

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Studienregion

Die Untersuchung fand am Distriktkrankenhaus von Migori in West Kenia statt. Der Migori-Distrikt ist ländlich geprägt und hat etwa 530.000 Einwohner. Distrikthauptstadt ist Migori. Im Distrikt gibt es neben dem staatlichen noch ein katholisch getragenes Krankenhaus, 6 Gesundheitszentren sowie 30 Sub-Gesundheitszentren und Arzneiausgabestellen. Das Migori Krankenhaus verfügt über eine Notaufnahme, einen Operationstrakt, eine internistische, chirurgische, gynäkologische und pädiatrische Abteilung. Das Krankenhaus verfügt über 50 Betten und 120 Mitarbeiter. Des Weiteren gibt es eine Mutter-Kind-Klinik, ein Labor und eine Apotheke.

3.2 Beschreibung des Studienrahmens

Die Untersuchung wurde im Rahmen eines Projekts zur Reduktion der HIV Mutter-Kind-Übertragung (Prevention of Mother to Child Transmission of HIV; PMTCT) durchgeführt. Das PMTCT-Projekt wird vom Bundesministerium für Wirtschaftliche Zusammenarbeit (BMZ) gefördert und von der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) in Kooperation mit den Gesundheitsministerien von Kenia, Tansania und Uganda durchgeführt. Ziel des Projekts ist die Implementierung von HIV Präventions- und -Therapieprogrammen sowie deren wissenschaftliche Evaluation in verschiedenen Krankenhäusern und Gesundheitszentren in ländlichen Regionen der Partnerländer. Das Projekt wird vom Institut für Tropenmedizin Berlin koordiniert.

Zentrale Bestandteile eines PMTCT Programms sind die medikamentöse Prophylaxe mit Nevirapin zur Geburt, die Modifikation der Geburtshilfetechniken sowie der Säuglingsernährung mit dem Zweck, die HIV-Übertragung von der infizierten Mutter auf das neugeborene Kind zu reduzieren. Weiterer Bestandteil des Programms ist die antiretrovirale Langzeittherapie von HIV-infizierten Müttern, Kindern und Lebenspartnern, um über die Verhinderung der Infektion der Kinder hinaus den betroffenen Familien eine Überlebensperspektive zu ermöglichen. Das Langzeit-Therapieprogramms umfasst auch die Diagnose und Therapie opportunistischer Infektionen.

Seit April 2002 wurden an 4 Gesundheitseinrichtungen der Distrikte Migori und Kuria PMTCT Programme aufgebaut und in die reguläre Schwangeren- und

Neugeborenenbetreuung integriert. Seit März 2004 wurde zusätzlich am Migori Distriktkrankenhaus ein Therapieprogramm aufgebaut. Im Rahmen des PMTCT Programms wurden zwischen August 2002 und Dezember 2005 15.564 schwangere Frauen dokumentiert und 12.910 zu HIV beraten. 9.467 Schwangere stimmten einem HIV Test zu und 1.633 waren HIV positiv. 50 % der Schwangeren erhielten eine medikamentöse Prophylaxe zur Reduktion der HIV-1 Mutter-Kind-Übertragung (Einmaldosis Nevirapin).

601 Patienten wurden hinsichtlich einer Indikation zur antiretroviralen Langzeittherapie untersucht und 129 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Therapie.

3.3 Aufbau der ART Klinik

Aufgrund mangelhafter baulicher Infrastruktur am Migori-Krankenhaus vor Projektbeginn wurde eine neue Mutter-Kind-Einheit gebaut, in die Räumlichkeiten für das PMTCT- und Therapieprogramm (ART Klinik) integriert wurden. In den 4 Räumen der ART Klinik arbeiteten 2 Krankenschwestern und 2 Ärzte, die Teil des regulären Krankenhauspersonals waren und damit andere Aufgaben im Krankenhaus zu erfüllen hatten. Zusätzliches Personal wurde nicht eingestellt. In der ART Klinik wurden zudem die antiretroviralen Medikamente gelagert.

