

1. EINLEITUNG

1.1 HIV / AIDS in Entwicklungsländern

1.1.1 Die HIV / AIDS-Pandemie

Seit dem ersten registrierten Auftreten von HIV / AIDS 1981 hat sich die Infektion zu einer weltweiten Epidemie mit teilweise verheerenden Ausmaßen entwickelt. Auch im Jahr 2006 wird die Zahl der infizierten Menschen weiter wachsen. Man ging im Dezember 2005 weltweit von etwa 40 Millionen HIV-infizierten Menschen aus, mit 5 Millionen Neuinfektionen und 3 Millionen Todesopfern alleine im letzten Jahr. Das entspricht etwa 14.000 Neuinfektionen pro Tag im Jahr 2005, von denen über 95% in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen stattfanden. Die Epidemie weist sehr unterschiedliche regionale Charakteristika auf: während sie in den westlichen Industrienationen weitgehend unter Kontrolle ist und sich in der Karibik und Lateinamerika stabilisiert hat, breitet sie sich in Teilen Afrikas und Asiens weiter aus. In vielen Ländern Osteuropas, Zentral- und Ostasiens befindet sich die Epidemie erst in ihrer Anfangsphase. Die unterschiedliche Dynamik wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst: der wirtschaftlichen und politischen Situation, dem Zustand des Gesundheitssystems und der Art der HIV-Bekämpfung, dem hauptsächlichlichen Übertragungsweg des Virus, dem vorherrschenden HIV-Subtyp, der lokalen Prävalenz anderer Infektionskrankheiten (z.B. HSV), kultureller Besonderheiten und Krisensituationen wie Kriege.

Die größte Bürde der HIV-Pandemie tragen weiterhin die Länder Afrikas südlich der Sahara: zwei Drittel aller HIV infizierten Menschen leben dort (26 Millionen) und von den weltweit 3 Millionen Toten im Jahr 2005 starben dort alleine 2,4 Millionen. Die durchschnittliche HIV-Prävalenz für Afrika südlich der Sahara liegt bei 7,2%, im Vergleich dazu in Nordamerika bei 0,7%, in West- und Zentraleuropa bei 0,3%. Auch innerhalb Afrikas gibt es große Unterschiede: im südlichen Afrika wächst die Epidemie weiter mit nationalen HIV-Prävalenzen zwischen 20 und 30%, in den meisten Staaten West- Zentral- und Ostafrikas hat sie sich hingegen stabilisiert mit Prävalenzen zwischen 2 und 10%. In einigen Ländern Ostafrikas (Uganda und Kenia) ist sogar ein Rückgang der HIV-Prävalenzen zu verzeichnen (UNAIDS/WHO 2005).

Seit Beginn der Epidemie sind über 25 Millionen Menschen an HIV / AIDS gestorben, weitere 40 Millionen Menschen sind über kurz oder lang vom Tod bedroht, sollte die

Therapie nicht breit verfügbar werden. In Afrika ist AIDS die mit Abstand häufigste Todesursache. Die demographischen, wirtschaftlichen, politischen und sozialen Auswirkungen der HIV-Epidemie sind beträchtlich: in Ländern mit hoher Prävalenz ist die Lebenserwartung auf Werte gesunken, die vergleichbar mit denen in den 50-60er Jahren sind (Piot et al., 2001; The World Health Report 2005). Die höchsten Infektionsraten finden sich bei jungen Erwachsenen, im Jahr 2020 wird sich die Bevölkerungspyramide vieler Länder umgekehrt haben und die meisten Erwachsenen wird es dann im Alterssegment zwischen 60 und 70 Jahren geben (Schwartländer et al., 2000). Eine Reduktion des Bruttoinlandsprodukts (BIP) aufgrund des Ausfalls besonders wirtschaftlich aktiver Bevölkerungsschichten ist in vielen Hochprävalenzländern direkt abhängig von der nationalen HIV-Prävalenz. Im Jahr 2010 wird das BIP zum Beispiel Südafrikas um etwa 17% niedriger sein, als es ohne AIDS gewesen wäre (Arndt et al., 2000). Eine direkte Folge dieser Auswirkungen ist eine zunehmende Verarmung der Bevölkerung. Viele Haushalte sind zudem durch die Aufnahme von Waisenkindern finanziell überlastet. Auch die Auswirkungen der Epidemie auf die Bildung sind Besorgnis erregend: viele Kinder können nicht mehr zur Schule gehen und müssen stattdessen arbeiten, um mit für die Krankheitskosten eines Familienmitglieds aufzukommen. In vielen Ländern sterben mehr Lehrer als neu ausgebildet werden können (United Nations children`s fund 2000). Das Gesundheitssystem vieler Länder ist durch die steigende Zahl AIDS-Kranker überlastet. Die Situation in einigen Ländern ist so kritisch, dass das Versprechen auf frei zugängliche antiretrovirale Therapie für die Bevölkerung bereits zum Wahlkampfthema wurde (Dobkin 2004).

1.1.2 Internationale Maßnahmen zur Bekämpfung der HIV-Epidemie in Entwicklungsländern

Die einzige wirksame Therapie der HIV-Infektion ist derzeit die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART), die seit 1996 in den Industrienationen auf breiter Basis angewendet wird, in Entwicklungsländern aber bis heute nur einem Bruchteil von HIV-Infizierten zugänglich ist.

Bis zum Ende der 90er Jahre gab es relativ große Vorbehalte in Wissenschaftskreisen gegenüber der Durchführbarkeit von HAART in Entwicklungsländern, im Wesentlichen aufgrund hoher Medikamentenkosten und mangelnder Infrastruktur im Gesundheitswesen, die eine kontinuierliche Bereitstellung qualitativ akzeptabler Medikamente nicht gewährleisten könne und ein verlässliches Therapiemonitoring nicht zuließe. Zudem wurde befürchtet, dass Patienten in Entwicklungsländern eine unzureichende Therapieadhärenz aufweisen würden.

