variierte zwischen 100 % und 80 %, oder wurde gar nicht quantifiziert. Dies und die unterschiedlichen Erhebungsmethoden lassen nur annäherungsweise einen Vergleich zu.

Im Patientenkollektiv in West-Uganda wurde die Adhärenz bei den Routine-Untersuchungen anamnestisch für den Zeitraum seit dem jeweils letzten Besuch in der ART-Klinik erhoben. Sie lag im Median bei 98,9 % und damit höher als bei drei Adhärenzstudien in Durban und Kapstadt, Südafrika, und in Dakar, Senegal, in denen Adhärenzen von 90,9 %, 93,5 % beziehungsweise 91 % festgestellt wurden (Lanièce et al., 2003; Orrell et al., 2003; Ferris et al., 2004). In Kampala, wo PatientInnen ART-Generika selbst finanzierten, lag die Adhärenz bei 85 %, also ebenfalls deutlich niedriger als in West-Uganda (Oyugi et al., 2004).

Eine 100 %ige Adhärenz wurde im Patientenkollektiv in Dakar unter Didanosin, Lamivudin und Efavirenz (einmal täglich) bei 95 % der PatientInnen, in einem ART-Projekt in Kigali, Rwanda, bei 87 % der PatientInnen und in einer weiteren Untersuchung zu Adhärenz in Durban, Südafrika bei 76 % der PatientInnen festgestellt (Landmann et al., 2003; Omes et al., 2004; Brown et al., 2004). In West-Uganda gaben lediglich 35,7 % der Behandelten eine 100 %ige Adhärenz an.

Diese große Diskrepanz könnte durch die Art der Erfassung mitbedingt sein: während in West-Uganda die Adhärenz über den gesamten Behandlungszeitraum erfragt und ausgewertet wurde, wurde in den drei oben genannten Untersuchungen nur die Adhärenz der jeweils letzten 3 oder 7 Tage untersucht.

Darüberhinaus scheint der Einsatz einer Medikamentenkombination, die nur einmal täglich eingenommen werden muss, eine wirkungsvolle, Adhärenz verbessernde Erleichterung für die Behandelten darzustellen. In Senegal wurde damit eine im Vergleich mit West-Uganda und anderen Studien unübertroffene Adhärenz erreicht. Gleichzeitig waren bei diesen PatientInnen, eventuell als Resultat der außergewöhnlich guten Adhärenz, sowohl die CD4-Zellzahlzunahme, als auch die Viruslastabnahme und der Prozentsatz der PatientInnen, bei denen die Viruslast nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar war, deutlich größer (Landman et al., 2003).

Untersuchungen aus Spanien und den USA zeigen ebenfalls, dass bei einer einmal täglich einzunehmenden Medikamentenkombination bei gleicher Effektivität Lebensqualität, Zufriedenheit und Adhärenz der PatientInnen besser waren, als bei einer zweimal täglich einzunehmenden Medikamentenkombination (Muñoz-Moreno et al., 2004; Pérez-Molina et al., 2004; Torres et al., 2004).

Setzt man die Grenze zwischen „guter“ und „schlechter“ Adhärenz bei 95 %, so hatten 35 von 42 PatientInnen in West-Uganda (83,3 %) eine „gute Adhärenz“. In Malawi, wo Medikamente selbst bezahlt, die Monitoring-Kosten aber übernommen wurden, hatten 95 % der Behandelten eine Adhärenz über 95 % (Hosseinipour et al., 2004b). In Durban, Südafrika, wo der Medianwert der Adhärenz bei 90,8 % lag, in Kampala, Uganda, bei selbst zahlenden PatientInnen dreier Behandlungszentren und in Gaborone und Francistown, Botswana, ebenfalls bei selbst zahlenden PatientInnen, zeigten hingegen nur 77 %, 67,3 % beziehungsweise 59 % der Behandelten bei dieser Grenzsetzung eine „gute Adhärenz“ (Byakika et al., 2003; Weiser et al., 2003; Ferris et al., 2004).

In Untersuchungen zur Adhärenz in Abidjan, Elfenbeinküste und in Kapstadt, Südafrika, hatten 48 %, beziehungsweise 63 % der PatientInnen eine Adhärenz über 90 % (Orrell et al., 2003; Eholié et al., 2004), während 88,1 % der Behandelten in West-Uganda eine über 90 %ige Adhärenz aufwiesen. In Senegal wurde eine Grenze von 80 % gewählt, um „gute“ und „schlechte“ Adhärenz zu trennen. Danach hatten 87,9 % der PatientInnen eine „gute Adhärenz“, im Vergleich zu 97,6 % in West-Uganda (Laurent et al., 2002).

