

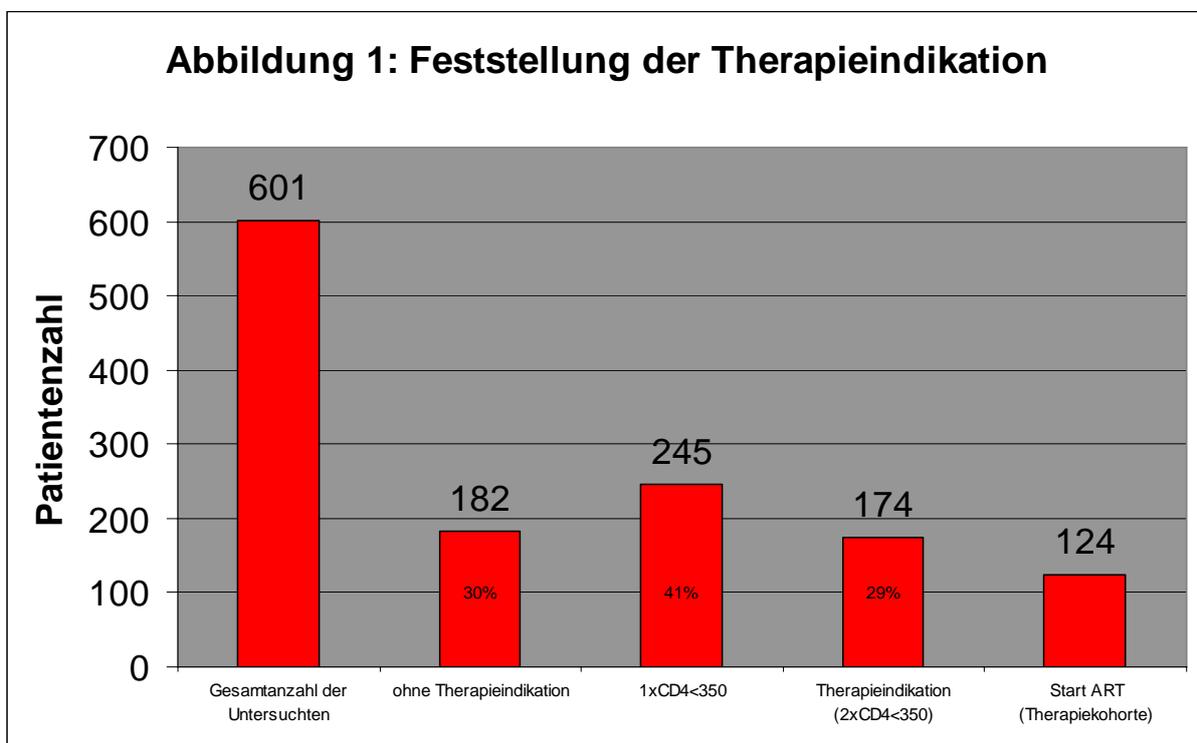
## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Therapieindikation

Insgesamt wurden 601 Patienten anhand der CD4-Zellzahl auf das Vorliegen einer Therapieindikation untersucht (Abbildung 1).

182 (30%) der Patienten hatten keine Therapieindikation, also keine CD4-Zellzahl unter 350/ $\mu$ l. 245 (41%) der Patienten hatten eine CD4-Zellzahl unter 350/ $\mu$ l, nicht aber eine zweite Messung unter diesem Wert. Somit lag bei diesen Patienten keine Therapieindikation vor und sie wurden in einer Zwischenentität zusammengefasst. Patienten in dieser Entität waren entweder nicht zu weiteren Bestimmungen der CD4-Zellzahl wiedergekommen (aus verschiedensten Gründen eingeschlossen Tod), oder ihre CD4-Zellzahl schwankte um den Grenzwert zur Therapieindikation von 350/ $\mu$ l.

174 (29%) der Patienten hatten eine Therapieindikation, d.h. zwei CD4-Zellzahlmessungen unter 350/ $\mu$ l.



## **4.2 Definition „Ausgangskohorte“, „Therapiekohorte“, „Therapieverweigerer“**

159 (91%) der 174 Patienten mit Therapieindikation wurden in das Therapieprogramm aufgenommen und bilden die **Ausgangskohorte**. Die restlichen 15 Patienten erschienen nicht zur Programmaufnahme. 124 von 159 Patienten (78%) der Ausgangskohorte begannen die antiretrovirale Therapie und bilden die **Therapiekohorte** (Abbildung 1). 35 von 159 Patienten (22%) waren mindestens 4 Monate nach Programmeinschluss noch nicht zum Therapiebeginn erschienen und wurden daher als **Therapieverweigerer** gewertet.