Das medizinische Personal wurde zunächst 2-4 Wochen an einem Schulungszentrum für antiretrovirale Therapie in Kampala, Uganda ausgebildet. Anschließend fand eine mehrwöchige praktische Ausbildung vor Ort durch einen deutschen Experten statt (on the job training). Dabei wurde die antiretrovirale Therapie zusammen mit dem lokalen Personal begonnen. Ein umfassendes Monitoringssystem wurde eingeführt und eine regelmäßige Beratung per email von Deutschland aus eingerichtet.

3.4 Auswahl der Patienten

Voraussetzungen zur Aufnahme in das antiretrovirale Therapieprogramm waren eine Teilnahme am PMTCT Programm, eine gesicherte HIV-Infektion, das Vorliegen einer Therapieindikation und die Abwesenheit von Kontraindikationen. Die Patienten mussten nach entsprechender Aufklärung und Beratung eine schriftliche Einverständniserklärung geben, dass sie eine Langzeittherapie wünschten.

Die einzige absolute Kontraindikation für die Therapie stellte eine schwere psychiatrische Erkrankung dar, die eine geregelte Tabletteneinnahme unmöglich machte. Relative

Kontraindikationen waren akute opportunistische Infektionen, die in der Regel vor Beginn der antiretroviralen Therapie behandelt wurden.

Zugang zur antiretroviralen Therapie hatten somit PMTCT-ProgrammtTeilnehmerinnen, deren Lebenspartner und Kinder mit HIV-Infektion und Therapieindikation. Zudem wurde die Therapie für HIV-infiziertes medizinisches Personal des Migori-Krankenhauses zur Verfügung gestellt. Die Therapie war kostenlos.

Die Therapiekohorte wurde zunächst auf 150 Teilnehmer begrenzt, um eine schnelle Überlastung des Therapieprogramms in der Aufbauphase zu verhindern. Die Infrastruktur wurde weiter ausgebaut, um langfristig größere Patientenzahlen aufzunehmen zu können, wenn zusätzliche Finanzquellen erhältlich waren (GFATM, PEPFAR).

Antiretroviral therapierte Kinder wurden bis zum 14. Lebensjahr nicht in die Auswertung der Kohorte aufgenommen, da hinsichtlich des Therapieansprechens, des Therapieversagens, der Therapieadhärenz, der Nebenwirkungen und des Labormonitorings Unterschiede zu Erwachsenen bestehen (Niehus 2005).

3.5 Therapieindikation

Die Definition der Therapieindikation folgte internationalen und nationalen Therapierichtlinien (Ministry of Health, Kenya 2002; WHO 2005a, Department of Health and Human Services 2005).

Eine Therapieindikation in dieser Untersuchung hatten erwachsene und heranwachsende Patienten ab dem 14. Lebensjahr

- im Stadium C nach CDC (Vollbild AIDS)
- im Stadium A und B nach CDC und einer CD4 Zellzahl unter 350/ μ l (wiederholt gemessen).

3.6 Medikamente

Entsprechend der Richtlinien der deutschen Entwicklungszusammenarbeit wurden nur Medikamente eingesetzt, die von der WHO geprüft und gelistet wurden (WHO 2006). Soweit möglich, wurden preisgünstige Generika eingesetzt. Waren bestimmte, generisch hergestellte Wirkstoffe nicht auf dieser WHO-Liste vertreten, so wurden stattdessen teurere Originalpräparate verwendet.

3.6.1 Antiretrovirale Medikation

Als Standardmedikation zur antiretroviralen Therapie wurde ein generisches Kombinationspräparat (Triomune[®], CIPLA, Indien) bestehend aus Stavudin (d4T; 2 x 40 mg), Lamivudin (3TC; 2 x 150 mg) und Nevirapin (NVP; 2 x 200 mg) eingesetzt.

Die Auswahl der Medikation erfolgte entsprechend den Therapierichtlinien aus Kenia und der WHO. Zudem war das verwendete generische Kombinationspräparat aufgrund der niedrigen Kosten von 25 USD, der einfachen Einnahmemodalität (2 Tabletten pro Tag) sowie des geringeren laborchemischen Monitoringbedarfs im Vergleich zu Kombinationen mit Proteaseinhibitoren besonders geeignet für Therapieprogramme in ressourcen-schwachen Gebieten.