Trotz der schlechten Vergleichbarkeit wegen der unterschiedlich eingesetzten Methoden und Wertungsmaßstäbe, kann man zu dem Schluss kommen, dass die Adhärenz im ländlichen West-Uganda ähnlich gut, beziehungsweise besser war, als in den meisten Untersuchungen zu ART aus urbanen Zentren Afrikas südlich der Sahara.

Auch im Vergleich mit Untersuchungsergebnissen aus Europa und Nord-Amerika, in denen die durchschnittlich angegebene Adhärenz von ART-PatientInnen sich um 70 % bewegt, war die Adhärenz in West-Uganda mit 98,9 % sehr gut (Bangsberg et al., 2000; Paterson et al., 2000; Arnsten et al., 2001; Gross et al., 2001; Liu et al., 2001; McNabb et al., 2001; Liechty, Bangsberg, 2003).

Allerdings handelte es sich in West-Uganda um ein Pilotprojekt in der Anfangsphase, in der sowohl PatientInnen als auch Personal besonders enthusiastisch waren. Zudem waren alle PatientInnen ART-naiv. Langfristig könnte sich auch dort durchaus eine Verschlechterung der Adhärenz einstellen. In Senegal, bei Adhärenzerhebungen von ART-PatientInnen über 18 Monate, wurde beispielsweise eine progrediente Verschlechterung der Adhärenz mit der Zeit, vor allem nach dem achten Monat unter Therapie festgestellt (Laurent et al., 2002).

5.3.2 Ursachen für fehlende Adhärenz

Trotz der insgesamt sehr hohen Adhärenz in West-Uganda ist es interessant, sich die Gründe für ausgelassene Medikamenteneinnahmen bei PatientInnen im ländlichen West-Uganda anzusehen und mit Gründen für eingeschränkte Adhärenz bei PatientInnen in urbanen Gegenden Afrikas südlich der Sahara zu vergleichen.

In West-Uganda wurden die meisten der nicht eingenommenen Medikamentendosen (32,3 %) auf logistische Schwierigkeiten zurückgeführt. Darunter fiel vor allem die fehlende Verfügbarkeit der Medikamente auf Reisen, bei der Pflege kranker Angehöriger und deren Begleitung ins Krankenhaus, oder wenn ein rechtzeitiger Besuch der Klinik zur Verschreibung neuer Medikamente nicht möglich war.

Hintergrund hierfür waren unter anderem die langen Wege, die es PatientInnen in den ländlichen Gegenden erschwerten, zum Behandlungszentrum zu kommen, oder zum Beispiel zu Hause

vergessene Medikamente abzuholen, insbesondere, wenn für arme PatientInnen die Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel zu teuer war. Insofern könnten die größeren Distanzen in ländlichen Gebieten eine spezielle Herausforderung an die Adhärenz darstellen, die in dem Maße in städtischen Gebieten nicht existiert.

Allerdings wurden gerade Reisen, beziehungsweise „nicht zu Hause sein“, auch in städtischen ART-Zentren, in Durban, Südafrika, in Lilongwe, Malawi, sowie in Botswana unter den Hauptursachen für fehlende Adhärenz genannt (Weiser et al., 2003; Brown et al., 2004; Hosseinipour et al., 2004b) und ein aufgebrauchter Medikamentenvorrat (ob aus finanziellen oder aus logistischen Gründen wurde nicht näher definiert) wurde in Abidjan, Elfenbeinküste, als zweithäufigster Grund für nicht eingenommene Medikamente festgestellt (Eholié et al., 2004).

Akute Erkrankungen, die die Medikamenteneinnahme, den Besuch in der Klinik und das Abholen neuer Medikamente verhinderten, wurden in West-Uganda als zweithäufigster Grund für nicht eingenommene Medikamentendosen (21,5 %) genannt. Sie wurden in keiner anderen Untersuchung zu ART in Afrika als Ursache für schlechte Adhärenz erwähnt und könnten ebenfalls ein spezielles Problem für ländliche Gegenden darstellen. In Städten mag es einfacher sein, trotz oder gerade bei akuten Erkrankungen die Klinik aufzusuchen, oder jemanden zu schicken, um einen Arzt oder Medikamente zu holen. In ländlichen Gebieten können hier die langen Wege wieder zum Hindernis werden.

