

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

DISSERTATION

Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie  
in den ersten sechs Monaten  
in einer ländlichen Region in West-Uganda

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Johanna Toben  
aus Ottersberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. G. Harms - Zwingenberger

2. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Th. Schneider

3. Prof. Dr. K. Stark

Datum der Promotion: 14.06.2009

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	HIV/AIDS weltweit .....	1
1.2	HIV/AIDS in Uganda.....	2
1.3	Behandlungsmöglichkeiten: Antiretrovirale Therapie (ART).....	3
1.4	ART in Uganda.....	5
1.5	Nebenwirkungen einer ART am Beispiel ausgewählter Medikamente .....	6
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>12</b>
3.1	Studienland Uganda.....	12
3.2	Studiengebiet .....	15
3.3	PMTCT-Projekt und ART in Fort Portal, Uganda.....	15
3.4	Therapieindikation .....	16
3.5	Behandlungsschema.....	18
3.6	Procedere.....	18
3.6.1	Aufnahme in das Therapieprogramm der ART-Klinik .....	18
3.6.2	Kontrolluntersuchungen und Erfassung von Nebenwirkungen.....	19
3.6.3	Zusätzliche Medikamente/Prophylaxe .....	24
3.6.4	Dokumentation.....	24
3.6.5	Statistische Methoden .....	25
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1	Studienteilnehmer .....	26
4.2	Therapiekohorte .....	26
4.3	Nebenwirkungen .....	31
4.3.1	Klinische Symptome und Erkrankungen zu Monat eins nach Therapiebeginn....	31
4.3.2	Klinische Symptome und Erkrankungen zu Monat zwei nach Therapiebeginn ...	32
4.3.3	Klinische Symptome und Erkrankungen zu Monat sechs nach Therapiebeginn.	34
4.3.4	Laborparameter zu Monat eins nach Therapiebeginn .....	36
4.3.5	Laborparameter zu Monat zwei nach Therapiebeginn .....	38
4.3.6	Laborparameter zu Monat sechs nach Therapiebeginn .....	40
4.4	Veränderung von Nebenwirkungen über den Untersuchungszeitraum von sechs Monaten.....	42
4.4.1	Klinische Symptome und Erkrankungen.....	42
4.4.2	Laborparameter .....	49
4.5	Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder Grad 4) .....	59

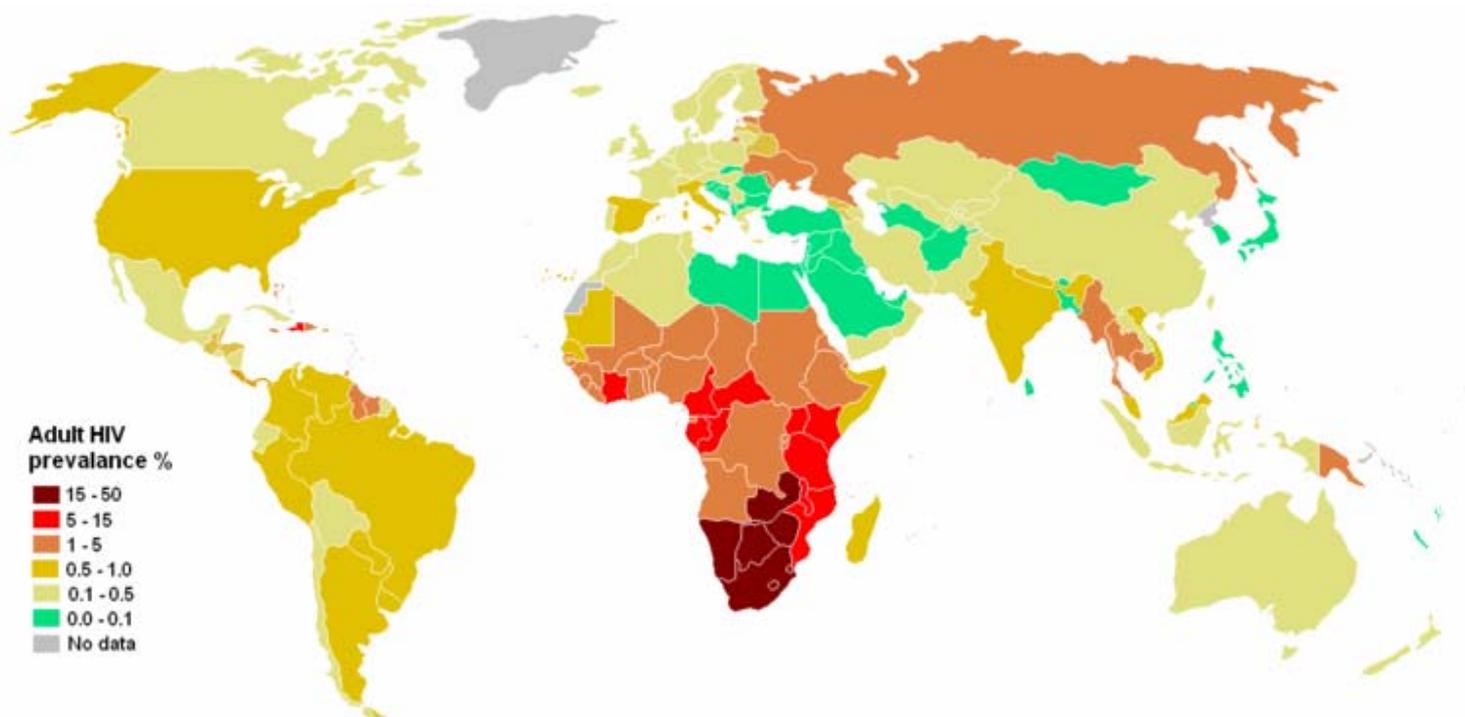
4.6	Zusammenhang zwischen der gesundheitlichen Ausgangslage und dem Auftreten einzelner Nebenwirkungen unter ART .....	61
4.6.1	Klinische Symptome und Erkrankungen .....	61
4.6.2	Laborparameter und CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn .....	63
4.6.3	Laborparameter und AIDS zu Therapiebeginn .....	63
4.7	Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Cotrimoxazol .....	65
4.8	Therapieabbruch .....	68
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>69</b>
5.1	Nebenwirkungen .....	69
5.2	Geschlechterunterschiede .....	75
5.3	Gesundheitliche Ausgangslage zu Therapiebeginn .....	77
5.4	Kombinationsgabe mit Cotrimoxazol .....	78
5.5	Vergleich von Nebenwirkungen in Industrieländern, urbanen Regionen Afrikas mit der vorliegenden Untersuchung .....	79
5.6	Veränderungen der Kohorte .....	83
5.7	Limitationen der Studie .....	83
5.8	Schlussfolgerungen .....	83
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung an Eides statt .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Danksagungen .....</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>92</b>
10.1	Abkürzungsverzeichnis .....	92
10.2	Abbildungsverzeichnis .....	93
10.3	Tabellenverzeichnis .....	94
10.4	Literaturverzeichnis .....	96
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>i</b>
	Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal (First visit) .....	i
	Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal Aufnahme (Enrolment) .....	vii
	Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal (Follow-up visit) .....	xi

# 1 Einleitung

## 1.1 HIV/AIDS weltweit

Im Jahr 2007 lebten weltweit etwa 33 Millionen Menschen mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV); die Zahl der Neuinfektionen betrug im selben Jahr 2,5 Millionen. Insgesamt starben im Jahr 2007 2,1 Millionen Menschen an einem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Mehr als 1/10 der Weltbevölkerung lebt in Afrika südlich der Sahara; dieses Gebiet ist am stärksten von der AIDS-Epidemie betroffen. 22,5 Millionen HIV-Infizierte lebten dort im Jahr 2007 (UNAIDS 2007). 1,7 Millionen Erwachsene und Kinder haben sich in diesem Gebiet 2007 neu mit HIV infiziert, damit mehr als in allen anderen Regionen der Welt zusammen. Die HIV-Prävalenz für 2007 wird für diese Region von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit 5% angegeben (WHO 2007, Abbildung 1).

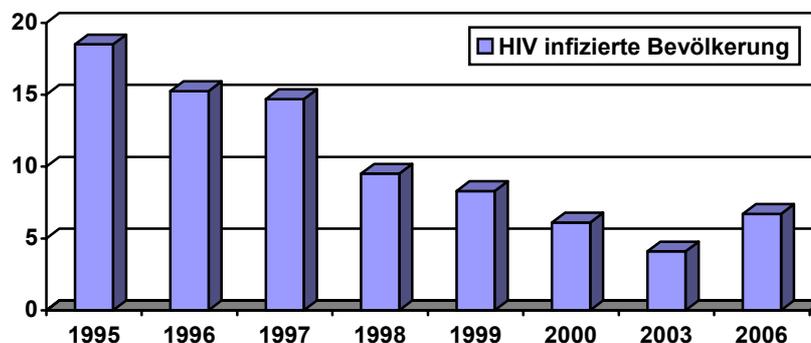


**Abbildung 1: HIV-Prävalenz weltweit in Prozent, WHO 2007**

Drei Viertel aller HIV-infizierten Frauen der Welt leben in Afrika südlich der Sahara. Es ist dort eine Verlagerung des Geschlechter-Verhältnisses zu Ungunsten der Frauen zu erkennen. Es kommen im Durchschnitt drei HIV-infizierte Frauen auf zwei infizierte Männer. In der Altersgruppe der 15-24 Jährigen beläuft sich dieses Verhältnis sogar auf 6:1 (UNAIDS 2006a).

## 1.2 HIV/AIDS in Uganda

In Uganda breitete sich die Epidemie zunächst sehr schnell aus, vor allem in urbanen Bereichen. Ende 1992 lag die Prävalenz bei 18,3% in der Gesamtbevölkerung, in einigen Städten sogar bei über 30%. Seit den neunziger Jahren ist ein kontinuierliches Absinken der HIV-Prävalenz erkennbar (Ugandan AIDS commission 2007, Abbildung 2). Nach Angaben des ugandischen Gesundheitsministeriums (MoH) ist die Prävalenz in den letzten Jahren gesunken: von 18,5 % im Jahre 1995 über 6,1 % im Jahre 2000 auf 4,1 % im Jahr 2003. Im Jahr 2006 gab es einen Anstieg auf 6,7% (UNAIDS 2006b). Uganda war das erste afrikanische Land mit einem Rückgang der HIV-Neuinfektionen (Mbulaiteye et al. 2002; Whitworth et al. 2002).



**Abbildung 2: HIV-Prävalenz der Erwachsenen in Uganda von 1995–2006**

Die Gründe für diese positive Entwicklung sind vielschichtig (Parkhurst 2002). Unterstützung durch verschiedene nationale und internationale Hilfsorganisationen sowie ein offensiver Umgang mit der Problematik seitens der ugandischen Regierung sind als mögliche Ursachen zu nennen. Initiativen im Bereich der Präventions- und Aufklärungsarbeit trugen darüber hinaus zu einem erhöhten Problembewusstsein in der Bevölkerung bei. Im Jahre 2000 gaben 40% der Männer und 28% der befragten Frauen an, über das Risiko einer Infektion informiert zu sein und zu wissen, wie sie sich vor einer Infektion mit HIV/AIDS schützen können. Im Jahr 2005 wussten 66,7% der befragten Frauen, dass die Benutzung eines Kondoms vor einer Infektion schützen kann (Asiimwe-Okiror et al. 1997; Kilian et al. 1999; Mbulaiteye et al. 2002; MoH 2005). Die zunehmende Vermeidung risikohaften Verhaltens bietet laut Kilian et al. eine Erklärung für einen Rückgang der HIV-Prävalenz. 62% der Männer und 44% der

---

Frauen verwendeten bei außerehelichem Geschlechtsverkehr ein Kondom (Kilian et al. 1999; Kilian et al. 2007).

Trotz erster Erfolge in Hinblick auf die Bekämpfung der Epidemie impliziert die nach wie vor hohe Infektionsrate insbesondere in Verbindung mit dem rapiden Verlauf der Krankheit die Notwendigkeit einer antiretroviralen Therapie (ART).

Bei unbehandelten Patienten in Industrieländern treten nach einer Latenzzeit von durchschnittlich 8-10 Jahren nach der HIV-Infektion AIDS-definierende Erkrankungen auf. Diese führen in der Regel nach 2-4 Jahren zum Tod (Quirk et al. 2004; Meier et al. 2007). Jaffar et al. stellten 2004 in einer Literatursichtung dar, dass die Progression einer HIV-Infektion in Uganda schneller verlief als in Industrieländern. So wurde die Zeit bis zum Auftreten des Vollbildes AIDS in Europa für die Gruppe der 15-24-Jährigen mit 12,5 Jahren angegeben, im Vergleich dazu in Uganda mit 9,8 Jahren. Ältere Patienten tendierten zu kürzeren Überlebenszeiten. Diese Verkürzung der Lebensdauer nach Ausbruch der Krankheit mag in Uganda u.a. auch darauf zurückzuführen sein, dass andere Grunderkrankungen wie zum Beispiel Malaria, bakterielle Infektionen und mangelhafte Lebensbedingungen (schlechte Ernährung, unsauberes Trinkwasser etc.) die Betroffenen zusätzlich schwächen (Morgan et al. 2002a; Morgan et al. 2002b; Jaffar et al. 2004).

### 1.3 Behandlungsmöglichkeiten: Antiretrovirale Therapie (ART)

Im Jahr 2008 ist eine HIV-Infektion nicht heilbar. Eine ART hat daher die Senkung von HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität zum Ziel. Eine Verringerung der Viruslast und ein Anstieg der CD4-Zellzahl können erreicht werden (Palella et al. 1998; Gulick 2000). Seit 1986 stehen antiretrovirale Medikamente zur Verfügung. Zunächst wurde Zidovudin als Mono-Therapie zur ART verwendet. Eine Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), die dem jetzigen Stand der Forschung entspricht, besteht aus einer Kombination von mindestens drei Medikamenten, die eine Virussuppression unter die Nachweisgrenze (<50 Kopien/ml) bewirken kann. Die Medikamente müssen nach dem derzeitigen Wissensstand lebenslang eingenommen werden (Lucas 2005).

Die Dauer der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie ist in der Regel begrenzt. Da die Viren eine sehr hohe Replikationsrate (unbehandelt ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel am Tag) haben und es eine hohe Fehlerquote des viruseigenen Enzyms, der Reversen

---

Transkriptase (RT), bei der Replikation gibt, ist die Gefahr einer Resistenzentwicklung gegen antiretrovirale Medikamente groß (Goudsmit et al. 1996; Little et al. 2002; Oyugi et al. 2007). Die Entstehung von Resistenzen kann nur durch eine sehr hohe Therapieadhärenz der Patienten (Einnahme von mindestens 95% der Tabletten) verhindert werden. Diese wird langfristig von vielen Patienten nur schwer erreicht (Moatti et al. 2004; Oyugi et al. 2004). Nicht bei jedem Patienten schlägt eine ART an, manche HI-Viren sind gegenüber der Therapie von vornherein resistent.

Die Medikamente hemmen die Vermehrung der Viren, schaffen es jedoch nicht, diese vollständig zu eliminieren. Zur Vermehrung baut das HIV sein RNA-Genom in das Genom der Wirtszelle ein (nach der reversen Transkription in doppelsträngige DNA). Die Umwandlung von viraler RNA in pro-virale DNA im Zytoplasma der Wirtszelle durch das Enzym RT ist ein entscheidender Schritt im Reproduktionszyklus der Retroviren. Da es keine RT beim Menschen gibt und dieses Enzym nur bei Viren vorkommt, stellt sie einen wichtigen Angriffspunkt einer antiviralen Therapie dar. Die RT ist Ansatzpunkt zweier pharmakologischer Wirkstoffklassen, den Nicht-nukleosidischen RT Inhibitoren (NNRTI) und den nukleosidischen Inhibitoren der RT (NRTI). Die Medikamente greifen das Virus in der Phase der Nukleinsäuresynthese an. Es handelt sich dabei einerseits um direkte Inhibitoren der RT und andererseits um Analoga der natürlichen Nukleoside, bei deren Einbau es zum Strangabbruch kommt (Mutschler 2001; Grobler et al. 2007).

Als weitere Substanzklasse zur Hemmung der Virusvermehrung gibt es die Gruppe der Proteaseinhibitoren (PI). Sie greifen im aktiven Zentrum der HIV-eigenen Protease an. Die Protease spaltet im Normalfall ein virales Makromolekül, das gag-pol-Polyprotein, in seine Untereinheiten auf. Wird diese HIV-Protease gehemmt und unterbleibt dadurch die proteolytische Aufspaltung bzw. Reifung des HI-Virus, entstehen Viruspartikel, die nicht infektiös sind. Mittlerweile gibt es außerdem Fusions-Inhibitoren und CCR5-Antagonisten als sogenannte Entry-Inhibitoren und Integrations-Inhibitoren. Auf diese Substanzklassen soll hier der Vollständigkeit halber hingewiesen werden, ohne auf sie näher einzugehen (Vourvahis und Kashuba 2007).

---

## 1.4 ART in Uganda

Laut UNAIDS/WHO erhielten im Juni 2006 1,6 Millionen Menschen in Ländern mit limitierten Ressourcen eine ART. Seit 2002 konnten so ca. zwei Millionen Lebensjahre gewonnen werden (UNAIDS 2006a).

Die WHO hat Therapierichtlinien für eine antiretrovirale Behandlung in Ländern mit geringen Ressourcen entwickelt (WHO 2003). Dieses Medikamentenregime wurde unter Berücksichtigung der Gegebenheiten in Entwicklungsländern, Nebenwirkungsprofil und Medikamenteninteraktionen gewählt. Als sogenanntes „first line regimen“ (Erste Therapieoption) wird eine Kombination aus zwei NRTIs plus einem NNRTI zum Beispiel eine Kombination aus Zidovudin (ZDV) + Lamivudin (3TC) + Efavirenz (EFV), wie sie auch in Uganda Anwendung findet, empfohlen.

Diese Medikamente senken die Viruslast (Kebba et al. 2002; Jaffar et al. 2004). Sie haben kaum lebensbedrohliche Nebenwirkungen in klinischen Studien gezeigt und die einfachen Therapieschemata sind allgemein für die Patienten leicht verständlich. Die WHO fordert für die Durchführung einer ART auch, dass der Erwerb der Medikamente für die Patienten ökonomisch zumutbar sowie eine geeignete Infrastruktur und ausgebildetes Personal vorhanden sein müssen, um eine umfassende klinische Betreuung der Patienten unter ART zu gewährleisten.

Seit einigen Jahren sind kostengünstige Generika der HIV-Medikamente auf dem Markt. Somit sanken die Kosten für eine Therapie mit z.B. ZDV, 3TC und EFV von monatlich 1000 US\$ im Jahr 1997 auf 63 US\$ im Jahr 2003 in Uganda (WHO 2003).

Führt man sich vor Augen, dass z.B. ein ugandischer Bauer im Jahre 2005 durchschnittlich ca. 3 US\$ monatlich verdient, wird evident, dass die Bevölkerung in Ländern mit limitierten Ressourcen sich eine solche Therapie nicht leisten kann.

Seit 1997 existiert ein von der ugandischen Regierung initiiertes Programm zur Bekämpfung von AIDS. Dieses Programm soll der ugandischen Bevölkerung auch den Zugang zu einer ART ermöglichen (MoH 2002). Im Jahr 2006 hatten ca. 90,000 Erwachsene Zugang zu einer ART in Uganda. Wenn man berücksichtigt, dass im Jahre 2006 vermutlich 230,000 HIV-Infizierte im Land eine Therapie benötigten, wird klar, dass die Programme noch stark ausgeweitet werden müssen, um allen Patienten mit entsprechender Indikation zu einer Therapie zu verhelfen (WHO 2006).

## 1.5 Nebenwirkungen einer ART am Beispiel ausgewählter Medikamente

Die Bundesregierung definiert im Arzneimittelgesetz: *Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen; unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ausgang von der Packungsbeilage des Arzneimittels abweichen (Arzneimittelgesetz 2007).*

Als unerwünschte Nebenwirkungen einer ART sind metabolisches Syndrom, Lipodystrophie, Hyperlipidämie und Toxizität auf Leber, periphere Muskeln, Herzmuskel, Nieren, Knochen, Knochenmark, Retina, Ohren und die Haut beschrieben (Hartmann 2006; Hofman und Nelson 2006).

Als Nebenwirkungen von EFV sind Hypersensitivitätsreaktionen, makulopapulöse Exantheme (im Folgenden als Ausschlag bezeichnet) bekannt (van Leth et al. 2004; Hartmann et al. 2005). Nach einer Therapie von ein bis drei Wochen mit EFV war die Wahrscheinlichkeit eines Ausschlags ca. 100mal größer als in der Normalbevölkerung (Coopman et al. 1993). 40% der Patienten, die EFV einnahmen, gaben an, unter zentral nervösen Nebenwirkungen zu leiden. So traten Schwindel, Schlaflosigkeit, Alpträume und Verwirrtheit, Konzentrationsschwäche, Agitation, Schläfrigkeit, Halluzinationen, lebhafte Träume, Depressionen und Euphorien auf. Diese unerwünschten Wirkungen konnten bis hin zum Abbruch der Therapie führen (Blanch et al. 2001; Marzolini et al. 2001; Arendt et al. 2007; Poupard et al. 2007). Besonders in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn traten vermehrt Alpträume auf. Die Symptome verschwanden nach einigen Wochen der Medikation. Außerdem können NNRTIs wie EFV mit dem Cytochrom P450 Enzymsystem interagieren und so Einfluss auf andere Medikamente und deren Abbau haben (Brennan-Benson et al. 2005).

---

Eine Behandlung mit NRTIs (ZDV und 3TC) ist mit mehreren unerwünschten Wirkungen assoziiert, die meistens auf die mitochondriale Toxizität der Medikamente zurückzuführen sind. Die mitochondriale Polymerase  $\gamma$  wird gehemmt, so dass die mitochondrialen Enzyme, die für die Produktion von ATP notwendig sind, nicht regelgerecht produziert werden können. Beschrieben ist eine Erhöhung des Plasma-Laktat-Werts, in manchen Fällen gefolgt von einer Azidose (arterieller pH <7,35) (Carr und Cooper 2000). Daraus können Lipoatrophie, Hyperlipidämie und Hyperglykämie resultieren (Boubaker et al. 2001; Fellay et al. 2001b).

Bekannte Nebenwirkungen von ZDV sind Anämie, Neutropenie, Granulozytopenie und Makrozytose. Übelkeit, Kopfschmerzen oder Unwohlsein sind häufig. Die mitochondriale Toxizität von ZDV kann zu Myopathien führen (Carr 2003; Heath et al. 2003; Hofman und Nelson 2006).

Bekannte Nebenwirkungen von 3TC sind Störungen des Nervensystems wie z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall oder Müdigkeit sowie Schlaflosigkeit, Pankreatitis oder eine periphere Neuropathie (Pozniak et al. 2006). Im Allgemeinen aber sind Nebenwirkungen bei der Einnahme von 3TC selten (HIV Net 2007).

Einige Symptome zeigten einen wechselhaften Verlauf über die Dauer der Therapie. So wurden zentralnervöse Nebenwirkungen besonders in der ersten Woche einer EFV-Therapie beschrieben (Haas et al. 2004). Im Normalfall waren diese Effekte nur vorübergehend, im Einzelfall bestanden sie bis zu zwei Jahre fort (Vrouenraets et al. 2007).

Untersuchungen zu Nebenwirkungen einer ART mit 3TC, ZDV und EFV in Afrika liegen bisher nur in sehr geringem Umfang vor. Unter AZT-Therapie wurden Anämie, Neutropenie, Granulozytopenie oder Makrozytose durch eine Myelosuppression beobachtet (Ssali et al. 2006). In der ugandischen Hauptstadt Kampala wurden 686 Patienten untersucht. 94 Patienten (13,7%) der Patienten brachen die ART im Verlauf ab. 21,1% der Untersuchten taten dies aufgrund von Nebenwirkungen (Kiguba et al. 2007). Die auftretenden Nebenwirkungen wurden nicht näher spezifiziert.

In einer Untersuchung von 1029 Erwachsenen mit einer antiretroviralen Therapie in einem ländlichen Gebiet in Uganda gaben 40% der Patienten Nebenwirkungen an. 36% der Patienten hatten eine periphere Neuropathie, 6% hatten ein makulopapulöses

---

Exanthem, 2% eine Hypersensitivitätsreaktion und 13% hatten andere Nebenwirkungen. Bei 21% der Patienten wurde wegen einer Toxizität eine Medikamenten-Substitution vorgenommen. Es schied kein Patient wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus dem Programm aus (Forna et al. 2007).

Es ist nicht auszuschließen, dass in den Ländern südlich der Saharas ein anderes Nebenwirkungsprofil einer ART auftritt. Hierfür spricht, dass es in diesen Gebieten sehr vielschichtige Einflussfaktoren gibt, die für das Auftreten von Nebenwirkungen einer ART von Bedeutung sein könnten. Als mögliche Faktoren seien zum Beispiel der Gesundheitszustand bei Therapiebeginn, Ernährungsstatus, hygienische Bedingungen, Co-Infektionen, Unterschiede in der gesundheitlichen Versorgungslage, finanzielle Möglichkeiten, Bildungsunterschiede, genetische Variationen, die den Abbau der Medikamente beeinflussen, und andere Transmissionswege genannt.

Der Großteil der bisher südlich der Sahara erhobenen Daten stammt von Patienten, die in Ballungsräumen (z.B. Kampala, Uganda; Johannesburg, Südafrika) leben. Dies mag als Ursache haben, dass in städtischer Umgebung die logistischen und technischen Voraussetzungen für die Implementierung eines Therapieprogramms am ehesten gegeben sind.

Ca. 85% der Bevölkerung Ugandas lebt dagegen in ländlichen Gebieten. In anderen Ländern südlich der Saharas verhält es sich ähnlich (World Bank 2007). Ein ländliches Gebiet zeichnet sich unter anderem durch niedrige Bevölkerungsdichte, dörfliche Siedlungsstrukturen, unzureichende Versorgung mit technischer und sozialer Infrastruktur, eingeschränktes Angebot an öffentlichen Verkehrsmitteln, hohe Arbeitslosigkeit, niedrige Investitionstätigkeit und Bevölkerungsverluste aus (OECD 2006).

Um Vergleiche zwischen Nebenwirkungen einer ART in Industrienationen und afrikanischen Ländern anstellen zu können, müssen die Untersuchungsbedingungen möglichst identisch sein. Dieselben Medikamente müssen Verwendung finden, der Untersuchungszeitraum muss gleich lang sein und eine hohe Medikamentenadhärenz muss gegeben sein.

In Fort Portal in einem ländlichen Distrikt im Westen Ugandas, liegen geeignete Voraussetzungen für eine solche Untersuchung vor. Im Rahmen eines 2002 von der

Gesellschaft für technische Zusammenarbeit (GTZ) implementierten Programms zur Prävention der Übertragung von HIV von der Mutter auf ihr Kind (Prevention of mother to child transmission of HIV, PMTCT) wurden Patienten mit der Medikamentenkombination ZDV, EFV, 3TC behandelt.

---

## 2 Fragestellung

Im Jahr 2007 lebten weltweit etwa 33 Millionen Menschen mit HIV/AIDS, zwei Drittel davon in Afrika südlich der Sahara (UNAIDS 2007).

Seit 1986 stehen antiretrovirale Medikamente zur Behandlung von HIV/AIDS zur Verfügung. Die antiretrovirale Therapie (ART) kann die HIV-Morbidität und -Mortalität reduzieren, eine HIV/AIDS-Erkrankung aber nicht heilen. Die Medikamente sind zwar fast weltweit verfügbar, jedoch nicht allen therapiebedürftigen Patienten zugänglich bzw. für diese erschwinglich. In Ländern mit eingeschränkten Ressourcen erhalten nur ca. 1,6 Millionen HIV-Infizierte eine ART.

Eine ART greift in den Stoffwechsel des gesamten Körpers ein, so dass bei einer Vielzahl der behandelten Patienten Nebenwirkungen auftreten. Untersuchungen zur Erfassung von Nebenwirkungen einer ART stammen zum größten Teil aus den Industrieländern, in denen die Medikamente entwickelt und klinisch geprüft wurden. In Afrika südlich der Sahara gibt es dazu nur wenige Untersuchungen und diese beziehen sich in der Regel auf urbane Gebiete.

In dieser Arbeit sollten die Nebenwirkungen in den ersten sechs Monaten einer antiretroviralen Therapie in einem ländlichen Gebiet in Uganda untersucht werden. Die Patienten sollten im Rahmen eines lokalen Therapieprogramms rekrutiert werden.

Die Nebenwirkungen sollten erfasst und ihre Ausprägung und Häufigkeit dokumentiert werden. Dazu sollten klinische und laborchemische Parameter erhoben werden.

Mögliche Veränderungen in Ausprägung und Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen im Verlauf der Therapie sollten untersucht werden.

Es sollte untersucht werden, ob zwischen Geschlecht und Auftreten einzelner Nebenwirkungen ein Zusammenhang bestand.

Die gesundheitliche Ausgangslage (HIV/AIDS-Stadium C und CD4-Zellzahl) bei Therapiebeginn sollte als möglicher Einflussfaktor auf die Nebenwirkungen untersucht werden.

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob die Einnahme von Medikamenten zur Prophylaxe von opportunistischen Infektionen einen Einfluss auf die Nebenwirkungen hatte.

Die Ergebnisse sollten letztlich dazu dienen zu beurteilen, ob und ggf. inwiefern sich das Nebenwirkungsprofil einer ART in einer ländlichen Region eines afrikanischen Landes von dem Nebenwirkungsprofil in urbanen Bereichen Afrikas einerseits und in Industrienationen andererseits unterscheidet. Es sollte festgestellt werden, ob sich daraus Konsequenzen für eine ART in einer ländlichen Region Afrikas ergeben.

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Studienland Uganda

Uganda liegt in Ost-Afrika und grenzt an die Demokratische Republik Kongo, Kenia, Ruanda, Sudan und Tansania. Uganda hatte 2006 eine Bevölkerung von ca. 28,8 Millionen, von denen ca. 2 Millionen Menschen in der Hauptstadt Kampala lebten (UNAIDS 2006a; UNAIDS 2006b; CIA 2007).

Es gibt verschiedene ethnische Gruppen. Neben der offiziellen Amtssprache Englisch sind die wichtigsten anderen Sprachen Luganda, Rutooro, Suaheli und Arabisch. 45% der ugandischen Bevölkerung sind Katholiken, 35% Protestanten, 10% Muslime und 10% gehören Naturreligionen an. 85% der ugandischen Bevölkerung lebt in ländlichen Gebieten und gibt landwirtschaftliche Bewirtschaftung als Existenzgrundlage an.

In Tabelle 1 sind demografische Daten der ugandischen Bevölkerung dargestellt:

**Tabelle 1: Demografische Daten der Bevölkerung Ugandas**

Gesamtbevölkerung in Millionen	28,8
Bevölkerungswachstum pro Jahr in %	3,5
Bruttovolkseinkommen pro Kopf in US\$	280
Bruttovolkseinkommen gesamt in Milliarden US\$	8,0
Lebenserwartung in Jahren	50
Geburtenrate/ Geburten pro Frau	7,1
Säuglingssterblichkeit pro 1000 Lebendgeburten	79
Analphabetenrate in %	33,8

Uganda ist seit 1962 ein unabhängiger Staat, nachdem es zuvor 59 Jahre eine britische Kolonie war. Gehörte Uganda in den ersten Jahren nach der Unabhängigkeit zu den industriell am weitesten entwickelten Ländern Ostafrikas, haben interne kriegerische Auseinandersetzungen sowie volks- und betriebswirtschaftliches Missmanagement diese Entwicklung zunichte gemacht. Seit 1986 ist das Land in einen Krieg im Grenzgebiet mit Süd-Sudan involviert. Die ugandischen Rebellen der Lord's Resistance Army terrorisieren die nordugandische Bevölkerung und finden Zuflucht auf

sudanesischem Boden. Die Angriffe auf Zivilisten in Norduganda nahmen in den letzten Jahren immer mehr zu.

Seit 1996 ist Yoweri Museveni Präsident des Landes. In der Zeit seit seiner Machtübernahme hat sich die politische und wirtschaftliche Lage Ugandas stabilisiert. Seit Juli 2005 gibt es ein Mehrparteiensystem in Uganda. 2006 wurde Präsident Museveni mit seiner Partei des Nationalen Widerstandes im Amt bestätigt. Der Präsident wird für 5 Jahre direkt gewählt und hat unter anderem die Aufgabe, die Mitglieder des Kabinetts zu bestimmen, die vom Parlament bestätigt werden müssen.

Die finanzielle Situation Ugandas ist problematisch. Dem Land wurde zwar 1997 als einem der "least developed countries" (am wenigsten entwickelte Länder) der Welt ein 20%iger Schuldenerlass gewährt, nach wie vor steuern jedoch internationale Geber ca. 50% zum Staatshaushalt bei. Nach einer gemeinsamen Definition von Weltbank und internationalem Währungsfonds wird Uganda der Gruppe der „Highly Indebted Poor Countries“ (hochverschuldete arme Länder) zugeordnet. 35% der Ugander lebten 2001 unter der Armutsgrenze (World Bank 2005).

Uganda besitzt natürliche Ressourcen wie Kaffee, Gold, Kupfer, Kobalt, Salz, Kalk, Tee, Baumwolle, Tabak, Maniok, Kartoffeln, Mais, Hirse, Fleisch (Ziege, Rind, Schwein) und Schnittblumen, wobei Kaffee den größten Anteil am Export ausmacht. Es gibt mittlerweile neue Exportprodukte wie z. B. Vanille; aber auch die Veredlung landwirtschaftlicher Rohstoffe gewinnt immer mehr an Bedeutung. Die meisten Exportgüter gehen nach Deutschland, in die Niederlande, die USA, nach Spanien und Belgien (CIA 2007).

Im Ausland genießt Uganda wegen seiner relativen politischen Stabilität einen insgesamt positiven Ruf, was jedoch nicht darüber hinwegtäuschen kann, dass nach wie vor immense strukturelle Probleme auf unterschiedlichen Ebenen das Land belasten: eine große Armut, vor allem im Norden, eine mangelnde Effektivität der Verwaltung, die Qualität des Gesundheitssystems, die Verbreitung der AIDS-Epidemie, die Bonität der Staatsfinanzen, die Abhängigkeit von ausländischen Gebern und die noch unvollständige Verankerung demokratischer Strukturen.

In Uganda gab es im Jahr 2003 ca. 1600 ausgebildete Ärzte zur Betreuung von 25 Millionen Menschen. Das Arzt-Patienten-Verhältnis betrug damit ca. 1:18,700. Tatsächlich war dieses Verhältnis jedoch vermutlich erheblich schlechter, da 85% der Bevölkerung in ländlichen Gegenden wohnten, während 80% der Ärzte in urbanen Krankenhäusern arbeiteten. Auf eine Krankenschwester oder Hebamme kamen im Durchschnitt 3065 Ugander. Auf ein Krankenhausbett kamen 870 Menschen (Ministry of Health Uganda 2003a).

Öffentliche Krankenhäuser werden vom Staat subventioniert. Der Tagessatz, den die Patienten zahlen müssen, beträgt etwa 4000 Uganda-Schillinge (Ush, ca. 1,5€), ein durchschnittliches Monatseinkommen beträgt in etwa 10 000 Ush (ca. 4€). Die Patienten müssen sich anteilmäßig an den Kosten ärztlicher Untersuchungen sowie diagnostischer und therapeutischer Eingriffe beteiligen. In kirchlich betreuten Häusern ist die Behandlung meist kostenlos.

Für Medikamente gab die ugandische Bevölkerung im Jahr 2003 pro Kopf ca. 1580 Ush (ca. 0,58€) aus, angemessen wäre laut Gesundheitsministerium ein Minimum von 5900 Ush (ca. 2,2€) (Ministry of Health Uganda 2003b).

Insgesamt gab es im Jahr 2003 in Uganda 3075 Gesundheitseinrichtungen, davon 1593 staatliche und 1482 (48%) von NGOs getragene Einrichtungen.

Die Gesundheitsversorgung ist auf fünf Ebenen angesiedelt. Je nach Indikation wenden sich die Patienten an das entsprechende Zentrum bzw. werden an das nächst höhere verwiesen. Die sogenannten „Gesundheitszentren“ werden von der Dorfgemeinschaft betreut. Die nächst höhere Organisationsstufe wird von einer Krankenschwester und einer Hebamme versorgt. Die dritthöchste Stufe, die sich daran anschließt, ist ein Gesundheitszentrum, das personell und materiell besser ausgestattet ist; hier können Patienten stationär behandelt werden. In jedem Subdistrikt gibt es ein Zentrum der Ebene vier, welches mindestens einen Arzt beschäftigt. Hier können operative Eingriffe wie zum Beispiel Kaiserschnitte durchgeführt werden. Das Distriktkrankenhaus, Ebene fünf, bietet die umfangreichste Betreuung an und ist für alle Patienten des Distriktes zuständig (Ministry of Health Uganda 2001).