Bei einem Körpergewicht unter 60 kg wurde die Kombination mit 30 mg Stavudin verwendet. Nevirapin wurde, wie international üblich, in den ersten 14 Tagen der Therapie in niedriger Dosierung (1 x 200 mg) verabreicht, wofür das o.g. Kombinationspräparat nicht verwendet werden konnte. Für diesen Zeitraum wurden die Wirkstoffe entweder einzeln oder teilweise kombiniert (Stavudin + Lamivudin) eingesetzt.

Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Stavudin wurde Zidovudin (2 x 300 mg) verwendet. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Nevirapin wurde Efavirenz (1 x 600 mg) eingesetzt.

Bei HIV-Tuberkulose Doppelinfection und antimykobakterieller Therapie mit Rifampicin wurde Nevirapin durch Efavirenz (1 x 800 mg) ersetzt. Eine gleichzeitige Therapie mit Rifampicin kann die Nevirapinwirkung über einen beschleunigten Abbau in der Leber vermindern und so zu einem antiretroviralen Therapieversagen führen. Da dies auch zu einem geringeren Maße bei Efavirenz geschehen kann, muss die Efavirenz-Dosierung in diesem Fall auf 1 x 800 mg angehoben werden.

Schwangere Frauen wurden ebenfalls mit dem Standardregime therapiert. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten von Nevirapin wurde stattdessen ein Proteaseinhibitor, in der Regel Nelfinavir, verwendet. Efavirenz wurde nicht in der Schwangerschaft eingesetzt. Bei Schwangeren mit einer CD4 Zellzahl zwischen 200 und 350/ μ l wurde entsprechend der aktuellen WHO-Empfehlung Nevirapin als Bestandteil der Therapie eingesetzt (WHO 2005b). Allerdings wurde dem erhöhten Toxizitätsrisiko in dieser Patientengruppe (Imperiale et al., 2002; Baylor et al., 2004) mit einer engmaschigen Untersuchung im Rahmen des Monitoring Rechnung getragen (14tägig bis monatlich, siehe

Tabelle 1). Schwangere Frauen mit HIV-Tuberkulose Doppelinfection wurden mit einer Dreifachtherapie aus Nukleosidanaloga (in der Regel Zidovudin, Lamivudin, Abacavir) therapiert, sofern Rifampicin Bestandteil der Therapie war.

3.6.2 Prophylaxe und Therapie opportunistischer Infektionen

Erwachsene erhielten eine Tablette Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160/800 mg) täglich zur Primärprophylaxe von Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* und diversen Bakterien bei einer CD4 Zellzahl von weniger als 200/ μ l (WHO/UNAIDS 2000). Die Therapie opportunistischer Infektionen erfolgte gemäß internationalen Richtlinien (Benson et al., 2004).

3.7 Procedere und Patientenmonitoring

Allen HIV-positiven Teilnehmern des PMTCT-Programms wurde angeboten, sich mittels CD4 Zellzahlmessung untersuchen zu lassen, ob eine Therapie indiziert war. Schwangeren Frauen wurde dies so früh wie möglich in der Schwangerschaft angeraten, um eine eventuelle Kombinationstherapie noch während der Schwangerschaft beginnen zu können, was einen besseren HIV-Übertragungsschutz darstellte als die Nevirapin-Einmalgabe (WHO 2004 und 2005b).

Patienten mit einer CD4 Zellzahl unter 350/ μ l wurden an das Therapieprogramm überwiesen. Dort wurde die CD4 Zellzahlmessung wiederholt, eine Anamnese sowie eine körperliche und labormedizinische Basisuntersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Röntgenbild der Lunge zum Ausschluss einer pulmonalen Tuberkulose oder anderer pulmonaler akuter Infektionen angefertigt, ebenso ein Screeningtest für Syphilis (Rapid Plasma Reagin; RPR) und ein Schwangerschaftstest bei Frauen (Tabelle 1).