Negative Langzeitfolgen wie z.B. die Entwicklung einer hohen Resistenzrate des HI-Virus wurden befürchtet (Harries et al., 2001; Katzenstein et al., 2003; Kasper et al., 2003; Zewdie et al., 2004).

Allerdings setzte sich in der zunehmenden Diskussion dieser Thematik auf internationalen AIDS-Kongressen (Abidjan 1997 und Genf 1998) die Auffassung durch, dass es trotz der o.g. Bedenken nicht zu rechtfertigen sei, den am stärksten von der Epidemie betroffenen Ländern die Therapie vorzuenthalten (International AIDS Society 1999). Auf der internationalen AIDS-Konferenz in Durban 2000 kam es erstmals zu einer breiten öffentlichen Demonstration durch AIDS-Aktivist*innen, die einen freien Zugang zur HIV-Therapie als Menschenrecht einforderten und massiven Druck auf die internationale Pharmazeutikindustrie ausübten, die Medikamentenpreise in armen Ländern zu senken (WHO/UNAIDS 2005).

Im April 2001 erkannte das UN Hochkommissariat für Menschenrechte den Zugang zu ART als Menschenrecht an (United Nations High Commissioner for Human Rights 2001). Im Juli 2001 trat in einer Sondersitzung die UN Generalversammlung zusammen (United Nations General Assembly Special Session; UNGASS) und legte als Resultat eine Deklaration zum Engagement gegen HIV/AIDS vor, die erstmals einen konkreten Handlungsplan zur Eindämmung der HIV-Epidemie vorgab (UNAIDS 2002).

Auf dem G8-Gipfel in Genua 2001 schließlich erfolgte nach einem Aufruf von UN-Generalsekretär Kofi Annan der Beschluss zur Gründung des Globalen Fonds zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria (GFATM), der im Januar 2002 offiziell gestartet wurde. Der globale Fond ist eine internationale öffentlich-private Partnerschaft mit dem Ziel, Programme zur Prävention und Therapie der 3 genannten Krankheiten finanziell zu fördern. Seit seiner Gründung hat der Fond insgesamt 4,5 Milliarden US Dollar für Programme in 128 Ländern ausgeschüttet, davon 2,5 Milliarden für AIDS-Programme (The Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2006). Es folgte die Gründung zahlreicher weiterer internationaler Stiftungen zur Bekämpfung von HIV/AIDS (United States President's Emergency Plan for AIDS Relief; PEPFAR, William B. Clinton Foundation, Bill and Melinda Gates Foundation, etc.). Im Dezember 2003 wurde von WHO und UNAIDS die so genannte 3by5 Initiative gegründet mit dem Ziel, Ende des Jahres 2005 weltweit 3 Millionen Menschen mit HAART zu therapieren (WHO/UNAIDS 2005).

Mit der Einführung kostengünstiger Generika und dem daraus resultierendem Preiskampf mit den Originalherstellern sowie durch zunehmenden internationalen Druck sanken Anfang 2001 die internationalen Preise für eine antiretrovirale Kombinationstherapie erheblich (Luppe et

al., 2004). Allerdings bezogen sich diese Preisnachlässe meist nur auf Medikamente, für die es auch eine Generikaproduktion gab, wie z.B. Stavudin, Lamivudin und Nevirapin. Andere Medikamente wie z.B. Abacavir, Tenofovir und Proteaseinhibitoren sind bisher kaum von Preisnachlässen betroffen.

Mit der Doha-Deklaration von 2001 wurde durch die Welthandelsorganisation (WTO) für Entwicklungsländer die Möglichkeit geschaffen, unter Zwangslizenz produzierte billige Generika zu importieren und das internationale Patentrecht (TRIPS) erst 2016 einzuführen (World Trade Organisation 2001 und 2003). Damit wurde formal die Versorgung ärmster Länder mit notwendigen preisgünstigen HIV-Medikamenten sichergestellt, obwohl sich die konkrete Umsetzung dieser Abkommen als sehr schwierig erweist (Luppe et al., 2004).

1.1.3 Antiretrovirale Therapieprogramme in Entwicklungsländern

Als erstes Land nach den Industrienationen hatte das Schwellenland Brasilien 1996 begonnen, einen freien Zugang zur HAART für alle HIV-Patienten einzurichten (Teixeira et al., 2004). Im Jahr 2000 folgte Thailand mit einem ähnlichen Programm (Phanupak 2004). Erste kleinere Pilotprojekte in Entwicklungsländern wurden 1998 in Senegal und Haiti begonnen (Landmann et al., 2003; Koenig et al., 2004), 1997 startete die UNAIDS Drug Access Initiative (DAI) Pilotprojekte in Uganda, der Elfenbeinküste, Chile und Vietnam (UNAIDS 1998 und 2000). Ziel der Pilotprojekte war die Evaluierung, ob und unter welchen Voraussetzungen HAART in Entwicklungsländern machbar sei. Mit der Evaluierung dieser Programme und dem Beweis, dass antiretrovirale Therapie in Entwicklungsländern prinzipiell möglich ist, änderte sich das Vorgehen: Ziel war nun der Aufbau nationaler HIV-Therapieprogramme, um möglichst rasch eine hohe Anzahl von Patienten auf Therapie zu erreichen. Grundlage hierzu schuf die WHO 3by5 Initiative, die im Dezember 2003 initiiert wurde.

Seitdem hat sich die Zahl der Patienten mit HIV-Therapie in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen von 400.000 auf 1 Million Ende 2005 mehr als verdoppelt. In Afrika südlich der Sahara wurden Endes des Jahres 2005 500.000 Menschen therapiert, mehr als 3mal soviel wie ein Jahr zuvor. Auch wenn das Ziel der WHO Initiative mit 3 Millionen therapierten Patienten zum Ende von 2005 nicht erreicht wurde, so wurde doch ein bemerkenswerter Fortschritt erzielt mit den höchsten Zuwachsraten an therapierten Patienten in den letzten Monaten des Jahres 2005. Verglichen mit dem derzeit geschätzten unmittelbaren Bedarf an HIV-Therapie für 6,5 Millionen Menschen ergibt sich eine Therapieabdeckung von 15%, in Afrika südlich der Sahara von 11%. Das Land mit der

höchsten Therapieabdeckung in Afrika ist Uganda (35-43%), die niedrigste Abdeckung weisen der Sudan (1%) und Tansania (2-3%) auf. Kenia liegt dazwischen mit einer Abdeckung von 12-17% (WHO/UNAIDS 2005).