## 3.2 Studiengebiet

Die Untersuchung wurde im Kabarole Distrikt, einer ländlichen Region Westugandas durchgeführt. Fort Portal ist die Hauptstadt des Distrikts. In Kabarole lebten 2003 360 000 Menschen verschiedener ethnischer Gruppen, darunter die Batooro, Bakonja und Bamba. Ackerbau, Viehzucht und Teeproduktion sind die wichtigsten Einnahmequellen der Menschen. In Kabarole betrug die HIV-Prävalenz zum Zeitpunkt der Untersuchung 2003 6,9% (MoH 2005). Es gibt drei Krankenhäuser in Fort Portal, das staatliche Regionalkrankenhaus „Buhinga Hospital“ mit 300 Betten (Ebene 5), das katholische „Virika Hospital“ mit 100 Betten (Ebene 5), und das protestantische „Kabarole Hospital“ mit 50 Betten (Ebene 4). Dazu gibt es elf Gesundheitszentren auf der 3. Ebene und zwölf Gesundheitszentren auf der 2. Ebene. Im gesamten Distrikt gibt es 911 Krankenhausbetten (Ministry of Health Uganda 2003b).

## 3.3 PMTCT-Projekt und ART in Fort Portal, Uganda

Die GTZ unterstützt seit 2002 in Kabarole in Kooperation mit dem ugandischen Gesundheitsministerium ein Programm zur Reduzierung der Übertragung von HIV von der Mutter auf ihr Kind (Prevention of mother to child transmission of HIV, PMTCT).

In verschiedenen Gesundheitszentren und dem Distriktkrankenhaus in Fort Portal werden schwangere Frauen ausführlich zu HIV/AIDS beraten. Sie können anschließend einen HIV-Test durchführen lassen. Wenn der Test positiv ist, wird an die Schwangeren eine Einmaldosis Nevirapin ausgegeben, die eingenommen werden soll, sobald die Wehen einsetzen. Eine Geburt in der Klinik unter Betreuung der Hebammen des Programms wird angeraten. Das Neugeborene soll in den ersten 72 Stunden nach der Geburt eine Einmaldosis Nevirapin Sirup erhalten. Die Nevirapineinnahme von Mutter und Kind senkt die Infektionsrate des Neugeborenen mit dem HI-Virus nachweislich (Jackson et al. 2003). Des Weiteren wird eine nachgeburtliche Betreuung, Still- und Ernährungsberatung und eine gesundheitliche Grundversorgung für die Patientinnen angeboten.

Angeschlossen an das PMTCT-Programm ist, falls eine Indikation dazu besteht, die Behandlung der HIV-positiven Mütter und deren Familienmitglieder mit einer antiretroviralen Therapie in der ART-Klinik. Die Klinik war mit ihren Räumlichkeiten in das Buhinga Krankenhaus in Fort Portal integriert. Die Patienten wurden dort von einem

Arzt, einem „Clinical officer“ (entspricht einer/m speziell ausgebildeten Krankenschwester/pfleger) und einer Hebamme betreut. Ein Labor für standardmäßige Laboruntersuchungen (Blutbild, CD4-Zellzählungen, laborchemische Untersuchungen) war vorhanden. Blutproben zur Messung der HI-Viruslast wurden in ein Speziallabor nach Entebbe verschickt.

### 3.4 Therapieindikation

Als Indikation für eine antiretrovirale Therapie bei HIV-positiven Erwachsenen galten in Anlehnung an die WHO-Definition zwei aufeinander folgende CD4-Zellzahlmessungen unter 350/ $\mu$ l (WHO 2003). Des Weiteren war eine Therapieindikation gegeben, wenn eine symptomatische AIDS-Erkrankung vorlag. Alle Patienten, auf die die Kriterien der WHO/CDC-Stadien A3, B3 oder C1-3 zutrafen, wurden als AIDS-Erkrankte definiert (Tabelle 2). Die niedrigste jemals bestimmte CD4-Zellzahl und jedes HIV-assoziierte Symptom, das im Krankheitsverlauf aufgetreten war, waren für die Einteilung bestimmend.

**Tabelle 2: WHO Einteilung einer AIDS-Erkrankung bei Erwachsenen**

Laborkategorie CD4-Lymphozyten	Klinische Kategorie A Asymptomatisch	Klinische Kategorie B Symptomatisch kein AIDS	Klinische Kategorie C Symptomatisch AIDS
> 500 / $\mu$ l	A1	B1	C1
200 bis 499 / $\mu$ l	A2	B2	C2
< 200 / $\mu$ l	A3	B3	C3

Die Kriterien bzw. klinischen Symptome, um Patienten der Kategorie B oder C entsprechend obiger Tabelle zuzuordnen, sind im Folgenden aufgeführt:

#### Kategorie B:

Grundsätzlich galt, dass Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fielen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen waren oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinwiesen, zur Kategorie B gehörten. Als Krankheitssymptome galten außerdem eine bazilläre Angiomatose, ein Ausschlag, eine oropharyngeale Candida-Infektion, eine persistierende vulvovaginale Candida- Infektion mit nur teilweiser oder mäßiger Antwort

auf Behandlung, eine zervikale Dysplasie (moderate oder schwere Ausprägung) oder ein Carcinoma in situ, außerdem konstitutionelle Symptome wie Fieber (>38,5) oder eine Diarrhö, die länger andauerte als einen Monat, das Auftreten einer oralen Haarleukoplakie, eines Herpes Zoster über 2 Episoden oder das Auftreten in mehr als einem Dermatom, eine idiopathische thrombozytopenische Purpura, eine Listeriose und Entzündungen des kleinen Beckens (so genannte Pelvic inflammatory disease, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses) das Vorkommen einer peripheren Neuropathie.

#### Kategorie C:

In die Kategorie C fielen Krankheiten, die HIV-assoziiert gehäuft auftraten wie zum Beispiel eine Candida-Infektion des Ösophagus, der Trachea, der Bronchien oder der Lunge, ein invasives Zervix-Karzinom, eine chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion mit Diarrhö die länger als einen Monat andauerte, eine extrapulmonale Kryptokokken-Infektion, eine CMV-Infektion im Bereich anderer Organe als Leber, Milz oder der Lymphknoten, ein chronisches Herpes-Simplex-Ulkus oder eine Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis, eine disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, das Auftreten einer HIV-assoziierten Demenz, ein dokumentiertes, ungeklärtes Fieber von länger als 30 Tage Dauer, das Auftreten eines Kaposi-Sarkoms, multiple Lymphome (Burkitt's-, Immunoblastisches-, primäres zerebrales Lymphom), eine disseminierte Mycobacterium avium-Infektion, eine akute Tuberkulose, eine Pneumocystis jiroveci Pneumonie, wiederkehrende bakterielle Pneumonien (>2 Episoden in 12 Monaten), eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie, rezidivierende Salmonellen-infektionen, Septikämien (nicht-typhoid) oder eine Toxoplasmose innerer Organe, ein HIV-assoziiertes „wasting“; per definitionem war dies ein unfreiwilliger Gewichtsverlust von mehr als 10% und chronische Diarrhö (> 2 weiche Stühle/Tag >30 Tage) oder chronische Schwäche (WHO 2003).

Ausschlusskriterien für eine ART waren das Vorliegen einer schweren psychischen Erkrankung, einer Leberzirrhose oder einer (anamnestischen) Pankreatitis.

### 3.5 Behandlungsschema

Eingesetzt im Studiengebiet wurde eine den Kriterien der WHO entsprechende Kombination aus zwei NRTIs und einem NNRTI (WHO 2003). Die Dosierungen der Medikamente sind in Tabelle 3 aufgeführt:

**Tabelle 3: Dosierung der ART in Ländern mit limitierten Ressourcen**

Medikamenten Klasse	Medikament	Dosierung
NRTI	Zidovudin (ZDV)	300 mg 2x
	Lamivudin (3TC)	150 mg 2x
NNRTI	Efavirenz (EFZ)	600 mg 1x

Zidovudin wurde in der vorliegenden Studie in der Dosierung 2x 300mg, Lamivudin in der Dosierung 2x150 mg verwendet (Glaxo Smith Kline). Als NNRTI wurde Efavirenz von Bristol- Myers Squibb in der Dosierung 1x 600mg verwendet.

### 3.6 Procedere

Der Untersuchungszeitraum war von Oktober 2003 bis März 2004. Der Studienort war das Buhinga Hospital in Fort Portal, Uganda.

#### 3.6.1 Aufnahme in das Therapieprogramm der ART-Klinik

HIV-infizierte Schwangere und deren HIV-infizierte Lebenspartner und Kinder konnten im Rahmen des PMTCT-Programms alle drei Monate ihren CD4-Zellstatus kontrollieren lassen. Die dann notwendigen Blutentnahmen fanden sowohl im Zeitraum vor der Geburt als auch nach der Niederkunft statt.

Wurde eine CD4-Zellzahl unter 350/ $\mu$ l festgestellt, stellten sich die Patienten in der ART-Klinik vor. Beim ersten Besuch (first visit) wurde ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt. Es wurden Informationen über HIV, seine Übertragungswege, ein Leben mit dem Virus etc. vermittelt. Insbesondere wurden die Patienten über die Möglichkeit einer antiretroviralen Therapie informiert. Zur Bestätigung der CD4-Zellzahl <350/ $\mu$ l wurde eine weitere Blutentnahme veranlasst und die Patienten für einen Termin zwei Wochen später wieder einbestellt.

Nach zwei Wochen wurde überprüft, ob eine Therapieindikation vorlag (Bestätigung der CD4-Zellzahl <350/ $\mu$ l). Dann erfolgte die Aufnahme (Enrolment) und ein erneutes Beratungsgespräch. Voraussetzung für den Beginn einer ART war die Durchführung

einer durchgängigen Verhütungsmethode. Empfohlen wurde die Verhütung mit Norplant® (subkutanes Depot-Präparat auf Progesteron Basis) oder mit Depot-Provera (3 monatliche Injektion), ebenfalls ein Progesteronpräparat.

Zu Therapiebeginn fanden eine körperliche Untersuchung, eine Viruslastbestimmung und eine Laboruntersuchung (Differentialblutbild, klinisch-chemische Parameter) statt. Eine Einteilung der HIV-Infektion in das jeweilige CDC/WHO-Stadium wurde durchgeführt.

### 3.6.2 Kontrolluntersuchungen und Erfassung von Nebenwirkungen

Die Patienten wurden in festgelegten Abständen zu Kontrollen in die Klinik bestellt („follow up visits“). Kontrolluntersuchungen fanden nach einem, zwei und sechs Monaten nach Therapiebeginn statt. Zu den Untersuchungsterminen wurde zunächst eine Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und eine Blutentnahme veranlasst (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Überwachungsschema des ART Programms**

Art der Untersuchung	Erster Kontakt mit dem ART-Programm (First visit)	Aufnahme in das ART-Programm (Enrolment)	M1	M2	M6
<b>Klinische Untersuchung</b>	x	Überprüfung der Aufnahme/ Ausschlusskriterien	x	x	x
<b>Medikamentöse und klinische Anamnese</b>	x		x	x	x
<b>Labor: Differentialblutbild, laborchemische Parameter</b>	x	schriftliche Einverständniserklärung Therapiebeginn	x	x	x

M = Monat

Bei den Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten auf mögliche Nebenwirkungen der ART untersucht. Zu jedem Zeitpunkt wurden dieselben klinischen Merkmale und laborchemischen Parameter erhoben und dokumentiert.

Klinische Merkmale, die als mögliche Nebenwirkungen der ART gewertet wurden, waren psychische Auffälligkeiten, Schlafstörungen, gastrointestinale Intoleranz, Übelkeit, Appetitverlust, Schwindel, Schwäche, Kopfschmerzen, Polyneuropathie,

Ausschlag, Hypersensitivität, Gelenkbeschwerden und andere Hautveränderungen, Infektionen oder allgemein andere Erkrankungen und Symptome.

Als andere Hautveränderungen wurden die Infektion mit Herpes simplex Typ 1 und 2, Herpes Zoster, Tinea capitis und corporis, Hyperpigmentationen, Folliculitis des Kopfes und der Brust, Papillomavireninfektion, trockene Haut, generalisierter Juckreiz, Ulzerationen der Schleimhaut und ein Mundsoor definiert.

Andere Infektionen wurden als Malaria, Tuberkulose, Infektionen der oberen Atemwege, Gingivitis, Osteomyelitis, Bronchopneumonie, Kryptokokken-Meningitis, Husten, Syphilis, Helminthiasis, Amöbiasis und Salmonellose definiert.

Als andere Erkrankungen und Symptome galten Lymphadenopathie, Heuschnupfen, exzessives Schwitzen, Rückenschmerzen, Verlust eines Auges durch ein Lymphom, Hämorrhoiden, Struma, Dysmenorrhoe, Tinnitus, Muskelschmerzen, Herzasen, Hyperaktivität, Schmerzen in den Füßen, Gesichtsoedem, verschwommenes Sehen, Hörstörungen, Geschmacksveränderungen, Brustschmerzen, Fingernagelverfärbung, Krampfanfälle, Lymphödem, Menstruationsveränderungen und Knochenschmerzen.

Die aufgetretenen Erkrankungen und Symptome wurden als mögliche Nebenwirkungen anhand internationaler Richtlinien klassifiziert und in Schweregrade eingeteilt. Hierbei steht Grad1 für leichte, Grad2 für mittlere, Grad3 für schwere und Grad4 für lebensbedrohliche Nebenwirkungen (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID 2004). In Tabelle 5 ist die Einteilung in Schweregrade für die einzelnen Symptome aufgeführt:

**Tabelle 5: Nebenwirkungen einer ART, internationale Stadieneinteilung (NIAID)**

	Grad1	Grad2	Grad3	Grad4
Psychische Auffälligkeiten	Veränderungen der Persönlichkeit, des Verhaltens, der Stimmung (z.B. Agitation, Depression, Angst, Manie, Psychosis) mit keiner oder minimaler Beeinflussung der normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Mehr als minimale Beeinträchtigung der normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Verhalten mit potentieller Selbst- und Fremdgefährdung oder Unfähigkeit zu einfachen Tätigkeiten oder Krankenhauseinweisung
Schlafstörungen	Nicht zutreffend	Schlafprobleme mit mehr als minimalen Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Schlafstörungen führen zur Unfähigkeit der Selbstversorgung
Gastrointestinale Intoleranz	Vorübergehende oder zwischenzeitliche Episode ungeformter Stühle oder vermehrte ( $\leq 3$ ) Stühle zur normalen Frequenz in 24 Stunden	Anhaltende Episoden ungeformter bis wässriger Stühle oder vermehrter Stuhlgang (4–6/d)	Blutiger Durchfall oder $\geq 7$ Stuhlgänge in 24h oder Indikation zu einer i.v. Flüssigkeitstherapie	Lebensbedrohliche Konsequenzen, (z.B. hypotensiver Schock)
Übelkeit	Vorübergehende Übelkeit (< 24 Stunden) oder intermittierende Übelkeit ohne oder minimalem Einfluss auf die orale Nahrungsaufnahme	Anhaltende Übelkeit mit verminderter oraler Nahrungsaufnahme für 24 – 48 Stunden	Anhaltende Übelkeit mit resultierender minimaler Nahrungsaufnahme länger als 48 Stunden oder Indikation zu iv Rehydration	Lebensbedrohliche Konsequenzen, (z.B. hypotensiver Schock)
Appetitverlust	Appetitverlust ohne mangelnde Nahrungsaufnahme	Appetitverlust mit mangelnder Nahrungsaufnahme ohne sig. Gewichtsverlust	Appetitverlust mit sig. Gewichtsverlust	Lebensbedrohliche Konsequenzen oder Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung
Schwindel	Schwindel ohne Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Mehr als minimale Beeinträchtigung der normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu sozialen und funktionalen Aktivitäten	Einschränkungen der Selbstversorgung
Schwäche	Asymptomatisch mit verminderter Kraft bei Untersuchung oder minimale Symptome ohne Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Mehr als minimalen Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Einschränkende Muskelschwäche mit Unfähigkeit der Selbstversorgung oder Schwäche der Atemmuskulatur
Kopfschmerzen	Minimale Beeinträchtigung der normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Mehr als minimale Beeinträchtigung der normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu einfachen Tätigkeiten oder Krankenhauseinweisung notwendig, schwere Aufmerksamkeitsstörung oder Einschränkungen der neurologischen Funktionen

Polyneuropathie	Asymptomatisch mit Sensorischen Störungen bei Untersuchung oder minimaler Parästhesie ohne Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Sensorische Störungen oder Parästhesien mit minimalem Einfluss auf die sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu sozialen und funktionalen Aktivitäten	Einschränkungen der Selbstversorgung
Ausschlag	Makulöser Ausschlag, lokalisiert	diffuser makulöser, papulöser Ausschlag oder – morbilliformer Ausschlag (Target Läsionen)	Diffuser makulöser, makulopapulöser oder morbilliformer Ausschlag mit Bläschen oder limitierter Anzahl von Bullae oder oberflächliche Ulzerationen der mukösen Membranen an nur einer Stelle	Extensive oder generalisierte bullöse Veränderungen oder Stevens-Johnson Syndrome oder Ulzerationen der mukösen Membranen befallen zwei oder mehr muköse Regionen oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Hypersensitivität	Symptome mit minimalem oder ohne Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Größer als minimaler Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu sozialen und funktionalen Aktivitäten	Symptome die zur Unfähigkeit zur alltäglichen Selbstversorgung führen oder zu dauerhafter Einschränkung oder die zur Notwendigkeit einer medizinischen Intervention (Operation etc.) oder dem Tod führen.
Gelenkbeschwerden	Gelenkbeschwerden mit minimalem oder ohne Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Gelenksteife oder Schwellung mit Einfluss auf die normalen sozialen und funktionalen Aktivitäten	Unfähigkeit zu sozialen und funktionalen Aktivitäten	Gelenksteife oder Schwellung mit Unfähigkeit der Selbstversorgung

Normale soziale und funktionale Aktivitäten eines Erwachsenen waren als gewünschte Aktivitäten wie Arbeiten, Kochen, Einkaufen, Ausübung von Hobbys etc. definiert. Als Selbstversorgung wurde das Ausführen von Körperhygiene, Ankleiden, Bewegung, Kontinenz und Nahrungsaufnahme angegeben (NIAID 2004).

Zur weiteren Erfassung möglicher Nebenwirkungen wurden laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Aus EDTA-Blut wurde ein Blutbild erstellt (Leukozyten pro  $\mu\text{l}$ , Neutrophile pro  $\mu\text{l}$ , Thrombozyten pro  $\mu\text{l}$ , Hämoglobin (Hb) in g/dl, Erythrozyten pro  $\mu\text{l}$ , Hämatokrit (Hkt) in %, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) in fl).

Klinisch-chemische Parameter wurden mittels eines Photometers (Humandiagnosics, Typ Humalyzer 3000) erhoben. Die folgenden Parameter wurden bestimmt: Kreatininphosphokinase (CPK) in U/l, Amylase in U/l, Kreatinin in mg/dl, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in U/l, Bilirubin (total) in mg/dl, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) in U/l.

Um die Richtigkeit der Parameter zu gewährleisten, wurden in regelmäßigen Abständen Qualitätskontrollen in einem Referenzlabor in der Hauptstadt Kampala durchgeführt.

Laborparameter, die von den Normwerten abwichen, wurden als mögliche Nebenwirkungen nach der Einteilung des NIAID in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Auch hier galt die Differenzierung: Grad1 für leicht, Grad2 für mittel, Grad3 für schwer und Grad4 für lebensbedrohliche Nebenwirkungen.

In Tabelle 6 ist die Klassifizierung der Schweregrade für die einzelnen Laborparameter aufgeführt. Es gibt keine Klassifikationen nach NIAID für Erythrozyten, Hämatokrit, Mittleres korpuskuläres Volumen und GGT. Für diese Parameter wurde ein Abweichen von der Norm untersucht. Die Normwerte für diese Parameter sind von der NIAID wie folgt angegeben:

Erythrozyten: Männer  $4,5-5,5 \times 10^{12} /L$  , Frauen  $4,0-5,0 \times 10^{12} /L$

Hämatokrit: Männer 40-55%, Frauen 35-45%

MCV: Männer 84-96 fl, Frauen 75-96 fl

GGT: Männer 11-61 U/L, Frauen 9-39 U/L

**Tabelle 6: Nebenwirkungen einer ART, Laborparameter, internationale Stadieneinteilung (NIAID)**

	Grad1	Grad2	Grad3	Grad4
Leukozyten/ $\mu$ l	<b>2.000–2.500 /<math>\mu</math>l</b>	<b>1.500–1.999/<math>\mu</math>l</b>	<b>1.000–1.499/<math>\mu</math>l</b>	<b>&lt; 1.000/<math>\mu</math>l</b>
Neutrophile/ $\mu$ l	<b>1.000–1.300x10<sup>9</sup>/<math>\mu</math>l</b>	<b>0.750–0.999/<math>\mu</math>l</b>	<b>0.500-0.749/<math>\mu</math>l</b>	<b>&lt; 0.500/<math>\mu</math>l</b>
Thrombozyten/ $\mu$ l	<b>100.000-124.999/<math>\mu</math>l</b>	<b>50.000–99.999/<math>\mu</math>l</b>	<b>25.000–49.999/<math>\mu</math>l</b>	<b>&lt; 25.000/<math>\mu</math>l</b>
Hb in g/dl (angepasst für HIV Positive)	<b>8.5–10.0 g/dl</b>	<b>7.5 – 8.4 g/dL</b>	<b>6.50 – 7.4 g/dL</b>	<b>&lt; 6.5 g/dL</b>
CPK ♀ <170 U/l ♂ <190 U/l	♀ <b>510 - 1003U/l</b> ♂ <b>570 - 1121U/l</b>	♀ <b>1020 - 1683 U/l</b> ♂ <b>1140-1881 U/l</b>	♀ <b>1700 - 3383 U/l</b> ♂ <b>1900- 3781 U/l</b>	♀ <b>&gt;3400U/l</b> ♂ <b>&gt; 3800 U/l</b>
Amylase <220 U/l	<b>242- 330 U/l</b>	<b>352- 440 U/l</b>	<b>462- 1110 U/l</b>	<b>&gt;1110 U/l</b>
Kreatinin ♀ <0,9 mg/dl ♂ <1,1 mg/dl	♀ <b>0.99– 1.17 mg/dl</b> ♂ <b>1.21- 1.43 mg/dl</b>	♀ <b>1.26- 1.62 mg/dl</b> ♂ <b>1.54- 1.98 mg/dl</b>	♀ <b>1.71-3.06 mg/dl</b> ♂ <b>2.09- 3.74 mg/dl</b>	♀ <b>&gt;3.15 mg/dl</b> ♂ <b>&gt; 3.85 mg/dl</b>
GOT ♀ <31 U/l ♂ 37 U/l	♀ <b>38.75- 77.5 U/l</b> ♂ <b>46.25- 92.5U/l</b>	♀ <b>80.6- 155 U/l</b> ♂ <b>96.2- 185 U/l</b>	♀ <b>158.1-310 U/l</b> ♂ <b>188.7- 370 U/l</b>	♀ <b>&gt; 310 U/l</b> ♂ <b>&gt; 370 U/l</b>
Totales Bilirubin <1.1 mg/dl	<b>1.1-1.65 mg/dl</b>	<b>1.76- 2.75 mg/dl</b>	<b>2.86- 5.5 mg/dl</b>	<b>&gt; 5.5 mg/dl</b>

### 3.6.3 Zusätzliche Medikamente/Prophylaxe

Die Patientinnen verpflichteten sich, eine regelmäßige Kontrazeption einzuhalten. Diese wurde mit Norplant® (subkutaner Depot-Präparat auf Progesteron Basis) oder mit Depot-Provera (3 monatliche Injektionen, ebenfalls ein Progesteronpräparat) durchgeführt. Die Patienten erhielten außerdem Medikamente zur Prophylaxe von opportunistischen Infektionen. Lag die CD4-Helferzell-Zahl unter 200/  $\mu$ l, bekamen die Patienten einmal täglich 160/800 mg Cotrimoxazol (Trimethoprim- Sulfamethoxazol) verabreicht.

### 3.6.4 Dokumentation

Die Untersuchungsergebnisse und die erhobenen Daten wurden mit Hilfe standardisierter Dokumentationsbögen erfasst. Es lagen unterschiedliche Bögen zur Datenerfassung vor (siehe Anhang Dokumentationsbögen).

Zunächst wurde der Dokumentationsbogen „First visit“ mit Hilfe der Hebamme oder der Krankenschwester ausgefüllt. Demographische Daten des Patienten wie Alter, Geschlecht etc. wurden erhoben. Des Weiteren wurde die Krankheitsgeschichte der Patienten dokumentiert, wann der HIV-Test stattgefunden hatte und wie hoch die erste bekannte CD4-Zellzahl war. Eine Medikamentenanamnese wurde durchgeführt und aktuelle Krankheitssymptome wurden vermerkt. Ergebnisse von Blutuntersuchungen wurden eingetragen. Das Ergebnis einer Röntgenuntersuchung des Thorax zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose wurde notiert. Gegebenenfalls wurden Ergebnisse anderer Untersuchungen wie zum Beispiel Malariatests oder Syphilis-Screenings vermerkt. Wenn die Patienten eine Indikation für eine Prophylaxe opportunistischer Infektionen hatten, wurde diese begonnen und eingetragen (Anhang: Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal, First visit).

Der Dokumentationsbogen „Enrolment“ diente der Dokumentation des Therapiebeginns. Zunächst wurde die zweite CD4-Zellzählung für die Bestätigung einer Therapieindikation vermerkt. Die Dosierung der Medikamente wurde angegeben (siehe Anhang: Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal, Enrolment).

Der dritte Dokumentationsbogen „Follow-up visit“ diente der Erfassung klinischer Symptome und von Laborergebnissen. Die Symptome und die Ergebnisse von

Laboruntersuchungen wurden nach Schweregraden eingeteilt und vermerkt. Die regelmäßige Medikamenteneinnahme wurden erfragt (siehe Anhang: Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal, Follow-up visit).

### **3.6.5 Statistische Methoden**

Für die beschreibende Statistik wurden der Median bzw. Mittelwert sowie das Quotenverhältnis mit 95% Konfidenzintervall verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt. Beschreibende Parameter wie Mittelwert und Standardabweichung wurden für normalverteilte, intervallskalierte Variable verwendet.

Der Medianvergleich bei unabhängigen Stichproben erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test, bei abhängigen bzw. gepaarten Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Mittelwerte wurden bei 2 unabhängigen Stichproben mit dem T-Test verglichen. Die Überprüfung der Normalverteilung einer Stichprobe wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Bivariate Zusammenhänge zwischen dichotomen Variablen wurden mittels Vierfeldertafeln und dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Hatte dabei eine der erwarteten Häufigkeiten einen Wert kleiner 5, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Das Risiko als weiteres Assoziationsmaß für dichotome Variablen wurde als Quotenverhältnis (Odds Ratio) angegeben.

Der McNemar-Test für dichotome, abhängige Variablen wurde für Vergleiche einzelner Nebenwirkungen im Verlauf verwendet. Bei einer Fallzahl <5 entfiel die Auswertung.

Bivariate Zusammenhänge zwischen intervallskalierten, nicht normalverteilten Variablen wurden mittels Korrelation nach Spearman untersucht.

---

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienteilnehmer

Ausgangskohorte: 138 Patienten begannen 2003 erstmalig eine ART in der ART-Klinik im Fort Portal Krankenhaus. 99 Patienten wurden mit der gleichen Therapie, bestehend aus AZT, 3TC, EFV (siehe 3.5 Behandlungsschema) behandelt und bildeten die vorläufige Therapiekohorte. 39 Patienten wurden mit anderen antiretroviralen Medikamenten therapiert. 6 Patientinnen aufgrund einer Schwangerschaft (Kontraindikation für Efavirenz), 16 waren Kinder (andere Dosierungen und Präparate) und 17 Patienten wurden aus verschiedenen Gründen mit einer anderen Medikamentenkombination behandelt, meist wegen einer Erhöhung der Leberwerte vor Behandlungsbeginn.

Aus der Therapiekohorte von 99 Patienten wurden 4 aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- ein Patient verstarb einen Monat nach Therapiebeginn an einer schweren Pneumonie (letzte Viruslast 134000/ml, CD4-Zellzählung 174/ $\mu$ l). Es lagen keine Daten einer Kontrollmessung in der ART-Klinik vor.
- ein Patient brach auf eigenen Wunsch die Therapie ab, er gab einen Mangel an sozialer Unterstützung und Akzeptanz als Grund an.
- zwei Patienten erschienen nach der ersten Medikamenteneinnahme zu keiner der Folgeuntersuchungen.

In die Untersuchung aufgenommen wurden somit 95 erwachsene Patienten, die eine ART, bestehend aus AZT, 3TC und EFV einnahmen.

Zu Monat eins erschienen alle 95 Patienten zur Kontrolluntersuchung. Zu Monat zwei konnten 88 Patienten untersucht werden, zu Monat sechs waren es 83 Patienten.

### 4.2 Therapiekohorte

Von allen 95 Patienten lagen soziodemographische und klinische Ausgangsdaten vor. Die Charakteristika der Kohorte sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die Tabelle lässt sich wie folgt zusammenfassen: 41 (43%) der Patienten waren Männer und 54 (57%) Frauen.

Der Altersdurchschnitt lag bei 33 Jahren, (Männer 37 Jahre, Frauen 30). Die Männer waren signifikant älter als die Frauen ( $p < 0,05$ ). 49 (52%) Patienten waren katholischer Konfession und die Mehrzahl der Patienten, 73%, gehörten der Volksgruppe der Mutooro an. 31% der Frauen waren Hausfrauen und 12% der Patienten hatten keine erwerbsträchtige Arbeit. 44 (46%) Patienten hatten Grundschulbildung, 17% der Männer hatten eine weiterbildende Schule besucht. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der Schulbildung zwischen Männern und Frauen. Die Mehrzahl (81%) wohnte innerhalb einer Entfernung von weniger als 30 Kilometern zur HIV-Klinik.

**Tabelle 7: Charakteristika der Therapiekohorte in Uganda**

Therapiekohorte		Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%
<b>Geschlecht (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>	<b>57</b>	<b>41</b>	<b>43</b>
<b>Alter (n)</b>		<b>94</b>		<b>54</b>		<b>40</b>	
	Mittelwert (Min-Max)	32,72 (19-52)		29,67 (19-39)		36,85 (27-52)	
	SD	6,5		5,0		6,1	
<b>Religion (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>		<b>41</b>	
	Katholisch	49	52	28	52	21	51
	Protestantisch	31	33	18	33	13	32
	Moslem	7	7	5	9	2	5
	Andere	7	7	2	4	5	12
	Fehlende	1	1	1	2	0	0
<b>Ethnie (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>		<b>41</b>	
	Mutooro	70	74	41	76	29	71
	Mukiga	13	14	8	15	5	12
	Munjankole	3	3	1	2	2	5
	Muganda	1	1	1	2		
	Andere	8	8	3	5	5	12
<b>Beruf (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>		<b>41</b>	
	Geschäftsfrau/mann	15	16	6	11	9	22
	Bauer/in	19	20	9	17	10	24
	Hausfrau	17	18	17	31		
	Anderer Beruf	33	35	13	24	20	49
	Ohne Arbeit	11	11	9	17	2	5
<b>Ausbildung (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>		<b>41</b>	
	1-4 Jahre	44	46	28	52	16	39
	5-x Jahre	25	27	14	26	11	27
	Weiterbildende Schule	8	8	1	2	7	17
	Keine	16	17	11	20	5	12
	Keine Angaben	2	2			2	5
<b>Entfernung zur HIV Klinik (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>		<b>41</b>	
	≤30km	77	81	44	81	33	80
	≥30 km	18	19	10	19	8	20

In Tabelle 8 ist der HIV-Status der Therapiekohorte zu Therapiebeginn aufgeführt. Bei 71 Patienten (75%, 39 Frauen, 32 Männer) lag zu Therapiebeginn eine AIDS-Erkrankung vor. Die CD4-Zellzahl der Patienten war im Mittel 161/ $\mu$ l, (Frauen 175/ $\mu$ l, Männer 142/ $\mu$ l). Die mediane Viruslast betrug 107000 Kopien/ml. Es lagen keine signifikanten Unterschiede im HIV-Status zwischen Männern und Frauen vor.

**Tabelle 8: HIV-Status der Therapiekohorte zu Therapiebeginn**

HIV-Status		Gesamt	Frauen	Männer	p
AIDS-Erkrankung (n)		71 (75%)	39 (72%)	32 (78%)	0,37
CD4-Zellzahl in $\mu$ l (n)		92	52	40	
	Mittelwert (Min-Max) SD	161 (1-348) 97,4	175 (1-348) 107,3	142 (3-318) 80,3	0,11
	Median (25/75)	142 (87/227)	157 (93/275)	141 (74/186)	0,13
Viruslast (n)		65	42	23	
Viruslast (Kopien/ml)	Median (25/75)	107000 (28450/324000)	89750 (27850/322500)	167735 (26500/340000)	0,69

p=Signifikanzniveau <0,05, SD= Standardabweichung, 25/75=Interquartilenrange (IQR)

In Tabelle 9 und 10 sind Symptome und Laborparameter zu Therapiebeginn aufgeführt, Tabelle 9 lässt sich wie folgt zusammenfassen: Männer gaben zu Therapiebeginn signifikant häufiger ein Schwächegefühl an als Frauen, (9% der Frauen, 24% der Männer,  $p=0,04$ ). Außerdem hatten Männern signifikant häufiger als Frauen eine als „andere Erkrankungen und Symptome“ definierte Krankheit, ( $p=0,04$ ). Gelenkbeschwerden traten nur bei Männern auf.

Insgesamt 10 Patienten hatten psychische Auffälligkeiten, ein Patient hatte Schlafstörungen, 26 Patienten zeigten gastrointestinale Intoleranz, weniger als 10% der Patienten gaben Übelkeit, Appetitverlust und Schwindel an. 25 Patienten hatten Kopfschmerzen, 11 Patienten hatten eine Polyneuropathie, 10 Patienten hatten Ausschlag, 9 eine Hypersensitivität, 33 „andere Hautveränderungen“, 53 „andere Infektionen“. Bei zwei Patienten lagen zu Therapiebeginn Grad3 Symptome vor (jeweils einmal Schwäche und Gelenkbeschwerden).

Die Labordaten zu Therapiebeginn in Tabelle 10 lassen sich wie folgt zusammenfassen: Frauen hatten signifikant niedrigere Erythrozytenwerte als Männer (Frauen 4,1/ $\mu$ l; IQR 3,9- 4,6; Männer 4,7/ $\mu$ l; IQR: 4,1- 5;  $p=0,01$ ). Außerdem traten signifikant niedrigere Hämoglobinwerte bei Frauen als bei Männern auf (Frauen 12g/dl; IQR 11- 12,9; Männer

13,5g/dl; IQR 11,6- 14,5; p= 0,004). 14 Patienten (9 Frauen, 5 Männer) hatten eine Anämie. Der Hämatokrit lag bei Frauen im Median signifikant niedriger (Frauen 35,1%; IQR 32- 38; Männer 39% IQR 32,9- 42; p= 0,02). Männer zeigten signifikant höhere GOT- und GGT-Werte (GOT: Frauen 30,5 U/l; IQR 20- 39; Männer 34,5 U/l; IQR 29- 42,5; p= 0,05. GGT: Frauen 21,5 U/l; IQR 11-56,3; Männer 28 U/l; IQR 19,5- 38; p= 0,05).