Nebenwirkungen, an dritter Stelle genannt, waren in West-Uganda für 17,4 % der nicht eingenommenen Medikamentendosen verantwortlich. Sie wurden auch in Städten - in Durban, Südafrika, in Abidjan, Elfenbeinküste und in Kampala, Uganda, sowie in Gaborone und Francistown, Botswana - unter den Hauptgründen für eingeschränkte Adhärenz genannt (Weidle et al., 2002; Weiser et al., 2003; Brown et al., 2004; Eholié et al., 2004).

Ursachen für fehlende Adhärenz, die in West-Uganda weniger häufig genannt wurden, wie das komplizierte Medikamenteneinnahmeschema (8,7 %) und Vergessen der Einnahme (5,4 %), zählten in mehreren anderen Untersuchungen zu ART in Afrika südlich der Sahara zu den Hauptgründen für ausgelassene Medikamenteneinnahmen (Laurent et al., 2002; Byakika et al., 2003; Brown et al., 2004; Eholié et al., 2004; Hosseinipour et al., 2004b; Omes et al., 2004).

Um diesen Ursachen vorzubeugen, kann neben ausführlicher Patientenaufklärung der Einsatz einfacherer Medikamenteneinnahmeschemata sinnvoll sein. Einige Autoren favorisieren auch die in der Tuberkulosebehandlung eingesetzte „Directly Observed Therapy“ (DOT), bei der die tägliche Medikamenteneinnahme in Anwesenheit eines Sozialarbeiters stattfindet (Farmer et al., 2001b; Harries et al., 2001; Individual Members of the Faculty of Harvard University, 2001; Mbewu, 2001; Salaniponi, 2001). Dies bedeutet aber einen relativ großen Eingriff in die Privatsphäre der PatientInnen, insbesondere da AIDS in afrikanischen Ländern nach wie vor stark stigmatisiert ist (Pawinski, 2001). Die Berechtigung einer verpflichtenden DOT bei ART ist daher höchst fraglich, zumal eine deutliche Überlegenheit der DOT gegenüber einer eigenverantwortlichen Medikamenteneinnahme mit regelmäßiger Selbsteinschätzung der Adhärenz beim Arztbesuch nicht ausreichend nachgewiesen ist (Walsh et al., 2002; Lanièce et al., 2003; Liechty und Bangsberg, 2003).

Der in anderen Untersuchungen in Afrika bei weitem am häufigsten angegeben Grund für fehlende Adhärenz waren finanzielle Schwierigkeiten (Laurent et al., 2002, Weidle et al., 2002; Byakika et al., 2003; Lanièce et al., 2003; Weiser et al., 2003; Brown et al., 2004; Eholié et al., 2004; Hosseinipour et al., 2004b; Byakika-Tusiime et al., 2005; Van Oosterhout et al., 2005).

Da die PatientInnenen in West-Uganda für die Therapie nur eine nominative Eigenbeteiligung von etwa 0,70 Euro pro Monat zahlen mussten, die bei sehr bedürftigen PatientInnenen erlassen wurde, waren finanzielle Schwierigkeiten dort kein Grund für mangelnde Adhärenz. Armut beeinträchtigte die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme höchstens indirekt, wenn zum Beispiel die Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel zu teuer war und PatientInnenen deswegen nicht rechtzeitig in die Klinik gelangten.

In vielen Regionen Afrikas südlich der Sahara ist eine Selbstfinanzierung der einzig mögliche Zugang zu ART. Abgesehen von dem Aspekt der moralischen und sozialen Unvertretbarkeit, dass ein Teil der Bevölkerung aus Armutgründen von der Therapie ausgeschlossen ist, birgt die Selbstfinanzierung als einziger Zugang zu ART Gefahren für den individuellen und epidemiologischen Therapieerfolg: Wenn PatientInnenen kein Geld haben, um kontinuierlich Medikamente zu kaufen, kommt es zu Medikamentenpausen oder Unterdosierungen und so zur Bildung therapieresistenter HI-Virenstämme und zu eingeschränktem Therapieansprechen. Darüber hinaus zwingen finanzielle Nöte häufig zu einem Hinauszögern des Behandlungsbeginns, wobei ein später Behandlungsbeginn, CD4-Zellzahlen unter 50 Zellen/mm³ und bereits

aufgetretene AIDS-definierende Erkrankungen mit höheren Mortalitätsraten assoziiert sind (Ledergerber et al., 1999; Wit et al., 1999; Laurent et al., 2002).