## **4.3 Charakteristika der Ausgangskohorte**

Von allen 159 Patienten der Ausgangskohorte waren soziodemographische und klinische Anfangsdaten vorhanden. Die Charakteristika der Ausgangskohorte sind in Tabelle 2 dargestellt und lassen sich wie folgt zusammenfassen:

117 (74%) Patienten waren Frauen, 42 (26%) Männer. Der Altersmedian betrug 30 Jahre (Frauen 28 und Männer 34 Jahre). Die CD4 Zellzahl betrug im Median 190/ $\mu$ l, 90 (58%) Patienten hatten weniger als 200 CD4 Zellen/ $\mu$ l). 63 (40%) Patienten waren im CDC Stadium C (klinisch AIDS) und 43 (28%) hatten eine akute opportunistische Infektion zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Therapieprogramm.

Die Mehrzahl der Patienten waren protestantischer Konfession (78%) und gehörten der Ethnie „Luo“ (85%) an. 80 (53%) Patienten hatten eine Grundschulbildung und 75 (49%) waren ohne einkommensgenerierende Arbeit. Die Mehrzahl (64%) wohnte innerhalb einer Entfernung von weniger als 30 km zur Behandlungsklinik. 53 (46%) der 116 Frauen waren schwanger.

### **4.3.1 Geschlechterunterschiede in der Ausgangskohorte**

In der Ausgangskohorte waren Frauen signifikant jünger als Männer (70% jünger als 30 Jahre vs. 20%,  $p < 0,001$ ), häufiger ohne formale Arbeit (58% vs. 24%,  $p < 0,001$ ), hatten einen niedrigeren Bildungsgrad (59% vs. 37%,  $p = 0,014$ ), waren seltener bereits im AIDS-Stadium (70% ohne AIDS-Stadium vs. 33%,  $p < 0,001$ ) und hatten seltener eine akute opportunistische Infektion zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Therapieprogramm (81% ohne akute Infektion vs. 50%,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Charakteristika der Ausgangskohorte und Geschlechterunterschiede**

	<b>Gesamt</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p*</b>
<b>Gesamt (n)</b>	<b>159</b>	117 (74%)	42 (27%)			
<b>Alter (n)</b>	<b>149</b>					
Median	30	28	34			
<30 Jahre	83 (55%)	75 (70%)	8 (20%)	<b>9,40</b>	<b>3,9-22,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
>30 Jahre	66 (45%)	33 (30%)	33 (80%)	1,00		
<b>Ethnie (n)</b>	<b>130</b>					
Luo	110 (85%)	76 (83%)	34 (90%)	0,56	0,17-1,8	0,32
Andere	20 (15%)	16 (17%)	4 (10%)	1,00		
<b>Religion (n)</b>	<b>151</b>					
Protestantisch	118 (78%)	89 (80%)	29 (73%)	1,50	0,67-3,5	0,31
Katholisch	33 (22%)	22 (20%)	11 (27%)	1,00		
<b>Beruf (n)</b>	<b>153</b>					
Ohne Arbeit**	75 (49%)	65 (58%)	10 (24%)	<b>4,30</b>	<b>1,90-9,6</b>	<b>&lt;0,001</b>
Berufstätig	78 (51%)	47 (42%)	31 (76%)	1,00		
<b>Bildung (n)</b>	<b>151</b>					
Grundschule (Jahr 1-4)	80 (53%)	65 (59%)	15 (37%)	<b>2,50</b>	<b>1,20-5,3</b>	<b>0,014</b>
Höhere Schule (Jahr 5-7)	71 (47%)	45 (41%)	26 (63%)	1,00		
<b>Reisedistanz Klinik (n)</b>	<b>153</b>					
<30 km	99 (64%)	77 (69%)	22 (54%)	1,90	0,90-4,0	0,08
>30 km	54 (36%)	35 (31%)	19 (46%)	1,00		
<b>Schwangerschaft (n)</b>	<b>116</b>	53 (46%)				
<b>CD4 Zellzahl (n)</b>	<b>157</b>					
Median	190	194	171			
<100 / $\mu$ l	32 (21%)	20 (17%)	12 (29%)	0,53	0,23-1,2	0,12
>100 / $\mu$ l	125 (79%)	95 (83%)	30 (71%)	1,00		
<200/ $\mu$ l	90 (58%)	62 (54%)	28 (67%)	0,59	0,28-1,2	0,15
>200/ $\mu$ l	67 (42%)	53 (46%)	14 (33%)	1,00		
<b>CDC Stadium (n)</b>	<b>158</b>					
Kein AIDS	95 (60%)	81 (70%)	14 (33%)	<b>4,60</b>	<b>2,20-9,8</b>	<b>&lt;0,001</b>
AIDS	63 (40%)	35 (30%)	28 (67%)	1,00		
<b>Akute opp. Infektion (n)</b>	<b>158</b>					
Nein	115 (72 %)	94 (81%)	21 (50%)	<b>4,30</b>	<b>2,0-9,20</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ja	43 (28%)	22 (19%)	21 (50%)	1,00		