23 Patienten hatten eine Neutropenie (Median 1740/ $\mu$ l; IQR 1185- 2482), 18 eine Thrombozytopenie (Median 210 000/ $\mu$ l; IQR 153500- 277500), 14 Patienten hatten eine Anämie (Median Hb 12,3/ $\mu$ l; IQR 11,1- 13,7), Das Kreatinin betrug im Median 0,7 mg/dl; (IQR 0,3- 0,9). Bei 9 Patienten lagen schwere Laborveränderungen vor (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie)

**Tabelle 9: Klinische Symptome/Erkrankungen bei Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen**

Therapiebeginn		Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	P
<b>Gesamtzahl der Patienten (n)</b>		<b>95</b>		<b>54</b>		<b>41</b>		
<b>Symptome und Erkrankungen (n)</b>		<b>79</b>	<b>82</b>	<b>44</b>	<b>82</b>	<b>35</b>	<b>85</b>	
<b>Psychische Auffälligkeiten (n)</b>		<b>10</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>0,64</b>
	Grad1;2	6;4	6;5	3;2	6;3	3;2		
<b>Schlafstörungen (n)</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0,25</b>
	Grad1	1	1	0	0	1		
<b>Gastrointestinale Intoleranz (n)</b>		<b>26</b>	<b>27</b>	<b>16</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>0,57</b>
	Grad1;2	23;3	24;3	14;2	26;4	9;1		
<b>Übelkeit (n)</b>		<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0,73</b>
	Grad1;2	2;2	2;1	2;0	4;0	0;1		
<b>Appetitverlust (n)</b>		<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0,42</b>
	Grad1	7	7	5	9	2		
<b>Schwindel (n)</b>		<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0,28</b>
	Grad1;2	4;1	4;1	3;1	5;2	1;0		
<b>Schwäche (n)</b>		<b>15</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>0,004</b>
	Grad1;2;3	13;1;1	14;1;1	4;0;1	7;0;2	9;1;0		
<b>Kopfschmerzen (n)</b>		<b>25</b>	<b>26</b>	<b>17</b>	<b>32</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	<b>0,19</b>
	Grad1;2	22;3	23;3	15;2	28;4	7;1		
<b>Polyneuropathie (n)</b>		<b>11</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>0,15</b>
	Grad1;2	9;2	10;2	4;0	7;0	5;2		
<b>Ausschlag (n)</b>		<b>10</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>0,37</b>
	Grad1;2	7;3	8;3	5;2	9;4	2;1		
<b>Hypersensitivität (n)</b>		<b>9</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>0,94</b>
	Grad1;2	7;2	7;2	5;0	9;0	2;2		
<b>Gelenkbeschwerden (n)</b>		<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0,1</b>
	Grad1;2;3	1;0;1	1;0;1	0;0;0	0;0;0	1;0;1		
<b>Andere Hautveränderungen (n)</b>		<b>33</b>	<b>35</b>	<b>21</b>	<b>39</b>	<b>12</b>	<b>29</b>	<b>0,33</b>
<b>Andere Infektionen (n)</b>		<b>53</b>	<b>56</b>	<b>29</b>	<b>54</b>	<b>24</b>	<b>59</b>	<b>0,64</b>
<b>Andere Erkrankungen und Symptome (n)</b>		<b>23</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>34</b>	<b>0,04</b>

Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau <0,05

Tabelle 10: Laborwerte bei Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen

Therapiebeginn		Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p
<b>Erythrozyten (n)</b>		<b>78</b>		<b>46</b>		<b>32</b>		
Median / $\mu$ l		4,4		4,1		4,7		<b>0,01</b>
Perzentile	25/75 (IQR)	3,9/4,9		3,9/4,6		4,1/5		
<b>Leukozyten (n)</b>		<b>88</b>		<b>51</b>		<b>37</b>		
Median / $\mu$ l		4265		4300		4230		<b>1</b>
Perzentile	25/75	3477/5487		3530/5100		3210/5635		
<b>Neutrophile (n)</b>		<b>82</b>		<b>46</b>		<b>36</b>		
Median / $\mu$ l		1740		1745		1725		<b>0,87</b>
Perzentile	25/75	1185/2482		1190/2532		1170/2472		
<b>Neutropenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>23</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>28</b>	<b>10</b>	<b>28</b>	<b>0,68</b>
	Grad1;2;3;4	12;6;3;2	15;7;4;2	7;3;1;2	15;7;2;4	5;3;2;0	14;9;6;0	
<b>Thrombozyten (n)</b>		<b>85</b>		<b>49</b>		<b>36</b>		
Median / $\mu$ l		210000		219000		199500		<b>0,49</b>
Perzentile	25/75	153500/ 277500		140500/ 292500		152250/ 244250		
<b>Thrombozytopenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>0,38</b>
	Grad1;2;3;4	6;9;2;1	7;11;2;1	4;7;0;1	8;14;0;2	2;2;2;0	6;6;6;0	
<b>Hämoglobin (n)</b>		<b>83</b>		<b>49</b>		<b>34</b>		
Median in g/dl		12,3		12		13,5		<b>0,004</b>
Perzentile	25/75	11,1/13,7		11/12,9		11,6/14,5		
<b>Anämie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>0,44</b>
	Grad1;2;3	12;1;1	13;1;1	8;0;1	16;0;2	4;1;0	12;3;0	
<b>Hämatokrit (n)</b>		<b>76</b>		<b>45</b>		<b>31</b>		
Median in %		36,2		35,1		39		<b>0,02</b>
Perzentile	25/75	32,2/39,9		32/38		32,9/42		
<b>MCV (n)</b>		<b>82</b>		<b>48</b>		<b>34</b>		
Median in fl		84		84		84		<b>1</b>
Perzentile	25/75	79,5/87,3		80,3/87		77,8/89		
<b>Kreatinin (n)</b>		<b>73</b>		<b>44</b>		<b>29</b>		
Median in mg/dl		0,7		0,69		0,7		<b>0,68</b>
Perzentile	25/75	0,3/0,9		0,29/0,9		0,35/0,8		
	Grad1	7	10	6	14	1	3	
<b>Amylase (n)</b>		<b>30</b>		<b>17</b>		<b>13</b>		
Median U/l		112		98		123		<b>0,29</b>
Perzentile	25/75	76,5/140		73,5/124		75,8/214,5		
	Grad1	4	13	1	6	3	23	
<b>CPK (n)</b>		<b>64</b>		<b>40</b>		<b>24</b>		
Median in U/l		67,5		70,5		60,5		<b>0,99</b>
Perzentile	25/75	44,3/99		39/101,3		45,3/99		
<b>Bilirubin total (n)</b>		<b>57</b>		<b>34</b>		<b>23</b>		
Median in mg/dl		0,4		0,4		0,45		<b>0,86</b>
Perzentile	25/75	0,2/0,7		0,2/0,7		0,2/0,7		
	Grad2	1	2	1	2	0	0	
<b>GOT (n)</b>		<b>84</b>		<b>50</b>		<b>34</b>		
Median in U/l		31		30,5		34,5		<b>0,05</b>
Perzentile	25/75	24,3/41		20/39		29/42,5		
	Grad1;2	16;1	19;1	10;1	20;2	6;0	18;0	
<b>GGT (n)</b>		<b>38</b>		<b>4</b>		<b>34</b>		
Median in U/l		26,5		21,5		28		<b>0,05</b>
Perzentile	25/75	18,8/38		11/56,3		19,5/38		

Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05, 25/75= IQR

## 4.3 Nebenwirkungen

### 4.3.1 Klinische Symptome und Erkrankungen zu Monat eins nach Therapiebeginn

Alle 95 Patienten wurden einen Monat nach Therapiebeginn untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt:

**Tabelle 11: Klinische Symptome/Erkrankungen zu Monat eins nach Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen**

Monat 1	Alle	%	Frauen	%	Männer	%	p	
Gesamtanzahl der Patienten (n)	95		54		41			
Nebenwirkungen (n)	84	88	46	85	38	93	0,26	
Psychische Auffälligkeiten (n)	14	15	6	11	8	20	0,25	
	Grad1;3	13;1	14;1	6	11	7;1	17;2	
Schlafstörungen (n)	5	5	2	4	3	7	0,44	
	Grad1	5	5	2	4	3	7	
Gastrointestinale Intoleranz (n)	44	46	25	46	19	46	0,97	
	Grad1;2	33;11	35;12	19;6	35;11	14;5	34;12	
Übelkeit (n)	9	9	7	13	2	5	0,18	
	Grad1;2	7;2	7;2	5;2	9;4	2	5	
Appetitverlust (n)	26	27	15	28	11	27	0,91	
	Grad1;2	21;5	22;5	14;1	26;2	7;4	17;10	
Schwindel (n)	56	59	31	57	25	61	0,73	
	Grad1;2;3	44;11;1	46;12;1	26;4;1	48;7;2	18;7;0	44;17;0	
Schwäche (n)	21	22	13	24	8	20	0,60	
	Grad1;2;3	19;1;1	20;1;1	12;1;0	22;2;0	7;0;1	17;0;3	
Kopfschmerzen (n)	36	38	22	41	14	34	0,51	
	Grad1;2;3	26;9;1	27;9;1	17;4;1	31;8;2	9;5;0	22;12;0	
Polyneuropathie (n)	16	17	13	24	3	7	0,31	
	Grad1;2;3	14;1;1	15;1;1	11;1;1	20;2;2	3;0;0	7;0;0	
Ausschlag (n)	17	18	10	19	7	17	0,86	
	Grad1;2;3	7;8;2	7;8;3	4;4;2	7;7;5	3;4;0	7;10;0	
Hypersensitivität (n)	1	1	1	2	0	0	1	
	Grad1	1	1	1	2	0	0	
Gelenksbeschwerden (n)	5	5	4	8	1	2	0,28	
	Grad1;2	3;2	3;2	3;1	6;2	0;1	0;2	
Andere Hautveränderungen (n)	5	5	1	2	4	10	0,08	
Andere Infektionen (n)	3	3	2	4	1	2	0,73	
Andere Erkrankungen und Symptome (n)	22	23	15	28	7	17	0,30	

Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau <0,05

Tabelle 11 lässt sich wie folgt zusammenfassen: 84 Studienteilnehmer (insgesamt 88%, 85% der Frauen, 93% der Männer) gaben Nebenwirkungen an. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt (p= 0,26).

56 (59%) Patienten gaben Schwindel als Symptom an, wobei 44mal Grad1, 11mal Grad2 und einmal Grad3 beschrieben wurde. 44 (46%) Patienten gaben

gastrointestinale Intoleranz an, wobei 33 Patienten Grad1 Intoleranz und 11 Patienten Grad2 Beschwerden hatten. 36 (38%) Patienten hatten nach einem Monat Kopfschmerzen (27% Grad1, 9% Grad2, 1% Grad3). 26 (27%) Patienten hatten Appetitverlust, 21 (22%) gaben Schwäche an, 17 (18%) hatten Ausschlag, 16 (17%) hatten eine Polyneuropathie und 14 (15%) psychische Auffälligkeiten.

Weniger als 10% der Patienten hatten Schlafstörungen, Übelkeit, Hypersensitivität, Gelenkbeschwerden, „andere Infektionen“ und „andere Symptome und Erkrankungen“. Männer hatten tendenziell häufiger „andere Hauterkrankungen“ als Frauen, wobei 4 Männer und eine Frau Hauterkrankungen aufwiesen ( $p=0,08$ ). Insgesamt 7 Patienten hatten schwere Nebenwirkungen: Grad3-Toxizität (psychische Auffälligkeiten, Schwindel, Schwäche, Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Ausschlag).

#### **4.3.2 Klinische Symptome und Erkrankungen zu Monat zwei nach Therapiebeginn**

Die Ergebnisse zwei Monate nach Therapiebeginn sind in Tabelle 12 dargestellt: Bei 88 untersuchten Patienten trat bei 85% mindestens eine Nebenwirkung auf (90% der Frauen, 79% der Männer;  $p=0,15$ ).

Jeweils 19 (22%) Patienten hatten eine gastrointestinale Intoleranz bzw. Kopfschmerzen, 15 (17%) hatten „andere Erkrankungen und Symptome“, 14 (16%) hatten Schwindel, 13 (15%) jeweils Appetitverlust oder eine Polyneuropathie, 11 (13%) Patienten hatten Ausschlag. Bei 10% der Patienten wurden psychische Auffälligkeiten, Schlafstörungen, Übelkeit, Schwäche, „andere Hautveränderungen“ und „andere Infektionen“ diagnostiziert.

Bei keinem der untersuchten Merkmale wurden signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet. Einige Tendenzen zeichneten sich ab, 20% der Frauen und 8% der Männer hatten eine Polyneuropathie, ( $p=0,11$ ) Übelkeit trat bei 14% der Frauen und 2% der Männer auf ( $p=0,18$ ).

Eine Patientin hatte mit einer Polyneuropathie Grad3 eine schwere Nebenwirkung.

**Tabelle 12: Klinische Symptome/Erkrankungen zu Monat zwei nach Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen**

Monat 2	Alle	%	Frauen	%	Männer	%	p
<b>Gesamtanzahl der Patienten (n)</b>	<b>88</b>		<b>50</b>		<b>38</b>		
<b>Nebenwirkungen (n)</b>	<b>75</b>	<b>85</b>	<b>45</b>	<b>90</b>	<b>30</b>	<b>79</b>	<b>0,15</b>
<b>Psychische Auffälligkeiten (n)</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0,88</b>
Grad 1	5	6	3	6	2	5	
<b>Schlafstörungen (n)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,84</b>
Grad 1	2	2	1	2	1	3	
<b>Gastrointestinale Intoleranz (n)</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>0,53</b>
Grad 1;2	15;4	17;5	8;4	16;8	7;0		
<b>Übelkeit (n)</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0,18</b>
Grad 1;2	5;4	6;4	4;3	8;6	1;1		
<b>Appetitverlust (n)</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>0,40</b>
Grad 1;2	12;1	14;1	6;0	12;0	6;1		
<b>Schwindel (n)</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>0,54</b>
Grad 1;2	11;3	13;3	6;3	12;6	5;0		
<b>Schwäche (n)</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0,28</b>
Grad 1;2	7;1	8;1	5;1	10;2	2;0		
<b>Kopfschmerzen (n)</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>0,53</b>
Grad 1;2	15;4	17;5	10;2	20;4	5;2		
<b>Polyneuropathie (n)</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>0,11</b>
Grad 1;2;3	9;3;1	11;3;1	7;2;1	14;4;2	2;1;0		
<b>Ausschlag (n)</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0,07</b>
Grad 1;2	4;7	5;8	4;5	8;10	0;2		
<b>Hypersensitivität (n)</b>	Keine						
<b>Gelenksbeschwerden (n)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,84</b>
Grad 1	2	2	1	2	1	3	
<b>Andere Hautveränderungen (n)</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,72</b>
<b>Andere Infektionen (n)</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0,78</b>
<b>Andere Erkrankungen und Symptome (n)</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>0,77</b>

Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau <0,05

### 4.3.3 Klinische Symptome und Erkrankungen zu Monat sechs nach Therapiebeginn

Zu Monat sechs wurden 83 Patienten untersucht. In Tabelle 13 sind die klinischen Symptome aufgeführt:

**Tabelle 13: Klinische Symptome/Erkrankungen zu Monat sechs nach Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen**

Monat 6	Alle	%	Frauen	%	Männer	%	p
<b>Gesamtanzahl der Patienten (n)</b>	<b>83</b>		<b>49</b>		<b>34</b>		
<b>Nebenwirkungen (n)</b>	<b>70</b>	<b>84</b>	<b>45</b>	<b>92</b>	<b>25</b>	<b>74</b>	<b>0,02</b>
<b>Psychische Auffälligkeiten (n)</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>0,64</b>
	Grad1;2	4;2	5;2	3;0	6;0	1;2	3;6
<b>Schlafstörungen (n)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>0,36</b>
	Grad1	3	4	1	2	2	6
<b>Gastrointestinale Intoleranz (n)</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>0,84</b>
	Grad1;2	14;4	17;5	9;2	18;4	5;2	15;6
<b>Übelkeit (n)</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>0,37</b>
	Grad1	5	6	2	4	3	9
<b>Appetitverlust (n)</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>0,83</b>
	Grad1;2	6;2	7;3	4;1	8;2	2;1	6;3
<b>Schwindel (n)</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>0,43</b>
	Grad1;2;3	12;1;1	15;1;1	6;0;1	13;0;1	6;1;0	18;3;0
<b>Schwäche (n)</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>0,57</b>
	Grad1;2	13;1	16;1	8;0	16;0	5;1	15;3
<b>Kopfschmerzen (n)</b>	<b>26</b>	<b>31</b>	<b>19</b>	<b>39</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>0,08</b>
	Grad1;2;3	24;1;1	29;1;1	18;1;0	37;2;0	6;0;1	18;0;3
<b>Polyneuropathie (n)</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>0,51</b>
	Grad1;2	13;2	16;2	9;1	18;2	4;1	12;3
<b>Ausschlag (n)</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>0,83</b>
	Grad1;2	5;3	6;4	3;2	6;4	2;1	6;3
<b>Hypersensitivität (n)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,73</b>
	Grad1;2	1;1	1;1	1;0	2;0	0;1	0;3
<b>Gelenkbeschwerden (n)</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,21</b>
	Grad1;2	5;1	6;1	5;0	10;0	0;1	0;3
<b>Andere Hautveränderungen (n)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,14</b>
<b>Andere Infektionen (n)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>			<b>0,40</b>
<b>Andere Erkrankungen und Symptome (n)</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>0,68</b>

Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau <0,05

Tabelle 13 lässt sich wie folgt zusammenfassen: Zu Monat sechs hatten 70 (84%) der 83 Patienten Nebenwirkungen. Bei 92% der Frauen und 74% der Männer traten diese auf. Frauen hatten signifikant häufiger Nebenwirkungen (p= 0,02).

26 (31%) Patienten hatten Kopfschmerzen, wobei 19 (39%) Frauen und 7 (21%) Männer diese angaben. Eine Tendenz zur Häufung von Kopfschmerzen bei Frauen lag vor (p= 0,08). 19 (23%) Patienten hatten „andere Erkrankungen und Symptome“, 18 (22%) Patienten gastrointestinale Intoleranz, bei 15 (18%) Patienten lag eine

Polyneuropathie vor, Schwindel und Schwäche traten bei jeweils 14 (17%) Patienten auf. Des Weiteren hatten 10% oder weniger der Patienten jeweils psychische Auffälligkeiten (7%), Schlafstörungen (4%), Übelkeit (6%), Appetitverlust (10%), Ausschlag (10%), Hypersensitivität (2%), Gelenkbeschwerden (7%), „andere Hauterkrankungen“ (4%), und „andere Infektionen“ (1%).

Bei keinem der Symptome lag ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen vor. Schwere Nebenwirkungen von Grad3 lagen bei 2 Patienten vor (einmalig jeweils Schwindel und Kopfschmerzen).

#### 4.3.4 Laborparameter zu Monat eins nach Therapiebeginn

Nach einem Monat wurden 95 Patienten untersucht. Die Laborparameter sind in Tabelle 14 dargestellt. Die Parameter lassen sich wie folgt zusammenfassen: Bei 26 (37%) Patienten lag eine Neutropenie vor (29% Grad1, 4% Grad2, 3% Grad3, 1% Grad4 Toxizität), wobei die Neutrophilenzahl im Median 1740/ $\mu$ l (IQR 1205- 2205) betrug. Der Hämoglobinwert betrug im Median 11,95 g/dl (IQR 10,7- 13,1) mit signifikant höheren Werten der Männer ( $p= 0,03$ ). Bei 13 (17%) Patienten lag eine Anämie vor (13% Grad1, 3% Grad2, 0% Grad3, 1% Grad4). Die Erythrozytenzahl und der Hämatokritwert betrug im Median 4,1/ $\mu$ l bzw. 35%, wobei Männer jeweils signifikant höhere Werte aufwiesen ( $p= 0,02$ ). Die mediane Leukozytenzahl betrug 4025/ $\mu$ l (IQR 3263- 5230), die Thrombozytenzahl betrug im Median 255500/ $\mu$ l (IQR 196750- 316250), das MCV betrug im Median 85 fl (IQR 78- 90). Die GOT betrug im Median 31 U/l (IQR 24- 39,95), wobei 36% der Frauen und 6% der Männer eine Erhöhung Grad1 zeigten. Frauen hatten signifikant häufiger eine erhöhte GOT ( $p= 0,01$ ).

Im Median betrug die Amylase 81 U/l (IQR 39,5-123), das Kreatinin 0,7 mg/dl (IQR 0,6- 0,9), die CPK 74 U/l (IQR 42,5- 117), das Bilirubin 0,29 mg/dl (IQR 0,2- 0,5) und die GGT 33,5 U/l (IQR 24,3- 47,8). Bei insgesamt 6 Patienten lag eine schwere Nebenwirkung (Grad3 oder Grad4) vor.

Tabelle 14: Laborwerte einen Monat nach Therapiebeginn und Vergleich Männer und Frauen

Monat 1		Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p
<b>Erythrozyten (n)</b>		<b>65</b>		<b>36</b>		<b>29</b>		
Median / $\mu$ l		4,1		4,04		4,3		<b>0,02</b>
Perzentile	25/75	3,7/4,4		3,6/4,2		3,9/4,6		
<b>Leukozyten (n)</b>		<b>76</b>		<b>42</b>		<b>34</b>		
Median / $\mu$ l		4025		3585		4300		<b>0,3</b>
Perzentile	25/75	3263/5230		3238/5160		3430/5383		
<b>Neutrophile (n)</b>		<b>70</b>		<b>36</b>		<b>34</b>		
Median / $\mu$ l		1740		1650		1785		<b>0,52</b>
Perzentile	25/75	1205/2205		1200/2070		1230/2279		
<b>Neutropenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>26</b>	<b>37</b>	<b>15</b>	<b>42</b>	<b>11</b>	<b>32</b>	<b>0,42</b>
	Grad1;2;3;4	20;3;2;1	29;4;3;1	12;2;0;1	33;6;0;3	8;1;2;0	24;3;5;0	
<b>Thrombozyten (n)</b>		<b>70</b>		<b>40</b>		<b>30</b>		
Median / $\mu$ l		255500		268500		230000		<b>0,19</b>
Perzentile	25/75	196750/ 316250		207000/ 348500		188000/ 302000		
<b>Thrombozytopenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>0,71</b>
	Grad1;2;3	3;2;1	4;3;2	1;2;0	3;5;0	2;0;1	7;0;3	
<b>Hämoglobin (n)</b>		<b>76</b>		<b>50</b>		<b>34</b>		
Median in g/dl		11,95		11,5		12,6		<b>0,03</b>
Perzentile	25/75	10,7/13,1		10,9/12,4		10,5/14,2		
<b>Anämie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>13</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>0,91</b>
	Grad1;2;4	10;2;1	13;3;1	6;0;1	12;0;2	4;2;0	12;6;0	
<b>Hämatokrit (n)</b>		<b>66</b>		<b>37</b>		<b>29</b>		
Median in %		34,95		32,7		36		<b>0,02</b>
Perzentile	25/75	31,4/36,6		31/36		32,5/39		
<b>MCV (n)</b>		<b>66</b>		<b>37</b>		<b>29</b>		
Median in fl		85		84		86		<b>0,76</b>
Perzentile	25/75	78/90		79,5/89,5		76/90,5		
<b>Kreatinin (n)</b>		<b>79</b>		<b>46</b>		<b>33</b>		
Median mg/dl		0,7		0,7		0,8		<b>0,18</b>
Perzentile	25/75	0,6/0,9		0,6/0,9		0,6/0,9		
	Grad1	1	1			1	3	
<b>Amylase (n)</b>		<b>72</b>		<b>42</b>		<b>30</b>		
Median U/l		81		83		79		<b>0,54</b>
Perzentile	25/75	39,5/123		40,5/106		34,5/180		
	Erhöhung	3	4	0		3	10	
	Grad1;3	2;1	3;1			2;1	7;3	
<b>CPK (n)</b>		<b>66</b>		<b>37</b>		<b>29</b>		
Median U/l		74		68		80		<b>0,74</b>
Perzentile	25/75	42,5/117		43,5/133,5		39,5/102		
<b>Bilirubin gesamt (n)</b>		<b>65</b>		<b>36</b>		<b>29</b>		
Median mg/dl		0,29		0,28		0,3		<b>0,89</b>
Perzentile	25/75	0,2/0,5		0,2/0,5		0,2/0,42		
	Grad1	1	2	1	3			
<b>GOT (n)</b>		<b>81</b>		<b>47</b>		<b>34</b>		
Median U/l		31		31		31		<b>0,22</b>
Perzentile	25/75	24/40		26/45		24/36,5		
	Grad1	19	23	17	36	2	6	<b>0,01</b>
<b>GGT (n)</b>		<b>36</b>		<b>2</b>		<b>34</b>		
Median U/l		33,5		21,1		34		<b>0,1</b>
Perzentile	25/75	24,3/47,8		15/27,1		24,8/49,3		

Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05; 25/75=IQR

---

#### 4.3.5 Laborparameter zu Monat zwei nach Therapiebeginn

Zu Monat zwei nach Therapiebeginn wurden 88 Patienten untersucht. In Tabelle 15 sind die Laborwerte aufgeführt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: 14 (20%) Patienten hatten eine Neutropenie, wobei der Median der Neutrophilen 1890/ $\mu$ l (IQR 1350- 2460) betrug. Frauen hatten im Medianvergleich mit 1645/ $\mu$ l niedrigere Neutrophilenwerte als Männer mit 2270/ $\mu$ l ( $p=0,04$ ). Bei 12 (16%) Patienten wurde eine Anämie diagnostiziert, wobei im Medianvergleich Frauen einen tendenziell niedrigeren Hämoglobinwert aufwiesen ( $p=0,06$ ). 10% der Patienten hatten eine Thrombozytopenie, der Median lag bei 270 000/ $\mu$ l (IQR 207750- 338000). Im Median betragen die Erythrozyten 3,83/ $\mu$ l (IQR 3,3- 4,1), die Leukozyten 4160/ $\mu$ l (IQR 3500- 5210), der Hämatokrit 33,5% (IQR 30,5- 37), das MCV 90fl (IQR 82,5- 97), die GOT 34 U/l (IQR 27- 42), die CPK 88,5 U/l (IQR 50,3- 114,3) und das Bilirubin 0,31 mg/dl (IQR 0,2- 0,7).

Bei 13 Patienten lagen schwere Laborveränderungen Grad3 oder 4 vor.

Tabelle 15: Laborwerte zwei Monate nach Therapiebeginn und Vergleich Männer und Frauen

Monat 2		Alle	%	Frauen	%	Männer	%	p
<b>Erythrozyten (n)</b>		<b>69</b>		<b>43</b>		<b>26</b>		
Median / $\mu$ l		3,8		3,8		4		<b>0,11</b>
Perzentile	25/75	3,3/4,1		3,3/4		3,4/4,3		
<b>Leukozyten (n)</b>		<b>73</b>		<b>44</b>		<b>29</b>		
Median / $\mu$ l		4160		3945		4490		<b>0,05</b>
Perzentile	25/75	3500/5210		3287/4792		3875/5580		
	Grad1	3	4	3	7			
<b>Neutrophile (n)</b>		<b>71</b>		<b>42</b>		<b>30</b>		
Median		1890		1645		2270		<b>0,04</b>
Perzentile	25/75	1350/2460		1337/2137		1495/2675		
<b>Neutropenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>21</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>0,62</b>
	Grad1;2;3;4	4;3;6;1	6;4;9;1	2;2;5;0	5;5;11;0	2;1;1;1	8;3;3;3	
<b>Thrombozyten (n)</b>		<b>72</b>		<b>44</b>		<b>28</b>		
Median / $\mu$ l		270000		270000		264000		<b>0,6</b>
Perzentile	25/75	207750/ 338000		210250/ 338000		185750/ 339750		
<b>Thrombozytopenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>0,4</b>
	Grad1;2;3	3;3;1	4;4;2	1;1;1	2;2;2	2;2;	7;7;0	
<b>Hämoglobin (n)</b>		<b>73</b>		<b>43</b>		<b>30</b>		
Median g/dl		11,9		11,75		12,2		<b>0,06</b>
Perzentile	25/75	10,7/12,9		10,5/12,5		11,2/14		
<b>Anämie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>0,55</b>
	Grad1;2;3;4	8;2;1;1	11;3;1;1	6;0;1;1	15;0;2;2	2;2;0;0	7;7;0;0	
<b>Hämatokrit (n)</b>		<b>69</b>		<b>43</b>		<b>26</b>		
Median in %		33,5		33		34,8		<b>0,08</b>
Perzentile	25/75	30,5/37		30/36,7		32/39,7		
<b>MCV (n)</b>		<b>69</b>		<b>43</b>		<b>26</b>		
Median in fl		90		88		91,5		<b>0,43</b>
Perzentile	25/75	82,5/97		82/97		82,8/98,3		
<b>Kreatinin (n)</b>		<b>63</b>		<b>37</b>		<b>26</b>		
Median in mg/dl		0,7		0,7		0,7		<b>0,72</b>
Perzentile	25/75	0,4/0,9		0,35/0,9		0,4/0,9		
	Grad1	9	14	6	16	3	12	<b>0,6</b>
<b>Amylase (n)</b>		<b>62</b>		<b>37</b>		<b>25</b>		
Median U/l		83		89		71		<b>0,34</b>
Perzentile	25/75	44,5/154		50/155		32/148,5		
	Erhöhung	7	11	3	8	4	16	<b>0,36</b>
	Grad1;2;3	3;2;2	5;3;3	2;0;1	5;0;3	1;2;1	4;8;4	
<b>CPK (n)</b>		<b>50</b>		<b>29</b>		<b>21</b>		
Median U/l		87		88,5		81		<b>0,29</b>
Perzentile	25/75	52/124		50,3/114		58,5/175,5		
<b>Bilirubin gesamt (n)</b>		<b>52</b>		<b>32</b>		<b>20</b>		
Median mg/dl		0,31		0,29		0,4		<b>0,37</b>
Perzentile	25/75	0,2/0,7		0,2/0,7		0,2/0,7		
	Grad2	1	2			1	5	
<b>GOT (n)</b>		<b>67</b>		<b>40</b>		<b>27</b>		
Median U/l		34		33		37		<b>0,36</b>
Perzentile	25/75	27/42		24/40		29/44		
	Grad1;3	13;1	19;2	11;0	28;0	2;1	7;4	
<b>GGT (n)</b>		<b>27</b>		<b>53</b>		<b>26</b>		
Median U/l		34		19		34,5		<b>0,1</b>
Perzentile	25/75	2/508		19/19		28/51		

Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05, 25/75=IQR

---

#### 4.3.6 Laborparameter zu Monat sechs nach Therapiebeginn

Sechs Monate nach Therapiebeginn wurden 88 Patienten untersucht. In Tabelle 16 sind die Laborwerte der Patienten dargestellt. Die Werte lassen sich wie folgt zusammenfassen: Frauen hatten eine niedrigere Erythrozytenzahl ( $p=0,002$ ) und einen niedrigeren Hämatokritwert ( $p=0,01$ ) als Männer. Bei 20 (25%) Patienten wurde eine Neutropenie diagnostiziert, die mediane Neutrophilenzahl betrug  $1820/\mu\text{l}$  (IQR 1305-2335). Der mediane Kreatinin-Wert war bei Männern mit  $0,82\text{ mg/dl}$  (IQR 0,6- 1) höher als bei den Frauen  $0,6\text{ mg/dl}$  (IQR 0,4- 1). Bei jeweils weniger als 10% der Patienten war eine Leukozytopenie (Median  $4020/\mu\text{l}$ , IQR 3155-4805), Thrombozytopenie (Median  $264000/\mu\text{l}$ , IQR 202500- 327750) und eine Anämie (Median  $12,4\text{ g/dl}$ , IQR 11,4- 13,5) zu beobachten. Alle Patienten mit einer Anämie waren Frauen ( $p=0,06$ ).

Im Median betrug das MCV  $96,5\text{ fl}$  (IQR 89,5- 100), die Amylase  $96,5\text{ U/l}$  (IQR 69,3- 129,5), die CPK  $84\text{ U/l}$  (IQR 47,6-155), das Bilirubin  $0,43\text{ mg/dl}$  (IQR 0,3- 0,7), die GOT  $29\text{ U/l}$  (IQR 24,3- 36) und die GGT  $32\text{ U/l}$  (IQR 23,1- 45).

Bei insgesamt 10 Patienten lagen schwere Nebenwirkungen (Grad3 oder 4) vor (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Kreatininerhöhungen und Bilirubinerhöhungen).

Tabelle 16: Laborwerte sechs Monate nach Therapiebeginn und Vergleich Männer und Frauen

Monat 6		Alle	%	Frauen	%	Männer	%	p
<b>Erythrozyten (n)</b>		<b>79</b>		<b>48</b>		<b>31</b>		
Median / $\mu$ l		3,51		3,38		3,83		<b>0,002</b>
Perzentile	25/75	3,2/4		3,1/3,7		3,5/4,2		
<b>Leukozyten (n)</b>		<b>81</b>		<b>49</b>		<b>32</b>		
Median / $\mu$ l		4020		3930		4165		<b>0,53</b>
Perzentile	25/75	3155/4805		3100/4725		3515/4925		
<b>Neutrophile (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>81</b>		<b>49</b>		<b>32</b>		
Median / $\mu$ l		1820		1870		1780		<b>0,8</b>
Perzentile	25/75	1305/2335		1305/2295		1258/2423		
<b>Neutropenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>8</b>	<b>25</b>	<b>0,9</b>
	Grad1;2;3;4	6;8;4;2	7;10;5;2	4;6;2;0	8;12;4;0	2;2;2;2	6;6;6;6	
<b>Thrombozyten (n)</b>		<b>80</b>		<b>49</b>		<b>31</b>		
Median / $\mu$ l		264000		267000		259000		<b>0,46</b>
Perzentile	25/75	202500/ 327750		222000/ 331000		194000/ 312000		
<b>Thrombozytopenie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>0,56</b>
	Grad1;2;3	2;3;1	3;4;1	1;2;0	2;4;0	1;1;1	3;3;3	
<b>Hämoglobin (n)</b>		<b>82</b>		<b>49</b>		<b>32</b>		
Median g/dl		12,4		11,8		13,4		<b>0</b>
Perzentile	25/75	11,4/13,6		10,8/12,8		12,1/14,9		
<b>Anämie (n)</b>	<b>Ja</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,06</b>
<b>Hämatokrit (n)</b>		<b>79</b>		<b>48</b>		<b>31</b>		
Median in %		34		33		35,7		<b>0,01</b>
Perzentile	25	30,5/38,3		30,1/36,1		33,5/40,4		
<b>MCV (n)</b>		<b>78</b>		<b>47</b>		<b>31</b>		
Median in fl		96,5		97		96		<b>0,94</b>
Perzentile	25/75	89,5/100		88/102		92/100		
<b>Kreatinin (n)</b>		<b>73</b>		<b>44</b>		<b>29</b>		
Median mg/dl		0,73		0,6		0,82		<b>0,09</b>
Perzentile	25/75	0,5/1		0,4/1		0,6/1		
	Grad1;2;3	11;2;2	15;3;3	9;1;1	20;2;2	2;1;1	7;3;3	
<b>Amylase (n)</b>		<b>74</b>		<b>45</b>		<b>29</b>		
Median U/l		96,5		89		104		<b>0,77</b>
Perzentile	25/75	69,3/129,5		68,5/135		64,5/131		
	Grad1;2	2;1	3;1	1;1	2;2	1;0	3;0	
<b>CPK (n)</b>		<b>65</b>		<b>38</b>		<b>27</b>		
Median U/l		84		80		126		<b>0,18</b>
Perzentile	25/75	47,3/155		37/124		51/184		
<b>Bilirubin gesamt (n)</b>		<b>67</b>		<b>41</b>		<b>26</b>		
Median mg/dl		0,43		0,36		0,43		<b>0,41</b>
Perzentile	25/75	0,3/0,7		0,2/0,7		0,4/0,7		
	Grad1;3	4;1	6;1	2;1	5;2	2;0	8;0	
<b>GOT (n)</b>		<b>76</b>		<b>45</b>		<b>31</b>		
Median U/l		29		29		29		<b>0,68</b>
Perzentile	25/75	24,3/36		24,5/35		24/40		
	Grad1	11	14	7	16	4	13	<b>0,75</b>
<b>GGT (n)</b>		<b>31</b>		<b>1</b>		<b>30</b>		
Median U/l		32		19		33,5		<b>0,16</b>
Perzentile	25/75	23,1/45		19/19		26/45		

Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05, 25/75=IQR

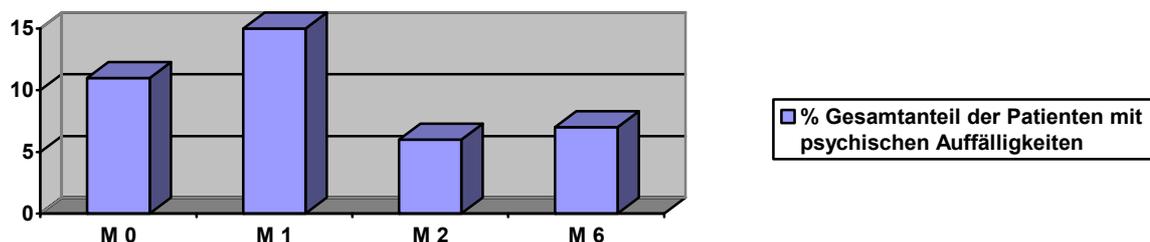
#### 4.4 Veränderung von Nebenwirkungen über den Untersuchungszeitraum von sechs Monaten

Mithilfe des McNemar-Tests wurde untersucht, ob zwischen den verschiedenen Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von bestimmten Nebenwirkungen auftrat.

##### 4.4.1 Klinische Symptome und Erkrankungen

Bei 11% (n= 10) der Patienten lagen bei Therapiebeginn psychische Auffälligkeiten vor. Bei der Kontrolluntersuchung zu Monat eins zeigten 15% Symptome (ein Patient zeigte psychische Auffälligkeiten von Grad3), zu Monat zwei 6%, zu Monat drei 7%, siehe Abbildung 3. Es lag kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von psychischen Auffälligkeiten zu Therapiebeginn und Monat eins oder in der Abnahme von Monat eins zu Monat zwei vor ( $p= 0,5$  und  $p= 0,77$ ).

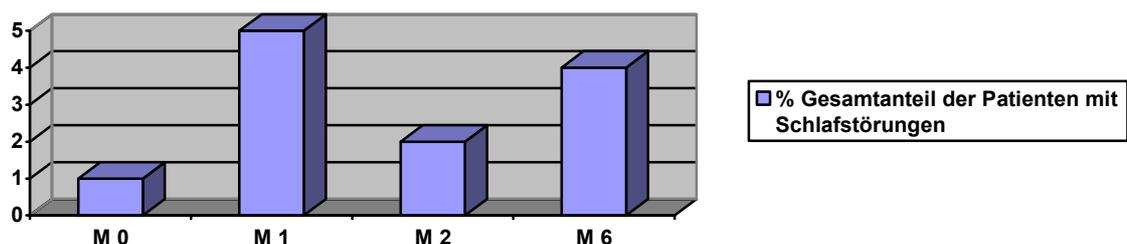
**Abbildung 3: Psychische Auffälligkeiten über den Untersuchungszeitraum**



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

1% (n= 1) der Patienten gab zu Therapiebeginn Schlafstörungen an, 5% zu Monat eins, 2% zu Monat zwei, 4% zu Monat sechs (siehe Abbildung 4). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von Schlafstörungen zu Therapiebeginn und Monat eins ( $p= 0,22$ ).