1.2 Beschreibung des Studienlands

Kenia liegt in Ostafrika und grenzt im Norden an den Sudan und Äthiopien, im Westen an Somalia, im Süden an Tansania und im Westen an Uganda. Das Land besteht aus 7 Provinzen (Central, Coast, Eastern, North-Eastern, Nyanza, Rift-Valley, Western), sowie dem Hauptstadtdistrikt Nairobi mit gleichnamiger Hauptstadt. Die Landessprachen sind Englisch und Kisuaheli, daneben existieren 60 Stammessprachen und Dialekte.

1.2.1 Demographie

Kenia ist ein Entwicklungsland mit einer Bevölkerung von 31,5 Millionen Einwohnern und einer Fläche von 582.646 km², was etwa dem 1,7fachen der Fläche Deutschlands entspricht. Das jährliche Bevölkerungswachstum beträgt 2,7%, etwa 60% der Bevölkerung sind jünger als 60 Jahre. Die Analphabetenrate beläuft sich auf etwa 30%.

70% der Bevölkerung sind Christen, 20% Moslems und 10% Hindus, Buddhisten oder bekennen sich zu Naturreligionen,. Das Land ist ein Vielvölkerstaat mit mehr als 40 verschiedenen Volksstämmen und 50 verschiedenen Sprachen. Die Bantuvölker (Kikuyu, Luyas) stellen 65% der Bevölkerung, die Niloten (Luo, Kalenjin u.a.) etwa 30% (Auswärtiges Amt 2006).

Die durchschnittliche Lebenserwartung zur Geburt betrug im Jahr 2003 50 Jahre (Männer 50 Jahre, Frauen 49 Jahre), die Kindersterblichkeit (bei unter 5 jährigen) 126 von 1000 Lebendgeburten bei Jungen und 120 von 1000 bei Mädchen. Die Mortalität bei Erwachsenen betrug 495 von 1000 bei Männern und 521 von 1000 bei Frauen (The World Health Report 2005).

1.2.2 Geschichte und Politik

Kenia erreichte 1963 die Unabhängigkeit, nachdem es seit 1897 britische Siedlungskolonie gewesen war. Erster kenianischer Präsident wurde Jomo Kenyatta, die 15 Jahre seines Regierens waren gekennzeichnet von relativer politischer und wirtschaftlicher Stabilität. Nach Kenyattas Tod 1978 wurde Daniel T. arap Moi neuer Präsident (bis 2002). Es folgte eine Phase der Korruption, Repression von oppositionellen Gruppen und wirtschaftlicher

Instabilität. Auf zunehmenden nationalen und internationalen Druck hin fanden 1992 die ersten Wahlen mit Mehrparteiensystem statt, aus denen die bisherige Regierungspartei KANU als Siegerin hervorging.

Im Jahr 2002 schließlich gewann ein Zusammenschluss von Oppositionsparteien (National Rainbow Coalition) die Wahl und beendete die 24-jährige Einparteienherrschaft der Regierungspartei KANU. Mwai Kibaki wurde neuer Staatspräsident. Hauptanliegen der neuen Regierung waren die Konstitution einer neuen Verfassung, die Bekämpfung der Korruption und eine erneute Förderung des Landes durch den Internationalen Währungsfond und der Weltbank (beide hatten ihr Engagement im Land aufgrund der letzten Regierung weitgehend eingestellt).

Kenia ist ein zentralistischer Staat mit der Regierungsform einer Präsidential-Demokratie. Der Staatspräsident besitzt weit reichende Exekutivvollmachten, die Verwaltungsstruktur der Provinzen ist hierarchisch organisiert (Auswärtiges Amt 2006).

1.2.3 Wirtschaft

Kenia bekennt sich zur freien Marktwirtschaft. Ziel der derzeitigen Regierung ist die weit reichende Privatisierung von Staatsbetrieben. Das Bruttoinlandsprodukt beträgt 12,3 Milliarden USD, das Pro-Kopf-Einkommen etwa 350 USD pro Jahr. Mehr als die Hälfte der Bevölkerung lebt unterhalb der Armutsgrenze, verfügt also über ein tägliches Einkommen von weniger als 1 USD. Das reale Wirtschaftswachstum betrug 2003 1,8%, die Inflationsrate 9,6% und die Verschuldung 9 Milliarden USD. Es wird mit einem weiteren Wirtschaftswachstum gerechnet. Der wichtigste Wirtschaftszweig Kenias ist die Landwirtschaft, in der 75% der Beschäftigten tätig sind und 25% des BIP erwirtschaftet werden. Hauptanbauprodukte sind Tee, Kaffee und Gartenbauprodukte. Weitere wichtige Wirtschaftszweige mit steigenden Einnahmen sind der Tourismus und die Telekommunikation (Mobilfunksektor). Kenia ist Mitglied der Welthandelsorganisation WTO (Auswärtiges Amt 2006).

1.2.4 Gesundheitssystem

Das kenianische Gesundheitssystem wird zu etwa gleichen Teilen von öffentlichem und privatem Sektor getragen. Weitere Träger sind Nicht-Regierungsorganisationen und kirchliche Vereinigungen. 2002 machten die Gesamtausgaben für Gesundheit etwa 4,9% des BIP aus, davon kamen 25-44% aus öffentlicher Hand (GTZ 2003; WHO 2005c). Die

staatlichen pro-Kopf Ausgaben für Gesundheit betragen im Jahr 2000 1 USD und 2002 8 USD.