\*Chi-Quadrat Test; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervalle;

\*\* ohne einkommensgenerierende Arbeit

#### 4.4 Therapieverweigerer

35 Patienten (82% Frauen und 18% Männer) der Ausgangskohorte, die in das Therapieprogramm aufgenommen worden waren, begannen die Therapie nicht (Tabelle 3). Der Altersmedian dieser Therapieverweigerer betrug 26 Jahre und die CD4 Zellzahl im Median 201/ $\mu$ l. 28 (81%) Patienten waren protestantischer Konfession und 25 (79%) gehörten der Ethnie „Luo“ an, 23 (74%) hatten Grundschulbildung und 16 (50%) waren ohne einkommensgenerierende Arbeit. 22 (69%) wohnten innerhalb eines Umkreises von weniger als 30 km zu der Behandlungseinrichtung. 7 (20%) Patienten waren bereits im CDC Stadium AIDS und 6 (17%) hatten eine akute opportunistische Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Therapieprogramm. 20 (74%) Frauen waren schwanger.

Gründe für einen Nicht-Beginn der Therapie waren viermal Tod [Todesursache Kryptokokkenmeningitis (2), Pneumocystis Jiroveci Pneumonie (1), bakterielle Pneumonie (1)] sowie einmal eine psychiatrische Erkrankung mit resultierender Therapieverweigerung. Bei den anderen Patienten lag keine Begründung vor.

In der univariaten Analyse ließ sich folgendes Risikoprofil für eine Therapieverweigerung bei Patienten der Ausgangskohorte identifizieren (Tabelle 3): Patienten unter 30 Jahre verweigerten 3,5 mal so häufig eine Therapie wie Patienten über 30 Jahre ( $p=0,005$ ), Patienten mit Grundschulbildung 3,2 mal so häufig wie Patienten mit höherer Bildung ( $p=0,007$ ), Patienten ohne AIDS verweigerten 3,4 mal so häufig wie Patienten im Stadium AIDS ( $p=0,006$ ) und schwangere Frauen 4,8 mal häufiger als nicht schwangere Frauen ( $p=0,001$ ).

In der multivariaten Analyse wurde für selektierte Risikofaktoren adjustiert ( $p<0,1$  in univariater Analyse), wobei niedrigere Bildung (AOR 3,8; 95%KI 1,14-12,7;  $p=0,03$ ) und Schwangerschaft (AOR 3,6; 95%KI 1,1-11,8;  $p=0,035$ ) signifikant mit einer Therapieverweigerung assoziiert blieben. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein niedrigerer Bildungsstand und eine bestehende Schwangerschaft Risikofaktoren für eine Therapieverweigerung waren (bei bestehender Therapieindikation). Allerdings gilt das in diesem Falle nur für Frauen, da durch Aufnahme der Variable „Schwangerschaft“ in das multivariate Modell Männer von der Analyse ausgeschlossen wurden. Entfernt man die Variable „Schwangerschaft“ aus dem Modell und betrachtet damit Frauen und Männer, bleibt lediglich niedrigere Bildung als Risikofaktor für eine Therapieverweigerung bestehen (AOR 2,5; 95%KI 1,01-6,3;  $p=0,04$ ).