Beim Vorliegen einer Therapieindikation wurde die Therapie eine Woche später begonnen. Unmittelbar vor Therapiebeginn wurde Blut für die Viruslastbestimmung abgenommen. Die Patienten wurden ausführlich hinsichtlich der Transmission und des Verlaufs der HIV-Infektion, des Therapieziels, der Einnahmemodalitäten der Therapie, möglicher Nebenwirkungen sowie der Notwendigkeit der Therapiadhärenz beraten. Während der nachfolgenden Konsultationen wurde der Wissenstand der Patienten überprüft und die Beratung, falls notwendig, ergänzt.

Weitere Konsultationen fanden in regelmäßigen Abständen nach dem Therapiestart statt (Tabelle 1). Dabei wurden folgende Blutparameter untersucht: Blutbild, Alanin-Aminotransferase (GPT), Amylase, Kreatinin und Kreatininphosphokinase. Bei Bedarf konnten sich die Patienten jederzeit zusätzlich vorstellen. Ziel der Konsultationen war es, Nebenwirkungen, Therapieansprechen oder Therapieversagen sowie die Therapieadhärenz zu ermitteln. Bei schwangeren Patientinnen unter Therapie wurden die Untersuchungsintervalle verkürzt, um einem höheren Überwachungsbedarf in der Schwangerschaft nachzukommen (Perinatal HIV Guidelines Working Group 2005).

Die Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie wurden anhand internationaler Richtlinien klassifiziert (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2006). Dabei wurden Nebenwirkungen grundsätzlich nach folgendem Schweregrad eingeteilt: Grad 1 (leicht), Grad 2 (mittel), Grad 3 (schwer) und Grad 4 (lebensbedrohlich). Der Schweregrad einer Anämie wurde nach dem Hämoglobin (Hb) beurteilt: Grad 1 (Hb 9,5 - 10,5 g/dl), Grad 2 (8,0 - 9,4 g/dl), Grad 3 (7,9 - 6,5 g/dl) und Grad 4 (<6,5 g/dl), der einer Leberzellschädigung nach dem Anstieg der Serum-GPT: Grad 1 (1,25 - 3,0fach über der oberen Normgrenze), Grad 2 (>3,0 - 5,0fach), Grad 3 (>5,0 - 10,0fach) und Grad 4 (>10,0fach).

Patienten, die länger als 4 Monate nach der letzten Konsultation nicht zu vereinbarten Folgeuntersuchungen erschienen waren, wurden als Therapieabbrecher gewertet.

Tabelle 1: Monitoringschema der ART-Kohorte in Kenia

| | Erst- besuch | Therapie- beginn | W2 | M1 | M2 | M3* | M4 | M5* | M6 | M9 | M12 |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|----|----|----|-----|----|-----|----|----|-----|
| Anamnese | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Körperliche Untersuchung | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Labor | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| RPR | X | | | | | | | | | | X |
| Röntgen-Thorax | X | | | | | | | | | | X |
| Schwangersch.test | X | | X | X | X | | | | X | X | X |
| CD4 Zellzahl | X | | | | | | | | X | | X |
| Viruslast | | X | | | | | | | | | |

W = Woche; M = Monat; * Untersuchung nur während einer Schwangerschaft; RPR = Rapid Plasma Reagin für Syphilisdiagnostik

3.8 Therapieansprechen und Therapieversagen

Die Definition eines Therapieansprechens bzw. -versagens erfolgte nach internationalen Therapierichtlinien (WHO 2003 und 2005a; Bartlett und Gallant, 2004; Department of Health and Human Services 2005).

Ein **klinisches Therapieansprechen** wurde anhand eines Rückgangs der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität unter der Therapie sowie anhand einer Gewichtszunahme evaluiert. Ein **immunologisches Therapieansprechen** wurde anhand der Zunahme der CD4 Zellzahl im Blut unter der Therapie analysiert. Dabei wurde ein zu erwartender Anstieg der CD4 Zellzahl von 100-150/ μ l im ersten Jahr der Therapie zugrunde gelegt (Bartlett und Gallant, 2004). Ein **virologisches Therapieansprechen** wurde anhand des Abfalls der Viruslast im Blut gemessen. Ein **virologisches Therapieversagen** wurde angenommen, wenn die Viruslast 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn nicht unter die Nachweisgrenze (< 400 k/ml) supprimiert werden konnte, oder wenn es nach zuvor erfolgreicher Virussuppression zu einem Wideranstieg der Viruslast (> 400 k/ml) kam.