1998 gab es etwa 4200 Gesundheitseinrichtungen in Kenia. Davon waren 218 Krankenhäuser (50% staatlich, 31% NGO, 19% privat) und 575 Gesundheitszentren (80% staatlich, 17% NGO, 3% privat), den Großteil jedoch (2523) machten Arzneiausgabestellen aus (dispensaries, health sub-centres) (Ministry of Health, Kenya 1999). Im Jahr 2000 kamen auf 100.000 Einwohner etwa 15 Ärzte, 31 Krankenschwestern (registered nurses) und 15 Gesundheitseinrichtungen (Kimalu et al., 2004).

Die Gesundheitsversorgung Kenias ist nach einer pyramidalen Struktur organisiert: an der Basis befinden sich die Arzneiausgabestellen (Sub-Gesundheitszentren) und Gesundheitszentren, die die Grundversorgung vor allem der ländlichen Bevölkerung sicherstellen sollen. In der Regel sind nur Krankenschwestern und Hebammen anwesend, in Gesundheitszentren teilweise auch Ärzte. Hauptaufgaben sind die ambulante Krankenversorgung, Impfungen und die Schwangerenvorsorge. Als nächst höhere Einrichtungen folgen Sub-Distrikt-, Distrikt- und Provinzkrankenhäuser zur stationären Krankenversorgung. An der Spitze der Pyramide stehen die nationalen Referenzkrankenhäuser mit Maximalversorgung in Nairobi (Kenyatta National Hospital) und Eldoret (Moi Teaching and Referral Hospital) (Kimalu et al., 2004).

Auf allen Ebenen des Gesundheitswesens müssen Patienten hohe Zuzahlungen für die Behandlung entrichten (GTZ 2003). Ein Hauptziel der 2002 neu gewählten Regierung war die Einführung einer nationalen Krankenversicherung, die allerdings bis heute noch nicht vollständig existent ist. Hauptprobleme des Gesundheitswesens von Kenia sind eine unzureichende Gesundheitsinfrastruktur und ein Mangel an qualifiziertem Personal, vor allem im ländlichen Bereich.

1.2.5 HIV / AIDS in Kenia

Die HIV-Prävalenz bei 15-49 jährigen in Kenia lag 2001 bei 13,5%, 2002 bei 10,2% und 2003 bei 7%. Die aktuellste Angabe stammt von 2004 und lag bei 7,5% (UNAIDS/WHO 2005). Somit wäre Kenia nach Uganda das zweite Land in Afrika südlich der Sahara, das eine insgesamt rückläufige Tendenz der nationalen HIV-Prävalenz zu verzeichnen hat. Ein Erfolg, der zumindest teilweise auf Verhaltensänderungen in der sexuell aktiven Bevölkerung zurückgeführt wurde. Derzeit leben zwischen 820.000 und 1,7 Millionen Menschen mit HIV/AIDS im Land. Schätzungsweise sterben jährlich mindestens 180.000 Menschen an der

Krankheit, seit Beginn der Epidemie 1984 sind etwa 1,5 Millionen Menschen an ihr gestorben. Bisher sind etwa 1,2 Millionen Kinder unter 15 Jahren aufgrund von HIV/AIDS verwaist worden (UNAIDS/WHO 2005).

Als besonders vulnerable Gruppen gelten junge Frauen, Schwangere und Waisenkinder. Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren sind doppelt so oft infiziert wie Männer gleichen Alters. Die HIV-Prävalenz in urbanen Zentren ist generell höher als im ländlichen Bereich, dennoch ist die Gesundheitsversorgung auf dem Land ungleich schlechter.

Insgesamt wird geschätzt, dass von etwa 1,6 Millionen HIV infizierten Menschen in Kenia derzeit 234.000 (15%) Menschen unmittelbar eine antiretrovirale Langzeittherapie benötigen (WHO 3by5 Initiative 2005).

1.2.6 Maßnahmen zur Bekämpfung der HIV-Epidemie in Kenia

Aufgrund der Ausmaße der HIV/AIDS Epidemie im Land hat Kenia 1999 die Epidemie als nationales Desaster bezeichnet und einen „Public-Health Notstand“ ausgerufen. Im November 1999 wurde daraufhin von der Regierung ein zentrales Gremium zur Bekämpfung der Epidemie (National AIDS Control Council) mit einer entsprechenden Behörde (National AIDS and STDs Control Programme; NASCOP) geschaffen. Aufgabe dieser Institutionen war die Implementierung eines umfangreichen nationalen Plans zur Bekämpfung von HIV/AIDS und die Beschaffung von entsprechenden Finanzmitteln, vor allem über internationale Partnerschaften.

Hinsichtlich der HIV-Therapie wurde zusammen mit der WHO 3by5 Initiative das Ziel formuliert, bis Ende 2005 110.000 Menschen mit antiretroviraler Langzeittherapie zu versorgen, also die Hälfte von denen, die insgesamt eine Therapie benötigten. Dazu wurden Kosten von 277 bis 337 Millionen USD kalkuliert, die bisher hauptsächlich über folgende internationale Geldgeber finanziert wurden (WHO 3by5 Initiative 2005):

- Globaler Fond zur Bekämpfung von AIDS, TB und Malaria (GFATM): **129 Millionen USD**
- World Bank Multi-Country HIV/AIDS Programme for Africa: **50 Millionen USD**
- World Bank African Regional Capacity Building Network for HIV/AIDS Prevention, Care and Treatment Project (ARCAN): **10 Millionen USD**
- Regierungseigene Ressourcen: **80 Millionen USD**
- United States President`s Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR): **144 Millionen USD**

- Andere bilaterale Partner: **17 Millionen USD**
- NGOs: **1,2 Millionen USD**

Darüber hinaus sind mehrere internationale Organisationen im Land tätig mit dem Ziel, technische Hilfe für einen möglichst flächendeckenden Aufbau der HIV-Therapie in Kenia bereitzustellen sowie die Ausbildung von medizinischem Personal zu unterstützen (WHO, United States Centres for Disease Control and Prevention, United States Agency for International Development, United Kingdom Department for International Development, Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit, Médecins sans Frontières, Family Health International, u.a.).