In Kampala, Uganda, wo die PatientInnen die Kosten für Medikamente (zwischen 440 und 708 US\$ für 30 Tage) und Monitoring selbst tragen mussten zeigte sich entsprechend sowohl immunologisch, als auch virologisch ein deutlich schlechteres Therapieansprechen als in dieser Untersuchung in West-Uganda. Auch die Mortalität war dort mit 18 %, beziehungsweise 33 % bei PatientInnen, deren Ausgangs-CD4-Zellzahl unter 50 Zellen/mm³ lag, in den ersten 6 Monaten sehr hoch (Weidle et al., 2002). Die finanzielle Belastung der PatientInnen war hierfür vielleicht nicht der einzige Grund, vermutlich aber doch ein wichtiger Faktor.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Gefahr, dass sich PatientInnen, die ihre Therapie selbst finanzieren müssen, einem möglicherweise billigeren Schwarzmarkt zuwenden, auf dem unkontrollierter Medikamentenhandel zu falschen Dosierungen, Placeboverkauf, Therapieunterbrechungen, Resistenzbildung und Missachtung eventuell lebensgefährlicher Nebenwirkungen führen kann (Desclaux et al., 2003). Für einen sicheren Einsatz von ART in Afrika südlich der Sahara ist daher ein Subsidiarisierungssystem anzustreben, das, wie in West-Uganda, PatientInnen unabhängig ihrer finanziellen Lage einen rechtzeitigen Beginn und eine Kontinuität der Behandlung garantiert (Kabugo et al., 2005; Van Oosterhout et al., 2005; WHO/UNAIDS 2005a).

Weitere Gründe für das Auslassen von Medikamenteneinnahmen in Afrika, die in West-Uganda so nicht auftraten, waren fehlende Medikamentenvorräte im Krankenhaus, Angst vor Stigma, Tablettenanzahl, Depression und Zweifel an der Wirksamkeit der ART, beziehungsweise Rückkehr zur traditionellen Medizin (Weidle et al., 2002; Weiser et al., 2003; Brown et al., 2004; Eholié et al., 2004; Van Oosterhout et al., 2005).

In industrialisierten Ländern wurden finanzielle Schwierigkeiten oder komplizierte Einnahmeschemata nicht als Grund für schlechte Adhärenz genannt. Ansonsten waren die häufigsten Gründe für schlechte Adhärenz dort ähnlich wie in afrikanischen Ländern. Genannt wurden Nebenwirkungen der Medikamente, Vergessen oder Verschlafen der Einnahme, Depression, Angst, bei der Tabletteneinnahme gesehen zu werden, Reisen, Ernährungsrestriktion, Stress, schwere Erkrankung, Größe und Menge der Tabletten, sowie die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme (Chesney, 2000b; Cale et al., 2004; Ravoux et al., 2004; Stone et al., 2004).

5.4 MCV als möglicher Adhärenzmarker

Im Patientenkollektiv in West-Uganda kam es sowohl nach zwei, als auch nach sechs Monaten zu einem signifikanten Anstieg des mittleren erythrozytären Zellvolumens (MCV) bei PatientInnen, die mit dem Nukleosidanalogen AZT behandelt wurden.

Ein solcher MCV-Anstieg als Nebenwirkung von AZT (und in geringerem Maße auch von Stavudin) ist aus industrialisierten Ländern bekannt und wird als potentieller Marker für Adhärenz diskutiert (Volberding et al., 1995; Schooley, 1998; Romanelli et al., 2002; Steele et al., 2002). Allerdings kam es in West-Uganda nur bei 48,7 % der mit AZT behandelten PatientInnen zu einer Makrozytose (MCV \geq 100 fL), im Gegensatz zu 78 % in einer Untersuchung in Kentucky, USA (Romanelli et al., 2002). Auch gab es in West-Uganda, anders als in Kentucky, keine Korrelation zwischen anamnestischen Angaben zur Adhärenz und MCV-Anstieg.

Dies könnte durch die Ungenauigkeit der anamnestischen Erfassung bedingt sein. Es könnte aber auch ein Hinweis darauf sein, dass Makrozytose als Nebenwirkung von NRTIs in einer ostafrikanischen Patientengruppe weniger ausgeprägt ist, als bei US-amerikanischen PatientInnen und daher als objektiver Adhärenz-Marker dort nicht geeignet ist. In anderen Studien aus Afrika fanden sich keine Angaben zur MCV-Zunahme unter AZT.