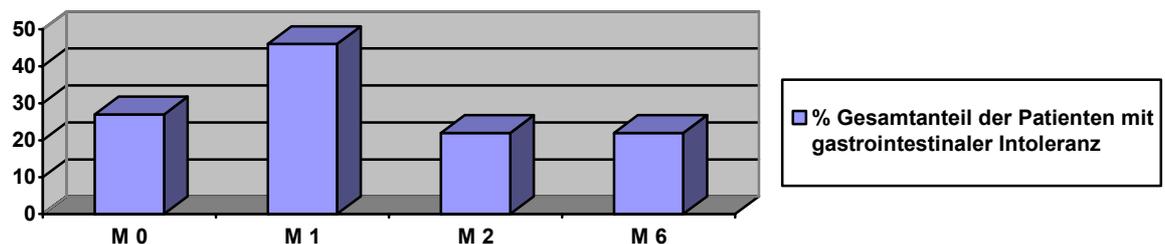
**Abbildung 4: Schlafstörungen über den Untersuchungszeitraum**



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Zu Therapiebeginn lagen bei 27% (n= 26) der Patienten gastrointestinale Beschwerden vor. Nach einem Monat der Therapie waren bei 46% Symptome zu verzeichnen, nach zwei und sechs Monaten jeweils bei 22% (siehe Abbildung 5). Ein signifikant höheres Auftreten von gastrointestinaler Intoleranz zu Monat eins im Vergleich zum Therapiebeginn lag vor ( $p= 0,01$ ), sowie ein signifikanter Rückgang von Monat eins zu Monat zwei ( $p= 0,01$ ).

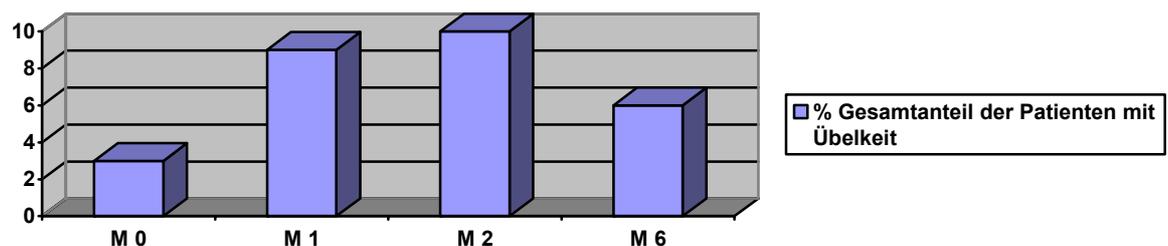
**Abbildung 5: Gastrointestinale Intoleranz über den Untersuchungszeitraum**



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

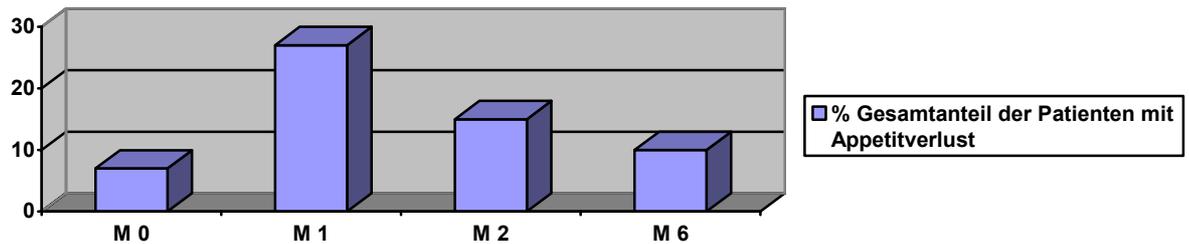
3% (n= 3) der Patienten litten zu Therapiebeginn an Übelkeit, nach einem Monat 9%, nach zwei Monaten 10%, nach sechs Monaten 6% (Abbildung 6). Übelkeit trat nicht signifikant häufiger im Therapieverlauf auf als zu Therapiebeginn ( $p= 0,15 - 0,69$ ).

**Abbildung 6: Übelkeit über den Untersuchungszeitraum**



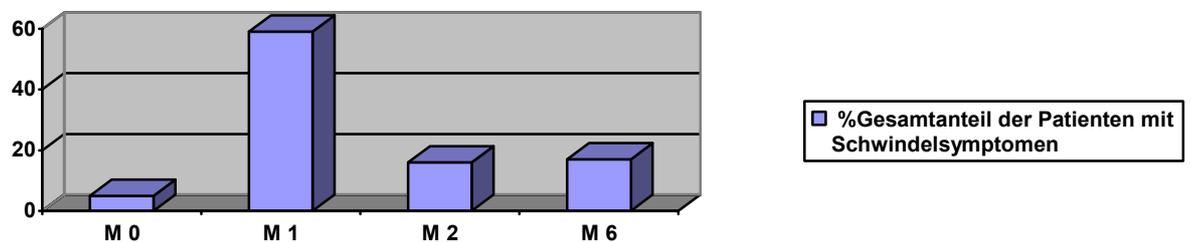
M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Zu Therapiebeginn hatten 7% (n= 7), nach einem Monat 27%, nach zwei Monaten 15%, nach sechs Monaten 10% der Patienten einen Appetitverlust (Abbildung 7). Zu Monat eins trat signifikant häufiger ein Appetitverlust im Vergleich zum Therapiebeginn auf ( $p= 0,001$ ). Zu Monat sechs litten signifikant weniger Patienten unter Appetitverlust als zu Monat eins ( $p= 0,02$ ) und vergleichbar viele wie zu Therapiebeginn ( $p= 0,6$ ).

**Abbildung 7: Appetitverlust über den Untersuchungszeitraum**

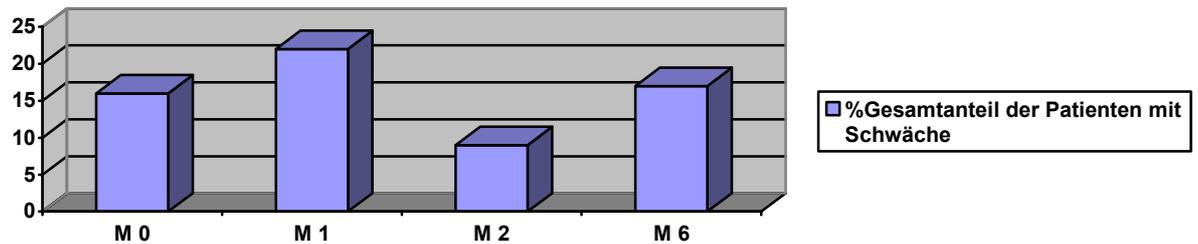
M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

5% (n= 5) der Patienten gaben bei Therapiebeginn Schwindel an, nach einem Monat der Therapie waren es 59% (ein Patient Grad3). Nach zwei Monaten waren es 16%, nach sechs Monaten 17% (ein Patient Grad3) (Abbildung 8). Schwindel trat signifikant häufiger nach einem Monat als zu Therapiebeginn auf ( $p < 0,001$ ). Nach zwei und sechs Monaten waren signifikant weniger Patienten mit Schwindel als zu Monat eins zu beobachten ( $p < 0,001$ ), dennoch trat zu diesen Zeitpunkten Schwindel häufiger auf als zu Therapiebeginn ( $p < 0,05$ ).

**Abbildung 8: Schwindel über den Untersuchungszeitraum**

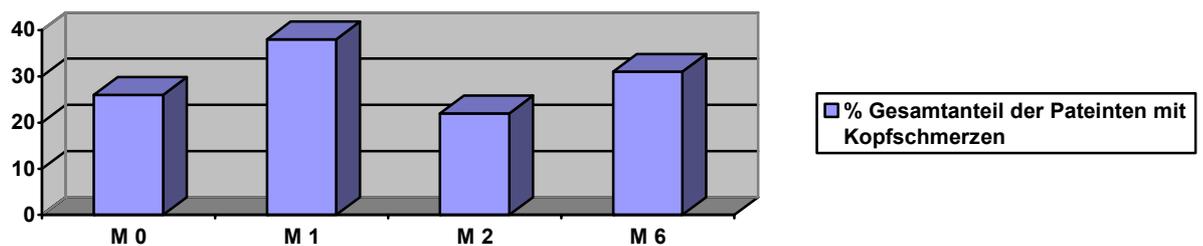
M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Schwäche wurde zu Beginn der Therapie von 16% (n= 15) der Patienten angegeben (ein Patient gab Schwäche Grad3 an), nach einem Monat mit ART von 22% (ein Patient Grad3), nach zwei Monaten von 9%, nach sechs Monaten von 17% (Abbildung 9). Das Symptom Schwäche trat nach einem Monat der Therapie nicht signifikant häufiger auf als zu Therapiebeginn ( $p = 0,26$ ).

**Abbildung 9: Schwäche über den Untersuchungszeitraum**

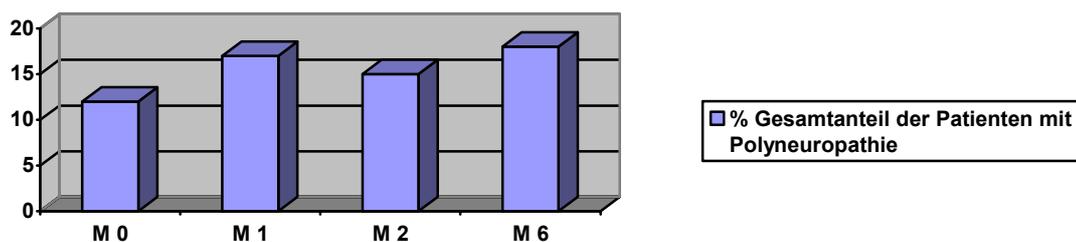
M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Bei Therapiebeginn gaben 26% (n= 25) der Patienten Kopfschmerzen an. Nach einem Monat waren es 38% (ein Patient Grad3), nach zwei Monaten 22%, nach sechs Monaten 31% (Abbildung 10). Nach einem Monat traten Kopfschmerzen im Vergleich zum Therapiebeginn nicht häufiger auf ( $p= 0,12$ ).

**Abbildung 10: Kopfschmerzen über den Untersuchungszeitraum**

M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

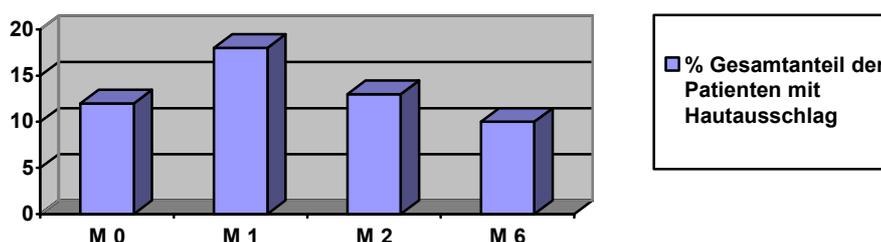
12% (n= 11) der Patienten hatten zu Therapiebeginn eine Polyneuropathie. Nach einem Monat waren es 17%, nach 2 Monaten 15% (ein Patient Grad3), nach 6 Monaten 18% (Abbildung 11). Eine Polyneuropathie trat nicht signifikant häufiger nach einem Monat im Vergleich zum Therapiebeginn auf ( $p= 0,38$ ).

**Abbildung 11: Polyneuropathie über den Untersuchungszeitraum**

M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Zu Therapiebeginn hatten in der vorliegenden Untersuchung 12% (n= 11) der Patienten einen Hautausschlag. Nach einem Monat waren es 18% (ein Patient Grad3), nach zwei Monaten 13% und nach sechs Monaten 10% (Abbildung 12). Es lag kein signifikant häufigeres Auftreten von Hautausschlag zu Monat eins im Vergleich zum Therapiebeginn vor ( $p= 0,14$ ).

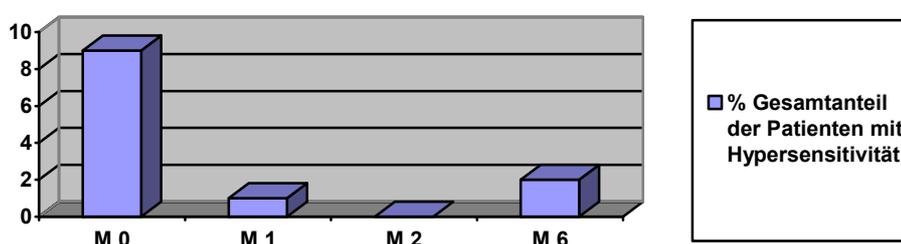
**Abbildung 12: Hautausschlag über den Untersuchungszeitraum**



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Eine Hypersensitivität war bei Therapiebeginn bei 9% (n= 9) der Kohorte zu verzeichnen, bei 1% nach einem Monat, bei keinem Patienten nach zwei Monaten und bei zwei Patienten nach sechs Monaten (2%) (Abbildung 13). Hypersensitivität lag signifikant seltener zu Monat eins, zwei und sechs als zu Therapiebeginn vor ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ ).

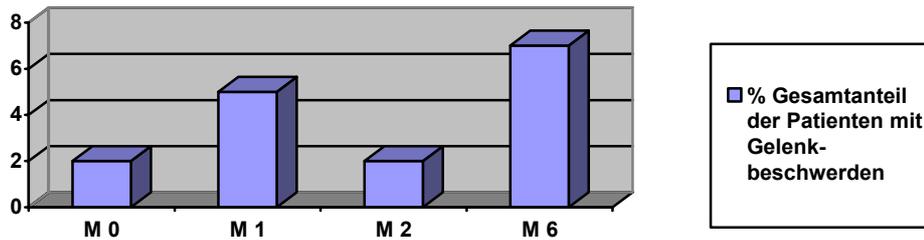
**Abbildung 13: Hypersensitivität über den Untersuchungszeitraum**



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

2% (n= 2) der Patienten hatten zu Therapiebeginn Gelenkbeschwerden: 5% zu Monat eins, 2% zu Monat zwei und 7% zu Monat sechs (Abbildung 14). Gelenkbeschwerden traten nicht signifikant häufiger zu Monat eins als zu Therapiebeginn auf ( $p= 0,45$ ).

Abbildung 14: Gelenkbeschwerden über den Untersuchungszeitraum

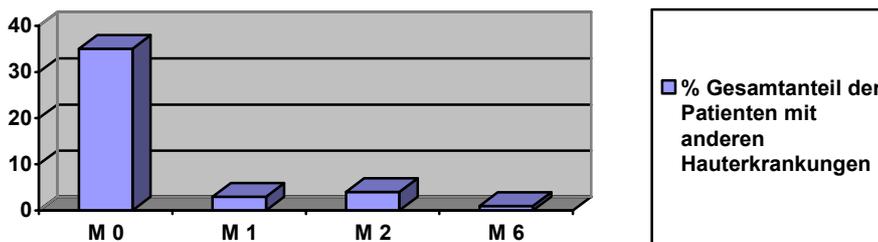


M

0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Zu Beginn der Therapie lag bei 35% (n= 33) eine Hauterkrankung vor, nach einem Monat bei 3%, nach zwei Monaten bei 4%, nach sechs Monaten bei 1% (Abbildung 15). Zu Monaten eins, zwei und sechs traten signifikant weniger Hauterkrankungen auf als zu Therapiebeginn ( $p < 0,05$  zu allen Zeitpunkten).

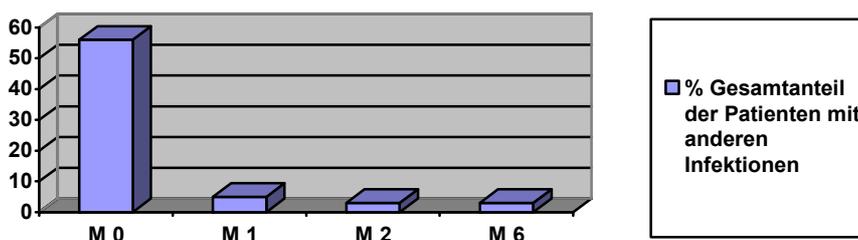
Abbildung 15: Andere Hauterkrankungen über den Untersuchungszeitraum



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Bei 56% (n= 53) der Untersuchten wurde zu Therapiebeginn eine andere Infektion diagnostiziert, bei 5% nach einem Monat Therapie, bei 3% nach zwei Monaten und bei 3% zu Monat sechs (Abbildung 16). Zu den Monaten eins, zwei und sechs traten signifikant weniger Infektionen auf als zu Therapiebeginn ( $p < 0,05$  zu allen Zeitpunkten).

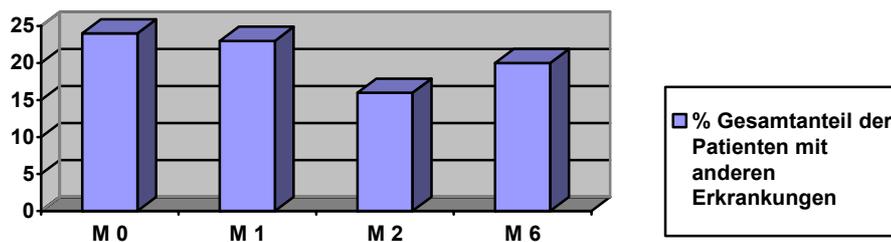
Abbildung 16: Andere Infektionen über den Untersuchungszeitraum



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

24% (n= 23) der Patienten hatten zu Therapiebeginn eine andere Erkrankung, 23% nach einem Monat, 16% nach zwei Monaten, 20% nach sechs Monaten (Abbildung 17). Es lag keine signifikante Veränderung in der Häufigkeit von anderen Erkrankungen und Symptomen nach einem Monat Therapie vor ( $p= 1$ ).

**Abbildung 17: Andere Erkrankungen/Symptome über den Untersuchungszeitraum**



M 0= Therapiebeginn, M 1= Monat eins, M 2= Monat zwei, M 6= Monat sechs

Zusammenfassend ist eine signifikante Zunahme von gastrointestinaler Intoleranz, Appetitverlust und Schwindel zu Monat eins zu beobachten. Im weiteren Behandlungsverlauf nahmen diese Symptome dann wieder signifikant ab und waren bis auf Schwindel zu Monat sechs nicht signifikant häufiger als zu Behandlungsbeginn. Eine Abnahme von Hypersensitivität, Hauterkrankungen und Infektionen trat nach einem Behandlungsmonat auf und hielt über den gesamten Untersuchungszeitraum an. Bei allen anderen klinischen Parametern ließen sich keine signifikanten Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Therapie beobachten.

#### 4.4.2 Laborparameter

Der Verlauf der einzelnen Laborparameter über den Untersuchungszeitraum ist in Tabelle 17 dargestellt:

**Tabelle 17: Verlauf der einzelnen Laborparameter über den Untersuchungszeitraum, Mediane**

	Therapiebeginn	Monat 1	Monat 2	Monat 6
Erythrozyten / $\mu$ l	4,4	4,1	3,8	3,51
Leukozyten / $\mu$ l	4265	4025	4160	4020
Neutrophile / $\mu$ l	1739,5	1740	1890	1820
Thrombozyten / $\mu$ l	210000	255500	270000	264000
Hämoglobin g/dl	12,3	11,95	11,9	12,4
Hämatokrit %	36,2	34,95	33,5	34
MCV fl	84	85	90	96,5
Kreatinin mg/dl	0,7	0,7	0,7	0,73
Amylase U/l	112	81	83	96,5
CPK U/l	67,5	74	87	84
Bilirubin total mg/dl	0,4	0,29	0,31	0,43
GOT U/l	31	31	34	29
GGT U/l	26,5	33,5	34	32

Tabelle 18 zeigt die Laborwerte im Vergleich zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

**Tabelle 18: Laborwerte im Vergleich zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, Signifikanzen**

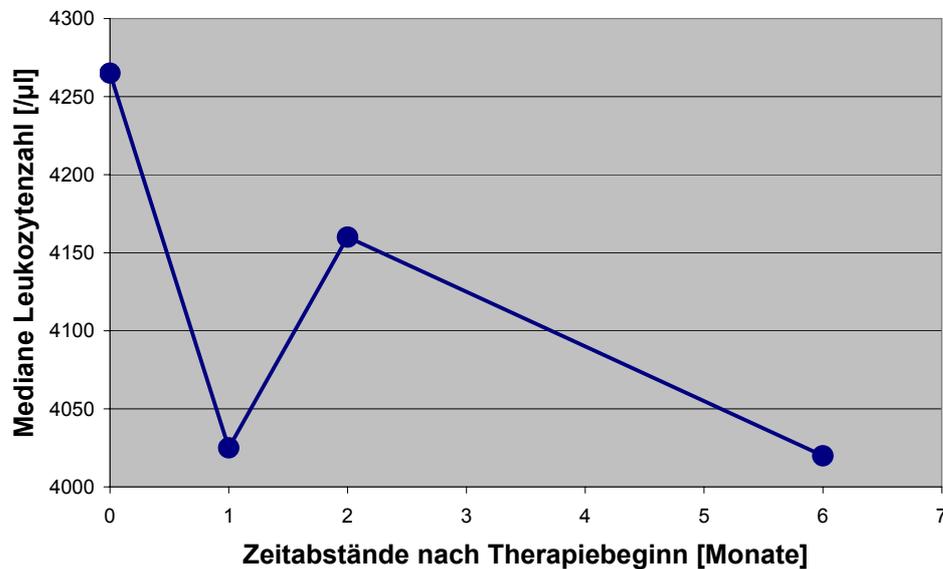
	Leukozyten	Erythrozyten	Hämoglobin	Anämie	Neutrophile	Neutropenie	HCT	MCV
<b>M0 M1 p</b>	0,23	<b>0,01</b>	0,10	1	0,87	0,50	<b>0,02</b>	0,30
<b>M0 M2 p</b>	0,58	<b>&lt;0,001</b>	0,09	1	0,41	0,18	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>M0 M6 p</b>	0,06	<b>&lt;0,001</b>	0,85	0,11	0,56	0,46	<b>0,04</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>M1 M2 p</b>	0,46	<b>&lt;0,001</b>	0,92	1	0,22	<b>0,01</b>	0,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>M1 M6 p</b>	0,52	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,05</b>	<b>0,01</b>	0,40	0,17	0,83	<b>&lt;0,001</b>
<b>M2 M6 p</b>	0,18	<b>0,02</b>	<b>0,05</b>	0,07	0,75	0,45	0,60	<b>&lt;0,001</b>
	Thrombozyten	Thrombozytopenie	GOT	GGT	Kreatinin	Amylase	CPK	Bilirubin
<b>M0 M1 p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,04</b>	0,96	<b>0,03</b>	0,38	<b>0,04</b>	0,51	0,28
<b>M0 M2 p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,01</b>	0,35	<b>0,01</b>	0,98	0,14	<b>0,04</b>	0,38
<b>M0 M6 p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,29	0,06	0,14	0,31	<b>0,05</b>	0,45
<b>M1 M2 p</b>	0,39	1	0,36	0,60	0,33	0,57	0,19	0,87
<b>M1 M6 p</b>	0,55	1	0,31	0,78	0,52	0,12	0,21	<b>0,02</b>
<b>M2 M6 p</b>	0,72	0,73	<b>0,05</b>	0,42	0,14	0,42	0,80	<b>0,04</b>

M0= Therapiebeginn M1=Monat eins, M2= Monat zwei, M6= Monat 6

Wilcoxon-Test, p=Signifikanzniveau

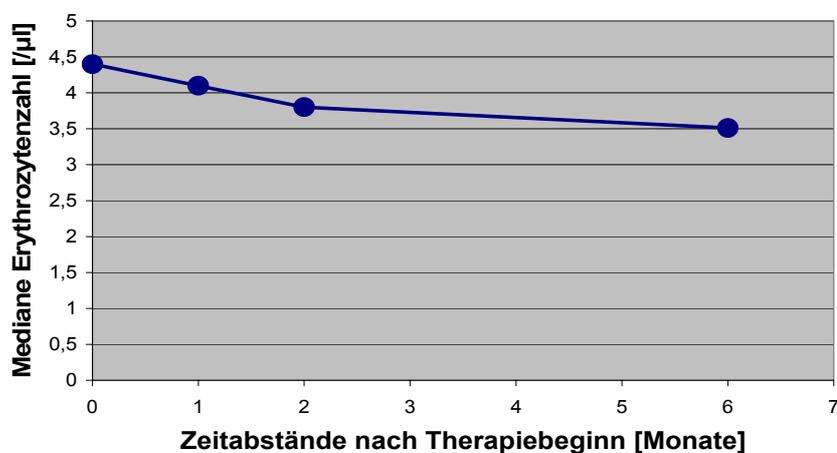
Im Folgenden sind die Verläufe der einzelnen Laborparameter graphisch dargestellt.

**Abbildung 18: Mediane Leukozytenzahl im Untersuchungszeitraum**



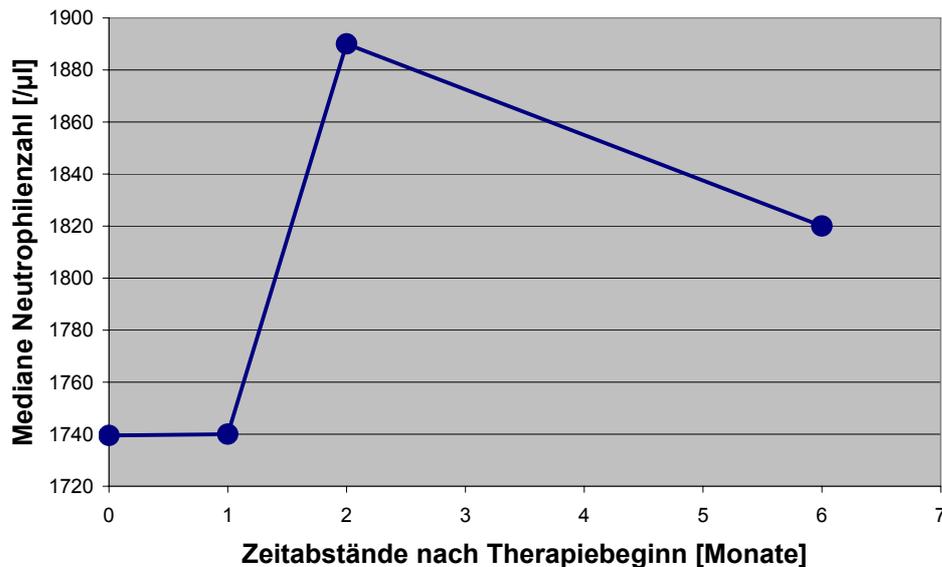
Der Ausgangswert der Leukozytenzahl betrug im Median 4265/ $\mu\text{l}$  (IQR 3477,8- 5487,5), nach einem Monat 4025/ $\mu\text{l}$  (IQR 3262,5- 5230), nach zwei Monaten 4160/ $\mu\text{l}$  (IQR 3500- 5210), nach sechs Monaten 4020/ $\mu\text{l}$  (IQR 3155-4805) (Abbildung 18). Es lagen keine signifikanten Verminderungen der Leukozyten zwischen den Untersuchungszeitpunkten vor.

**Abbildung 19: Mediane Erythrozytenzahl im Untersuchungszeitraum**



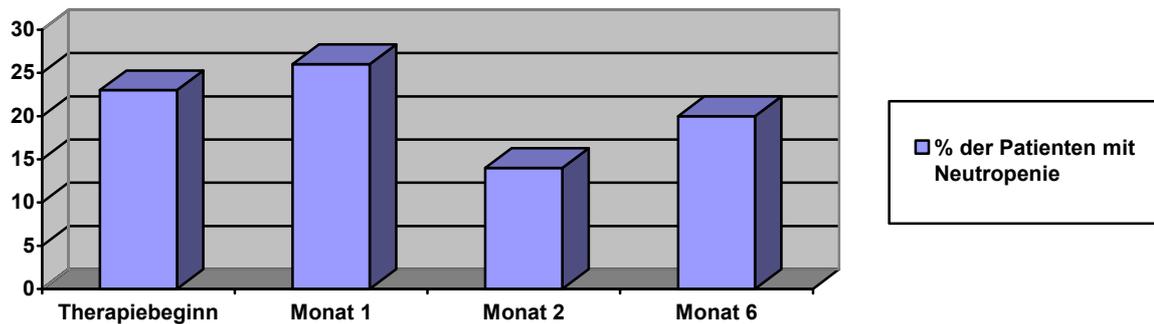
Die Erythrozytenzahl betrug im Median bei Therapiebeginn 4,4/ $\mu\text{l}$  (IQR 3,9- 4,9), zu Monat eins 4,1/ $\mu\text{l}$  (IQR 3,7- 4,4), zu Monat zwei 3,83/ $\mu\text{l}$  (IQR 3,3- 4,1), zu Monat sechs 3,5/ $\mu\text{l}$  (IQR 3,2- 3,9) (Abbildung 19). Die Erythrozytenzahl war zu jedem Kontrollzeitpunkt signifikant niedriger als zur vorangegangenen Untersuchung und zum Therapiebeginn ( $p= 0,001- 0,002$ ).

**Abbildung 20: Mediane Neutrophilenzahl im Untersuchungszeitraum**



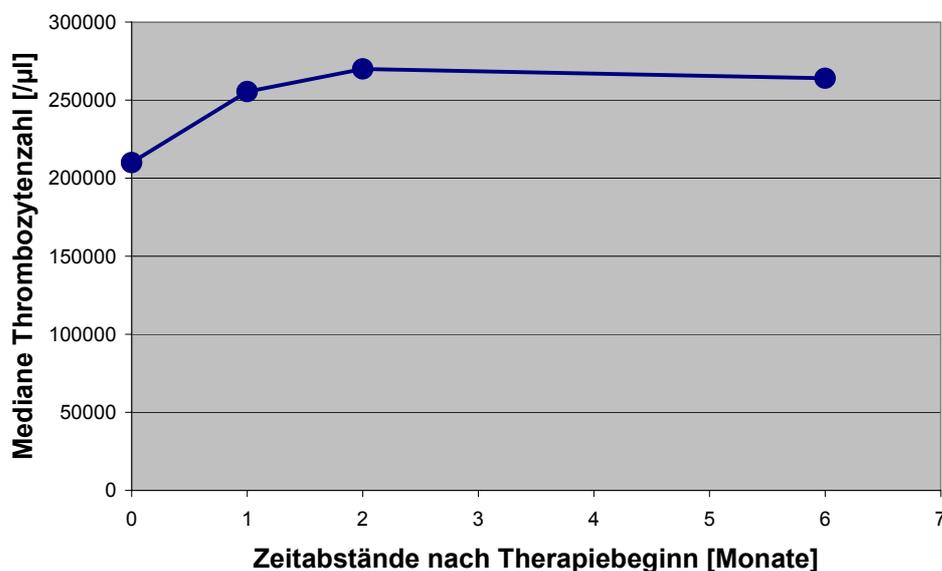
Im Median betrug die Neutrophilenzahl zu Therapiebeginn bei 1739/ $\mu\text{l}$  (IQR 1185- 2482/ $\mu\text{l}$ ), nach einem Monat 1740/ $\mu\text{l}$  (IQR 1205- 2205), nach zwei Monaten 1890/ $\mu\text{l}$  (IQR 1350- 2460/ $\mu\text{l}$ ), zu Monat sechs 1820/ $\mu\text{l}$  (IQR 1305- 2335/ $\mu\text{l}$ ) (Abbildung 20). Es lagen keine signifikanten Erhöhungen der Neutrophilen zwischen den Untersuchungszeitpunkten vor.

Abbildung 21: Neutropenie über den Untersuchungszeitraum



Zu Monat eins hatten 26 Patienten (27%) eine Neutropenie, zu Monat zwei waren es 14 Patienten (19%). Nach sechs Monaten waren es 20 Patienten (24%) (Abbildung 21). Es lagen signifikant weniger Neutropenien zu Monat zwei als zu Monat eins vor ( $p=0,01$ ). 4 Patienten hatten eine schwere Neutropenie (Grad3 oder4) zu Monat eins, 9 zu Monat 2 und 7 zu Monat sechs.

Abbildung 22: Mediane Thrombozytenzahl im Untersuchungszeitraum



Die mediane Thrombozytenzahl betrug in der Ausgangsuntersuchung 210 000/ $\mu\text{l}$  (IQR 153 000- 277500/ $\mu\text{l}$ ) nach einem Monat bei 255500/ $\mu\text{l}$  (IQR 196750- 316250/ $\mu\text{l}$ ), nach zwei Monaten bei 270 000/ $\mu\text{l}$  (IQR 207750- 338000), nach sechs Monaten bei 264 000/ $\mu\text{l}$  (IQR 202500- 327750/ $\mu\text{l}$ ) (Abbildung 22). Die Thrombozytenzahl war zu allen Kontrolluntersuchungen signifikant höher als zur Therapieaufnahme ( $p<0,001$ ).

Eine Thrombozytopenie hatten 21% der Patienten bei Therapiebeginn (2xGrad3, 1xGrad4), 6% nach einem Monat (1xGrad3), 10% nach zwei Monaten (1xGrad3), 8% nach sechs Monaten (1xGrad3) (Abbildung 23). Eine Thrombozytopenie lag signifikant häufiger zu Therapiebeginn vor, verglichen mit allen drei Folgeuntersuchungen ( $p=0,04$  bis  $p=0,002$ ).

Abbildung 23: Thrombozytopenie über den Untersuchungszeitraum

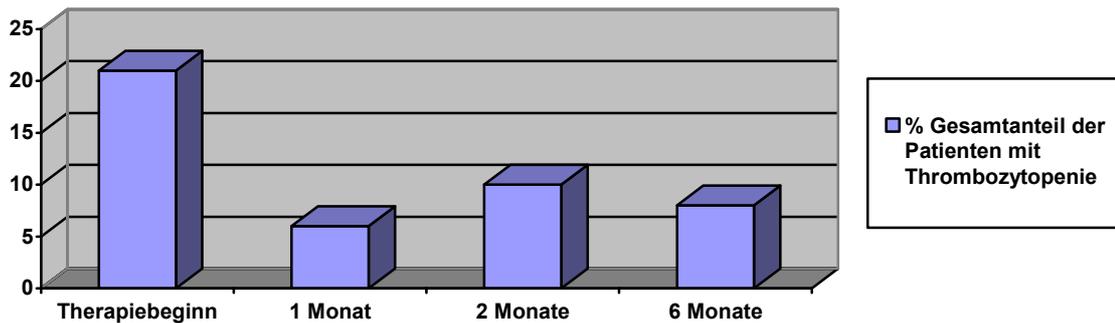
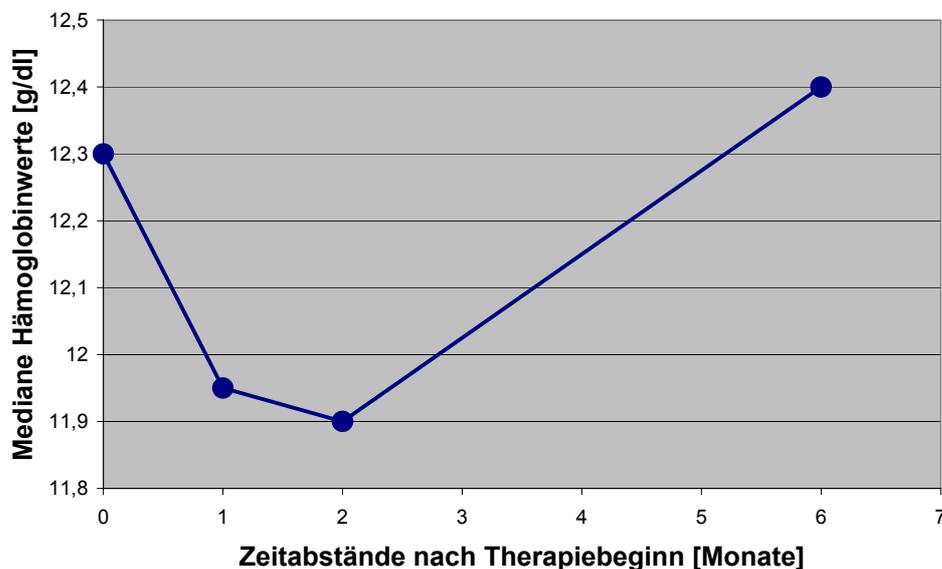


Abbildung 24: Mediane Hämoglobinwerte im Untersuchungszeitraum

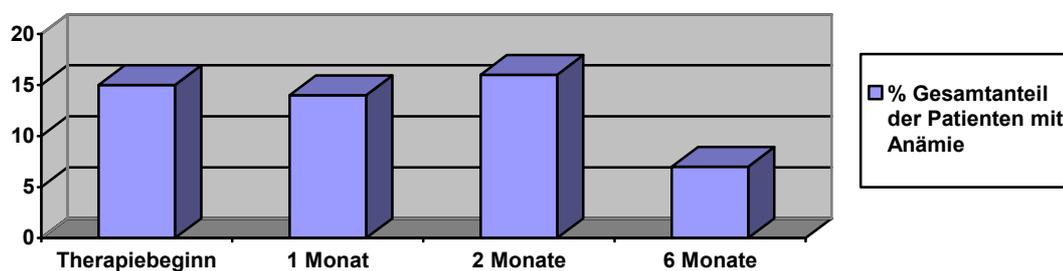


Der mediane Hämoglobinwert betrug zu Therapiebeginn 12,3 g/dl (IQR 11,1- 13,7). Nach einem Monat Therapie lag der Wert bei 11,95 g/dl (IQR 10,7- 13,1), nach zwei Monaten bei 11,9 g/dl (IQR 10,7- 12,8), nach sechs Monaten bei 12,4 g/dl (IQR 11,4- 13,6) (Abbildung 24). Der Rückgang zu Monat eins und zwei verglichen mit dem Therapiebeginn war tendenziell signifikant ( $p=0,1$ ). Der Hämoglobinwert zu Monat

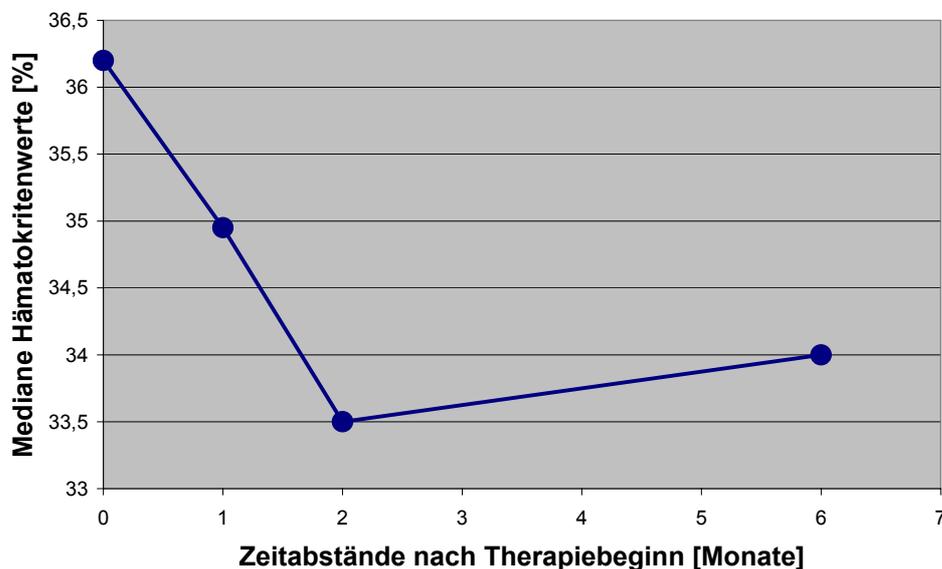
sechs war signifikant höher als zu Monat eins und zwei ( $p= 0,05$ ) und unterschied sich nicht vom Ausgangswert zu Therapiebeginn ( $p= 0,85$ ).