**Tabelle 3: Risikofaktoren für eine Therapieverweigerung**

	Univariate Analyse					Multivariate Analyse		
	n*	Verweigerung	OR	95% KI	p	AOR	95% KI	p
<b>Geschlecht</b>								
Frau	117	24 %	1,9	0,73-5,0	0,18			
Mann	42	14 %	1,00					
<b>Alter</b>								
<30 Jahre	83	29 %	<b>3,5</b>	<b>1,40-8,70</b>	<b>0,005</b>	1,1	0,27-4,50	0,9
>30 Jahre	66	10 %	1,00			1,00		
<b>Ethnie</b>								
Luo	110	21 %	0,61	0,21-1,76	0,36			
Andere	20	30 %	1,00					
<b>Religion</b>								
Protestantisch	118	21 %	1,19	0,45-3,21	0,72			
Katholisch	33	18 %	1,00					
<b>Beruf</b>								
Berufstätig	78	21 %	0,97	0,44-2,10	0,93			
Ohne Arbeit**	75	21 %	1,00					
<b>Bildung ***</b>								
Grundschule	80	29 %	<b>3,23</b>	<b>1,34-7,78</b>	<b>0,007</b>	<b>3,8</b>	<b>1,14-12,7</b>	<b>0,03</b>
Höhere Schule	71	11 %	1,00			1,00		
<b>Reisedistanz Klinik</b>								
>30 km	54	18 %	0,78	0,34-1,79	0,56			
<30 km	99	22 %	1,00					
<b>Schwangerschaft</b>								
ja	53	38 %	<b>4,76</b>	<b>1,80-12,5</b>	<b>0,001</b>	<b>3,6</b>	<b>1,10-11,8</b>	<b>0,035</b>
nein	63	11 %	1,00			1,00		
<b>CD4 Zellzahl</b>								
>100 / $\mu$ l	125	25 %	2,4	0,78-7,34	0,12			
<100 / $\mu$ l	32	12 %	1,00					
>200/ $\mu$ l	67	30 %	1,6	0,75-3,4	0,22			
<200/ $\mu$ l	90	19 %	1,00					
<b>CDC Stadium</b>								
Kein AIDS	95	30 %	<b>3,4</b>	<b>1,38-8,37</b>	<b>0,006</b>	1,72	0,47-6,26	0,41
AIDS	63	11 %	1,00			1,00		
<b>Akute opp. Infektion</b>								
Nein	115	25 %	2,13	0,82-5,57	0,12			
Ja	43	14 %	1,00					

OR = Odds Ratio; AOR = Adjustierte Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

\* n der Ausgangskohorte; \*\* ohne einkommensgenerierende Arbeit;

\*\*\* Grundschule: Jahr 1-4, höhere Schule: Jahr 5-7

## **4.5 Therapiekohorte**

### **4.5.1 Soziodemographische Daten der Therapiekohorte**

124 Patienten der Ausgangskohorte begannen eine antiretrovirale Therapie, davon 88 (71%) Frauen und 36 (29%) Männer (Tabelle 4). Der Altersmedian betrug 31 Jahre, 59 (50%) der Patienten waren jünger als 30 Jahre. 94 (78%) der Patienten waren protestantischer Konfession und 88 (86%) gehörten der Ethnie „Luo“ an, 57 (47%) hatten Grundschulbildung und 62 (51%) waren ohne einkommensgenerierende Arbeit. 77 (63%) wohnten innerhalb eines Umkreises von weniger als 30 km zu der Behandlungseinrichtung.

Frauen waren signifikant jünger als Männer (Median 29 vs. 35 Jahre,  $p=0,0001$ ), 65 % der Frauen waren unter 30 Jahre alt im Vergleich zu 14% der Männer ( $p=0,0001$ ). Frauen hatten signifikant öfter als Männer keine einkommensgenerierende Arbeit (72% vs. 42%,  $p=0,002$ ). Im Gegensatz zur Ausgangskohorte unterschieden sich Frauen und Männer nicht mehr signifikant bezüglich der Bildung (50% der Frauen mit höherer Bildung im Vergleich zu 61% der Männer,  $p=0,24$ ).

Im Vergleich mit den Therapieverweigerern waren die Patienten der Therapiekohorte signifikant älter (Altersmedian 26 vs. 31%,  $p=0,0001$ ), häufiger bereits im CDC Stadium AIDS (20% vs. 46%,  $p=0,001$ ), hatten häufiger eine höhere Bildung als Grundschulbildung (26% vs. 53%,  $p=0,002$ ) und die Frauen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Therapieprogramm seltener schwanger (74% vs. 38%,  $p=0,002$ ).