Im Jahr 2001 wurde mit dem Aufbau von antiretroviraler Therapie in 5 Krankenhäusern im Land begonnen. Im Juni 2005 wurden bereits 38.000 Menschen mit Therapie in insgesamt 206 Gesundheitseinrichtungen versorgt, davon etwa 30.000 durch den öffentlichen Sektor und 8.000 in privaten Einrichtungen. Zudem wurden in 54 Krankenhäusern etwa 1000 Gesundheitsarbeiter im Management der HIV-Therapie ausgebildet.

Über die PEPFAR-Initiative sollten bis Ende 2005 noch einmal etwa 45.000 Menschen mit einer Therapie versorgt werden. Insgesamt konnte das vorgegebene Ziel der WHO 3by5 Initiative jedoch 2005 nicht erreicht werden, derzeit erhalten 12-17% aller Bedürftigen eine Therapie im Gegensatz zur einer geplanten Abdeckung von 50% (WHO 3by5 Initiative 2005).

1.3 Antiretrovirale Therapie

1.3.1 Stadieneinteilung

Nach dem CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) lässt sich die HIV-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen über 14 Jahre nach folgendem Schema einteilen (CDC 1993):

Stadium A:

- asymptomatische HIV Infektion
- akute (primäre) HIV-Infektion
- persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Stadium B:

- bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- idiopathische thrombozytopenische Purpura
- konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine länger als 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- orale Haarleukoplakie
- oropharyngeale Candidose
- vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ
- periphere Neuropathie

Stadium C (AIDS-definierende Erkrankungen):

- Candidose von Trachea, Bronchien oder Lungen
- ösophageale Candidiasis
- Cytomegalievirus-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- Cytomegalievirus-Retinitis
- Enzephalopathie (HIV bedingt)
- Herpes simplex Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose (disseminiert oder extrapulmonal)
- Isosporiasis (chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend)
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose (disseminiert oder extrapulmonal)
- Kryptokokkose (extrapulmonal)
- Kryptosporidiose (chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend)
- Lymphom (Burkitt, immunoblastisch, primär zerebral)
- atypische Mykobakteriose (disseminiert oder extrapulmonal)
- Pneumocystis jirovecii Pneumonie

- Pneumonie (bakteriell rezidivierend, > 2 innerhalb eines Jahres)
- progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie (rezidivierend)
- Tuberkulose
- zerebrale Toxoplasmose
- Wasting-Syndrom
- Invasives Zervixkarzinom

1.3.2 Grundlagen der antiretroviralen Therapie

Die HIV-Infektion ist derzeit nicht heilbar. Unbehandelt treten nach der akuten HIV-Infektion und einer klinischen Latenzperiode von mehreren Jahren (im Median 8-10) AIDS-definierende Erkrankungen auf, die in der Regel nach weiteren 2-4 Jahren zum Tod des Patienten führen. Dabei kommt dem so genannten viralen Setpoint eine entscheidende prognostische Bedeutung für den Verlauf der Infektion zu (Mellors et al., 1995). Er gibt an, auf welchem Niveau sich die Virusbelastung im Blut des Patienten während der Latenzperiode einpendelt. Die Höhe des Setpoints wiederum wird von der Immunantwort des Wirts, der Fitness des Virus sowie von genetischen Wirtsfaktoren beeinflusst und ist individuell sehr unterschiedlich (Altfeld et al., 2005).

Ziel der HIV-Therapie ist die Senkung von HIV-assoziiierter Morbidität und Mortalität, also einer Verlängerung der krankheits- und sterbensfreien Zeit. Damit geht es letztlich auch um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Dies kann durch eine langfristige Unterdrückung der HI-Virusbelastung im Blut und einer damit einhergehenden Erholung des Immunsystems, gemessen an einem Abfall der Viruslast und einem Anstieg der CD4 Zellzahl im Patientenplasma erreicht werden. Möglich ist das derzeit nur mit einer antiretroviralen Langzeittherapie, einer Kombination aus 3 Medikamenten, in der Regel aus 2 verschiedenen Substanzklassen.

Allerdings ist die Dauerhaftigkeit einer Kombinationstherapie in der Regel begrenzt. Durch die extrem hohe virale Replikationsrate (unbehandelt etwa 10 Milliarden neue Viruspartikel am Tag) und die hohe Fehlerrate des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase ist die Gefahr von Resistenzentwicklung gegenüber den antiretroviralen Medikamenten groß (Drake 1993; Perelson et al., 1996). Dies kann nur durch eine sehr hohe Therapieadhärenz der Patienten (Einnahme von mindestens 95% der Tabletten) verhindert werden, die langfristig von vielen Patienten nur schwer erreicht wird (Sethi et al., 2003; Bangsberg et al., 2004; Moatti et al., 2004).

Ende 2005 waren 21 Einzelsubstanzen und mehrere Kombinationspräparate aus 4 verschiedenen Substanzklassen zugelassen: die Nukleosidalen- und Nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs und NtRTIs), die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), die Protease-Inhibitoren (PIs) und die Fusionsinhibitoren. Die drei erstgenannten Substanzen wirken über eine direkte oder indirekte Hemmung viruseigener Enzyme (Reverse Transkriptase, Protease) und einer daraus resultierenden Hemmung der Virusreplikation. Die Fusionsinhibitoren blockieren die Fusion des Virus mit der Wirtszelle.

Aus den genannten 21 Einzelsubstanzen werden die unterschiedlichen antiretroviralen Kombinationstherapien zusammengesetzt. Allerdings lassen sich nicht alle Einzelsubstanzen beliebig kombinieren und es gibt zum Teil sehr ausgeprägte Kreuzresistenzen, so dass jedem Patienten nur schätzungsweise 2-3 Kombinationstherapien zur Verfügung stehen, um die Viruslast im Blut vollständig zu unterdrücken. Dieses Ziel kann dann in der Regel mit nachfolgenden Therapien (der sog. Salvage-Therapie) nicht mehr erreicht werden.