15% der Patienten hatten zu Therapiebeginn eine Anämie (2xGrad3), zu Monat eins 14% (1xGrad4), zu Monat zwei 16% (1xGrad3, 1xGrad4) und zu Monat sechs 7% (1xGrad1) (Abbildung 25). Sechs Monate nach Therapiebeginn lag signifikant seltener eine Anämie verglichen mit Monat eins ( $p= 0,01$ ) vor und tendenziell seltener als zu Therapiebeginn ( $p= 0,11$ ).

**Abbildung 25: Anämie über den Untersuchungszeitraum**

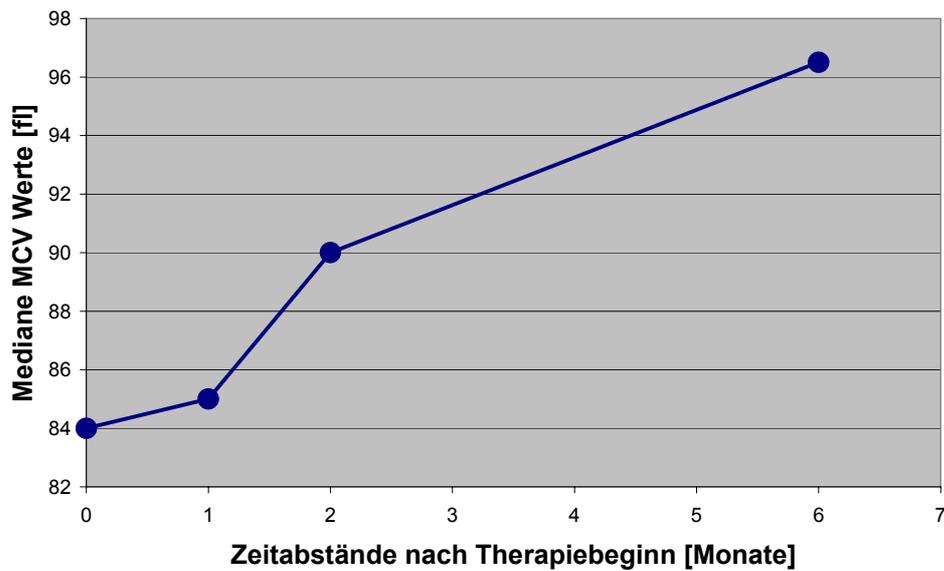


**Abbildung 26: Mediane Hämatokritwerte über den Untersuchungszeitraum**



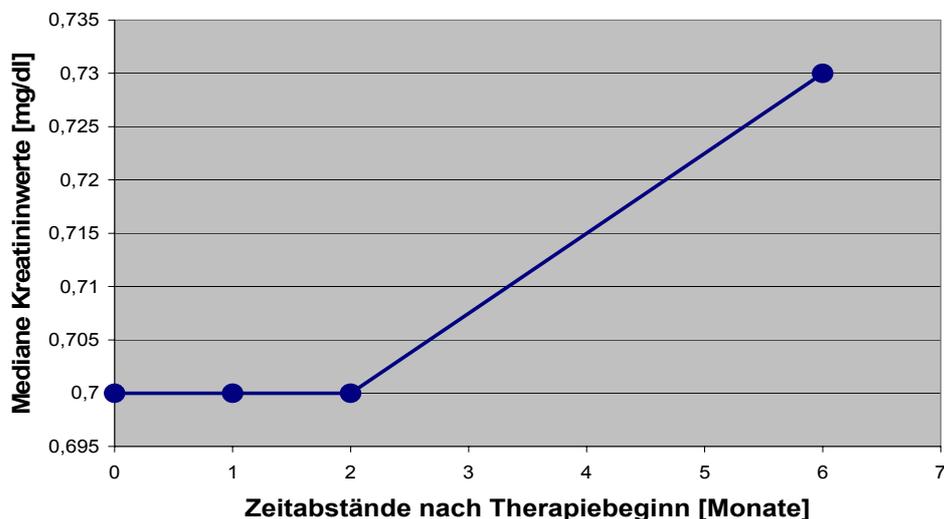
Die Hämatokritwerte betragen zu Therapiebeginn 36,2% (IQR 32,2- 39,9), nach einem Monat 34,95% (IQR 31,4- 36,6), nach zwei Monaten 33,5% (IQR 30,5- 37), nach sechs Monaten 34% (IQR 30,5- 38,3) (Abbildung 26). Die Hämatokritwerte waren zu allen drei Folgeuntersuchungen signifikant niedriger als zu Behandlungsbeginn ( $p<0,001$ ).

Abbildung 27: Mediane MCV Werte im Untersuchungszeitraum



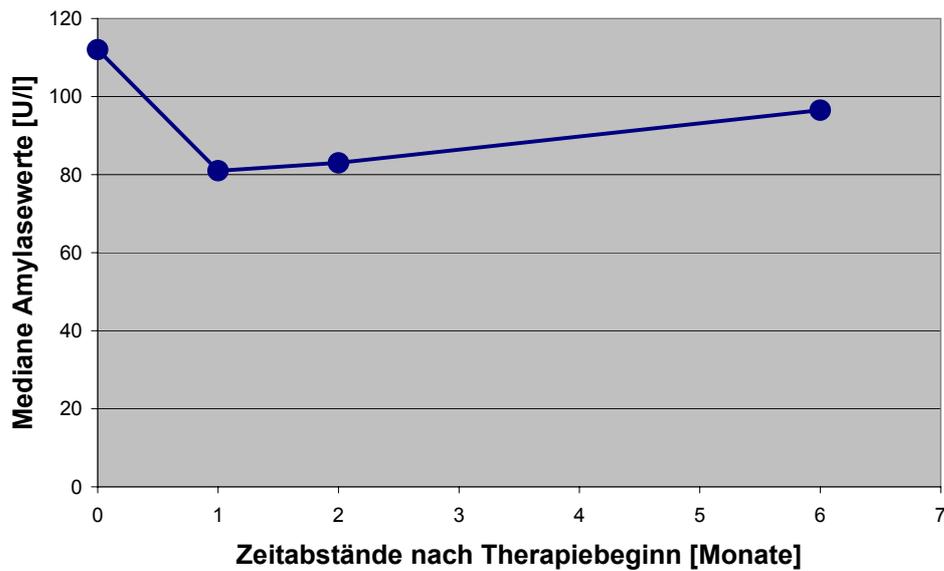
Das MCV war zu Therapiebeginn im Median 84fl (IQR 79,5- 87,3), nach einem Monat 85fl (IQR 78- 90), nach zwei Monaten 90fl (IQR 82,5- 97), nach sechs Monaten 96,5fl (IQR 89,5- 100) (Abbildung 27). Das MVC war zu Monat zwei und sechs signifikant höher als zu Therapiebeginn und zu Monat eins ( $p < 0,05$ ).

Abbildung 28: Mediane Kreatininwerte im Untersuchungszeitraum



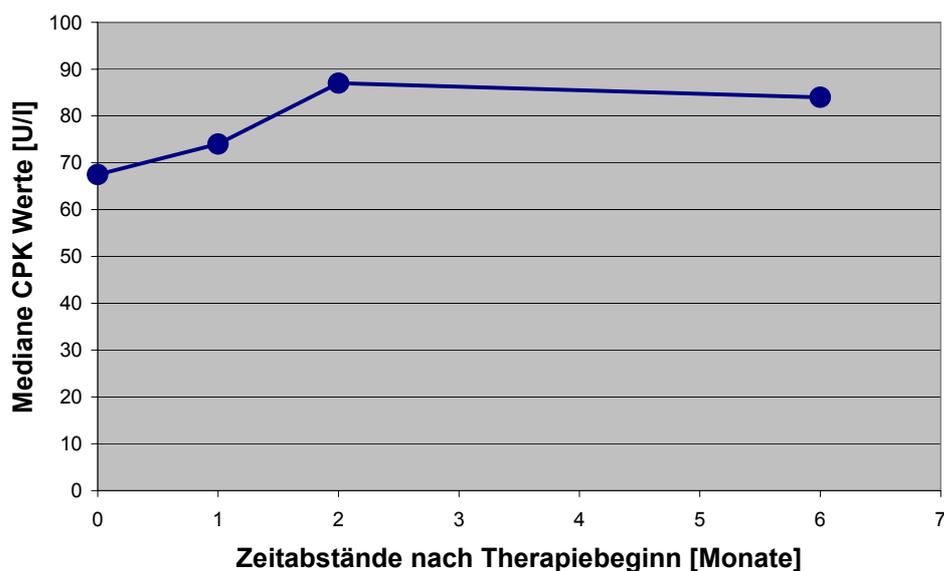
Der Kreatininwert betrug im Median zu Therapiebeginn 0,7 mg/dl (IQR 0,3- 0,9), zu Monat eins und zwei ebenfalls 0,7 mg/dl (IQR 0,6- 0,9), zu Monat sechs 0,73 mg/dl (IQR 0,5- 1) (Abbildung 28). Es lag keine signifikante Erhöhung der Kreatininwerte zwischen den Untersuchungszeitpunkten vor.

Abbildung 29: Mediane Amylasewerte im Untersuchungszeitraum



Die medianen Amylasewerte betragen zu Therapiebeginn 112 U/l (IQR 76,5- 140), nach einem Monat 81 U/l (IQR 39,5- 123), nach zwei Monaten 83 U/l (IQR 44,5- 154), nach sechs Monaten 96,5 U/l (IQR 69,3- 129,5) (Abbildung 29). Es lag ein signifikant niedrigerer Amylasewert zu Monat eins verglichen mit dem Therapiebeginn vor ( $p= 0,04$ ).

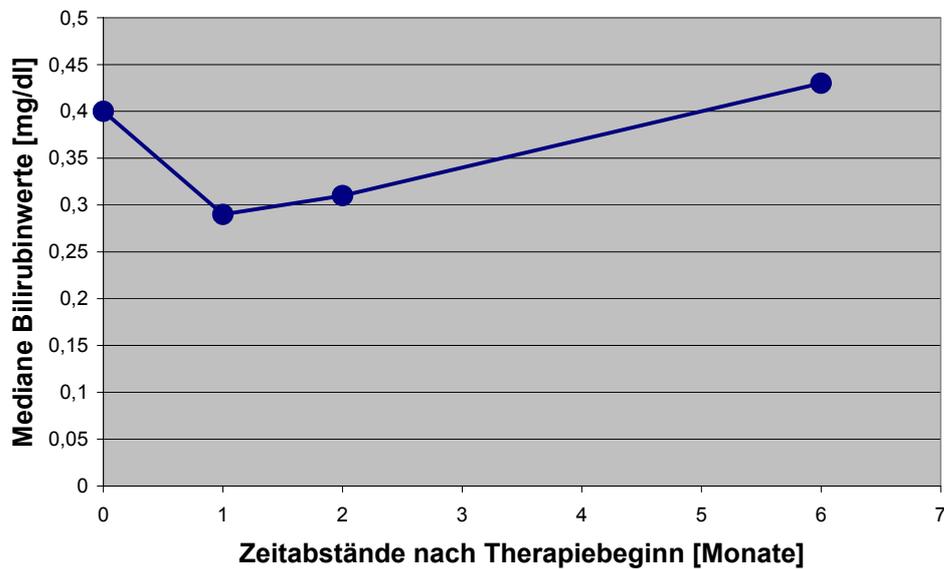
Abbildung 30: Mediane CPK Werte im Untersuchungszeitraum



Die medianen CPK-Werte betragen zu Therapiebeginn 67,5 U/l (IQR 44,3- 99), nach einem Monat 74 U/l (IQR 42,5- 117) nach zwei Monaten 87 U/l (IQR 52- 124), nach sechs Monaten 84 U/l (IQR 47,3- 155) (Abbildung 30). Es lag ein signifikanter Anstieg

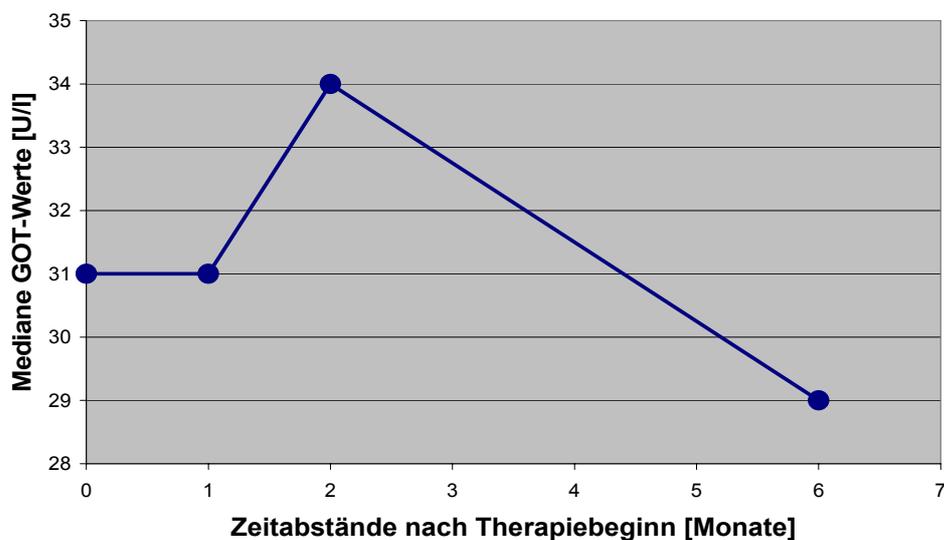
der CPK-Werte ein bis zwei Monate nach Therapiebeginn verglichen mit dem Therapiebeginn vor ( $p= 0,04$ ).

**Abbildung 31: Mediane Bilirubinwerte im Untersuchungszeitraum**



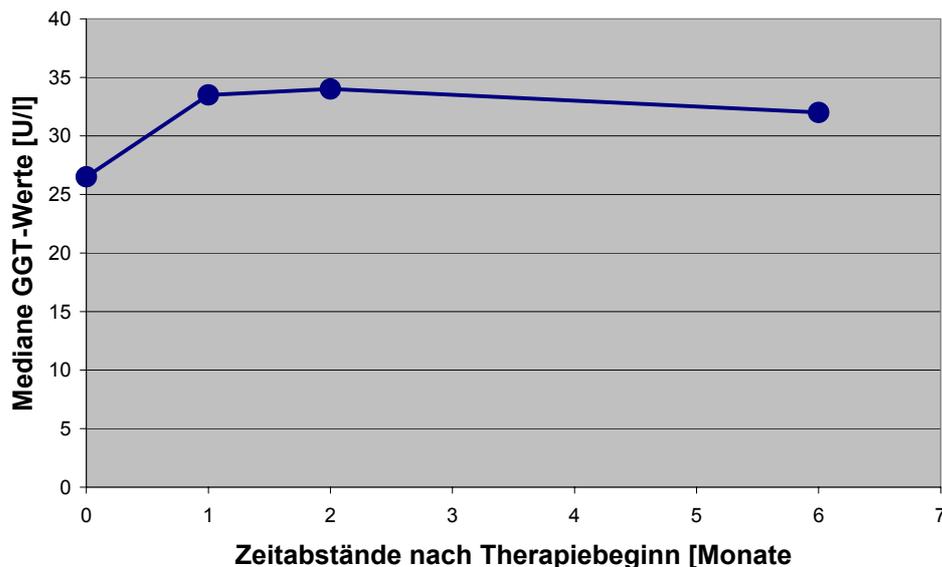
Das totale Bilirubin betrug im Median zu Behandlungsbeginn bei 0,4 mg/dl (IQR 0,2- 0,7), nach einem Monat bei 0,29 mg/dl (IQR 0,2- 0,5), nach zwei Monaten bei 0,31 mg/dl (IQR 0,2- 0,7), nach sechs Monaten bei 0,43 mg/dl (IQR 0,3- 0,7) (Abbildung 31). Es lag ein signifikanter Anstieg der Bilirubinwerte von Monat eins auf Monat sechs vor ( $p= 0,04$ ).

**Abbildung 32: Mediane GOT-Werte im Untersuchungszeitraum**



Die GOT betrug zu Therapiebeginn im Median 31 U/l (IQR 24,3- 41), nach einem Monat 31 U/l (IQR 24- 40), nach zwei Monaten 34 U/l (IQR 27- 42), nach sechs Monaten 29 U/l (IQR 24,3- 36) (Abbildung 32). Die GOT-Werte waren signifikant höher zu Monat zwei als zu Monat sechs ( $p= 0,05$ ).

**Abbildung 33: Mediane GGT-Werte im Untersuchungszeitraum**



Die GGT betrug zu Therapiebeginn im Median 26,5 U/l (IQR 18,8- 38), nach einem Monat 33,5 U/l (IQR 24,3- 47,8), nach zwei Monaten 34 U/l (IQR 2- 508), nach sechs Monaten 32 U/l (IQR 23,1- 45) (Abbildung 33). Es lag ein signifikanter Anstieg der GGT-Werte zu Monat eins und zwei verglichen mit dem Therapiebeginn vor ( $p= 0,03$ ).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für Leukozytenzahlen, Neutrophilenwerte und Kreatininwerte keine signifikanten Veränderungen über den Untersuchungszeitraum auftraten. Die medianen Werte für GOT, Amylase und das Bilirubin zeigten signifikante Veränderungen zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten, unterschieden sich jedoch zu Monat sechs nicht von den Ausgangswerten vor ART. Die GGT nahm über den Untersuchungszeitraum hinweg tendenziell zu (32 U/l zu Monat sechs verglichen mit 26,5 U/l zu Beginn,  $p= 0,06$ ) und die CPK lag zu Monat sechs mit 84 U/l signifikant höher als zu Therapiebeginn.

Die Thrombozytenwerte und das MCV nahmen im Verlauf zu und waren zu Monat sechs deutlich höher als zu Beginn der ART während eine Thrombozytopenie im Verlauf seltener wurde.

---

Die Erythrozytenwerte und die Hämatokritwerte nahmen unter ART ab und waren zu Monat sechs signifikant niedriger als zu Therapiebeginn. Die Hämoglobinwerte fielen zunächst ab, stiegen im weiteren Verlauf jedoch wieder signifikant an und waren zu Monat sechs so hoch wie vor Therapiebeginn. Die Anzahl der Anämien war zu Monat sechs tendenziell niedriger als zu Beginn der ART ( $p = 0,11$ ).

Ausgeprägte Laborveränderungen von Grad 3 oder 4 lagen zu Therapiebeginn bei 9 Patienten, zu Monat eins bei 6 Patienten, zu Monat zwei bei 13 Patienten und zu Monat sechs bei 10 Patienten vor. Es lagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten vor. Frauen hatten nicht häufiger schwere Nebenwirkungen als Männer ( $p = 0,71$ ).

#### 4.5 Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder Grad 4)

Alle Patienten wiesen im Behandlungsverlauf mindestens eine Nebenwirkung auf. Bei 65 Patienten (68%) kam niemals eine schwere Nebenwirkung von Grad 3 oder Grad 4 vor, wohingegen dies bei 30 Patienten (32%) der Fall war.

22 von diesen 30 Patienten wiesen im Untersuchungszeitraum insgesamt nur eine schwere Nebenwirkung auf, während 8 Patienten mindestens zwei schwere Nebenwirkungen hatten (davon 5 Patienten mit zwei schweren Nebenwirkungen, 2 Patienten mit drei schweren Nebenwirkungen und 1 Patient mit vier schweren Nebenwirkungen). Kein Patient wies mehr als eine Grad 4- Nebenwirkung im Behandlungszeitraum auf.

10 der 30 Patienten hatten schwere *klinische* Nebenwirkungen, die jeweils zu einem Untersuchungszeitpunkt nachweisbar waren und die stets als Grad 3 und niemals als Grad 4 eingestuft wurden.

7 der 30 Patienten mit schweren Nebenwirkungen wiesen schwere *laborchemische* Nebenwirkungen von Grad 4 auf. Diese traten –bis auf eine Ausnahme– jeweils nur zu einem Untersuchungszeitpunkt in dieser Ausprägung auf.

Schwere Nebenwirkungen an zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten traten bei 7 Patienten auf und manifestierten sich in Form von Laborveränderungen. Jeweils ein Patient zeigte eine Thrombozytopenie (Grad 3), eine Amylaseerhöhung (Grad 3) und eine schwere Anämie (Grad 4) an zwei aufeinander folgenden Untersuchungs-

zeitpunkten. Bei allen 3 Patienten waren diese Laborparameter beim dritten Untersuchungszeitpunkt normal oder zumindest weniger stark pathologisch (maximal Grad2, Anämie: Grad1). 4 Patienten litten an einer schweren Neutropenie über mindestens zwei aufeinander folgende Untersuchungszeitpunkte. Bei 2 dieser Patienten war dies eine Grad3 Neutropenie, die erst zu Monat 2 auftrat. 2 Patienten wiesen bereits vor Therapiebeginn eine Neutropenie Grad3 auf, die dann auch unter Therapie zunächst weiter bestand und sich in einem Fall sogar verstärkte (Grad4). Beide Patienten wiesen zu Monat 6 keine Zeichen einer Neutropenie mehr auf.

Bei keinem der Patienten mit schweren Nebenwirkungen wurde in der zusammenfassenden Beurteilung der behandelnden Ärzte eine Umstellung der Medikation als notwendig erachtet.

---

## 4.6 Zusammenhang zwischen der gesundheitlichen Ausgangslage und dem Auftreten einzelner Nebenwirkungen unter ART

### 4.6.1 Klinische Symptome und Erkrankungen

In Tabelle 19 sind die Zusammenhänge zwischen der gesundheitlichen Ausgangslage vor Beginn der Therapie (Vorliegen von klinischen Symptomen der Kategorie C nach WHO-Klassifikation bzw. einer CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$ ) und den verschiedenen Nebenwirkungen aufgeführt. 71 (75%) der zu Monat eins untersuchten Patienten hatten zu Therapiebeginn klinisch AIDS und 62 (65%) wiesen eine CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$  auf. Zu Monat zwei waren 64 Patienten (72%) zu Beginn der ART im Stadium AIDS und 57 Patienten (64%) wiesen eine CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$  auf. Zu Monat sechs hatten 60 Patienten (72%) klinisch AIDS vor Therapiebeginn und 53 (64%) eine Ausgangs-CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$ .

Tabelle 19 lässt sich wie folgt zusammenfassen: Keine Nebenwirkung trat signifikant häufiger oder seltener bei Patienten mit AIDS oder einer CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$  auf.

Zu Monat zwei traten bei Patienten ohne AIDS oder einer CD4-Zellzahl  $>200/\mu\text{l}$  Schwäche ( $p=0,02/p=0,01$ ) und Appetitverlust ( $p=0,02/p=0,01$ ) signifikant häufiger auf. Kopfschmerzen trat bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl  $>200/\mu\text{l}$  verstärkt auf ( $p=0,03$ ).

Zum dritten Untersuchungszeitpunkt zu Monat sechs waren Nebenwirkungen insgesamt signifikant häufiger bei Patienten ohne AIDS ( $p=0,04$ ), ebenso wie Schwindel und Schwäche ( $p=0,03/p=0,001$ ).

Tabelle 19: Zusammenhänge Nebenwirkungen, CD4 Zellzahl <200/ $\mu$ l und AIDS zu Therapiebeginn

Symptome	CD4-Zellzahl/AIDS	% M1	p M1	% M2	p M 2	% M6	p M 6
Nebenwirkungen	>200/ $\mu$ l und Symptome	97	0,11	86	0,98	93	0,10
	<200/ $\mu$ l und Symptome	86		86		80	
	Kein AIDS und Symptome	94	0,39	89	0,63	100	<b>0,04</b>
	AIDS und Symptome	87		84		80	
Psychische Auffälligkeiten	>200/ $\mu$ l und Symptome	13	0,88	7	0,76	7	0,91
	<200/ $\mu$ l und Symptome	15		5		8	
	Kein AIDS und Symptome	22	0,4	11	0,31	11	0,54
	AIDS und Symptome	14		5		7	
Schlafstörungen	>200/ $\mu$ l und Symptome	0	0,11	0	0,31	0	0,19
	<200/ $\mu$ l und Symptome	8		4		6	
	Kein AIDS und Symptome	0	0,25	0	0,45	0	0,33
	AIDS und Symptome	7		3		5	
Gastrointestinale Intoleranz	>200/ $\mu$ l und Symptome	60	0,10	21	0,82	24	0,57
	<200/ $\mu$ l und Symptome	42		23		19	
	Kein AIDS und Symptome	56	0,43	22	1	33	0,18
	AIDS und Symptome	45		22		18	
Übelkeit	>200/ $\mu$ l und Symptome	10	0,96	3	0,13	3	0,66
	<200/ $\mu$ l und Symptome	10		14		6	
	Kein AIDS und Symptome	6	0,57	0	0,11	6	0,92
	AIDS und Symptome	10		13		5	
Appetitverlust	>200/ $\mu$ l und Symptome	37	0,21	28	<b>0,01</b>	17	0,09
	<200/ $\mu$ l und Symptome	24		7		6	
	Kein AIDS und Symptome	33	0,50	28	<b>0,02</b>	17	0,19
	AIDS und Symptome	25		8		7	
Schwindel	>200/ $\mu$ l und Symptome	70	0,13	24	0,16	31	<b>0,01</b>
	<200/ $\mu$ l und Symptome	53		12		9	
	Kein AIDS und Symptome	72	0,22	28	0,17	33	<b>0,03</b>
	AIDS und Symptome	56		14		12	
Schwäche	>200/ $\mu$ l und Symptome	30	0,25	21	<b>0,01</b>	28	0,06
	<200/ $\mu$ l und Symptome	20		4		11	
	Kein AIDS und Symptome	33	0,22	22	<b>0,02</b>	44	<b>0,001</b>
	AIDS und Symptome	20		5		10	
Kopfschmerzen	>200/ $\mu$ l und Symptome	50	0,10	35	<b>0,03</b>	38	0,37
	<200/ $\mu$ l und Symptome	32		14		28	
	Kein AIDS und Symptome	44	0,54	28	0,32	33	1
	AIDS und Symptome	37		17		33	
Polyneuropathie	>200/ $\mu$ l und Symptome	20	0,37	10	0,38	21	0,52
	<200/ $\mu$ l und Symptome	13		18		15	
	Kein AIDS und Symptome	17	0,90	11	0,53	28	0,15
	AIDS und Symptome	16		17		13	
Ausschlag	>200/ $\mu$ l und Symptome	20	0,65	7	0,24	10	0,89
	<200/ $\mu$ l und Symptome	16		16		10	
	Kein AIDS und Symptome	22	0,60	11	0,75	11	0,89
	AIDS und Symptome	17		14		10	
Hypersensitivität	>200/ $\mu$ l und Symptome	3	0,15	0	-	3	0,66
	<200/ $\mu$ l und Symptome	0		0		2	
	Kein AIDS und Symptome	0	0,61	0	-	6	0,36
	AIDS und Symptome	1		0		2	
Gelenkbeschwerden	>200/ $\mu$ l und Symptome	0	0,16	0	0,31	3	0,32
	<200/ $\mu$ l und Symptome	7		4		9	
	Kein AIDS und Symptome	0	0,30	0	0,45	6	0,70
	AIDS und Symptome	5		3		8	
Andere Hautveränderungen und Symptome	>200/ $\mu$ l und Symptome	0	0,22	3	0,62	3	0,66
	<200/ $\mu$ l und Symptome	5		2		2	
	Kein AIDS und Symptome	0	0,38	6	0,33	6	0,36
	AIDS und Symptome	4		2		2	
Andere Infektionen	>200/ $\mu$ l und Symptome	3	0,98	0	0,21	0	0,46
	<200/ $\mu$ l und Symptome	3		5		2	
	Kein AIDS und Symptome	0	0,38	0	0,35	0	0,58
	AIDS und Symptome	4		5		2	
Andere Erkrankungen und Symptome	>200/ $\mu$ l und Symptome	27	0,67	14	0,53	17	0,35
	<200/ $\mu$ l und Symptome	23		19		26	
	Kein AIDS und Symptome	28	0,64	6	0,11	17	0,39
	AIDS und Symptome	23		22		27	

Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05, M1= Monat eins, M2= Monat zwei, M6= Monat sechs

---

#### **4.6.2 Laborparameter und CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn**

Die Thrombozytenzahl zu Monat zwei war umso niedriger, je niedriger die CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn war ( $p= 0,02$ ). Zu Monat eins und sechs bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Laborparametern und der CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn.

#### **4.6.3 Laborparameter und AIDS zu Therapiebeginn**

In Tabelle 20 sind die Zusammenhänge zwischen Laborparametern und Symptomen der Kategorie C der WHO für AIDS-definierende Erkrankungen aufgeführt. Tabelle 20 lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Zu Monat eins lagen signifikant niedrigere Hämatokrit-Werte bei Patienten mit AIDS vor ( $p= 0,04$ ). Patienten mit AIDS wiesen signifikant niedrigere Erythrozytenzahlen ( $p= 0,02$ ), Hämoglobin-Werte ( $p= 0,01$ ) und Hämatokrit-Werte ( $p= 0,003$ ) zu Monat zwei auf. Alle Patienten mit einer Anämie zu Monat eins und zwei hatten AIDS zu Therapiebeginn ( $p= 0,04$ ). Bereits vor Beginn der ART hatten Patienten mit AIDS häufiger eine Anämie ( $p= 0,04$ ).

Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Laborparametern und AIDS zu Therapiebeginn, Mediane

Zeitpunkt		Leukozyten/ $\mu$ l	p		Erythrozyten/ $\mu$ l	p		Hämoglobin g/dl	p
Therapiebeginn	AIDS	4300	0,88	AIDS	4,2	0,18	AIDS	12,15	0,11
	Kein AIDS	4440		Kein AIDS	4,58		Kein AIDS	12,9	
Monat 1	AIDS	4025	0,66	AIDS	4,1	0,45	AIDS	11,5	0,07
	Kein AIDS	4325		Kein AIDS	4,2		Kein AIDS	12,35	
Monat 2	AIDS	4055	0,05	AIDS	3,77	0,02	AIDS	11,5	0,01
	Kein AIDS	4710		Kein AIDS	4,1		Kein AIDS	12,5	
Monat 6	AIDS	4080	0,38	AIDS	3,47	0,08	AIDS	12,1	0,12
	Kein AIDS	3805		Kein AIDS	3,79		Kein AIDS	12,65	
		Hämatokrit %	p		MCV fl	p		Thrombozyten/ $\mu$ l	p
Therapiebeginn	AIDS	36	0,10	AIDS	84	0,97	AIDS	200000	0,60
	Kein AIDS	38		Kein AIDS	84		Kein AIDS	226500	
Monat 1	AIDS	33	0,04	AIDS	83,5	0,06	AIDS	259000	0,91
	Kein AIDS	35,6		Kein AIDS	88,5		Kein AIDS	233000	
Monat 2	AIDS	32	0,003	AIDS	90	0,67	AIDS	286000	0,15
	Kein AIDS	36,9		Kein AIDS	90		Kein AIDS	254000	
Monat 6	AIDS	33,6	0,08	AIDS	96	0,34	AIDS	268000	0,32
	Kein AIDS	35,3		Kein AIDS	99		Kein AIDS	255500	
		Neutrophile/ $\mu$ l	p		GOT U/l	p		GGT U/l	p
Therapiebeginn	AIDS	1600	0,73	AIDS	32	0,23	AIDS	26	0,66
	Kein AIDS	1765		Kein AIDS	27		Kein AIDS	31	
Monat 1	AIDS	1740	0,82	AIDS	30	0,52	AIDS	33,5	0,98
	Kein AIDS	1740		Kein AIDS	33		Kein AIDS	38,5	
Monat 2	AIDS	1670	0,51	AIDS	31	0,54	AIDS	34	0,26
	Kein AIDS	2250		Kein AIDS	32		Kein AIDS	45	
Monat 6	AIDS	1870	0,23	AIDS	29	0,18	AIDS	38	0,13
	Kein AIDS	1585		Kein AIDS	33		Kein AIDS	25,5	
		Kreatinin mg/dl	p		Amylase U/l	p		CPK U/l	p
Therapiebeginn	AIDS	0,7	0,215	AIDS	116	0,2	AIDS	63,5	0,41
	Kein AIDS	0,45		Kein AIDS	100,5		Kein AIDS	80	
Monat 1	AIDS	0,72	0,47	AIDS	77	0,33	AIDS	70	0,71
	Kein AIDS	0,655		Kein AIDS	77		Kein AIDS	79	
Monat 2	AIDS	0,7	0,85	AIDS	85,5	0,72	AIDS	91	0,09
	Kein AIDS	0,6		Kein AIDS	74		Kein AIDS	62	
Monat 6	AIDS	0,775	0,70	AIDS	98,5	0,58	AIDS	84	0,59
	Kein AIDS	0,7		Kein AIDS	84		Kein AIDS	94,5	
		Bilirubin total mg/dl	p		Neutropenie (%)	p		Anämie %	p
Therapiebeginn	AIDS	0,4	0,20	AIDS	31	0,94	AIDS	20	0,04
	Kein AIDS	0,41		Kein AIDS	30		Kein AIDS	0	
Monat 1	AIDS	0,27	0,87	AIDS	83	0,42	AIDS	22	0,04
	Kein AIDS	0,35		Kein AIDS	74		Kein AIDS	0	
Monat 2	AIDS	0,3	0,30	AIDS	85	0,48	AIDS	22	0,04
	Kein AIDS	0,22		Kein AIDS	76		Kein AIDS	0	
Monat 6	AIDS	0,43	0,63	AIDS	63	0,12	AIDS	9	0,2
	Kein AIDS	0,35		Kein AIDS	81		Kein AIDS	0	

Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05

#### 4.7 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Cotrimoxazol

71 (75%) der Patienten führten eine Cotrimoxazol-Prophylaxe durch, zu Monat zwei nahmen 65 Patienten und zu Monat sechs 60 Patienten die Prophylaxe ein. Schwäche trat zu Monat zwei signifikant häufiger bei Patienten ohne Cotrimoxazol-Einnahme auf ( $p=0,001$ ; Tabelle 21).