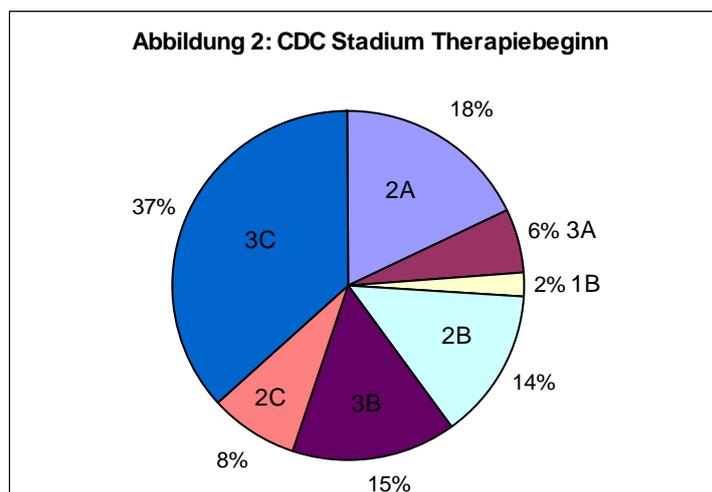
**Tabelle 4: Soziodemographische Daten der Therapiekohorte und Geschlechterunterschiede**

	<b>Gesamt</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p*</b>
<b>Gesamt (n)</b>	<b>124</b>	88 (71%)	36 (29%)			
<b>Alter (n)</b>	<b>119</b>					
Median	31	29	35			
<30 Jahre	59 (50%)	54 (65%)	5 (14%)	<b>11,6</b>	<b>4,1-32,9</b>	<b>&lt;0,001</b>
>30 Jahre	60 (50%)	29 (35%)	31 (86%)	1,00		
<b>Ethnie (n)</b>	<b>102</b>					
Luo	88 (86%)	58 (84%)	30 (91%)	0,53	0,14-2,0	0,35
Andere	14 (14%)	11 (16%)	3 (9%)	1,00		
<b>Religion (n)</b>	<b>121</b>					
Protestantisch	94 (78%)	69 (80%)	25 (71%)	1,62	0,66-4,0	0,29
Katholisch	27 (22%)	17 (20%)	10 (29%)	1,00		
<b>Beruf (n)</b>	<b>122</b>					
Ohne Beruf	60 (49%)	50 (58%)	10 (28%)	<b>3,60</b>	<b>1,55-8,4</b>	<b>0,002</b>
Berufstätig	62 (51%)	36 (42%)	26 (72%)	1,00		
<b>Bildung (n)</b>	<b>121</b>					
Grundschule	57 (47%)	43 (50%)	14 (39%)	1,60	0,73-3,6	0,24
Höhere Schule / Uni	64 (53%)	42 (50%)	22 (61%)	1,00		
<b>Reisedistanz Klinik (n)</b>	<b>122</b>					
<30 km	77 (63%)	57 (66%)	20 (56%)	0,63	0,29-1,4	0,26
>30 km	45 (37%)	29 (34%)	16 (44%)	1,00		

\*Chi-Quadrat Test

#### 4.5.2 Klinische Ausgangsdaten und Laborparameter der Therapiekohorte

Die klinischen Ausgangsdaten und Laborparameter der Therapiekohorte sind in Tabelle 5 abgebildet. Die Verteilung des HIV-Krankheitsstadiums der Patienten zu Therapiebeginn ist in Abbildung 2 dargestellt (die Stadieneinteilung erfolgte nach dem CDC-Schema):



Die CD4 Zellzahl der Patienten bei Therapiebeginn betrug im Median 189 / $\mu$ l (Bereich 15 – 536 / $\mu$ l), die Viruslast 106505 k/ml (5,03  $\log_{10}$ ; Bereich 0 – 3478841 k/ml). Das Ausgangsgewicht bei den nicht-schwangeren Patienten betrug im Median 55 kg (Bereich 39-85 kg), das Hämoglobin betrug im Median 12,4 g/dl (Bereich 7 – 20 g/dl) und die Serum GPT im Median 16,3 U/l (Bereich 1 – 140 U/l). Insgesamt hatten 28 (24%) Patienten eine Anämie (Hämoglobin <10,5 g/dl) zum Therapiebeginn, davon 14 (12%) Grad 1, 10 (9%) Grad 2, 4 (3%) Grad 3 und 7 (7 %) Patienten eine Leberwerterhöhung (GPT > 50 U/l) als möglichen Ausdruck einer Leberparenchymschädigung, davon 6 (6%) Grad 1 und 1 (1%) Grad 2.