3.9 Adhärenzmessung

Zur Messung der Therapieadhärenz wurden drei Methoden verwendet: die Selbsteinschätzung der Patienten, die visuelle Analogskala und die Tablettenzählung.

Bei der **Selbsteinschätzung** sollten die Patienten auf einem detaillierten Fragebogen angeben, wie viele der täglichen, morgendlichen und abendlichen Medikamentendosen in den letzten 7 Tagen nicht eingenommen wurden. Die Patienten konnten dabei folgende Optionen ankreuzen: 1 Dosis, 2 Dosen, 3 Dosen, 4 Dosen, >4 Dosen. Die Angaben wurden in Prozent errechnet (die Zahl der tatsächlich eingenommen Dosen wurde durch die Zahl der maximal einzunehmenden Dosen geteilt und anschließend mit 100 multipliziert).

Die Angabe, >4 Dosen nicht genommen zu haben, wurde pauschal als 50% tige Adhärenz gewertet.

Die **visuelle Analogskala** war eine graphische Skala, auf der Patienten markieren konnten, wie viel Prozent der Tabletten in den letzten 30 Tagen eingenommen wurden. Die angegebene Prozentzahl wurde direkt als prozentuale Adhärenz verwendet. Die Skala stellte sich wie folgt dar:



Die **Tablettenzählung** wurde unangekündigt durch das medizinische Personal vorgenommen. Dabei wurde festgehalten, wie viele Tabletten den Patienten bei der letzten Konsultation ausgehändigt wurden und wie viele beim aktuellen Untersuchungstermin noch vorhanden waren. Wurde mehr als die erwartete Menge zurückgegeben, wurde daraus eine unzureichende Tabletteneinnahme und damit Adhärenz abgeleitet. Um eine prozentuale Angabe der Adhärenz zu erhalten, wurde der Quotient aus tatsächlich eingenommener und zur Einnahme vorgesehener Tablettenmenge gebildet und mit 100 multipliziert.

Die Adhärenz wurde zu jedem Konsultationstermin gemessen. Das Personal wurde angehalten, die Patienten nicht hinsichtlich ihrer Angaben zu beeinflussen. In der Arzt-Patientenbeziehung wurde kontinuierlich an einem aufrichtigen Verhältnis gearbeitet. Dazu gehörte auch, dass mangelnde Therapieadhärenz nicht negativ durch das Personal bewertet wurde. Auf diesem Wege sollte versucht werden, möglichst wahrheitsgetreue Angaben der Patienten zu erhalten.

Ein verpasster Konsultationstermin wurde als 50% tige Adhärenz gewertet.

3.10 Datenverwaltung – und dokumentation

Alle Konsultationen wurden auf Erfassungsbögen dokumentiert und die Daten in eine Datenbank eingespeist (MS Access). Für Schwangere gab es spezielle Dokumentationsbögen, die schwangerschaftsspezifische Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie sowie mögliche geburtshilfliche Komplikationen erfassten.

3.11 Labormethoden

3.11.1 Bestimmung der CD4 Zellzahl

Zur CD4 Zellzahlanalyse wurden 5 ml Vollblut in einem EDTA Röhrchen abgenommen und innerhalb von 6 Stunden nach der Entnahme untersucht. Die CD4 Zellzahl wurde mittels automatisierter volumetrischer Durchflusszytometrie (single platform) bestimmt (CyFlow Counter SL[®], Partec, Münster, Deutschland).

Aufgrund der hohen Relevanz der CD4 Zellzahl für therapeutische Entscheidungen wurde eine regelmäßige externe Qualitätsüberprüfung der CD4 Zellzahl durchgeführt. 10% des wöchentlichen Probenaufkommens zur CD4 Zellzahlbestimmung wurde doppelt abgenommen und innerhalb von 48 h nach Entnahme im Referenzlabor (Kenya Medical

Research Institute, Nairobi) mittels Durchflusszytometrie analysiert (FACSCalibur[®], Becton Dickinson, Biosciences, San José, CA, USA).