**Tabelle 21: Zusammenhang zwischen klinischen Nebenwirkungen und einer Cotrimoxazol-Prophylaxe**

Symptome	Prophylaxe	% M1	p M1	% M2	p M2	% M6	p M6
Nebenwirkungen	Keine Prophylaxe und Symptome	96	0,19	87	0,79	96	0,08
	Prophylaxe und Symptome	86		85		80	
Psychische Auffälligkeiten	Keine Prophylaxe und Symptome	17	0,76	4	0,75	4	0,53
	Prophylaxe und Symptome	14		6		8	
Schlafstörungen	Keine Prophylaxe und Symptome	0	0,18	0	0,40	0	0,28
	Prophylaxe und Symptome	7		3		5	
Gastrointestinale Intoleranz	Keine Prophylaxe und Symptome	50	0,68	22	0,98	26	0,55
	Prophylaxe und Symptome	45		21		20	
Übelkeit	Keine Prophylaxe und Symptome	8	0,83	4	0,28	4	0,69
	Prophylaxe und Symptome	10		12		7	
Appetitverlust	Keine Prophylaxe und Symptome	25	0,76	26	0,08	13	0,52
	Prophylaxe und Symptome	28		11		8	
Schwindel	Keine Prophylaxe und Symptome	75	0,06	22	0,37	26	0,17
	Prophylaxe und Symptome	54		14		13	
Schwäche	Keine Prophylaxe und Symptome	29	0,34	26	<b>0,001</b>	22	0,46
	Prophylaxe und Symptome	20		3		15	
Kopfschmerzen	Keine Prophylaxe und Symptome	42	0,66	35	0,07	44	0,14
	Prophylaxe und Symptome	37		17		27	
Polyneuropathie	Keine Prophylaxe und Symptome	21	0,55	13	0,79	26	0,24
	Prophylaxe und Symptome	16		15		15	
Ausschlag	Keine Prophylaxe und Symptome	21	0,66	9	0,52	13	0,52
	Prophylaxe und Symptome	17		14		8	
Hypersensitivität	Keine Prophylaxe und Symptome	0	0,56	0	-	4	0,48
	Prophylaxe und Symptome	1		0		2	
Gelenkbeschwerden	Keine Prophylaxe und Symptome	0	0,18	0	0,40	4	0,53
	Prophylaxe und Symptome	7		3		8	
Andere Hautveränderungen und Symptome	Keine Prophylaxe und Symptome	0	0,18	4	0,77	4	0,83
	Prophylaxe und Symptome	7		3		3	
Andere Infektionen	Keine Prophylaxe und Symptome	0	0,31	0	0,22	0	0,53
	Prophylaxe und Symptome	4		6		2	
Andere Erkrankungen und Symptome	Keine Prophylaxe und Symptome	29	0,42	4	0,06	9	0,06
	Prophylaxe und Symptome	21		22		28	

Chi-Quadrat-Test,  $p$ =Signifikanzniveau  $<0,05$ , M1= Monat eins, M2= Monat zwei, M6= Monat sechs

---

In Tabelle 22 ist der Zusammenhang zwischen der Cotrimoxazol-Einnahme und den untersuchten Laborparametern dargestellt. Eine Neutropenie trat bei Patienten mit Cotrimoxazol-Einnahme signifikant häufiger zu Monat zwei auf ( $p= 0,02$ ). Alle 4 Patienten, die unter einer schweren Neutropenie (Grad 3 oder 4) an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten litten, nahmen Cotrimoxazol ein, was statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,57$ ).

Anämien traten signifikant häufiger bei Patienten mit Prophylaxe zu Monat eins und Monat 2 auf ( $p= 0,02/p= 0,03$ ). Alle Patienten mit einer Anämie zu Monat eins, Monat zwei und Monat sechs nahmen Cotrimoxazol ein.

Zu Monat sechs bestanden abgesehen von erhöhten GGT-Werten bei Patienten mit einer Cotrimoxazol-Einnahme ( $p= 0,02$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Cotrimoxazol-Prophylaxe und den Patienten ohne Cotrimoxazol-Prophylaxe.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Laborparametern und Cotrimoxazol-Prophylaxe, Mediane

Zeitpunkt		Leukozyten/ $\mu$ l	p		Erythrozyten/ $\mu$ l	p		Hämoglobin g/dl	p
Therapiebeginn	Prophylaxe	4300	0,53	Prophylaxe	4,25	0,45	Prophylaxe	12,3	0,42
	ohne	4105		ohne	4,54		ohne	12,8	
Monat 1	Prophylaxe	4025	0,96	Prophylaxe	4,1	0,73	Prophylaxe	11,9	0,18
	ohne	3995		ohne	4,15		ohne	12,2	
Monat 2	Prophylaxe	4005	0,08	Prophylaxe	3,83	0,52	Prophylaxe	11,85	0,47
	ohne	4550		ohne	3,87		ohne	12,3	
Monat 6	Prophylaxe	4075	0,94	Prophylaxe	3,53	0,70	Prophylaxe	12,3	0,59
	ohne	4020		ohne	3,51		ohne	12,6	
		Hämatokrit %	p		MCV fl	p		Thrombozyten/ $\mu$ l	p
Therapiebeginn	Prophylaxe	36	0,55	Prophylaxe	85	0,18	Prophylaxe	200000	0,31
	ohne	37,35		ohne	83		ohne	230500	
Monat 1	Prophylaxe	34,9	0,12	Prophylaxe	84	0,40	Prophylaxe	256500	0,92
	ohne	36,2		ohne	87		ohne	245000	
Monat 2	Prophylaxe	33	0,76	Prophylaxe	91	0,25	Prophylaxe	283000	0,05
	ohne	34,9		ohne	85,5		ohne	241000	
Monat 6	Prophylaxe	33,9	0,59	Prophylaxe	96	0,65	Prophylaxe	262000	0,74
	ohne	34,1		ohne	98		ohne	266000	
		Neutrophile/ $\mu$ l	p		GOT U/l	p		GGT U/l	p
Therapiebeginn	Prophylaxe	1670	0,65	Prophylaxe	32	0,32	Prophylaxe	27	0,40
	ohne	1790		ohne	27		ohne	24	
Monat 1	Prophylaxe	1650	0,44	Prophylaxe	32	0,84	Prophylaxe	34	0,27
	ohne	1750		ohne	31		ohne	25,55	
Monat 2	Prophylaxe	1660	0,07	Prophylaxe	34	0,750	Prophylaxe	34	0,35
	ohne	2150		ohne	31,5		ohne	40	
Monat 6	Prophylaxe	1870	0,73	Prophylaxe	29	0,19	Prophylaxe	37	0,02
	ohne	1720		ohne	33		ohne	15,5	
		Kreatinin mg/dl	p		Amylase U/l	p		CPK U/l	p
Therapiebeginn	Prophylaxe	0,7	0,62	Prophylaxe	122	0,38	Prophylaxe	70	0,85
	ohne	0,65		ohne	89		ohne	61	
Monat 1	Prophylaxe	0,73	0,30	Prophylaxe	89	0,21	Prophylaxe	72	0,68
	ohne	0,655		ohne	77		ohne	76	
Monat 2	Prophylaxe	0,7	0,50	Prophylaxe	81,5	0,61	Prophylaxe	89	0,16
	ohne	0,7		ohne	86,5		ohne	70	
Monat 6	Prophylaxe	0,775	0,82	Prophylaxe	98,5	0,56	Prophylaxe	84	0,77
	ohne	0,6		ohne	82,5		ohne	83	
		Bilirubin total mg/dl	p		Neutropenie %	p		Anämie %	p
Therapiebeginn	Prophylaxe	0,335	0,28	Prophylaxe	31	0,4	Prophylaxe	20	0,08
	ohne	0,41		ohne	22		ohne	4	
Monat 1	Prophylaxe	0,285	0,39	Prophylaxe	39	0,56	Prophylaxe	23	0,02
	ohne	0,41		ohne	32		ohne	0	
Monat 2	Prophylaxe	0,365	0,11	Prophylaxe	26	0,02	Prophylaxe	22	0,03
	ohne	0,24		ohne	0		ohne	0	
Monat 6	Prophylaxe	0,43	0,95	Prophylaxe	22	0,45	Prophylaxe	10	0,12
	ohne	0,37		ohne	30		ohne	0	

Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanzniveau &lt;0,05

---

## 4.8 Therapieabbruch

Im Untersuchungszeitraum brach kein Patient mit der Begründung von Nebenwirkungen die Therapie ab. Ein Patient musste aufgrund von Nebenwirkungen nach sechs Monaten die Medikamente wechseln. Bei diesem Patienten war starker Schwindel (Grad4) aufgetreten, der ihn arbeitsunfähig machte.

Die Patienten, die zu den Kontrolluntersuchungen nach zwei (7 Patienten) oder sechs Monaten (weitere 5 Patienten) nicht zurückkehrten und somit aus der Untersuchung ausschieden, lassen sich wie folgt beschreiben: 46% zeigten klinische Symptome der Kategorie C der AIDS Klassifikation. Im Vergleich mit der Gruppe der Patienten die die Behandlung weiterführten, waren dort 38% von klinischen AIDS Symptomen betroffen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,45$ ).

Männer und Frauen waren gleich häufig vertreten. Alle nahmen eine Cotrimoxazol-Prophylaxe ein und alle waren aus der ethischen Gruppe der Mutooro und lebten näher als 30km von der ART-Klinik entfernt.

Zu Monat eins hatte die Hälfte der Therapieabbrecher Nebenwirkungen in den Kontrolluntersuchungen angegeben. Im Vergleich dazu wurden im selben Zeitraum von 88% der Patienten, die die Therapie fortführten, Nebenwirkungen angegeben. Die Therapieabbrecher hatten nicht signifikant häufiger Nebenwirkungen ( $p=0,34$ ). In den Verlaufskontrollen trat keine signifikante Häufung einzelner Symptome auf. Kein Patient zeigte schwere Nebenwirkungen (Grad3 oder 4). Weitere Informationen über die Patienten wie z.B. ein möglicher Todesfall, Umzug oder die Therapiefortsetzung an einem anderen Ort liegen nicht vor.

---

## 5 Diskussion

In einer ländlichen Region im Westen Ugandas wurden in einer Patientenkohorte die Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn betrachtet. Zunächst wurden Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Es wurde untersucht, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten einzelner Nebenwirkungen gab. Mögliche Veränderungen bezüglich Ausprägung und Häufigkeit der Nebenwirkungen über den Untersuchungszeitraum wurden dokumentiert. Die gesundheitliche Ausgangslage in Form von Symptomen der Kategorie C für eine AIDS-definierende Erkrankung der WHO und die CD4-Zellzahl zum Behandlungsbeginn wurden als möglicher Einflussfaktor auf die Nebenwirkungen untersucht. Außerdem wurde die Häufung einzelner Nebenwirkungen bei einer zusätzlichen Prophylaxe mit Cotrimoxazol betrachtet.

Die Ergebnisse sollten vor dem Hintergrund diskutiert werden, ob sich das Nebenwirkungsprofil einer ART in einer ländlichen Region eines Landes mit begrenzten Ressourcen von denen in urbanen Bereichen Afrikas einerseits und Industrienationen andererseits unterscheidet.

### 5.1 Nebenwirkungen

Bereits zu Therapiebeginn wiesen die Patienten viele klinische Symptome/Erkrankungen und pathologische Laborparameter auf. So hatten 56% (53 Patienten) „andere Infektionen“, 35% (33 Patienten) „andere Hautveränderungen“, 27% (26 Patienten) eine gastrointestinale Intoleranz, 26% (25 Patienten) Kopfschmerzen, 12% (11 Patienten) eine Polyneuropathie, jeweils 11% (10 Patienten) psychische Auffälligkeiten oder Ausschlag. Weniger als 10% der Patienten gaben jeweils Übelkeit, Appetitverlust und Schwindel, Hypersensitivität, oder Schlafstörungen an. 28% (23 Patienten) hatten eine Neutropenie, 22% (18 Patienten) eine Thrombozytopenie, 17% (14 Patienten) eine Anämie und 10% (7 Patienten) eine Kreatininerhöhung. Bei zwei Patienten lagen zu Therapiebeginn Grad3 Symptome vor (1x Schwäche, 1x Gelenkbeschwerden), bei neun Patienten lagen schwere Laborveränderungen vor (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie).

Dies ist auf die zumeist weit fortgeschrittene HIV-Infektion bei den Patienten zurückzuführen; 75% (71 Patienten) befanden sich zu Therapiebeginn bereits im

---

Stadium AIDS. Die mediane Viruslast aller Patienten war mit 107000 Kopien/ml sehr hoch, die mittlere CD4-Zellzahl lag nur bei 161/ $\mu$ l. Diese Ausgangswerte sind vergleichbar mit denen anderer afrikanischer Patienten. Zum Beispiel hatten die Patienten in einer Untersuchung in Abidjan, Elfenbeinküste CD4-Zellzahlen zwischen 150 und 350 Zellen/ $\mu$ l (Danel et al. 2006). In einer weiteren Studie in Kamerun hatten 92% der Patienten eine AIDS-Erkrankung bei Therapiebeginn und eine CD4-Zellzahl von 118 Zellen/ $\mu$ l (IQR 78- 167) (Laurent et al. 2004).

Interessant ist die weitere Betrachtung dieser Parameter/Symptome im Verlauf der ART. Jeder der 95 Patienten gab innerhalb des Untersuchungszeitraumes mindestens eine Nebenwirkung an. Zu Monat eins wurden durchschnittlich 2,9 Nebenwirkungen pro Patient angegeben, zu Monat zwei durchschnittlich 1,5 und zu Monat sechs durchschnittlich 1,8 Nebenwirkungen.

Einige Symptome zeigten unter ART keine Veränderung in ihrer Häufigkeit. So lag keine signifikante Änderung von psychischen Auffälligkeiten, Schlafstörungen, Übelkeit, Schwäche, Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Hautausschlag, Leukozytopenie oder Veränderungen der Kreatinin-Werte über den Untersuchungszeitraum vor, so dass diese Symptome nicht als Nebenwirkungen der Therapie gewertet werden können.

Mögliche Erklärungen für das Auftreten der Symptome könnten der schlechte allgemeine Gesundheitszustand der Patienten zu Behandlungsbeginn sein. Schwäche gehört zum Vollbild einer AIDS-Erkrankung, da im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit häufig ein so genanntes Wasting-Syndrom auftritt (Heath et al. 2003). Betrachtet man die Tatsache, dass in dieser Untersuchung 75% der Patienten bereits zu Therapiebeginn eine AIDS-Erkrankung zeigten, ist es nicht möglich zu unterscheiden, ob das Schwächegefühl der Patienten durch Nebenwirkungen einer ART oder durch AIDS hervorgerufen wurde.

Kopfschmerz war ein häufiges Symptom der Patienten zu den Kontrollterminen, jedoch hatten bereits bei Therapiebeginn 26% der Patienten Kopfschmerzen. Es ist gut möglich, dass eine HIV-Erkrankung selbst Kopfschmerzen verursacht, und somit ursächlich für die Häufung des Symptoms war.

Eine Polyneuropathie war ein weiteres häufiges Symptom. Es liegen Untersuchungen vor, in denen eine Polyneuropathie bei 5- 10% der Patienten unter ART auftrat (Carr und Cooper 2000). Dagegen zeigte eine weitere Studie von Keswani et al., dass eine

---

Polyneuropathie bei fast einem Drittel aller AIDS-Erkrankten ohne ART zu beobachten war. Es ist also gut möglich, dass die Symptome nicht allein durch die Einnahme der Medikamente ausgelöst wurden (Keswani et al. 2002). Hulgán et al. gaben in einer Studie an, dass das Risiko, eine Polyneuropathie zu entwickeln bei älteren Patienten und bei niedrigen Ausgangs-CD4-Zellzahl größer sei (Hulgán et al. 2006). Dies könnte eine Ursache für die überdurchschnittliche Häufung dieser Symptome in unserer Kohorte sein (zwischen 12 und 18%). Als zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten einer Polyneuropathie ist in der ländlichen Region in Uganda aufgrund von Mangelernährung denkbar. Ein deutlicher Rückgang eines Ausschlags trat in anderen Untersuchungen nach 3 Monaten auf (Coopman et al. 1993; Carr 2003). Weitere Untersuchungen gaben einen Rückgang sogar schon nach 4 Wochen an (Haas et al. 2004; Arendt et al. 2007; Vrouwenraets et al. 2007). In der vorliegenden Untersuchung lag keine signifikante Veränderung in der Häufung von Hautausschlägen vor. In einer Metaanalyse wurde dargestellt, dass HIV-infizierte Patienten mit einer ART ein fast 100fach höheres Risiko hätten, ein makulopapulöses Exanthem zu entwickeln, als die Allgemeinbevölkerung (Coopman et al. 1993; Carr 2003).

Keiner der Patienten zeigte im Verlauf der Therapie eine schwere Leukozytopenie, die per Definition ab einer Zellzahl  $<2000/\mu\text{l}$  gegeben ist (NIAID 2004). Die mediane Leukozytenzahl nahm im Behandlungsverlauf stetig, wenn auch geringfügig ab, von  $4265/\mu\text{l}$  nach einem Monat auf  $4020/\mu\text{l}$  nach sechs Monaten. Es ist anzunehmen, dass HIV/AIDS selbst oder die ART einen leicht suppressiven Einfluss auf die Leukozytenzahl hatte, wobei jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar war ( $p=0,06$ ). Die Kreatininwerte zeigten im Therapieverlauf einen leichten, nicht signifikanten, Anstieg ( $0,7-0,73\text{mg/dl}$ ); die ART hatte somit keinen Einfluss auf die Kreatininwerte.

Einige Symptome eher allgemeiner ART gingen im Behandlungsverlauf in ihrer Häufigkeit zurück, was auf den positiven Einfluss der ART auf den Gesundheitszustand der Patienten zurückzuführen ist. Ein signifikanter Häufigkeitsrückgang war bei „anderen Hauterkrankungen“ ( $p<0,05$ ), „anderen Infektionen“ ( $p<0,05$ ) und Hypersensitivitätsreaktionen ( $p=0,01$ ) zu verzeichnen. Ursächlich könnte für den Rückgang dieser Symptome abgesehen von der ART eine zusätzliche Medikation zur Behandlung weiterer Infektionen wie z.B. einer Malaria sein. Da in anderen Studien für

---

Hypersensitivitätsreaktionen keine Unterscheidung zwischen dem Auftreten einer Hypersensitivität und der eines makulopapulösen Exanthems (in der vorliegenden Untersuchung als Ausschlag definiert) vorgenommen wurde (Danel et al. 2006; Forna et al. 2007), lassen sich die Daten schwer mit anderen Untersuchungen vergleichen.

Einige Symptome traten nur bei sehr wenigen Patienten auf. So hatten zum Beispiel 2% der Patienten zu Therapiebeginn Gelenkbeschwerden. Es traten keine signifikanten Veränderungen im Verlauf auf. Bei einem Patienten ergab die Ausgangsuntersuchung schwere Gelenkbeschwerden Grad3, die sich aber im Verlauf der Therapie besserten und somit eher der Wirkung einer ART zugeschrieben werden könnten. Es ist auch möglich, dass die Wirkung der ART eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten und somit eine Linderung seiner Beschwerden verursachte.

Die Zahl der Patienten mit einer Thrombozytopenie nahm im Untersuchungszeitraum signifikant ab ( $p= 0,04$  bis  $p= 0,002$ ). Diese Beobachtung könnte mit der gleichzeitig geringeren Zahl von Infektionserkrankungen zusammenhängen, da sich die Häufigkeit von „anderen Infektionen“ von 56% auf 3% im Untersuchungszeitraum verringerte. Aber auch eine direkte Wirkung der ART ist natürlich möglich.

Einige Symptome nahmen unter ART signifikant zu. Ein großer Teil dieser Veränderungen war lediglich transient. Da zu Therapiebeginn nur 5% der Patienten, aber nach einem Monat 59% der Patienten ( $p<0,05$ ) Schwindel aufwiesen, ist dieses Symptom als Nebenwirkung der ART zu werten. Im Verlauf zeigte sich wiederum eine signifikante Abnahme von Schwindelsymptomen (Monat eins 59%, Monat zwei 16%, Monat sechs 17%), dennoch war Schwindel zu Monat sechs noch häufiger als vor Beginn der Therapie. Dies stimmt überein mit Untersuchungen von Carr und Cooper, die Schwindel als ein häufiges Symptom unter Einnahme von Efavirenz angeben (Carr und Cooper 2000). Auch wurde in anderen Studien ebenfalls gezeigt, dass das Symptom Schwindel unter Efavirenz meist transient war und nach einigen Monaten Therapie wieder abklang (Vrouenraets et al. 2007). In der vorliegenden Untersuchung gab ein Patient nach sechs Monaten starken Schwindel an, so dass eine Medikamentenumstellung von Efavirenz auf einen Proteaseinhibitor nötig war. In einer Studie, durchgeführt in der Elfenbeinküste ( $n= 1269$ ), war aufgrund von

---

Nebenwirkungen von Efavirenz ein Medikamentenwechsel bei 0,8% aller Patienten nötig (Danel et al. 2006).

Die signifikant zunehmende Anzahl der Patienten mit gastrointestinaler Intoleranz unter ART (27% bei Behandlungsbeginn, 46% nach einen Monat) spricht für einen ursächlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme ( $p=0,01$ ). Carr und Cooper geben in einer Metaanalyse an, dass so gut wie jede ART gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen kann, wobei diese meist vorübergehend seien (Carr und Cooper 2000). Auch in der vorliegenden Untersuchung war die gastrointestinale Intoleranz nur transient, nach zwei Monaten zeigten nur noch 22% Beschwerden ( $p=0,01$ ). Auch das Auftreten von Appetitverlust in der vorliegenden Untersuchung folgt diesem Muster. Zu Therapiebeginn hatten 7%, nach einem Monat 27%, nach zwei Monaten 15%, nach sechs Monaten 10% der Patienten einen Appetitverlust. Die Zunahme nach Behandlungsbeginn ( $p=0,001$ ) sowie der Rückgang zu Monat sechs waren signifikant ( $p=0,02$ ).

Ein signifikantes Absinken der Amylasewerte ( $p=0,04$ ) sowie ein signifikanter Anstieg der CPK-Werte ( $p=0,04$ ), und der GGT-Werte ( $p=0,03$ ) zu Monat eins und Monat zwei, aber nicht mehr Monat sechs sprechen für eine direkte Wirkung der ART auf diese Laborparameter.

Bei einigen Laborveränderungen ist von einer dauerhaften Veränderung unter ART auszugehen. Die Erythrozytenzahl der Patienten nahm im Verlauf der Therapie im Median signifikant ab. Auch lagen signifikante Abfälle des medianen Hämatokritwertes vor ( $p<0,05$ ), so dass von einem Zusammenhang mit der Einnahme der ART ausgegangen werden kann.

Die Neutrophilenwerte der untersuchten Kohorte lagen im Median zu jedem Zeitpunkt der Messung unter den angegebenen Referenzwerten (Wintrobe 1999). Es konnte kein Einfluss der antiretroviralen Therapie auf die Neutrophilenzahl festgestellt werden, da die Zellzahl sich im Verlauf nicht signifikant veränderte. Da die mediane Neutrophilenzahl schon zu Therapiebeginn unterhalb des Normalwertes lag ist anzunehmen, dass andere Einflussfaktoren wie die HIV/AIDS-Erkrankung selbst mit dafür verantwortlich sind. In Studien von Bain et al. und Ezeilo et al. wurde auch gezeigt, dass die Neutrophilenzahl bei afrikanischen Patienten im Durchschnitt niedriger

---

ist als bei kaukasischen Patienten (Ezeilo 1972; Bain 1996). In einer Studie bei HIV-negativen Patienten in Uganda wurde ein durchschnittlicher Neutrophilenwert von 2200/ $\mu$ l (1100- 5000/ $\mu$ l) ermittelt (Lugada et al. 2004). Es ist daher generell zu überlegen, ob für afrikanische Studienpopulationen nicht eigene Referenzwerte entwickelt werden sollten.

Die ART bedingte nach Therapiebeginn eine Suppression des Hämoglobin-Wertes zu Monat eins und zwei ( $p= 0,09$ ), aber zu Monat sechs entsprach der mediane Hämoglobin-Werte dem Ausgangswert vor der ART. Die Anzahl der Anämien nahm von Monat eins zu Monat sechs signifikant ab ( $p= 0,01$ ). Diese Beobachtung wurde auch in anderen Untersuchungen in Afrika bei Patienten mit einer ART gemacht (Hoffmann et al. 2008). Es gibt verschiedene Hypothesen, die dieses Phänomen zu erklären versuchen. Es ist möglich, dass die Besserung des allgemeinen Gesundheitszustandes einen Anstieg des Hb-Wertes herbeiführt. Auch eine enge medizinische Betreuung und somit eine zusätzliche Behandlung anderer Erkrankungen wie Malaria könnten ursächlich sein. Möglicherweise bieten Unterschiede in der metabolischen Verstoffwechslung einer ART in der afrikanischen Bevölkerung eine Erklärung.

Die Einteilung einer Anämie in verschiedene Schweregrade gestaltet sich problematisch. Bei der Stadieneinteilung nach NIAID werden die Hämoglobinwerte nicht für Männer und Frauen unterschieden. Für Frauen wurden somit höhere Werte herangezogen. Sie haben somit definitionsgemäß ein höheres Risiko eine Anämie zu bekommen. Hinzu kommt, dass für afrikanische Populationen festgestellt wurde, dass die Hämoglobinwerte im Durchschnitt niedriger als die der Europäer sind. Dies hat Malaria, Bandwurmerkrankungen und häufig Mangelernährung als Ursache. Es wird diskutiert, ob nicht für afrikanische Populationen neue Richtlinien für Blutbildnormalwerte entwickelt werden sollten (Lugada et al. 2004). Da aber die Einteilung der NIAID auch in anderen Studien Verwendung findet und an die veränderten Hämoglobinwerte bei HIV-Infizierten angepasst ist, wurde die Einteilung auch in der vorliegenden Untersuchung angewandt (Calmy et al. 2006).

In der untersuchten Population stiegen die MCV-Werte im Therapieverlauf signifikant von 84fl auf 96,5fl zu Monat sechs an ( $p<0,05$ ). Es ist davon auszugehen, dass ein ursächlicher Zusammenhang des MCV-Anstiegs mit der Einnahme der ART besteht. Eine Makrozytose, die per definitionem ab einem MCV  $>100$ fl vorliegt, (Babiar BM 1998), war nach sechs Monaten bei einem Viertel der Patienten nachweisbar. Bei der

---

Einnahme von Zidovudin wurde auch in anderen Studien gehäuft eine Makrozytose beobachtet (Richman et al. 1987). Untersuchungen aus den USA schlagen sogar vor, eine MCV-Erhöhung als Adhärenzmarker für die Einnahme von Zidovudin zu verwenden, da eine sehr starke Korrelation zwischen beiden Parametern bestünde (Romanelli et al. 2002). Es werden auch weitere Faktoren für eine Makrozytose bei HIV-infizierten Patienten diskutiert, wie zum Beispiel die Einnahme von Stavudin oder eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C (Geene et al. 2000). Diese Koinfektion treten in afrikanischen Populationen häufiger auf als in den Industrieländern. Dies wurde in der hier betrachteten Studiengruppe nicht untersucht.

Die Bilirubin-Werte fielen zunächst nach Behandlungsbeginn ab, zeigten jedoch einen signifikanten Anstieg ( $p=0,04$ ) von Monat zwei auf Monat sechs, waren dann aber nicht höher als zu Therapiebeginn. In anderen Untersuchungen wurden hingegen kontinuierlich steigende Bilirubinwerte beobachtet. Möglicherweise war der Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie dafür zu kurz.

## 5.2 Geschlechterunterschiede

Im untersuchten Patientenkollektiv in West Uganda waren bei Therapiebeginn die Männer im Durchschnitt 7 Jahre älter als die Frauen ( $p<0,05$ ), was vielerorts in Afrika einem üblichen Altersunterschied in Partnerschaften entspricht. Die HIV-Prävalenz in der Altersgruppe der Frauen zwischen 20 und 24 Jahren ist in Afrika am höchsten, wobei Männer in der Altersgruppe zwischen 30 und 34 Jahren am häufigsten betroffen sind (United Nations 2005).

Zu Therapiebeginn lagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Viruslast und Häufigkeit einer AIDS-Erkrankung zwischen Männern und Frauen vor. Die Männer hatten im Trend niedrigere CD-Zellzahlen als die Frauen ( $p=0,11$ ).

Männer klagten zu Beginn signifikant häufiger über Schwäche als Frauen ( $p=0,02$ ), auch zeigte sich ein häufigeres Auftreten von „anderen Erkrankungen“ ( $p=0,03$ ). Primäre Ursache für diesen schlechteren Gesundheitszustand der Männer mag der Rahmen des ART-Angebotes in West-Uganda sein. Die Patienten wurden aus PMTCT-Programmen rekrutiert, die zunächst schwangere Frauen ansprachen. Erst anschließend wurden dann ihre Partner in die Therapieprogramme aufgenommen. Für Frauen bietet die Betreuung in einem PMTCT-Programm wahrscheinlich die Möglichkeit, eine Therapiebedürftigkeit relativ früh, bei noch nicht weit fortgeschrittener

HIV-Infektion, festzustellen und eine Therapie zu beginnen. Dies könnte ein Grund für den besseren Gesundheitszustand der Frauen zu Behandlungsbeginn sein.

Zu Monat eins hatten 85% der Frauen und 93% der Männer Nebenwirkungen ( $p= 0,26$ ) und zu Monat zwei 90% der Frauen und 79% der Männer ( $p= 0,15$ ). Zu Monat sechs gaben 92% der Frauen mindestens eine klinische Nebenwirkung an gegenüber nur 74% der Männer ( $p= 0,02$ ). Bei näherer Untersuchung der einzelnen klinischen Symptome ließ sich jedoch kein geschlechtsspezifischer Zusammenhang feststellen. Auch in anderen Studien hatten Frauen ein signifikant höheres Risiko, Nebenwirkungen einer ART zu bekommen als Männer (Lucas et al. 1999; Squires et al. 2000).

Als Ursache für dieses Phänomen werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Es liegen Studien vor, in denen geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des NRTI-Plasmaspiegels vorgeschlagen werden. Frauen zeigten in diesen Untersuchungen trotz gleicher Basiswerte von CD4-Zellzahl und Viruslast ein schnelleres Absinken unter die Nachweisgrenze des Virus und hatten höhere Plasmaspiegel der NRTIs bei gleicher Dosierung. Bei vermehrt auftretenden Nebenwirkungen bei höherem Spiegel könnte zur Reduzierung der Nebenwirkungen bei Frauen eine niedrige NRTI-Dosierungen angewendet werden. Es ist möglich, dass Frauen mit einer niedrigeren Dosierung die selbe virale Suppression erreichen (Anderson et al. 2003). Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Plasmaspiegel könnten die Körperfettzusammensetzung, der Bodymass-Index, Unterschiede im Cytochrom P450-System, hormonelle Unterschiede, und unterschiedliche Medikamenten-Metabolisierung sein (Ofotokun und Pomeroy 2003). In einer Untersuchung von Marzolini wird dargestellt, dass das Auftreten von psychischen Auffälligkeiten während einer ART mit dem Plasmaspiegel von Efavirenz korreliert (Marzolini et al. 2001). Man könnte annehmen, dass Frauen, bedingt durch höhere Medikamenten-Spiegel, gehäuft psychische Auffälligkeiten zeigen, was in dieser Untersuchung allerdings nicht zutraf.

Bezüglich der Laborparameter ließen sich geschlechtsspezifische Unterschiede ausmachen. Frauen hatten signifikant niedrigere Erythrozytenzellzahlen und Hämoglobinwerte vor Therapiebeginn ( $p<0,05$ ). Dies entsprach anderen Untersuchungen zu Laborwerten afrikanischer Patienten (Bain 1996; Lugada et al. 2004). Nach einem Monat Therapie hatten Männer signifikante höhere Hämoglobinwerte ( $p= 0,03$ ), höhere Erythrozytenzahlen ( $p= 0,02$ ) und Hämatokritwerte ( $p= 0,02$ ). Nach zwei Monaten zeigte sich ein im Medianvergleich ein tendenziell

---

niedrigerer Hämoglobin-Wert bei Frauen ( $p= 0,06$ ) und signifikant niedrigere Neutrophilenzahlen ( $p= 0,04$ ). Nach sechs Monaten hatten Frauen im Medianvergleich signifikant niedrigere Erythrozytenzellzahlen und Hämatokritwerte ( $p<0,05$ ). Auch waren alle Patienten mit einer Anämie Frauen ( $p= 0,06$ ). In anderen Untersuchungen wurden grundsätzlich unterschiedliche Normwerte für Männer und Frauen angegeben. So war der Normbereich für Hämoglobinwerte für Frauen 11,5- 16,5 g/dl und für Männer 13- 18 g/dl (Babiar 1998).

Nach einem Monat Therapie hatten Frauen im Medianvergleich signifikant höhere Amylasewerte im Vergleich zu den Männern ( $p= 0,04$ ), ein Ergebnis, dass sich nach zwei oder sechs Monaten nicht bestätigte. Ähnlich verhielt es sich mit einer GOT-Erhöhung nach einem Monat, 36% der Frauen und nur 6% der Männer hatten diese ( $p= 0,02$ ), obwohl Männer zu Therapiebeginn einen signifikant höheren Medianwert hatten ( $p= 0,05$ ). Es ist somit möglich, dass Frauen zu Beginn der ART mit Amylase- oder GOT-Erhönungen reagieren, die nur transient sind.

### 5.3 Gesundheitliche Ausgangslage zu Therapiebeginn

Es wurde untersucht, ob der Gesundheitszustand zu Therapiebeginn einen Einfluss auf die Häufigkeit der Nebenwirkungen hatte. Entgegen den Erwartungen traten Nebenwirkungen signifikant häufiger bei Patienten mit einer besseren gesundheitlichen Ausgangslage auf. Klinische Nebenwirkungen wie Appetitverlust, Schwäche, Schwindel und Kopfschmerzen wurden zu Monat zwei und sechs häufiger von Patienten angegeben, die zu Therapiebeginn in einem besseren Gesundheitszustand waren. Eine Erklärung bietet die Möglichkeit, dass diese Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand bei Behandlungsbeginn sensibler auf hinzukommende Symptome reagierten als Patienten, die bereits eine schlechtere klinische Ausgangssituation hatten.

Zu Monat zwei wurden signifikant niedrigere Hämoglobinwerte, Erythrozytenzahlen und Hämatokritwerte bei Patienten mit AIDS gemessen. Alle Patienten mit einer Anämie zu Monat eins und zwei hatten AIDS ( $p= 0,04$ ). Die Höhe der CD4-Zellzahl korrelierte positiv mit der Höhe der Thrombozytenzahl. Insgesamt lassen sich keine konsistenten Zusammenhänge über mehrere Untersuchungszeitpunkte feststellen. Bemerkenswert ist, dass es zu Monat sechs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne AIDS zu Therapiebeginn gab. Es wird daher nicht davon ausgegangen,

---

dass die gesundheitliche Ausgangslage einen entscheidenden und vor allem dauerhaften Einfluss auf die Ausprägung von laborchemischen Parametern unter einer ART hat.

#### 5.4 Kombinationsgabe mit Cotrimoxazol

Je nach CD4-Zellzahl erhielten die Patienten zusätzlich zur ART Cotrimoxazol zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen. 71 Patienten erhielten Cotrimoxazol, davon 86% aller Patienten, die Nebenwirkungen zu Monat eins zeigten, 85% der Patienten mit Nebenwirkungen zu Monat zwei und 80% der Patienten mit Nebenwirkungen zu Monat sechs.

Cotrimoxazol verursachte in anderen Untersuchungen verschiedene Nebenwirkungen. Die häufigsten waren Blutbildveränderungen (Neutropenie), ZNS Störungen, metabolische Veränderungen, gastrointestinale Intoleranz, Leber- und Pankreasenzym erhöhungen, Nephrotoxizität, Hautveränderungen und allergische Reaktionen (Gysling 1996). Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung traten einzelne Symptome und Laborparameter signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit einer zusätzlichen Cotrimoxazol Einnahme auf: so trat eine GGT-Erhöhung gehäuft zu Monat sechs ( $p= 0,02$ ) und eine Neutropenie signifikant häufiger zu Monat zwei auf ( $p= 0,02$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Neutropenie bei ART mit zusätzlicher Cotrimoxazol-Gabe wurde in verschiedenen Untersuchungen festgestellt (Moh et al. 2005; Hoffmann et al. 2008). In einer Studie in Abidjan, Elfenbeinküste, wurde Cotrimoxazol als häufigste Ursache für eine neu aufgetretene Neutropenie bei gemeinsamer Gabe mit AZT gewertet (Moh et al. 2005). In der vorliegenden Untersuchung wurde eine signifikant häufigere Neutropenie in der Gruppe der Patienten mit Cotrimoxazol-Einnahme nur zu einem Untersuchungszeitpunkt (Monat zwei) beobachtet. Mögliche Ursache für diesen Unterschied zu anderen Untersuchungen könnten eine geringe Patientenzahl, die generell eher niedrigen Neutrophilenzahlen in der Kohorte oder der relativ kurze Untersuchungszeitraum von sechs Monaten sein.

Patienten mit einem besseren Immunstatus, die keine Cotrimoxazol Prophylaxe benötigten, klagten signifikant häufiger über Schwäche zu Monat zwei ( $p= 0,004$ ), aber nicht mehr zu Monat sechs ( $p= 0,46$ ). Dieses wahrgenommene Gefühl der vorübergehenden Schwäche lässt sich möglicherweise über eine verstärkte Sensibilität bei Patienten mit einem besseren Gesundheitszustand erklären.

---

Eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol erhöhte in der vorliegenden Untersuchung das Risiko für eine Anämie und Neutropenie zumindest vorübergehend, jedoch ist durch die erwiesenen positiven Effekte der Prophylaxe eine Indikation zur Weiterführung der Kombinationstherapie dennoch gegeben (Mermin et al. 2006).

## 5.5 Vergleich von Nebenwirkungen in Industrieländern, urbanen Regionen Afrikas mit der vorliegenden Untersuchung

Die Nebenwirkungsprofile der verwendeten Medikamente wurden in Industrieländern erstellt, in denen die Medikamente entwickelt und klinisch geprüft wurden. Es liegen wenige Untersuchungen hinsichtlich der Übertragbarkeit auf Patientenkohorten aus Ländern mit begrenzten Ressourcen vor. In Ländern südlich der Sahara beziehen sich entsprechende Untersuchungen überwiegend auf Patienten in urbanen Gebieten (Laurent et al. 2002; Coetzee et al. 2004; Danel et al. 2006) und Erhebungen aus ländlichen Gebieten liegen nur vereinzelt vor (Forna et al. 2007).