57 (46%) Patienten befanden sich zum Therapiebeginn im klinischen Stadium AIDS (CDC C), 38 (31%) hatten eine akute opportunistische Infektion, 3 (2%) mussten stationär aufgenommen werden. 54 (44%) Patienten erhielten eine Cotrimoxazol-Prophylaxe zu Therapiebeginn.

Frauen der Therapiekohorte hatten ein signifikant niedrigeres Körpergewicht als Männer (54,5 vs. 58 kg,  $p=0,045$ ), einen niedrigeren Hämoglobinwert (12 vs. 13 g/dl,  $p=0,02$ ), seltener eine GPT-Erhöhung (3 vs. 16%,  $p=0,01$ ), waren seltener im klinischen Stadium AIDS (36 vs. 69%,  $p=0,001$ ) und waren zu Therapiebeginn seltener an einer opportunistischen Infektion erkrankt (22 vs. 53%,  $p=0,001$ ).

### **4.5.3 Schwangerschaft**

Von 88 Frauen waren zu Therapiebeginn 30 (34%) schwanger, im Median in der 31. Schwangerschaftswoche (Bereich 5 – 39 Wochen). 10 (12%) der Frauen hatten vor Beginn der antiretroviralen Langzeittherapie als Maßnahme zur Reduktion der HIV Mutter-Kind-Transmission eine Einmaldosis Nevirapin zur Geburt erhalten.

Schwangere Frauen hatten signifikant häufiger CD4 Zellzahlen über 100 / $\mu$ l als nicht schwangere Frauen (94% vs. 71%, OR 6,2; 95%KI 1,3-28,8;  $p=0,01$ ), waren zum Therapiebeginn seltener an einer opportunistischen Infektion erkrankt (90% ohne Erkrankung vs. 71%; OR 4,1; 95%KI 1,1-15;  $p=0,027$ ) und waren seltener im Stadium AIDS (82% ohne AIDS vs. 53%; OR 4; 95%KI 1,4-11,3;  $p=0,006$ ). Unterschiede für die Ausgangswerte für Hämoglobin und GPT fanden sich nicht.

**Tabelle 5: Laborparameter und klinische Ausgangsdaten der Therapiekohorte - Geschlechterunterschiede**

	<b>Gesamt</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p</b>
<b>Gesamt (n)</b>	<b>124</b>	88 (71%)	36 (29%)			
<b>CD4 Zellzahl (n)</b>	<b>123</b>					
Median / µl	189	192	160			0,13**
>200/ µl	49 (40%)	38 (44%)	11 (31%)	1,76	0,77-4,0	0,176*
<200/ µl	74 (60%)	49 (56%)	25 (69%)	1,00		
<b>Viruslast (n)</b>	<b>84</b>					
Median k/ml	106505	105776	111559			0,62**
<b>Gewicht (n)</b>	<b>89</b>					
Median kg	55	54,5	58			<b>0,045**</b>
<b>Hämoglobin (n)</b>	<b>109</b>					
Median g/dl	12,4	12	13			<b>0,02**</b>
Hb erniedrigt (<10,5 g/dl)	28 (24%)	20 (27%)	6 (18%)	1,67	0,6-4,6	0,33*
Hb Normal	81 (76%)	54 (73%)	27 (82%)	1,00		
<b>Serum GPT (n)</b>	<b>108</b>					
Median U/l	16,3	15,4	18,6			0,12**
GPT normal	101 (93%)	74 (97%)	27 (84%)	<b>6,9</b>	<b>1,3-37,4</b>	<b>0,01*</b>
GPT erhöht (> 50 U/l)	7 (7%)	2 (3%)	5 (16%)	1,00		
<b>CDC Stadium (n)</b>	<b>124</b>					
Kein AIDS	67 (54%)	56 (64%)	11 (31%)	<b>4,0</b>	<b>1,73-9,2</b>	<b>0,001*</b>
AIDS	57 (46%)	32 (36%)	25 (69%)	1,00		
<b>Akute opp. Infektion (n)</b>	<b>124</b>					
Nein	86 (69%)	69 (78%)	17 (47%)	<b>4,06</b>	<b>1,77-9,3</b>	<b>0,001*</b>
Ja	38 (31%)	19 (22%)	19 (53%)	1,00		
<b>Stationäre Einweisung (n)</b>	<b>124</b>					
Ja	3 (2%)	2 (2%)	1 (3%)	0,82	0,07-9,3	0,87*
Nein	121 (98%)	86 (98%)	35 (97%)	1,00		
<b>Cotrimoxazol Prophylaxe (n)</b>	<b>124</b>					
Ja	54 (44%)	35 (41%)	19 (53%)	0,62	0,28-1,3	0,22*
Nein	68 (56%)	51 (59%)	17 (47%)	1,00		