3.11.2 Bestimmung der Viruslast

Die Viruslastbestimmung konnte nur in der Hauptstadt Nairobi durchgeführt werden. 5 ml EDTA-Vollblut wurden zentrifugiert, das Plasma bei -20°C eingefroren und wöchentlich tiefgefroren ins Referenzlabor nach Nairobi transportiert (Kenya Medical Research Institute). Die Analyse der Viruslast erfolgte mittels HIV-RNA-PCR (Amplicor[®] HIV-1 Monitor, Version 1.5, Roche, Mannheim, Deutschland). Die Ergebnisse wurden vom Referenzlabor zweifach über email und per Post zurückgeschickt.

3.11.3 Klinisch-chemische Parameter und Blutbild

Zur Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter (GPT, Amylase, Kreatinin, Kreatininphosphokinase) wurde Vollblut in Serumröhrchen abgenommen und das Serum mit einem Photometer analysiert (Human Diagnostics, Kalkutta, Indien). Das Blutbild wurde aus Vollblut der Patienten per Mikroskop ausgezählt, das Hämoglobin konnte über das Photometer mitbestimmt werden.

3.11.4 Weitere Labormethoden

Eine Malaria wurde mikroskopisch mittels Ausstrich und Dickem Tropfen diagnostiziert, eine pulmonale Tuberkulose mittels Ziehl-Neelsen-Färbung des Sputums. Für die Diagnose einer Kryptokokkenmeningitis wurde die Indian-Ink Färbung von zerebrospinaler Flüssigkeit verwendet.

3.12 Statistische Methoden

Die Datenanalyse wurde mit dem SPSS-Programm, Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), durchgeführt. Für die beschreibende Statistik wurden der Median bzw. Mittelwert sowie das Quotenverhältnis mit 95% Konfidenzintervall verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

Der Medianvergleich bei unabhängigen Stichproben erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test, bei abhängigen bzw. gepaarten Stichproben wurde entweder der Wilcoxon-Test (bei 2 Messzeitpunkten) oder der Friedman-Test (bei mehr als 2 Messzeitpunkten) verwendet.

Mittelwerte wurden bei 2 unabhängigen Stichproben mit dem T-Test, bei mehr als 2 unabhängigen Stichproben mit der einfaktoriellen Anova mit post hoc Analyse oder bei

mehreren abhängigen Stichproben mit der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung verglichen.

Bivariate Zusammenhänge zwischen intervallskalierten, nicht normalverteilten Variablen wurden mittels Korrelation nach Spearman und linearer Regression untersucht. Die Stärke des Zusammenhangs wurde dabei mithilfe des Korrelationskoeffizienten r angegeben. Die Art des Zusammenhangs wurde mithilfe einer Regressionsgeraden dargestellt.

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.

Zusammenhänge zwischen mehr als zwei dichotomen Variablen wurden in multivariaten Modellen anhand von multipler logistischer Regression untersucht. Das dementsprechend adjustierte Risiko wurde als adjustierte Odds Ratio angegeben.

Morbidität und Nebenwirkungshäufigkeiten wurden allgemein mittels Inzidenzraten und Inzidenzrisiko dargestellt, die Mortalität mittels Mortalitätsrate.

Überlebens- und Ereignisdatenanalysen in einem bestimmten Zeitintervall wurden mithilfe der Cox Regression (cox proportional hazard model) durchgeführt, das jeweilige Risiko wurde als Hazard Ratio bei der univariaten Analyse bzw. als adjustierte Hazard Ratio bei der multivariaten Analyse angegeben. Überlebens- und Erkrankungswahrscheinlichkeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode analysiert und mit entsprechenden Diagrammen veranschaulicht. Dabei wurde teilweise nach bestimmten Einflussfaktoren stratifiziert und das Signifikanzniveau mithilfe des Log-Rank-Tests analysiert. Bei der Überlebens- und Ereignisdatenanalysen wurden Patienten, die während der Therapie starben, bis zum Todeszeitpunkt mitgewertet und Patienten, die vorzeitig die Therapie abbrachen, bis zur letzten dokumentierten Konsultation.