Für einen Vergleich mit anderen Untersuchungen wurden die als Nebenwirkung der ART zu wertenden Symptome (d.h. signifikant häufigeres Auftreten nach Therapiebeginn) Schwindel und gastrointestinale Intoleranz, sowie die am häufigsten auftretenden Symptome und Laborveränderungen, Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Anämie und Neutropenie der Untersuchung in Uganda verwendet.

Schwindel wurde als häufigste Nebenwirkung von 59% der Untersuchten nach Therapiebeginn angegeben. Bei einem Patient musste nach sechs Monaten aufgrund von Schwindel die Therapie gewechselt werden. Ähnliche Beobachtungen wurden in einer Untersuchung in Südafrika gemacht, wo 22% der Patienten zwei Wochen nach Therapiebeginn Schwindel angaben und fünf Patienten im Untersuchungszeitraum einen Medikamentenwechsel aufgrund des Schwindels vornehmen mussten (Hoffmann et al. 2008). In Untersuchungen aus Industrienationen wird Schwindel nicht als ein häufiges Symptom angegeben.

In der hier vorliegenden Untersuchung traten häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auf; 46% bzw. 22% der Patienten gaben Symptome nach einem bzw. sechs Monaten der Therapie an. 37% der Patienten der „ATHENA Study Group“ aus den Niederlanden hatten eine gastrointestinale Intoleranz als häufigste Nebenwirkung (Dieleman et al. 2002).

---

Von 22-38% der Patienten in der hier vorliegenden Untersuchung wurden im Untersuchungszeitraum Kopfschmerzen angegeben. In einer Studie in der Schweiz im Rahmen der „Swiss HIV Cohort Study“ gaben 22% der Untersuchten Kopfschmerzen an (Fellay et al. 2001). In beiden Untersuchungen waren Kopfschmerzen die mit am häufigsten auftretende Nebenwirkung.

17% der Patienten in der hier untersuchten Kohorte hatten zu Monat eins (bzw. 15%, 18% zu Monat zwei und sechs) eine Polyneuropathie. Im Vergleich hatten 13% der Patienten der „ATHENA Study Group“ diese Beschwerden (Dieleman et al. 2002). In Malawi zeigten 6% der Untersuchten eine Polyneuropathie (Harries et al. 2006). Unter ähnlichen Bedingungen wie im Studiengebiet Kabarole wurde in einer anderen ländlichen Region Ugandas eine Untersuchung durchgeführt, wobei eine Polyneuropathie bei 36% der Patienten auftrat (Forna et al. 2007).

Eine Ursache für diese Unterschiede könnte sein, wie Hulgán et al. in einer in den USA durchgeführten Studie angaben, dass das Risiko, eine Polyneuropathie zu entwickeln, bei niedrigen Ausgangs-CD4-Zellzählungen größer ist (Hulgán et al. 2006). Die Patienten seiner Untersuchung hatten eine durchschnittliche CD4-Zellzahl von 211/ $\mu$ l (IQR 42- 405). In der vorliegenden Untersuchung betrug die CD4-Zellzahl im Median 161/ $\mu$ l (1- 348/ $\mu$ l SD 97,4). Diese CD4-Zellzahlen sind vergleichbar mit denen anderer afrikanischer Studien, zum Beispiel hatten die Patienten in einer Untersuchung in Abidjan, Elfenbeinküste CD4-Zellzählungen zwischen 150 und 350 Zellen/ $\mu$ l (Danel et al. 2006). In einer weiteren Studie in Kamerun hatten 92% der Patienten eine AIDS-Erkrankung bei Therapiebeginn und eine CD4-Zellzahl von 118 Zellen/ $\mu$ l (IQR 78- 167) (Laurent et al. 2004).

In der vorliegenden Untersuchung wurde zunächst ein Abfall des Hämoglobinwertes von 12,3 g/dl (IQR 11,1- 13,7) auf 11,95 g/dl (IQR 10,7- 13,05) beobachtet. Zu Monat sechs war ein Anstieg der Werte auf 12,4 g/dl (IQR 11,35-13,55) zu verzeichnen. 15% der Untersuchten hatten zu Therapiebeginn eine Anämie, wobei in zwei Fällen eine schwere Anämie vorlag. Nach sechs Monaten Therapie wurde bei 7% eine Anämie diagnostiziert, wobei nur milde Formen auftraten. Diese Abnahme war statistisch signifikant.

Berghane et al. haben in den USA in einer Untersuchung festgestellt, dass die untersuchten Patienten einen signifikanten Abfall der Hämoglobinwerte nach 6 Monaten der ART mit Zidovudine hatten. In einer Metanalyse von Moyle et al. aus den USA und

---

Australien wird nach sechs Monaten ein durchschnittliches Absinken des Hb Wertes um 0,4g/dl unter einer Einnahme von Zidovudine festgestellt (Moyle et al. 2004). In einer Studie durchgeführt in der Elfenbeinküste war bei 3,8% der Patienten eine durch Zidovudin ausgelöste Anämie für die meisten Therapieanpassungen innerhalb von sechs Monaten Therapie verantwortlich (Danel et al. 2006). In der in Südafrika durchgeführten Untersuchung von Hoffmann et al. wird ein ähnliches Phänomen wie in der vorliegenden Untersuchung beobachtet. (Hoffmann et al. 2008).

In der vorliegenden Untersuchung lag die Neutrophilenzahl zu Therapiebeginn bei 1740/ $\mu$ l (IQR 1185- 2482/ $\mu$ l), nach einem Monat bei 1740/ $\mu$ l (IQR 1205- 2205), nach zwei Monaten bei 1890/ $\mu$ l (IQR 1350- 2460/ $\mu$ l), nach sechs Monaten bei 1820/ $\mu$ l (IQR 1305- 2335/ $\mu$ l). Die Erhöhung der Neutrophilen war nicht signifikant. Es wurden jedoch signifikant weniger Neutropenien zwischen Monat eins und zwei beobachtet. In der Metaanalyse von Moyle et al. trat bei 26-43% der Untersuchten eine Neutropenie bei Patienten die mit AZT therapiert wurden auf (Moyle et al. 2004). AZT hatte in der vorliegenden Untersuchung nicht diesen Einfluss auf die Neutrophilen.

Zwischen 84 und 88% der Patienten hatten Symptome im Sinne einer möglichen Nebenwirkung der ART. In einer Untersuchung in der Schweiz wurde dargestellt, dass 47% der Patienten (n= 1160) Nebenwirkungen der ART zeigten (Fellay et al. 2001). 40% der Patienten in einer anderen Datenerhebung in Uganda hatten nach sechs Monaten Nebenwirkungen (Forna et al. 2007). Ein Patient (1%) der vorliegenden Untersuchung musste nach sechs Monaten einen Therapiewechsel durchführen. In einer Metaanalyse von „Ärzte ohne Grenzen“ aus 21 Programmen in 11 verschiedenen Ländern mussten 5% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen einen Medikamentenwechsel durchführen (Calmy et al. 2006), in einer Studie aus Südafrika waren es sogar 8,4% (Coetzee et al. 2004). Die geringe Zahl der Therapiewechsler in der vorliegenden Untersuchung steht im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen. Einerseits ist wegen der geringen Anzahl an Patienten ein aussagekräftiger Vergleich nicht möglich, andererseits ist es nicht ausgeschlossen, dass das erstmalige Angebot einer regelmäßigen ärztlichen Versorgung durch die ART-Klinik die Toleranz bei den Patienten für auftretende Nebenwirkungen erhöht hat.

Für einen Vergleich zwischen Nebenwirkungen in einer Population südlich der Sahara und Patienten aus Industrieländern gibt es einige einschränkende Faktoren. In den

---

Ländern südlich der Sahara treten Koinfektionen wie Malaria, Tuberkulose, Durchfallerkrankungen häufiger auf.

In den ersten Studien zu Nebenwirkungen einer ART in Industrieländern wurden vor allem Männer untersucht. Dies war durch eine Häufung der Infektionen bei Männern bedingt. In den Industrieländern sind homosexuelle Kontakte und intravenöser Drogenabusus immer noch die Hauptinfektionsquellen (UNAIDS 2006a). In den afrikanischen Ländern spielt der heterosexuelle Infektionsweg die größte Rolle. In einer Studie der „Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries“, die Daten aus 18 Zentren in Ländern mit niedrigen Ressourcen auswertete, wurde festgestellt, dass 98% der Teilnehmer durch heterosexuelle Kontakte infiziert wurden (Dabis et al. 2005). In den Ländern südlich der Sahara kommen zwei HIV-infizierte Männer auf drei HIV-infizierte Frauen (UNAIDS 2006a). In einer Studie von Dieleman et al. wird angegeben, dass der Transmissionsweg keinen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen einer ART hatte (Dieleman et al. 2002). Infolge dessen wurde in dieser Arbeit die Frage der Übertragung des HI-Virus vernachlässigt.

Bei einem Vergleich von Nebenwirkungen einer ART muss man Unterschiede der Pharmakogenetik in verschiedenen Populationen in Betracht ziehen. Verschiedene Untersuchungen haben dargelegt, dass zum Beispiel beim Auftreten von zentralvenösen Nebenwirkungen bei der Efavirenz-Einnahme Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien festgestellt wurden. Das CYP2B6 aus der Gruppe der Cytochrome P450 Enzyme, die an der Verstoffwechslung von Medikamenten in der Leber beteiligt sind, wurde dafür verantwortlich gemacht, für andere Wirkstoffkonzentrationen und Nebenwirkungen ursächlich zu sein, da es unterschiedliche Polymorphismen in verschiedenen Ethnien gibt (Haas et al. 2004). Ähnliche Mechanismen sind auch für die anderen untersuchten Medikamente in Betracht zu ziehen. Ein direkter Vergleich der Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Ethnien ist daher kritisch zu hinterfragen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in Uganda erfassten Nebenwirkungen in ihrer Art grundsätzlich denen aus Industrienationen ähnelten. Allerdings war die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Nebenwirkungen in der ugandischen Kohorte in Fort Portal wesentlich höher. So trat Schwindel hier, aber auch in anderen Studien in

---

städtischen und ländlichen Gebieten Afrikas, häufiger als Symptom auf als in den Industriestaaten.

## 5.6 Veränderungen der Kohorte

Zu Monat eins ließen sich 95 Patienten in der ART-Klinik untersuchen, zu Monat zwei 88 Patienten und zu Monat sechs 83 Patienten. Insgesamt 12 Patienten schieden somit im Verlauf aus der Untersuchung aus. In der Gruppe der Therapieabbrecher ließen sich keine signifikanten Unterschiede zum Rest der Patienten ausmachen. Es trat weder eine Häufung einzelner Nebenwirkungen auf noch traten häufiger schwere Nebenwirkungen auf. Die Nebenwirkungen scheinen damit für den Therapieabbruch nicht ursächlich zu sein.

## 5.7 Limitationen der Studie

Bei einigen Kontrolluntersuchungen der Patienten konnten aufgrund von mangelnden Laborkapazitäten keine Laborwerte erhoben werden. Bei den jeweiligen Werten ist n für die Anzahl der erhobenen Parameter in den Tabellen angegeben. Die errechneten Signifikanzen beziehen sich nur auf vorliegende Laborergebnisse.

Ein Untersuchungszeitraum von sechs Monaten ist für die Bewertung von Laborveränderungen nur bedingt ausreichend.

Eine gute Adhärenz ist für die Erfassung von Nebenwirkungen von Medikamenten wichtig. In der vorliegenden Untersuchung wurden keine Medikamentenspiegel zur Kontrolle der Medikamenteneinnahme gemessen.

## 5.8 Schlussfolgerungen

In dieser Patientenkohorte traten unter ART dieselben Symptome auf wie in Patientenkollektiven aus Industrieländern und anderen Ländern südlich der Sahara. Allerdings wiesen die Patienten aus Fort Portal im Vergleich wesentlich häufiger Nebenwirkungen auf als in anderen Untersuchungen in Industriennationen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bereits vor Therapie ein sehr hoher Anteil der Patienten über klinische Beschwerden klagte, die häufig fortbestanden.

Die Zahl der Patienten mit Schwindel, Appetitverlust und gastrointestinaler Intoleranz stieg im Therapieverlauf signifikant an, so dass diese Symptome als Nebenwirkung der

---

ART zu werten sind. Kopfschmerz trat zwar häufig im Therapieverlauf auf, aber nicht signifikant häufiger als zu Therapiebeginn. Allerdings wurden Appetitverlust und gastrointestinale Intoleranz lediglich vorübergehend zu Monat eins und Monat zwei vermehrt beklagt und nach 6 Monaten nicht mehr häufiger als zu Therapiebeginn. Schwindel hingegen wurde auch noch nach sechsmonatiger Behandlung häufiger als zu Therapiebeginn beobachtet und ist damit die einzige klinische Nebenwirkung, die trotz deutlichen Rückgangs im zeitlichen Verlauf nach 6-monatiger ART- Einnahme noch immer jeden 6. Patienten belastet. Diese Informationen sind für die Patienten von großer Bedeutung. Sie helfen ihnen, die Medikamente trotz Nebenwirkungen einzunehmen, da sie wissen, dass die Nebenwirkungen meistens nach einiger Zeit wieder verschwinden.

Von laborchemischer Seite sollte besonderes Augenmerk auf die Veränderungen des roten Blutbildes gelegt werden. Ein kontinuierlicher Abfall der Erythrozytenwerte und der Hämoglobin-Werte zumindest zu Monat eins und Monat zwei war zu beobachten.

Für die Beurteilung einer ART-Wirkung auf einige Laborparameter wäre ein noch längerer Untersuchungszeitraum wünschenswert. Dies wäre z.B. notwendig gewesen, um beurteilen zu können, ob ein MCV-Anstieg auch in dieser Studiengruppe als Adhärenzmarker herangezogen werden könnte.

Unter der ART kam es zu einer signifikanten Abnahme des Symptoms Hypersensitivität, sowie den Konditionen „andere Hauterkrankungen“, „andere Infektionen“, „andere Erkrankungen und Symptome“. Diese Veränderungen können auf die direkte Wirkung der ART zurückgeführt werden. Die erwiesene Wirkung der ART und ein damit verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand ist eine wichtige Information für die Patienten vor Beginn einer Behandlung. Die afrikanischen Patienten beginnen häufig die ART bei einem bereits schlechteren Gesundheitszustand als Patienten in den Industrienationen, so dass ein positiver Effekt möglicherweise schneller deutlicher wird.

In der vorliegenden Untersuchung gab es weniger Therapiewechsler als in anderen Untersuchungen in Afrika und Industrienationen. Der eine Patient, dessen Behandlung geändert werden musste, gab Schwindel, das häufigste Symptom der Untersuchung,

---

als Ursache an. Möglicherweise waren eine engmaschige Überwachung und gute Patientenaufklärung ursächlich für die geringe Anzahl der Therapiewechsler.

Frauen hatten in mehreren Studien ein signifikant höheres Risiko, Nebenwirkungen zu bekommen als Männer (Lucas et al. 1999; Currier et al. 2000; Squires et al. 2000). In der vorliegenden Untersuchung hatten Frauen zumindest zu Monat sechs signifikant häufiger klinische Nebenwirkungen ( $p= 0,02$ ). Es stellt sich daher die Frage, ob Frauen generell andere Medikamenten-Dosierungen oder Medikamente erhalten sollten. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sollten durchgeführt werden.

Die gesundheitliche Ausgangslage und eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol hatten keinen längerfristigen negativen Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, so dass auch bei Patienten mit einer bereits fortgeschritteneren AIDS Erkrankung nicht verstärkt mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Gerade in Ländern südlich der Sahara, in denen die Überwachung der ART wesentlich schwieriger durchzuführen ist als in den Industrienationen, ist es wichtig, Patienten bereits vor Behandlungsbeginn umfassend über Wirkungen und Nebenwirkungen der ART aufzuklären. Nur eine gute Medikamentenadhärenz führt letztlich zum Erfolg der Behandlung. In der vorliegenden Untersuchung wurde im Untersuchungszeitraum eine Besserung der gesundheitlichen Lage der Patienten bei gleichzeitig erträglichem Nebenwirkungsprofil festgestellt. Solche Erkenntnisse sind von fundamentaler Bedeutung für die betreuenden Ärzte, um eine gute Beratung der Patienten durchführen zu können.

---

## 6 Zusammenfassung

Ende 2007 waren weltweit ca. 33 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Zwei Drittel der Infizierten lebten in Afrika südlich der Sahara. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) strebt langfristig einen universellen Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART) an und hat Richtlinien für die ART in Ländern mit limitierten Ressourcen erstellt. Eine ART zeigt in vielen Fällen Nebenwirkungen. Dazu liegen in Afrika südlich der Sahara bisher nur wenige Untersuchungen vor, denn ein Großteil der Studien zu ART wurde in urbanen Bereichen durchgeführt. 85% der afrikanischen Bevölkerung lebt jedoch in ländlichen Gebieten.

In der vorliegenden Untersuchung sollten deshalb Nebenwirkungen einer ART während der ersten sechs Monate in einer ländlichen Region Ugandas untersucht werden.

Die Patientenkohorte wurde im Rahmen eines PMTCT-Programms (Prevention of mother to child transmission of HIV) in einer ländlichen Region im Westen Ugandas rekrutiert. Die ART bestand aus Efavirenz, Zidovudin und Lamivudin. Zu Monat eins, zwei und sechs wurden Patienten nach einem festgelegten Schema klinisch untersucht und es wurden Laboruntersuchungen durchgeführt. Klinische Symptome und pathologische Laborwerte wurden entsprechend einer Klassifizierung des National Institute of Allergy and Infectious Diseases als Nebenwirkungen in Schweregrade von 1-4 eingeteilt. Darüber hinaus wurde untersucht, inwieweit geschlechtsspezifische Unterschiede, die gesundheitliche Ausgangslage und eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zusammenhängen.

99 Patienten erhielten eine ART. Zu Monat eins wurden 95 Patienten untersucht, zu Monat zwei 88 und zu Monat sechs 83 Patienten. 43% der Patienten waren Männer und 57% Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 33 Jahren, wobei Männer signifikant älter waren. 75% der Patienten waren zu Therapiebeginn bereits im Stadium AIDS und die mediane Viruslast betrug 107000 Kopien/ml. Zu Therapiebeginn lag die CD4-Zellzahl im Mittel bei 161/ $\mu$ l mit einer signifikant niedrigeren CD4-Zellzahl bei Männern. 82% der Patienten hatten bereits vor Therapiebeginn klinische Symptome und Beschwerden. 16 (16%) der 99 Patienten führten die Therapie nicht bis zu Monat 6 durch. Bei diesen Patienten traten Nebenwirkungen weder häufiger noch in schwererer Ausprägung als

bei den anderen Patienten der Therapiekohorte auf, so dass nicht davon auszugehen ist, dass Nebenwirkungen der Grund für den Therapieabbruch darstellten.

Zu Monat eins traten bei insgesamt 88% der Patienten Nebenwirkungen auf (Schwindel 59%, gastrointestinale Intoleranz 46%, Kopfschmerzen 38%, Neutropenie 27%, Anämie 14%). Bei 13% handelte es sich dabei um schwere Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4. Nach zwei Monaten wurden bei 85% der Patienten Nebenwirkungen festgestellt (gastrointestinale Intoleranz 22%, Kopfschmerzen 22%, Schwindel 16%, Neutropenie 19%, Anämie 16%), bei 16% waren dies schwere Nebenwirkungen. Nach sechs Monaten wiesen 84% (Kopfschmerzen 31%, gastrointestinale Intoleranz 22%, Polyneuropathie 18%, Neutropenie 25%) der Patienten Nebenwirkungen auf, davon 15% schwere Nebenwirkungen. Dabei wurden die häufigsten Nebenwirkungen Schwindel und gastrointestinale Intoleranz - auch in schwerer Ausprägung - meist als transiente Symptome beobachtet. Frauen hatten insgesamt häufiger Nebenwirkungen als Männer ( $p=0,02$ ). Bei Männern traten signifikant häufiger die Symptome „Schwäche“ ( $p=0,02$ ) und „andere Erkrankungen und Symptome“ ( $p=0,03$ ) auf.

Schwere klinische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 traten bei keinem Patienten zu mehr als einem Untersuchungszeitpunkt auf und waren insgesamt im Behandlungsverlauf rückläufig. Schwer ausgeprägte Laborveränderungen traten bei sieben Patienten zu jeweils zwei Zeitpunkten auf, erforderten aber bei keinem Patienten einen Therapieabbruch.

Bei Patienten mit einer Cotrimoxazol Prophylaxe traten Anämien zu Monat eins und zwei, Neutropenien zu Monat zwei und eine GGT-Erhöhung zu Monat sechs signifikant häufiger auf (jeweils  $p=0,02/p=0,03$ ). Eine Cotrimoxazol Prophylaxe erhöhte damit nur vorübergehend die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Anämie und Neutropenie.

Patienten, die bereits zu Therapiebeginn schwerer krank und im Vollstadium AIDS waren bzw. eine sehr geringe CD4-Zellzahl hatten, zeigten nicht häufiger klinische Nebenwirkungen als Patienten, die zu Beginn der ART noch kein AIDS hatten. Zwischen der gesundheitlichen Ausgangslage bzw. dem Vorliegen einer AIDS Erkrankung vor Therapiebeginn und der Häufigkeit von laborchemischen

Nebenwirkungen über den Untersuchungszeitraum gab es nur eine vorübergehende (Monat 1 und Monat 2, nicht mehr Monat 6) Änderung des roten Blutbildes (Verringerung der Erythrozytenzahlen, des Hämoglobins und Hämatokrits).

Eine Abnahme bzw. Verbesserung der Symptome/Erkrankungen "Hypersensitivität", „andere Hauterkrankungen“, „andere Infektionen“, „andere Erkrankungen“ sowie ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenwerte über den Untersuchungszeitraum wurden festgestellt.

Diese Untersuchung zeigt, dass bei den Patienten ähnliche Symptome und Beschwerden unter ART verglichen mit Studien aus Industrieländern und anderen Ländern südlich der Sahara auftraten. Es kann deshalb von einem ähnlichen Nebenwirkungs-Profil ausgegangen werden. Allerdings traten Nebenwirkungen bei den Patienten aus West-Uganda insgesamt sehr viel häufiger auf. Zu berücksichtigen ist dabei aber, dass 82% der Patienten bereits vor Einnahme der ART unter klinischen Symptomen litten.

Patienten in Regionen mit begrenzter Gesundheitsversorgung, wie hier in Ostafrika, beginnen eine ART häufig bei fortgeschrittener Erkrankung und in schlechterem Gesundheitszustand und benötigen häufiger eine Prophylaxe gegen opportunistische Erreger als Patienten in Industrienationen. Es ist daher von großer Bedeutung, dass diese Faktoren in der vorliegenden Untersuchung keinen starken Einfluss auf die Nebenwirkungen einer ART hatten. Für eine gute Medikamentenadhärenz ist es von großer Wichtigkeit, die Patienten vor Behandlungsbeginn umfassend über Wirkungen und Nebenwirkungen der ART aufzuklären. Insbesondere die Aufklärung darüber, dass bestimmte Nebenwirkungen von nur transienter Art sind, kann die Compliance deutlich erhöhen. Die meisten Patienten nahmen die ART über den gesamten Untersuchungszeitraum ein. Offensichtlich stellt die Besserung des allgemeinen Gesundheitszustandes unter einer ART verbunden mit einem deutlichen Rückgang von begleitend auftretenden Infektionen und Erkrankungen und das insgesamt als günstig zu bewertende Nebenwirkungsprofil für die Patienten eine große Motivation zur beständigen Einnahme der ART dar.

## 7 Erklärung an Eides statt

„Ich, Johanna Toben, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie in den ersten sechs Monaten in einer ländlichen Region in West-Uganda* verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## 8 Lebenslauf

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

## 9 Danksagungen

Ich danke Frau Prof. Dr. Gundel Harms-Zwingenberger für die außergewöhnlich gute Betreuung meiner Doktorarbeit und für die Überlassung des Themas.

Dr. Andrea Kunz gebührt großer Dank für die Gespräche und Ratschläge zu jeder Zeit. Ich danke Dr. Heiko Karcher für die Betreuung während meiner Zeit in Uganda.

Außerdem danke ich Dr. Ali Moses, Sheila Tayebwa, Juliana Musimenta, Rose Kabazinguzi, Dr. Fred Kagwire, Silver Mashate, Edward und den anderen Mitarbeitern des PMTCT/ART-Projekts in Fort Portal für die gemeinsame intensive und arbeitsreiche Zeit.

Dr. rer. nat. Konrad Neumann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité danke ich für die Beantwortung meiner Fragen zur statistischen Auswertung.

Meinen Mitdoktorandinnen Dr. Shirin Simo, Angelika Meyer, Dr. Inga Petruschke, Dr. Anne Lena Weide und Astrid Weidenhammer danke ich für die gemeinsame Zeit und die schönen Erfahrungen.

Ein besonderer Dank geht an meinen Mann Daniel und meine Familie für ihre Geduld, Unterstützung und Ermutigungen; ohne sie wäre die Arbeit nicht fertig gestellt worden.

## 10 Verzeichnisse

### 10.1 Abkürzungsverzeichnis

(3TC) Lamivudin
(AIDS) Acquired Immune Deficiency Syndrome
(ART) Antiretrovirale Therapie
(Cotrimoxazol) Trimethoprim- Sulfamethoxazol
(CPK) Kreatinphosphokinase
(d4T) Stavudin
(EFV) Efavirenz
(GGT) Gamma-Glutamyl-Transferase
(GOT) Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
(GTZ) Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit
(HAART) Highly active antiretroviral therapy
(Hb) Hämoglobin
(HIV) Human immunodeficiency virus
(Hkt) Hämatokrit
(IQR) Interquartilsabstand
(KI) Konfidenzintervall
(M 0) Therapiebeginn
(M 1) Monat eins
(M 2) Monat zwei
(M 6) Monat sechs
(MCV) Mittleres korpuskuläres Volumen
(MoH) Ministry of Health Uganda, Gesundheitsministerium von Uganda
(NGOs) Nicht-Regierungs-Organisationen
(NNRTI) Nicht-nukleosidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase
(NRTI) Nukleosidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase
(NVP) Nevirapin
(OR) Odds Ratio
(p) Signifikanzniveau

(PI) Proteaseinhibitoren
(RT) Reverse Transkriptase
(SD) Standardabweichung
(WHO) Weltgesundheitsorganisation
(ZDV) Zidovudin

## 10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HIV-Prävalenz weltweit in Prozent, WHO 2007 .....	1
Abbildung 2: HIV-Prävalenz der Erwachsenen in Uganda von 1995–2006 .....	2
Abbildung 3: Psychische Auffälligkeiten über den Untersuchungszeitraum .....	42
Abbildung 4: Schlafstörungen über den Untersuchungszeitraum .....	42
Abbildung 5: Gastrointestinale Intoleranz über den Untersuchungszeitraum .....	43
Abbildung 6: Übelkeit über den Untersuchungszeitraum .....	43
Abbildung 7: Appetitverlust über den Untersuchungszeitraum .....	44
Abbildung 8: Schwindel über den Untersuchungszeitraum .....	44
Abbildung 9: Schwäche über den Untersuchungszeitraum .....	45
Abbildung 10: Kopfschmerzen über den Untersuchungszeitraum .....	45
Abbildung 11: Polyneuropathie über den Untersuchungszeitraum .....	45
Abbildung 12: Hautausschlag über den Untersuchungszeitraum .....	46
Abbildung 13: Hypersensitivität über den Untersuchungszeitraum .....	46
Abbildung 14: Gelenksbeschwerden über den Untersuchungszeitraum .....	47
Abbildung 15: Andere Hauterkrankungen über den Untersuchungszeitraum .....	47
Abbildung 16: Andere Infektionen über den Untersuchungszeitraum .....	47
Abbildung 17: Andere Erkrankungen/Symptome über den Untersuchungszeitraum .....	48
Abbildung 18: Mediane Leukozytenzahl im Untersuchungszeitraum .....	50
Abbildung 19: Mediane Erythrozytenzahl im Untersuchungszeitraum .....	50
Abbildung 20: Mediane Neutrophilenzahl im Untersuchungszeitraum .....	51
Abbildung 21: Neutropenie über den Untersuchungszeitraum .....	52
Abbildung 22: Mediane Thrombozytenzahl im Untersuchungszeitraum .....	52
Abbildung 23: Thrombozytopenie über den Untersuchungszeitraum .....	53
Abbildung 24: Mediane Hämoglobinwerte im Untersuchungszeitraum .....	53

Abbildung 25: Anämie über den Untersuchungszeitraum.....	54
Abbildung 26: Mediane Hämatokritwerte über den Untersuchungszeitraum .....	54
Abbildung 27: Mediane MCV Werte im Untersuchungszeitraum .....	55
Abbildung 28: Mediane Kreatininwerte im Untersuchungszeitraum.....	55
Abbildung 29: Mediane Amylasewerte im Untersuchungszeitraum .....	56
Abbildung 30: Mediane CPK Werte im Untersuchungszeitraum.....	56
Abbildung 31: Mediane Bilirubinwerte im Untersuchungszeitraum .....	57
Abbildung 32: Mediane GOT-Werte im Untersuchungszeitraum .....	57
Abbildung 33: Mediane GGT-Werte im Untersuchungszeitraum .....	58

### 10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten der Bevölkerung Ugandas .....	12
Tabelle 2: WHO Einteilung einer AIDS-Erkrankung bei Erwachsenen .....	16
Tabelle 3: Dosierung der ART in Ländern mit limitierten Ressourcen .....	18
Tabelle 4: Überwachungsschema des ART Programms .....	19
Tabelle 5: Nebenwirkungen einer ART, internationale Stadieneinteilung (NIAID) .....	21
Tabelle 6: Nebenwirkungen einer ART, Laborparameter, internationale Stadieneinteilung (NIAID) .....	23
Tabelle 7: Charakteristika der Therapiekohorte in Uganda .....	27
Tabelle 8: HIV-Status der Therapiekohorte zu Therapiebeginn.....	28
Tabelle 9: Klinische Symptome/Erkrankungen bei Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen .....	29
Tabelle 10: Laborwerte bei Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen .....	30
Tabelle 11: Klinische Symptome/Erkrankungen zu Monat eins nach Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen .....	31
Tabelle 12: Klinische Symptome/Erkrankungen zu Monat zwei nach Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen .....	33
Tabelle 13: Klinische Symptome/Erkrankungen zu Monat sechs nach Therapiebeginn, Vergleich Männer und Frauen .....	34
Tabelle 14: Laborwerte einen Monat nach Therapiebeginn und Vergleich Männer und Frauen .....	37

---

Tabelle 15: Laborwerte zwei Monate nach Therapiebeginn und Vergleich Männer und Frauen .....	39
Tabelle 16: Laborwerte sechs Monate nach Therapiebeginn und Vergleich Männer und Frauen .....	41
Tabelle 17: Verlauf der einzelnen Laborparameter über den Untersuchungszeitraum, Mediane .....	49
Tabelle 18: Laborwerte im Vergleich zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, Signifikanzen .....	49
Tabelle 19: Zusammenhänge Nebenwirkungen, CD4 Zellzahl <200/ $\mu$ l und AIDS zu Therapiebeginn.....	62
Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Laborparametern und AIDS zu Therapiebeginn, Mediane .....	64
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen klinischen Nebenwirkungen und einer Cotrimoxazol-Prophylaxe.....	65
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Laborparametern und Cotrimoxazol-Prophylaxe, Mediane .....	67

---

## 10.4 Literaturverzeichnis

- **Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, und Fletcher CV.** Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *Aids* 17: 2159-2168, 2003.
- **Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, und Nolting T.** Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf* 6: 147-154, 2007.
- **Arzneimittelgesetz A.** Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen, Absatz 13l. 2007.  
[http://bundesrecht.juris.de/amg\\_1976/\\_\\_\\_4.html](http://bundesrecht.juris.de/amg_1976/___4.html)
- **Asiimwe-Okiror G, Opio AA, Musinguzi J, Madraa E, Tembo G, und Crael M.** Change in sexual behaviour and decline in HIV infection among young pregnant women in urban Uganda. *Aids* 11: 1757-1763, 1997.
- **Babiar BM BH.** *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1998, Volume 14, Page 653-659.
- **Bain BJ.** Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 49: 664-666, 1996.
- **Baudrant M, Bagheri H, Cuzin L, Sommet A, Bassoua V, Guitton E, Bonnet E, Garipuy D, Lucas F, Aquilina C, Montastruc JL, und Massip P.** Analysis of antiretroviral drugs-induced adverse effects. *Therapie* 61: 171-176, 2006.
- **Bisson G, Gross R, Miller V, Weller I, Walker A, Arlett P, Carr A, Evans S, Graham D, Justice A, Kreft-Jais C, Lundgren JD, Munk B, Murray J, Pirmohamed M, Pizzuti D, und Szarfman A.** Monitoring of long-term toxicities of HIV treatments: an international perspective. *Aids* 17: 2407-2417, 2003.
- **Blanch J, Martinez E, Rousaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri JM, Mallolas J, De Lazzari E, De Pablo J, und Gatell JM.** Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27: 336-343, 2001.
- **Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, und Telenti A.** Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 33: 1931-1937, 2001.
- **Brennan-Benson P, Lyus R, Harrison T, Pakianathan M, und Macallan D.** Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *Aids* 19: 1541-1543, 2005.

- 
- **Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, und Ferradini L.** Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *Aids* 20: 1163-1169, 2006.
  - **Carr A.** Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2: 624-634, 2003.
  - **Carr A und Cooper DA.** Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356: 1423-1430, 2000.
  - **CIA.** The World Factbook. 2007. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html>
  - **Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, Reuter H, Ntwana N, und Goemaere E.** Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *Aids* 18: 887-895, 2004.
  - **Colebunders R, Kanya MR, Laurence J, Kambugu A, Byakwaga H, Mwebaze PS, Muganga AM, Katwera M, und Katabira E.** First-line antiretroviral therapy in Africa--how evidence-base are our recommendations? *AIDS Rev* 7: 148-154, 2005.
  - **Coopman SA, Johnson RA, Platt R, und Stern RS.** Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 328: 1670-1674, 1993.
  - **Currier JS, Spino C, Grimes J, Wofsy CB, Katzenstein DA, Hughes MD, Hammer SM, und Cotton DJ.** Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24: 316-324, 2000.
  - **Dabis F, Balestre E, Braitstein P, Miotti P, Brinkhof WG, Schneider M, Schechter M, Laurent C, Boulle A, Kabugo C, Capkun G, Seyler C, McIntyre J, Sprinz E, Bangsberg D, Van der Borght S, und Egger M.** Cohort Profile: Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC): international collaboration of treatment cohorts. *Int J Epidemiol* 34: 979-986, 2005.
  - **Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, Gabillard D, Sorho S, Rouet F, Eholie S, und Anglaret X.** Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42: 29-35, 2006.
  - **Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Mulder WM, de Wolf F, Weverling GJ, Lange JM, Reiss P, und Brinkman K.** Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *Aids* 16: 737-745, 2002.
  - **Ezeilo GC.** Non-genetic neutropenia in Africans. *Lancet* 2: 1003-1004, 1972.

- 
- **Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Vernazza P, Francioli P, Greub G, Flepp M, und Telenti A.** Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 358: 1322-1327, 2001a.
  - **Forna F, Liechty CA, Solberg P, Asiimwe F, Were W, Mermin J, Behumbiize P, Tong T, Brooks JT, und Weidle PJ.** Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 44: 456-462, 2007.
  - **Geene D, Sudre P, Anwar D, Goehring C, Saaidia A, und Hirschel B.** Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. Swiss HIV Cohort Study. *J Infect* 40: 160-163, 2000.
  - **Goudsmit J, De Ronde A, Ho DD, und Perelson AS.** Human immunodeficiency virus fitness in vivo: calculations based on a single zidovudine resistance mutation at codon 215 of reverse transcriptase. *J Virol* 70: 5662-5664, 1996.
  - **Grobler JA, Dornadula G, Rice MR, Simcoe AL, Hazuda DJ, und Miller MD.** HIV-1 reverse transcriptase plus-strand initiation exhibits preferential sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in vitro. *J Biol Chem* 282: 8005-8010, 2007.
  - **Gulick RM.** Assessing the benefits of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 133: 471-473, 2000.
  - **Gysling E.** Pharma Kritik Cotrimoxazol. 1996.
  - **Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Hulgand T, Marzolini C, und Acosta EP.** Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *Aids* 18: 2391-2400, 2004.
  - **Harries AD, Schouten EJ, und Libamba E.** Scaling up antiretroviral treatment in resource-poor settings. *Lancet* 367: 1870-1872, 2006.
  - **Hartmann M.** [The side effects of antiretroviral therapy]. *Hautarzt* 57: 969-974, 2006.
  - **Hartmann M, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, Rump JA, Klinker H, und Petzoldt D.** [Rashes in HIV-infected patients undergoing therapy with nevirapine or efavirenz]. *Hautarzt* 56: 847-853, 2005.
  - **Heath KV, Montaner JS, Bondy G, Singer J, O'Shaughnessy MV, und Hogg RS.** Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Curr Drug Targets* 4: 13-22, 2003.
  - **hivNet.** HIV Net Database, Medikamente, 2007.