Ist eine Kombinationstherapie nicht mehr wirksam, steigt die Virusbelastung im Blut wieder an und es kommt zu einer Verschlechterung des Immunsystems, in der Regel ab einer Viruslast über 10.000-20.000 Kopien/ml Blut (Ledergerber et al., 2004). Die Folge sind neu auftretende AIDS-definierende Erkrankungen mit möglicher Todesfolge. Dies wird als Therapieversagen bezeichnet.

Somit kommt es bei der HIV-Therapie darauf an, das Virus möglichst lange und komplett zu unterdrücken, Resistenzentwicklung gegenüber den Medikamenten zu verhindern, die limitierten Therapieoptionen zu erhalten und damit ein Langzeitüberleben für den Patienten zu ermöglichen.

1.3.3 Nebenwirkungen antiretroviraler Therapie

Nebenwirkungen kommen bei allen antiretroviralen Medikamenten vor und stellen die häufigste Ursache für unzureichende Adhärenz und Therapieumstellungen dar (O'Brien et al., 2003). Sie treten relativ häufig auf, z.B. wurden in der Schweizer Kohortenstudie bei 1160 antiretroviral therapierten Patienten in 47% der Fälle klinische und in 27% laborchemische Nebenwirkungen beobachtet (Fellay et al., 2001). Grundsätzlich muss zwischen frühen Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten Wochen nach Therapiestart auftreten und in der Regel reversibel sind und meist irreversiblen Langzeitnebenwirkungen unterschieden werden.

Die Nebenwirkungen sind dabei substanzklassenspezifisch: typisch für NRTIs sind mitochondriale Toxizität mit Laktatazidose und Lipoatrophie, für NNRTIs Hypersensitivitätsreaktionen mit Exanthenen und für PIs metabolische Komplikationen und Lipodystrophie. Eine Hepatotoxizität können alle Substanzklassen verursachen.

Im Folgenden wird auf die Nebenwirkungen der Medikamente Stavudin, Lamivudin und Nevirapin spezieller eingegangen (Bartlett and Gallant, 2004; Department of Health and Human Services 2005):

Lamivudin aus der Klasse der NRTIs ist prinzipiell gut verträglich und ist nur selten für Nebenwirkungen verantwortlich. Diese sind meist unspezifisch und umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoen, abdominelle Schmerzen und Schlafstörungen. Klassenspezifische Nebenwirkungen wie Laktatazidosen wurden nur sehr selten beobachtet.

Stavudin ist ebenfalls ein NRTI, neben unspezifischen Nebenwirkungen ist das Auftreten einer mitochondrialen Toxizität jedoch ein häufiges Problem (Mallon et al., 2003; Van der Walk et al., 2003; Martin et al., 2004; McComsey et al., 2004). Typische Manifestationen dieser Langzeittoxizität bei Stavudin sind das Auftreten einer peripheren Polyneuropathie, einer Lipoatrophie und einer Laktatazidose. Auch makrozytäre Anämien wurden Stavudin zugeschrieben.

Unter **Nevirapin** aus der Substanzklasse der NNRTIs werden relativ häufig Hypersensitivitätsreaktionen beobachtet, die sich als Exanthem mit systemischer Beteiligung und Begleithepatitis bis hin zum lebensbedrohlichen Stevens-Johnson Syndrom äußern können. Diese Reaktionen treten generell in den ersten 8 Wochen nach Therapiestart auf. Eine toxische Hepatitis kann sich zudem auch als Langzeitmanifestation bemerkbar machen.

1.3.4 Therapieadhärenz

Die Therapieadhärenz ist eine relativ uneinheitlich verwendete Messgröße und gibt im Wesentlichen an, wie verlässlich und regelmäßig Patienten ihre tägliche Medikation einnehmen. Sie wird aber auch verwendet, um z.B. eine Aussage darüber zu machen, wie verlässlich vereinbarte Termine für Arztbesuche eingehalten werden.

Derzeit existiert keine als allgemeingültig akzeptierte Methode zur Adhärenzmessung, weder in Industrie- noch in Entwicklungsländern (Oyugi et al., 2004a; Moatti et al., 2004;

Machtinger et al., 2005). Die höchste Sensitivität für die Erfassung von Adhärenz hat eine Methode, die elektronisch Tablettenentnahmen aus einem speziell präparierten Tablettencontainer erfasst (medication event monitoring system; MEMS caps) (Paterson et al., 2000; Bangsberg et al., 2000; McNabb et al., 2001; Arnsten et al., 2001; Liu et al., 2001; Wagner, 2002; Golin et al., 2002). Auch die Bestimmung von Plasmaspiegeln der antiretroviralen Medikation kann für die Detektion von Nicht-Adhärenz verwendet werden (Murri et al., 2000; Hugen et al., 2002; Liechty et al., 2004). Beide Methoden sind allerdings aufgrund ihrer technischen Komplexität und aus Kostengründen für die klinische Praxis in Entwicklungsländern nicht geeignet.

Relativ simple Methoden zur Erfassung der Adhärenz sind hingegen die Selbsteinschätzung von Patienten und die unangekündigte Tablettenzählung durch Dritte (Bangsberg et al., 2000; McNabb et al., 2001; Golin et al., 2002). Obwohl insbesondere die Selbsteinschätzung eine geringere Sensitivität zur Entdeckung von Nicht-Adhärenz als die MEMS caps Methode hat, weist sie dennoch eine verlässliche Assoziation mit Nicht-Adhärenz auf (Haubrich et al., 1999; Gifford et al., 2000; Arnsten et al., 2001; Liu et al., 2001). Sowohl die Selbsteinschätzung als auch die Tablettenzählung wurden in mehreren Studien in Entwicklungsländern eingesetzt (Orrel et al., 2003; Weiser et al., 2003; Oyugi et al., 2004a; Nacherga et al., 2004; Bakika-Tusiime et al., 2005). 2002 wurde eine weitere, simple Methode zur visuellen Erfassung von Adhärenz (visuelle Analogskala) in Uganda evaluiert mit vergleichbarer Sensitivität wie bei der elektronische Adhärenzmessung (Walsh et al., 2002; Oyugi et al., 2004a; Giordano et al., 2004).