5.5 Schlussfolgerung und Empfehlungen

Für dieses Pilotprojekt wurde das Krankenhauspersonal vor Ort, sowie Zusatzpersonal speziell zur ART ausgebildet. Das Krankenhauslabor musste aufgerüstet und die kontinuierliche Bereitstellung von Medikamenten, deren Lagerung und Beschaffung organisiert werden. Ein essentieller Schritt auf dem Weg zu einem globalen Zugang zu ART in ressourcenlimitierten Regionen wird daher die Schaffung der nötigen Infrastruktur, sowie die Schulung und Weiterbildung von ÄrztInnen, PflegerInnen und SozialarbeiterInnen sein, insbesondere da Untersuchungen zeigten, dass in Afrika südlich der Sahara das Wissen des Gesundheitspersonals zu ART bisher gering ist (Souville et al., 2003; Zuniga, 2004).

Gleichzeitig wird es wichtig sein, die Behandlungs- und Monitoringrichtlinien so weit wie möglich zu vereinfachen und an die lokalen Bedürfnisse anzupassen. Dies wird bedeuten, dass ein Teil der antiretroviralen Behandlung auf speziell geschultes nicht-ärztliches Personal übertragen wird (Jaffar et al., 2005; WHO/UNAIDS 2005a). Wichtig wird auch, anders als in West-Uganda, der Einsatz von antiretroviralen Kombinationpräparaten sein, die auf Grund geringerer Tablettenzahlen und einfacherer Einnahmeschemata die Therapieadhärenz verbessern können.

Das Monitoring der ART über CD4-Zellzahl und HI-Viruslast in dieser Untersuchung war umfangreich und kostenaufwendig. Um einen breiten Einsatz von ART in Afrika finanzierbar zu machen, ist die Suche nach einfacheren und kostengünstigeren Monitoring-Parametern notwendig. Gesamtlymphozytenzählung, Gewichtszunahme oder die Interpretation klinischer Zeichen als kostengünstige Alternativen zu CD4-Zellzählung, erwiesen sich in Untersuchungen bisher als unzuverlässig (Badri und Wood, 2003; Bedell et al., 2003; Brites et al., 2004; Kimani et al., 2004; Osho et al., 2004; Solberg et al., 2004; Teshale et al., 2004). Hier besteht dringender weiterer Untersuchungsbedarf.

Unter den Gründen für schlechte Adhärenz fanden sich Unterschiede, die auf spezielle Herausforderungen bei ART in ländlichen Gebieten Afrikas hindeuten: die auf dem Land größeren Distanzen zu Behandlungszentren könnten insbesondere für arme und schwer kranke PatientInnen schwierig zu überwindende Hindernisse darstellen und die Kontinuität der Medikamenteneinnahme erschweren. Dieser Faktor sollte beim Einsatz von ART in ländlichen Gebieten bedacht werden. Eventuell kann auch hier speziell für ART geschultes nicht-ärztliches Personal als Ansprechpartner vor Ort sinnvoll sein, um bei Schwierigkeiten die Distanzen zu überbrücken.

Die Herausforderung liegt nun darin, die Erfahrungen, die in Pilotprojekten wie dem hier beschriebenen oder urbanen Forschungszentren gewonnen wurden, zu nutzen und entsprechend der Zielsetzung der „3 by 5“-Initiative (3 Millionen PatientInnen unter Behandlung bis Ende 2005) der WHO auf umfassende „Public Health“-Programme zu übertragen, die großflächig breiten Bevölkerungsschichten den Zugang zu ART ermöglichen (WHO/UNAIDS, 2005a).

Parallel zum Aufbau von ART-Programmen müssen dabei Präventionsmaßnahmen wie Kondom-Programme, Aufklärung, Gesundheitserziehung und kontinuierliche Informations-

verbreitung unter Einbindung aller gesellschaftlich wichtigen Strukturen weiter geführt und ausgebaut werden. Neben Schulen, Gemeinden, Arbeitgebern und Nicht-Regierungs-Organisationen können auch Menschen, die mit HIV/AIDS leben eine wichtige aufklärende und beratende Rolle in der Behandlung wie in der Prävention einnehmen und zur Verringerung des Stigmas beitragen (Ndhlovu et al., 2004; WHO/UNAIDS, 2005a).

Gehen entsprechende gesellschaftliche Veränderungen Hand in Hand mit Kompetenzbildung, Schaffung von Infrastruktur und Forschung, so kann auch in ressourcenlimitierten Gegenden langfristig ein großflächiger, erfolgreicher Einsatz von ART möglich werden.