- 
- **Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Sulkowski MS, Innes C, Thio CL, Chaisson RE, Churchyard GJ, und Grant AD.** Antiretroviral therapy using zidovudine, lamivudine, and efavirenz in South Africa: tolerability and clinical events. *Aids* 22: 67-74, 2008.
  - **Hofman P und Nelson AM.** The pathology induced by highly active antiretroviral therapy against human immunodeficiency virus: an update. *Curr Med Chem* 13: 3121-3132, 2006.
  - **Hulgan T, Hughes M, Sun X, Smeaton LM, Terry E, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, McComsey GA, Canter JA, Morrow JD, und Haas DW.** Oxidant stress and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an AIDS clinical trials group study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42: 450-454, 2006.
  - **Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Owor M, Ducar C, Deseyve M, Mwatha A, Emel L, Duefield C, Mirochnick M, Fowler MG, Mofenson L, Miotti P, Gigliotti M, Bray D, und Mmiro F.** Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 362: 859-868, 2003.
  - **Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, Smith PG, und Whittle H.** The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ* 82: 462-469, 2004.
  - **Kabugo C, Bahendeka S, Mwebaze R, Malamba S, Katuntu D, Downing R, Mermin J, und Weidle PJ.** Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda: evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38: 578-583, 2005.
  - **Kebba A, Atwine D, Mwebaze R, Kityo C, Nakityo R, und Peter M.** Therapeutic responses to AZT + 3TC + EFV in advanced antiretroviral naive HIV type 1-infected Ugandan patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18: 1181-1187, 2002.
  - **Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, und McArthur JC.** HIV-associated sensory neuropathies. *Aids* 16: 2105-2117, 2002.
  - **Kiguba R, Byakika-Tusiime J, Karamagi C, Ssali F, Mugenyi P, und Katabira E.** Discontinuation and Modification of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Ugandans: Prevalence and Associated Factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 218-223, 2007.
  - **Kilian AH, Gregson S, Ndyabangi B, Walusaga K, Kipp W, Sahlmuller G, Garnett GP, Asiimwe-Okiror G, Kabagambe G, Weis P, und von Sonnenburg F.** Reductions in risk behaviour provide the most consistent explanation for declining HIV-1 prevalence in Uganda. *Aids* 13: 391-398, 1999.

- 
- **Kilian AH, Kipp W, Jhangri GS, Saunders LD, Ndyabangi B, O'Connor H, Baryomunsi C, Rubaale T, und Kabagambe G.** Trends in HIV infection: prevention-related attitudes and behaviors among secondary school students in western Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 44: 586-593, 2007.
  - **Kumarasamy N.** Generic antiretroviral drugs--will they be the answer to HIV in the developing world? *Lancet* 364: 3-4, 2004.
  - **Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Toure MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Laniece I, Toure Kane C, Liegeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, und Delaporte E.** The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *Aids* 16: 1363-1370, 2002.
  - **Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A, Lactuock B, Nzeusseu V, Mougoutou R, Peytavin G, Liegeois F, Nerrienet E, Tardy M, Peeters M, Andrieux-Meyer I, Zekeng L, Kazatchkine M, Mpoudi-Ngole E, und Delaporte E.** Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 364: 29-34, 2004.
  - **Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, und Richman DD.** Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 347: 385-394, 2002.
  - **Lucas GM.** Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. *J Antimicrob Chemother* 55: 413-416, 2005.
  - **Lucas GM, Chaisson RE, und Moore RD.** Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 131: 81-87, 1999.
  - **Lugada ES, Mermin J, Kaharuza F, Ulvestad E, Were W, Langeland N, Asjo B, Malamba S, und Downing R.** Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population. *Clin Diagn Lab Immunol* 11: 29-34, 2004.
  - **Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, und Thakkestian A.** Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *Aids* 20: 131-132, 2006.
  - **Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, und Buclin T.** Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *Aids* 15: 71-75, 2001.

- 
- **Mbulaiteye SM, Mahe C, Whitworth JA, Ruberantwari A, Nakiyingi JS, Ojwiya A, und Kamali A.** Declining HIV-1 incidence and associated prevalence over 10 years in a rural population in south-west Uganda: a cohort study. *Lancet* 360: 41-46, 2002.
  - **Meier A, Alter G, Frahm N, Sidhu H, Li B, Bagchi A, Teigen N, Streeck H, Stellbrink HJ, Hellman J, van Lunzen J, und Altfeld M.** MyD88-dependent Immune Activation mediated by HIV-1-encoded TLR Ligands. *J Virol*, 2007.
  - **Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, Were W, Downing R, Ransom R, Weidle P, Lule J, Coutinho A, und Solberg P.** Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 367: 1256-1261, 2006.
  - **Moatti JP, Spire B, und Kazatchkine M.** Drug resistance and adherence to HIV/AIDS antiretroviral treatment: against a double standard between the north and the south. *Aids* 18 Suppl 3: S55-61, 2004.
  - **Ministry of Health Uganda.** Health sector strategy plan, 2001.
  - **Ministry of Health Uganda.** Uganda Health Facilities Survey, 2002.
  - **Ministry of Health Uganda-** Uganda Health Facilities Survey, 2003a.
  - **Ministry of Health Uganda.** STD/HIV/ AIDS surveillance report by Ministry of health Uganda, 2003b.
  - **Ministry of Health Uganda.** Sero behavioral survey, 2005.
  - **Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Konga C, Inwoley A, Gabillard D, Bissagnene E, Salamon R, und Anglaret X.** Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 10: 615-624, 2005.
  - **Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, und Whitworth JA.** HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *Aids* 16: 597-603, 2002a.
  - **Morgan D, Mahe C, Mayanja B, und Whitworth JA.** Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *Bmj* 324: 193-196, 2002b.
  - **Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, und Hill A.** Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther* 26: 92-97, 2004.

- 
- **Mutschler.** *Arzneimittelwirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 2001, 8.Auflage, 2001, 849-851.
  - **NIAID NIAAID.** DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS, 2004.
  - **OECD.** Das neue Paradigma für den ländlichen Raum POLITIK UND GOVERNANCEI. 2006.  
[http://webdomino1.oecd.org/pac/pubtransfer.nsf/6d88cc1269abf1cbc125669c0045bcb5/ba4277123c67e811c1257217004dacfb/\\$FILE/4206075E.pdf](http://webdomino1.oecd.org/pac/pubtransfer.nsf/6d88cc1269abf1cbc125669c0045bcb5/ba4277123c67e811c1257217004dacfb/$FILE/4206075E.pdf)
  - **Ofotokun I und Pomeroy C.** Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Top HIV Med* 11: 55-59, 2003.
  - **Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, Katlama C, Friis-Moller N, Weber J, Horban A, Staszewski S, Lundgren JD, und Phillips AN.** Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *Aids* 19: 319-330, 2005.
  - **Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Charlebois ED, Kityo C, Mugerwa R, Mugenyi P, und Bangsberg DR.** Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic HIV antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 1100-1102, 2004.
  - **Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, Mugenyi P, Quinn TC, und Bangsberg DR.** Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *Aids* 21: 965-971, 2007.
  - **Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, und Holmberg SD.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338: 853-860, 1998.
  - **Parkhurst JO.** The Ugandan success story? Evidence and claims of HIV-1 prevention. *Lancet* 360: 78-80, 2002.
  - **Poupard M, Ngom Gueye NF, Thiam D, Ndiaye B, Girard PM, Delaporte E, Sow PS, und Landman R.** Quality of life and depression among HIV-infected patients receiving efavirenz- or protease inhibitor-based therapy in Senegal. *HIV Med* 8: 92-95, 2007.
  - **Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Enejosa J, Toole JJ, und Cheng AK.** Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 535-540, 2006.

- 
- **Quirk E, McLeod H, und Powderly W.** The pharmacogenetics of antiretroviral therapy: a review of studies to date. *Clin Infect Dis* 39: 98-106, 2004.
  - **Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Hirsch MS, und et al.** The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317: 192-197, 1987.
  - **Romanelli F, Empey K, und Pomeroy C.** Macrocytosis as an indicator of medication (zidovudine) adherence in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 16: 405-411, 2002.
  - **Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, und Rousseau F.** Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 191: 825-829, 2005.
  - **Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, Yangco B, Marlowe SI, Wright D, Cohen C, Cooley T, Mauney J, Uffelman K, Schoellkopf N, Grosso R, und Stevens M.** A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *Aids* 14: 1591-1600, 2000.
  - **Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, Mugenyi P, Kityo C, Grosskurth H, Hakim J, Byakwaga H, Katabira E, Darbyshire JH, und Gilks CF.** Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antivir Ther* 11: 741-749, 2006.
  - **UgandanAIDScomission.** <http://www.aidsuganda.org/>. 2007.
  - **UNAIDS.** Report on the global AIDS epidemic 2006, global facts and figures, edited by UNAIDS, 2006a.
  - **UNAIDS.** Report on the global AIDS epidemic 2006, Country profile Uganda. 2006b.
  - **UNAIDS.** Report on the global AIDS epidemic 2007 global facts and figures, edited by UNAIDS, 2007.
  - **United Nations.** UN Population Division, 2005.

- 
- **van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Laloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, und Lange JM.** Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 363: 1253-1263, 2004.
  - **Vourvahis M und Kashuba AD.** Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavir-enhanced tipranavir. *Pharmacotherapy* 27: 888-909, 2007.
  - **Vrouenraets SM, Wit FW, van Tongeren J, und Lange JM.** Efavirenz: a review. *Expert Opin Pharmacother* 8: 851-871, 2007.
  - **Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, Hanson D, Ochola D, Mugenyi P, Mermin J, Samb B, und Lackritz E.** Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 360: 34-40, 2002.
  - **Whitworth JA, Mahe C, Mbulaiteye SM, Nakiyingi J, Ruberantwari A, Ojwiya A, und Kamali A.** HIV-1 epidemic trends in rural south-west Uganda over a 10-year period. *Trop Med Int Health* 7: 1047-1052, 2002.
  - **WHO.** Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach 2003 revision. Geneva 2003. [http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv\\_guidelines/en/](http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv_guidelines/en/)
  - **WHO.** WHO universal access progress report- Geneva 2006.
  - **Wintrobe.** *Wintrobe's clinical hematology*, 1999.
  - **World Bank.** Assessing Impact in HIV/AIDS Programs A Prematurely Asked Question, 2005. [http://siteresources.worldbank.org/INTISPMA/Resources/Training-Events-and-Materials/valadez\\_ppt.pdf](http://siteresources.worldbank.org/INTISPMA/Resources/Training-Events-and-Materials/valadez_ppt.pdf)
  - **World Bank.** Uganda Data Profile, 2007. <http://devdata.worldbank.org/external/CPProfile.asp?CCODE=UGA&PTYPE=CP>

## 11 Anhang

## Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal (First visit)

	<b>ART Programme Uganda</b>	<b>First visit</b>	
	Patient registration number: <input type="text"/> PMTCT number: <input type="text"/>	Date: <input type="text"/>	

**A) Demographics**

<b>Name:</b>	<input type="text"/>	<b>Village:</b>	<input type="text"/>
<b>Surname:</b>	<input type="text"/>	<b>Subdistrict:</b>	<input type="text"/>
<b>Sex:</b>	<input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male	<b>Age:</b>	<input type="text"/> years
<b>Ethnic group:</b>	<input type="checkbox"/> Mutooro <input type="checkbox"/> Mukiga	<input type="checkbox"/> Munjankole <input type="checkbox"/> other	
<b>Religion:</b>	<input type="checkbox"/> Moslem <input type="checkbox"/> Catholic	<input type="checkbox"/> Protestant <input type="checkbox"/> other	
<b>Occupation:</b>	<input type="checkbox"/> Housewife <input type="checkbox"/> Farmer	<input type="checkbox"/> Business men/women	
	<input type="checkbox"/> Without occupation <input type="checkbox"/> Other occupation		
<b>Education:</b>	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Primary school	<input type="checkbox"/> Secondary school <input type="checkbox"/> Tertiary school	
<b>Home distance to Buhinga Hsp:</b>	<input type="checkbox"/> Less than 30 km	<input type="checkbox"/> More than 30 km	

**B) Medical History**

<b>HIV test:</b>	Date HIV test:	<input type="text"/>	dd/mm/yy
<b>Last CD4 count:</b>	Absolute number:	<input type="text"/>	/µl
	Percentage:	<input type="text"/>	%
	Date CD4 count:	<input type="text"/>	
<b>Last Viral load (children):</b>	Last Viral load:	<input type="text"/>	
	Date Viral load:	<input type="text"/>	

<b>Have any HIV related events ever occurred?</b>	(several answers possible)
<input type="checkbox"/> Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> Herpes Zoster <input type="checkbox"/> Pruriginous dermatitis	
<input type="checkbox"/> Oral candidiasis <input type="checkbox"/> Prolonged fever more than 1 month <input type="checkbox"/> Kaposi sarcoma	
<input type="checkbox"/> Oral hairy leukoplakia <input type="checkbox"/> Weight loss more than 10 % <input type="checkbox"/> Tuberculosis	
<input type="checkbox"/> Severe bacterial infection (pneumonia, pyomyositis) <input type="checkbox"/> Chronic diarrhea more than 1 month	
If other, specify:	<input type="text"/>
	<input type="text"/>

<b>Any other current chronic disease?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If yes, specify:	<input type="text"/>
	<input type="text"/>

<b>Any drugs currently taken?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Drug 1:	<input type="text"/>
Dose 1:	<input type="text"/>
Drug 2:	<input type="text"/>
Dose 2:	<input type="text"/>

 <small>THE REPUBLIC OF UGANDA</small>	<b>ART Programme Uganda</b>	<b>First visit</b>	
	Patient registration number: <input type="text"/>	Date: <input type="text"/> dd/mm/yy	

- page 2 -

**C) Current symptoms** (several answers possible)

<input type="checkbox"/> <b>Fever</b>	If yes, temperature: <input type="text"/> °C	Since when ? <input type="text"/> days
<input type="checkbox"/> <b>Weight loss</b>	If yes, current weight: <input type="text"/> kg	Percentage of weight loss: <input type="text"/> %
<input type="checkbox"/> <b>Skin changes</b>	<input type="checkbox"/> Rash <input type="checkbox"/> Kaposi sarcoma <input type="checkbox"/> Other	Describe: <input type="text"/>
	Since when ? <input type="text"/> days	
<input type="checkbox"/> <b>Mucosal damage</b>	<input type="checkbox"/> Thrush <input type="checkbox"/> Ulcers <input type="checkbox"/> Kaposi sarcoma <input type="checkbox"/> Other	Describe: <input type="text"/>
	Since when ? <input type="text"/> days	
<input type="checkbox"/> <b>Lymphadenopathy</b>	<input type="checkbox"/> Cervical <input type="checkbox"/> Inguinal <input type="checkbox"/> Other	Describe : <input type="text"/>
	Since when ? <input type="text"/> days	
<input type="checkbox"/> <b>Pulmonary symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Dry cough <input type="checkbox"/> Productive cough <input type="checkbox"/> Dyspnoea <input type="checkbox"/> Chest pain <input type="checkbox"/> Other	Describe: <input type="text"/>
	Since when ? <input type="text"/> days	
<input type="checkbox"/> <b>Cardiovascular symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Arrhythmia <input type="checkbox"/> Hypertonus <input type="checkbox"/> Other	Describe: <input type="text"/>
	Since when ? <input type="text"/> days	
<input type="checkbox"/> <b>Abdominal symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Abdominal pain <input type="checkbox"/> Vomiting <input type="checkbox"/> Obstipation <input type="checkbox"/> Other	Describe: <input type="text"/>
	Since when ? <input type="text"/> days	
<input type="checkbox"/> <b>Diarrhea</b>	<input type="checkbox"/> Bloody diarrhea         Frequency per day: <input type="text"/> / day	Since when ? <input type="text"/> days

	<b>ART Programme Uganda</b>	<b>First visit</b>	
	Patient registration number: <input style="width: 80px;" type="text"/>	Date: <input style="width: 80px;" type="text"/>	dd/mm/yy
			
			- page 3 -

<input type="checkbox"/> <b>Genital symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Discharge	<input type="checkbox"/> Ulcers	<input type="checkbox"/> Warts	<input type="checkbox"/> Other
	Describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Urinary tract symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Dysuria	<input type="checkbox"/> Alguria	<input type="checkbox"/> Bloody urine	<input type="checkbox"/> Other
	Describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			
<input type="checkbox"/> <b>Neurological disorders</b>	<input type="checkbox"/> Sensoric disorders	<input type="checkbox"/> Motoric disorders	<input type="checkbox"/> Cognitive disorders	
	<input type="checkbox"/> Other			
	Describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			
<input type="checkbox"/> <b>Psychiatric disorders</b>	<input type="checkbox"/> Depression	<input type="checkbox"/> Hallucinations	<input type="checkbox"/> Psychosis	
	<input type="checkbox"/> Vivid dreams	<input type="checkbox"/> Other		
	Describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			
<input type="checkbox"/> <b>Musculoskeletal symptoms</b>	Describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			
<input type="checkbox"/> <b>Other symptoms</b>	If yes, describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			
<input type="checkbox"/> <b>Other symptoms</b>	If yes, describe: <input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>			
	Since when? <input style="width: 80px;" type="text"/> days			

**D) Laboratory examinations (compulsary)**

<b>Complete blood count</b>							
WBC:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	/ $\mu$ l	RBC:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	Hb:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	g/dl
MCV:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	fl	PLT:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	Hct:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	%
Lymphocytes:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	/ $\mu$ l	Neutrophiles:	<input style="width: 80px;" type="text"/>			
Eosinophiles:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	/ $\mu$ l	Basophiles:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	Monocytes:	<input style="width: 80px;" type="text"/>	/ $\mu$ l



**ART Programme Uganda**

**First visit**

Patient registration number:

Date  dd/mm/yy



- page 4 -

**Serum chemistry**

SGOT:  U/l    Lipase:  U/l    GGPT:  U/l  
 Creatinine:  mg/dl    Glucose:  mg/dl    CPK:  U/l

**Current CD4 count + Viral load (children)**

CD4-Percentage:  %    Date CD4 count:  dd/mm/yy  
 CD4-absolute number:  /  $\mu$ l  
 Viral load (children):  c/ml    Date Viral load:  dd/mm/yy

**Urine analysis** (please indicate only, if positive)

Glucose / urine     Proteine     Erythrocyte     Nitrite     Leukocyte

Microscopy:    Result:

**Other examinations**

RPR / TPHA:     RPR positive    If RPR positive, perform TPHA titer:   
                    RPR negative

Sputum smear:    Result:

Pregnancy test:     Positive     Negative

**E) Further examinations (optional)**

**Further laboratory examinations**

Type of examination:     Result:

Type of examination:     Result:

Type of examination:     Result:

Type of examination:     Result:

**Smears**

Blood smear    Result:

Urethra smear    Result:

Other smear, specify:     Result:



ART Programme Uganda

First visit

Patient registration number:  Date  dd/mm/yy

- page 5 -

**Further laboratory examinations**

<input type="checkbox"/> Biopsy	Location of biopsy:	<input type="text"/>	Result :	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Stool examination			Result :	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> X-Ray	Location of X-Ray:	<input type="text"/>	Result :	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Ultrasound	Region:	<input type="text"/>	Result :	<input type="text"/>
Other examination, specify:		<input type="text"/>	Result :	<input type="text"/>

**F) Diagnosis**

<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV infection		
<input type="checkbox"/> Symptomatic HIV infection, specify:		
<input type="checkbox"/> Acute TB	<input type="checkbox"/> Herpes Zoster	<input type="checkbox"/> Chronic diarrhea more than 1 month
<input type="checkbox"/> Wasting	<input type="checkbox"/> Pruriginous dermatitis	<input type="checkbox"/> Oral hairy leukoplakia
<input type="checkbox"/> Oral candidiasis	<input type="checkbox"/> Kaposi sarcoma	<input type="checkbox"/> Pneumonia
<input type="checkbox"/> Prolonged fever of unknown origin more than 1 month		
<input type="checkbox"/> Other severe bacterial infection	Specify bacterial infection:	<input type="text"/>
Other diagnosis, specify:	<input type="text"/>	Other diagnosis, specify:
Other diagnosis, specify:	<input type="text"/>	

<input type="checkbox"/> Other disease, specify:		
<input type="checkbox"/> UTI	<input type="checkbox"/> Malaria	
<input type="checkbox"/> STD	Specify STD:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Anemia	Specify anemia:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hepatitis	Specify hepatitis, if possible:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Other disease	Specify disease :	<input type="text"/>

**G) Treatment**

(without antiretroviral treatment)

<b>Treatment indicated ?</b>	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<b>Admission to hospital ?</b>	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Diagnosis 1:	<input type="text"/>	Medication / Consequences <input type="text"/>
Diagnosis 2:	<input type="text"/>	Medication / Consequences <input type="text"/>
Diagnosis 3:	<input type="text"/>	Medication / Consequences <input type="text"/>



ART Programme Uganda

First visit

Patient registration number:  Date  dd/mm/yy

- page 6 -

**H) Tuberculosis**

Acute Tuberculosis ?  Yes  No

If no, INH comb. prophylaxis prescribed?  Yes  No

**I) OI-Prophylaxis**

HIV prophylaxis indicated ?  Yes  No

If yes, which drug(s) ?  Cotrimoxazole Dosage:

Other drug Name + Dosage other drug:

**J) Exclusion criteria**

Indicate, if any exclusion criteria exists:  Severe mental illness impeding drug intake ?

Pregnancy in women

**If any exclusion criteria currently existent, no enrollment of the patient !**

*Summary forms complete ?*  Yes  No

*ART patient card delivered to patient?*  Yes  No

*Informed consent and ART information delivered to patient ?*  Yes  No

*Date new visit (in 2 weeks):*

**In case of acute TB or any other severe illness (e.g. opportunistic infections) the next visit ("ART programme enrolment") has to be delayed (on an individual basis). Continue with next visit as soon as ARVT is possible!**

## Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal Aufnahme (Enrolment)

	<b>ART Programme Uganda</b>	<b>Programme enrolment</b>	
	Patient registration number: <input type="text"/>	Date: <input type="text"/> dd/mm/yy	

**A) HIV data**

<b>Last CD4 count:</b>			
CD4 / Absolute number:	<input type="text"/>	/ $\mu$ l	Percentage: <input type="text"/> %
Date CD4 count:	<input type="text"/>	dd/mm/yy	

<b>Current Viral load:</b>			
Current viral load:	<input type="text"/>	c / ml	Date viral load: <input type="text"/> dd/mm/yy

<b>Both measurements indicating treatment ?</b>	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<b>If "no", no programme enrolment! Control of CD4 count and VL in 4 weeks!</b>		

<b>Please indicate current HIV CDC/WHO stage:</b>	HIV CDC / WHO stage: <input type="text"/>
---	---

**B) Antiretroviral treatment indication**

<b>Antiretroviral treatment indicated ?</b>			
<input type="checkbox"/> <b>No</b>	If no, why not ?		
	<input type="checkbox"/> Acute TB ?	<input type="checkbox"/> Non-advanced HIV stage ?	
	<input type="checkbox"/> Other ?	If other, specify: <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> <b>Yes</b>	If yes, indication based on: (several answers possible)		
	<input type="checkbox"/> CD4 count	<input type="checkbox"/> Viral load	<input type="checkbox"/> Clinical stage (CDC/WHO stage C)


**ART Programme Uganda**
**Programme enrolment**

 Patient registration number  Date:  dd/mm/yy


- page 2 -

**C) Programme enrolment**
**Inclusion criteria:**

( All answers have to be "yes" ! If not, no programme enrolment ! )

 HIV test positive ?  Yes  No

 Informed consent signed ?  Yes  No

 ARV treatment indicated ?  Yes  No

**For women only:**

 Current use of contraceptives ?  Yes  No

 Refraining from breastfeeding ?  Yes  No

 All questions answered as "no" ?  Yes  No

**For women only:**

 Currently used method of contraception ?  IUCD  Injectable contraceptive  
 Norplant

**Programme enrolment ?**  Yes  No

 Date of enrolment:  dd/mm/yy



ART Programme Uganda

Programme enrolment



Patient registration number

Date:

dd/mm/yy

- page 3 -

### D) Antiretroviral drug regimen

#### Standard drug regimen

##### Contraindications to standard regimen

Are there any contraindications or reasons impeding use of standard regimen?  Yes  No

If yes, specify:

- Severe mental illness?  Liver cirrhosis?  
 Anemia (Hb < 7,5 g/dl)?  History of pancreatitis?  
 Neutropenia (< 750 /  $\mu$ l)  
 Other contraindication? If other, specify:

In case of contraindications, choose alternative antiretroviral drug regimen (next page)!

#### Standard drug regimen

**Only for adults! For children, indicate regimen next page!**

Please tick chosen regimen! (once daily - regimen, if last digit of patient registration number is even. Twice daily - regimen, if the last digit is uneven).

Twice daily - regimen

Combivir 2 x1 pill / day (AZT 2 x 300 mg +  
3TC 2 x 150 mg)

+

Efavirenz 1x3 pills/day (EFV 1 x 600 mg)

Pill intake twice daily: 1 pill in the morning  
and 4 pills in the evening independent of  
food intake.

Once daily - regimen

Efavirenz 1 x 1 pill / day (3TC 1 x 300 mg)

+

Videx 1 x 1 pill / day  > 60 kg / 1 x 400 mg

+

< 60 kg / 1 x 250 mg

Efavirenz 1x3 pills/day (EFV 1 x 600 mg)

Pill intake once daily: 5 pills in the evening, 2  
hours after dinner.

**Note: in case of coadministration of rifampin (rifampicin) as TB treatment the dosage of Efavirenz has to be increased to 4 pills / day (EFV 1 x 800 mg in the evening) !!**



ART Programme Uganda

Programme enrolment

Patient registration number

Date:

dd/mm/yy



- page 4 -

**Alternative antiretroviral regimen:** (Tick, which drugs are eligible. Indicate dosage, if other than standard dosage)

**Nucleosidale reverse transcriptase inhibitors (NRTI):**

- |  |                            |                      |
|--|----------------------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Zidovudine (AZT) 2 x 300 mg | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Didanosine (DDI) 1 x 400 mg | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Stavudine (d4T) 2 x 40 mg   | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Lamivudine (3TC) 1 x 300 mg | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Abacavir (ABC) 2 x 300 mg   | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Combivir (AZT + 3TC)        |                            |                      |
| <input type="checkbox"/> Trizivir (AZT + 3TC + ABC)  |                            |                      |

**Non-nucleosidale reverse transcriptase inhibitors (NNRTI):**

- |  |                            |                      |
|--|----------------------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Nevirapine (NVP) 2 x 200 mg | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Efavirenz (EVF) 1 x 600 mg  | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |

**Protease inhibitors (PI):**

- |  |                            |                      |
|--|----------------------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Indinavir (IDV) 3 x 800 mg                | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Nelfinavir (NFV) 2 x 1250 mg              | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Amprenavir (APV) 2 x 1200 mg              | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Saquinavir sgc (SQV/sgc) 2 x 1600 mg      | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Lopinavir/Ritonavir (LPVr) 2 x 400/100 mg | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |

**Protease inhibitor-combinations:**

- |   |                            |                      |                      |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Ritonavir / Saquinavir hgc (RTV/SQV-hgc) 2 x 100/1000 mg | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |                      |
| <input type="checkbox"/> Ritonavir / Indinavir (RTV/IDV) 2 x 100/800 mg           | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |                      |
| <input type="checkbox"/> Ritonavir / Amprenavir (RTV/APV) 2 x 100/600 mg          | If other dosage, indicate: | <input type="text"/> |                      |
| Other drug 1:   | <input type="text"/>       | Dose drug 1:         | <input type="text"/> |
| Other drug 2:   | <input type="text"/>       | Dose drug 2:         | <input type="text"/> |

**Summary forms complete?**
 Yes

 No

**Date new visit (in 2 weeks):**

**Signature:**

## Dokumentationsbogen ART-Programm Fort Portal (Follow-up visit)

	<b>ART Programme Uganda</b>		<b>Follow-up visit</b>		
	Patient registration number	<input type="text"/>	Date	<input type="text"/> dd/mm/yy	
	PMTCT number	<input type="text"/>			
	Name:	<input type="text"/>	Surname:	<input type="text"/>	

- page 1 -

Please indicate, if:

 **Routine follow up visit**

- |                                  |                                  |                                   |                                   |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 2 weeks | <input type="checkbox"/> 4 month | <input type="checkbox"/> 12 month | <input type="checkbox"/> 21 month |
| <input type="checkbox"/> 1 month | <input type="checkbox"/> 6 month | <input type="checkbox"/> 15 month | <input type="checkbox"/> 24 month |
| <input type="checkbox"/> 2 month | <input type="checkbox"/> 9 month | <input type="checkbox"/> 18 month | <input type="checkbox"/> 27 month |

Or:

 **Additional follow up visit** (VL and CD4 optional)**A) Current symptoms** (several answers possible)

<input type="checkbox"/> <b>Fever</b>	If yes, temperature:	<input type="text"/> °C	Since when ?	<input type="text"/> days
<input type="checkbox"/> <b>Weight loss</b>	If yes, current weight:	<input type="text"/> kg	Percentage of weight loss:	<input type="text"/> %
<input type="checkbox"/> <b>Skin changes</b>	<input type="checkbox"/> Rash	<input type="checkbox"/> Kaposi sarcoma	<input type="checkbox"/> Other	
	Describe:	<input type="text"/>		
	Since when ?	<input type="text"/> days		
<input type="checkbox"/> <b>Mucosal damage</b>	<input type="checkbox"/> Thrush	<input type="checkbox"/> Ulcers	<input type="checkbox"/> Kaposi sarcoma	<input type="checkbox"/> Other
	Describe:	<input type="text"/>		
	Since when ?	<input type="text"/> days		
<input type="checkbox"/> <b>Lymphadenopathy</b>	<input type="checkbox"/> Cervical	<input type="checkbox"/> Inguinal	<input type="checkbox"/> Other	
	Describe :	<input type="text"/>		
	Since when ?	<input type="text"/> days		
<input type="checkbox"/> <b>Pulmonary symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Dry cough	<input type="checkbox"/> Productive cough	<input type="checkbox"/> Dyspnoea	
	<input type="checkbox"/> Chest pain	<input type="checkbox"/> Other		
	Describe:	<input type="text"/>		
	Since when ?	<input type="text"/>		



ART Programme Uganda

Follow-up visit

Patient registration number  Date  dd/mm/yy

- page 2 -

<input type="checkbox"/> <b>Cardiovascular symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Arrhythmia	<input type="checkbox"/> Hypertonus	<input type="checkbox"/> Other
	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/> days		
<input type="checkbox"/> <b>Abdominal symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Abdominal pain	<input type="checkbox"/> Vomiting	<input type="checkbox"/> Obstipation
	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/> days		
<input type="checkbox"/> <b>Diarrhea</b>	<input type="checkbox"/> Bloody diarrhea	Frequency per day: <input type="text"/> / day	
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Genital symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Discharge	<input type="checkbox"/> Ulcers	<input type="checkbox"/> Warts
	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Urinary tract symptoms</b>	<input type="checkbox"/> Dysuria	<input type="checkbox"/> Alguria	<input type="checkbox"/> Bloody urine
	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Neurological disorders</b>	<input type="checkbox"/> Sensoric disorders	<input type="checkbox"/> Motoric disorders	<input type="checkbox"/> Cognitive disorders
	<input type="checkbox"/> Other		
	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Psychiatric disorders</b>	<input type="checkbox"/> Depression	<input type="checkbox"/> Hallucinations	<input type="checkbox"/> Psychosis
	<input type="checkbox"/> Vivid dreams	<input type="checkbox"/> Other	
	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Musculoskeletal symptoms</b>	Describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Other symptoms</b>	If yes, describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> <b>Other symptoms</b>	If yes, describe: <input type="text"/>		
	Since when ? <input type="text"/>		



ART Programme Uganda

Follow-up visit

Patient registration number

Date

dd/mm/yy



- page 3 -

**B) Adherence to antiretroviral drugs****Regular intake of antiretroviral pills since last follow up ?** Yes NoHow many doses were missed?:  doses**How many days with regular pill intake last week ?** All days 6 of 7 days 5 of 7 days 4 of 7 days 3 of 7 days < 3 of 7 days**How many doses were missed last week ?** None 1 dose 2 doses 3 doses 4 doses > 4 doses**How many pill doses were not taken according to time and food schedule ?** None 1 dose 2 doses 3 doses 4 doses > 4 doses**Reasons for imperfect pill intake ?**

(several answers possible)

 Pills too expensive Intake schedule too complicated Intake forgotten Bad taste drug adverse event / toxicity

Specify adverse event:

 Other reason

Specify reason:

**C) Laboratory examinations****Note: The following examinations are obligatory for routine follow up visits, but only optional for additional follow up visits !****Complete blood count**

WBC:  / $\mu$ l    RBC:     Hb:

MCV:  / $\mu$ l    Thrombocytes:     Hct:  %

Lymphocytes:  / $\mu$ l    Neutrophils:  / $\mu$ l

Eosinophiles:  / $\mu$ l    Basophiles:  / $\mu$ l    Monocytes:  / $\mu$ l

**Pregnancy test** Positive Negative



ART Programme Uganda

Follow-up visit

Patient registration number  Date  dd/mm/yy

- page 4 -

**Serum chemistry**

SGOT:  U/l      Lipase:  U/l      GGPT:  U/l  
 Creatinine:  mg/dl      Glucose:  mg/dl      CPK:  U/l

**Urine analysis**

(please indicate only, if positive)

Glucose / urine       Proteine       Erythrocyte       Nitrite       Leukocyte

Microscopy:      Result:

Viral load:  c/ml      Date viral load:

CD4 count absolute number:  /  $\mu$ l      CD4 count percentage:  %

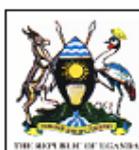
Date CD4 count:

**Note: CD4 count only at month 2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27; Viral load determination only at month 2, 6, 12, 18, 24; CD4 count and viral load are optional for extra follow visits (for example: recommended if suspected treatment failure)**

**D) Additional laboratory examinations**

(please indicate type of additional examination + result)

Type of examination:       Result :



ART Programme Uganda

Follow-up visit

Patient registration number: Date:  dd/mm/yy

- page 5 -

**E) Contraception****For women only !****Current use of contraceptives ?**
 Yes If yes, indicate method:  IUCD  Injectable contraceptive  Norplant

 No If no, start new contraception. Otherwise exclude patient from study!

 Indicate new method:  IUCD  Injectable contraceptive  Norplant
**F) Diagnosis**

(several answers possible)

 **Asymptomatic HIV infection** **Symptomatic HIV infection, specify:**
 Acute TB  Herpes Zoster  Chronic diarrhea more than 1 month

 Wasting  Pruriginous dermatitis  Oral hairy leukoplakia

 Oral candidiasis  Kaposi sarcoma  Pneumonia

 Prolonged fever of unknown origin more than 1 month

 Other severe bacterial infection Specify bacterial infection: 

 Other diagnosis, specify:  Other diagnosis, specify: 

 Other diagnosis, specify: 
 **Drug related toxicity**
 Hepatitis  Gastrointestinal intolerance  Diabetes mellitus

 Lipodystrophy  Hyperlipidemia  Pancreatitis

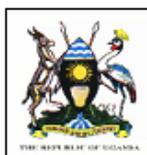
 Rash  Peripheral polyneuropathy  Hypersensitivity reaction

 Psychiatric disorders  Lactic acidosis  Nephrolithiasis

 Other toxicity 1 Specify 1: 
 Other toxicity 2 Specify 2: 

 Suspected drug 1:  Suspected drug 3: 

 Suspected drug 2: 
 **Treatment failure**



ART Programme Uganda

Follow-up visit

Patient registration number: Date:  dd/mm/yy

- page 6 -

 **Other disease**

Specify disease 1:

Specify disease 2:

**G) HIV CDC / WHO stage**

Please indicate HIV stage. It may have changed due to changes in VL, CD4 count and / or clinical stage!

HIV CDC / WHO stage:

**H) Tuberculosis**Acute Tuberculosis ?  Yes  No**I) Treatment**

(without antiretroviral treatment)

**Treatment indicated ?** Yes No**Admission to hospital ?** Yes No

Diagnosis 1:

Medication / Consequences

Diagnosis 2:

Medication / Consequences

Diagnosis 3:

Medication / Consequences

**TB treatment ?** Yes No

If yes, specify:

 Ethambutol Rifampicine Pyrazinamide Isoniacide Streptomycine Rifabutine

Date of initiation:

dd/mm/yy



ART Programme Uganda

Follow-up visit

Patient registration number: Date:  dd/mm/yy

- page 7 -

**J) OI prophylaxis**

OI prophylaxis indicated ?

 Yes  No

If yes, which drug(s) ?

 Cotrimoxazole

Dosage:

 Other drug Name + Dosage other drug:**K) Antiretroviral Treatment****Old drug regimen continued ?** Yes If yes, do not answer the following questions ! Continue with "date new visit". No If no, continue !**Drug regimen interrupted ?** No Yes If yes, indicate reason: TB treatment Drug toxicity Other

Specify other:

**Restart of old drug regimen after interruption?** Yes If yes, do not continue ! Indicate date of restart: Date of restart:  dd/mm/yy No If no, answer following questions !**Change of drug regimen required ?** No Yes If yes, indicate reason: Treatment failure ?

If yes, do not continue ! Allocate new appointment to the patient in 2 weeks. Continue in 2 weeks with the form "treatment failure".

New appointment in 2 weeks:  dd/mm/yy

If no "treatment failure", continue:

 TB treatment Drug toxicity (maximal viral load suppression) Insufficient drug adherence Other reason Specify reason :