Insgesamt ist es schwierig, mit einer einzelnen Methode eine exakte Bestimmung der Adhärenz zu erreichen. Einige Methoden wie die Selbsteinschätzung und im geringeren Maße auch die Tablettenzählung überschätzen die Therapieadhärenz im Vergleich zur MEMS caps Methode (Arnsten et al., 2001; Liu et al., 2001; McNabb et al., 2003). Zudem beziehen sich verschiedene Methoden in der Regel auch auf verschiedene Zeiträume. Die beste Annäherung an die tatsächliche Adhärenz gelingt wahrscheinlich durch die Kombination mehrerer Methoden (Liu et al., 2001; Moatti et al., 2004; Machtinger et al., 2005).

1.3.5 Therapieansprechen in Industrieländern

Mit der Einführung der hoch aktiven antiretroviralen Dreifachtherapie (highly active antiretroviral therapy; HAART) 1996 war ein dramatischer Rückgang der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität in Westeuropa verbunden: zwischen 1994 und 1998 reduzierte sich die Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen von 30,7 auf 2,5 pro 100 Patientenjahre auf

weniger als ein Zehntel, die Mortalität sank zwischen 1994 und 2001 von 15,6 auf 2,7 pro 100 Patientenjahre (Mocroft et al., 2000 und 2002). In einer amerikanischen Studie sank die Mortalität bei Patienten mit einer CD4 Zellzahl unter 100/μl zwischen 1994 und 1997 von 29,4 auf 8,8 pro 100 Patientenjahre (Palella et al., 1998). Die Dauerhaftigkeit dieses klinischen Therapieerfolgs ist dabei schwer einzuschätzen, da seit Einführung der HAART erst 10 Jahre vergangen sind. Echte Langzeitergebnisse liegen somit noch nicht vor.

Auch die Dauerhaftigkeit des virologischen Therapieerfolgs unter der first-line Therapie ist schwer zu beurteilen, da es relativ wenige Studien mit Langzeitbeobachtung gibt. In einer mit Stavudin, Lamivudin und Lopinavir/Ritonavir therapierten Kohorte hatten nach 6 Jahren noch 62% der Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml (Gulick et al., 2004), in einer anderen Kohorte mit Zidovudin, Lamivudin und Indinavir waren es nach 6 Jahren noch 58% (Gulick et al., 2003). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit HAART und einer virologischen Suppression nach 6 Monaten in 74,7% der Fälle auch nach 3,3 Jahren noch eine Virussuppression vorweisen konnten (Phillips et al., 2001).

Allerdings sei bemerkt, dass die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität auch dann signifikant sinkt, wenn die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze abgesenkt wird oder auf moderate Werte wieder ansteigt (10.000-20.000 Kopien/ml) (Deeks 2000; Grabar et al., 2000). Ein klinisches Therapieversagen tritt erst dann ein, wenn sich auch die Immundefunktion verschlechtert, gemessen an einem Absinken der CD4 Zellzahl.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass HAART in den Industrienationen erfolgreich eingesetzt wurde und das Primärziel, die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken, erreicht wurde.

1.3.6 Herausforderungen bei der antiretroviralen Therapie in ressourcen-schwachen Gebieten

Mit der Verfügbarkeit kostengünstiger Medikamente zumindest für die first-line Therapie, größerer Geldsummen durch internationale Stiftungen und Geberorganisationen und breiter politischer Unterstützung durch Regierungen und internationale Organisationen wurden die Voraussetzungen dafür geschaffen, antiretrovirale Therapie in ressourcen-schwachen Gebieten in größerem Maßstab einzuführen. Es verbleiben jedoch zahlreiche Herausforderungen, die über die bloße Bereitstellung von Medikamenten weit hinausgehen (Reynolds et al., 2003; Del Rio et al., 2005; Colebunders et al., 2005).

Der große Bedarf an antiretroviraler Therapie und ein hoher politischer Druck, möglichst schnell möglichst viele Patienten zu therapieren, kann zur Formulierung unrealistischer Ziele

und zu einer Überlastung des ohnehin schwachen Gesundheitssystem vieler Länder führen (Kumar 2004; Dobkin 2004; Jaffar et al., 2005). Vertikale Therapieprogramme, die in urbanen Zentren aufgebaut werden, vernachlässigen die ohnehin benachteiligte Landbevölkerung. Zudem besteht bei Schaffung von Parallelstrukturen im Gesundheitssystem durch internationale Organisationen das Risiko, durch den Abzug finanzieller und personeller Ressourcen den öffentlichen Gesundheitssektor weiter zu schwächen (McCoy et al., 2005). Ein gut organisiertes Gesundheitssystem ist erforderlich, um diesen Gefahren vorzubeugen und um die HIV-Therapieprogramme in das öffentliche Gesundheitssystem zu integrieren, ohne andere Bereiche der Gesundheitsversorgung zu vernachlässigen.

Eine weitere Herausforderung stellt der gleichberechtigte Zugang zur Therapie dar, der derzeit angesichts des hohen Bedarfs und des geringen Angebots nicht gegeben ist. Um der Benachteiligung besonders vulnerabler Bevölkerungsteile entgegenzuwirken (schwangerer Frauen, Kinder, Landbewohner, ethnischer Minderheiten, etc.) sollte der Aufbau von Therapieprogrammen für diese Gruppen Priorität genießen (Loewenson et al., 2004), was aber letztlich auch nicht gerecht ist.

Zur Identifikation therapiebedürftiger Patienten sowie zur Therapieüberwachung bedarf es eines hohen Aufwands an laborchemischem Monitoring (HIV-Tests, CD4 Zellzahl, klinisch-chemische Parameter, Blutbild). Dem gegenüber stehen in der Regel unzureichend ausgerüstete Labors sowie knappes und mangelhaft ausgebildetes Laborpersonal (Reynolds et al., 2003). Alternativen zum kostenintensiven Monitoring in Industrieländern sind daher nötig und wurden teilweise bereits evaluiert (Crowe et al., 2003; Colebunders et al., 2006; Karcher et al., 2006).

Weiterhin besteht in den meisten Entwicklungsländern ein Mangel an ausreichend ausgebildetem medizinischem Personal, das in der Lage ist, sicher und effektiv eine große Patientenzahl antiretroviral zu therapieren (Kober et al., 2004). Zusätzlich bedroht die unzureichende Infrastruktur abgelegener ländlicher Gebiete die kontinuierliche Verfügbarkeit antiretroviraler Medikamente. Unterbrochene Medikamentenlieferungen, unzureichende Patientenschulung, ein mangelhaftes Therapiemonitoring sowie schlecht ausgebildetes medizinisches Personal könnten zu einer niedrigen Therapieadhärenz der Patienten mit nachfolgendem Therapieversagen und Resistenzbildungen führen (Stevens et al., 2004).

Eine unzureichende Adhärenz könnte im privaten Gesundheitssektor noch verstärkt werden, wenn Patienten selbst für die Therapie bezahlen müssen. Dies stellt ein ernst zu nehmendes Problem dar, selbst angesichts der bereits relativ niedrigen Kosten von generischen Präparaten (Ivers et al., 2005; Kumarasamy et al., 2006).

Ob unterschiedliche HIV-Subtypen zu unterschiedlichen Resistenzmutationen und damit zu unterschiedlicher Medikamentenempfindlichkeit führen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Erste Studien weisen aber nicht in diese Richtung (Weidle et al., 2003).

Eine weitere Herausforderung könnte die Kombination von HIV-1 Mutter-Kind-Präventionsprogrammen (PMTCT), die eine Einzeldosis Nevirapin verwenden, mit HIV-Therapieprogrammen sein, die Nevirapin im Rahmen der first-line Medikation einsetzen. Beide Programme sind in Afrika südlich der Sahara weit verbreitet. In einer thailändischen Studie führten Resistenzen aufgrund einer präventiven Einmaleinnahme von Nevirapin zu einer Effektivitätsminderung der nachfolgenden HIV-Langzeittherapie (Jourdain et al., 2004). Um die Entstehung von Resistenzen zu überwachen und gegebenenfalls darauf reagieren zu können, hat die WHO ein globales Programm zur Surveillance von HIV-Medikamentenresistenzen ins Leben gerufen (Lazzari et al., 2004).

1.3.7 Erste Studienergebnisse von HIV-Therapieprogrammen in Entwicklungsländern

Trotz der beschriebenen Herausforderungen und Befürchtungen sind die ersten Erfahrungen mit antiretroviraler Therapie in Entwicklungsländern überwiegend gut und vergleichbar mit den virologischen, immunologischen und klinischen Ansprechraten aus Industrieländern. Dies wurde insbesondere in 2 Metaanalysen demonstriert, die die Ergebnisse von 28 bzw. 10 Veröffentlichungen aus Entwicklungsländern zusammenfassten (Ivers et al., 2005; Akileswaran et al., 2005). Eine weitere Untersuchung analysierte die Adhärenz- und Resistenzraten aus den bisher publizierten Studien und fand ebenfalls, dass die Ergebnisse aus Entwicklungsländern mit denen aus Industrienationen vergleichbar waren oder diese sogar übertrafen (Moatti 2004).

Allerdings gab es auch vereinzelte Untersuchungen, die von Problemen berichteten: 4 Studien aus Indien, Uganda, Gabun und der Elfenbeinküste berichteten über hohe Resistenzraten in ihren Therapieprogrammen, zwei weitere Studien aus Kamerun und Malawi von einer hohen Zahl an Therapieabbrüchen (Adje et al., 2001; Vergne et al., 2002; Hira et al., 2004; Richard et al., 2004; Laurent et al., 2005b; Van Oosterhout et al., 2005). Als häufige Ursachen für die hohe Zahl an Therapieabbrüchen wurden eine mangelhafte Betreuung aufgrund fehlenden medizinischen Personals aufgeführt sowie die Tatsache, dass die Patienten in einigen Programmen die Therapie selbst zahlen mussten und dazu oft nicht in der Lage waren. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse hatten HIV-Patienten in Entwicklungsländern ein höheres Risiko, in den ersten Monaten unter antiretroviraler Therapie zu sterben als Patienten in entwickelten Ländern. Dieser Effekt wurde auf den Umstand zurückgeführt, dass die

Therapie in Entwicklungsländern oft kostenpflichtig war und tendenziell später begonnen wurde als in entwickelten Ländern (The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries Collaboration and ART Cohort Collaboration groups, 2006).

Insgesamt sind jedoch noch nicht ausreichend Daten vorhanden, um verlässliche Aussagen über das Therapieansprechen und die Adhärenz in ressourcen-schwachen Gebieten zu machen: in der Regel sind die bisher publizierten Studien in urbanen Zentren von Entwicklungsländern durchgeführt worden (Stevens et al., 2004; Ivers et al., 2005), die Patientenzahlen waren relativ klein (Akileswaran et al., 2005) und die Patienten überdurchschnittlich wohlhabend und gut gebildet (Stevens 2004). Dies könnte einen Selektionsbias zur Folge gehabt haben (Ivers et al., 2005). Die meisten Daten stammten zudem aus gut supervidierten Forschungsprogrammen oder aus UNAIDS-Pilotprojekten, aber nicht aus öffentlichen Routineeinrichtungen, die ohne hohen zusätzlichen finanziellen und personellen Aufwand auskommen müssen (Laurent et al., 2005b; Van Oosterhout et al., 2005).

Die bisher publizierten Erkenntnisse lassen sich somit nicht ohne weiteres für alle Entwicklungsländer verallgemeinern und treffen möglicherweise auf Therapieprogramme, die in Routineeinrichtungen in ländlichen Bereichen z.B. Afrikas integriert sind, nicht zu. Ein Ausweiten der HIV-Therapie im größeren Maßstab in Entwicklungsländern wird aber mit teuren und aufwändig supervidierten Forschungsprogrammen nicht möglich sein, sondern vor allem über die mehr oder weniger schlecht ausgestatteten öffentlichen Gesundheitseinrichtungen im ländlichen Bereich organisiert werden müssen.