\* Chi-Quadrat-Test; \*\* Mann-Whitney-Test; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervalle

#### 4.5.4 Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Laborparameter

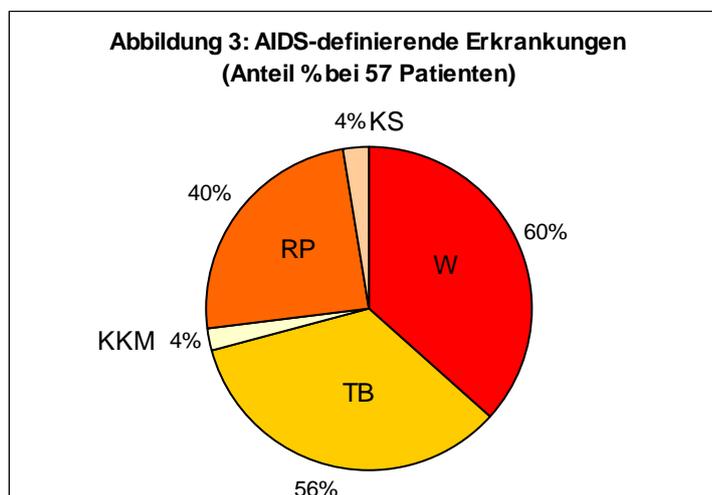
Korreliert wurden die folgenden Parameter: Alter, CD4 Zellzahl, Viruslast, Körpergewicht und Hämoglobinwert (Korrelation nach Spearman). Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen CD4 Zellzahl und Körpergewicht ( $r=0,25$ ;  $p=0,02$ ), CD4 Zellzahl und Viruslast ( $r=-0,27$ ;  $p=0,012$ ) und zwischen CD4 Zellzahl und Alter ( $r=-0,36$ ;  $p=0,0001$ ). Ältere Patienten und Patienten mit niedrigerem Körpergewicht hatten niedrigere CD4 Zellzahlen und Patienten mit niedrigerer CD4 Zellzahl hatten höhere Viruslast-Werte. Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Alter und Viruslast, Gewicht und Viruslast sowie zwischen Hämoglobinwert und CD4 Zellzahl.

#### 4.5.5 Zusammenhang zwischen soziodemographischen Daten und Laborparametern / klinischen Daten

Untersucht wurden Zusammenhänge von CD4 Zellzahl und klinischem Stadium (CDC Stadium AIDS und akute opportunistische Infektion) mit soziodemographischen Daten wie Religion, ethnischer Zugehörigkeit, Bildung, Berufstätigkeit und Wohndistanz zum Therapiezentrum. Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich lediglich zwischen CD4 Zellzahl und Berufstätigkeit: 35% (21) der Patienten ohne einkommensgenerierende Arbeit hatten eine CD4 Zellzahl unter  $100/\mu\text{l}$  im Vergleich zu 12% (7) der Patienten mit Arbeit (OR 4,15; 95%KI 1,6-10,7;  $p=0,002$ ). Ein Zusammenhang zwischen Arbeitslosigkeit und AIDS-Stadium (OR 1,2;  $p=0,6$ ) bzw. akuter opportunistischer Erkrankung (OR 1,6;  $p=0,2$ ) ließ sich nicht nachweisen. Weitere signifikante Zusammenhänge fanden sich nicht.

#### 4.5.6 Krankheitsspektrum zu Therapiebeginn

57 (46%) von 124 Patienten waren zum Therapiebeginn im CDC Stadium AIDS. Dabei zeigte sich die in Abbildung 3 dargestellte Verteilung der AIDS-definierenden Erkrankungen:



W = Wasting Syndrom

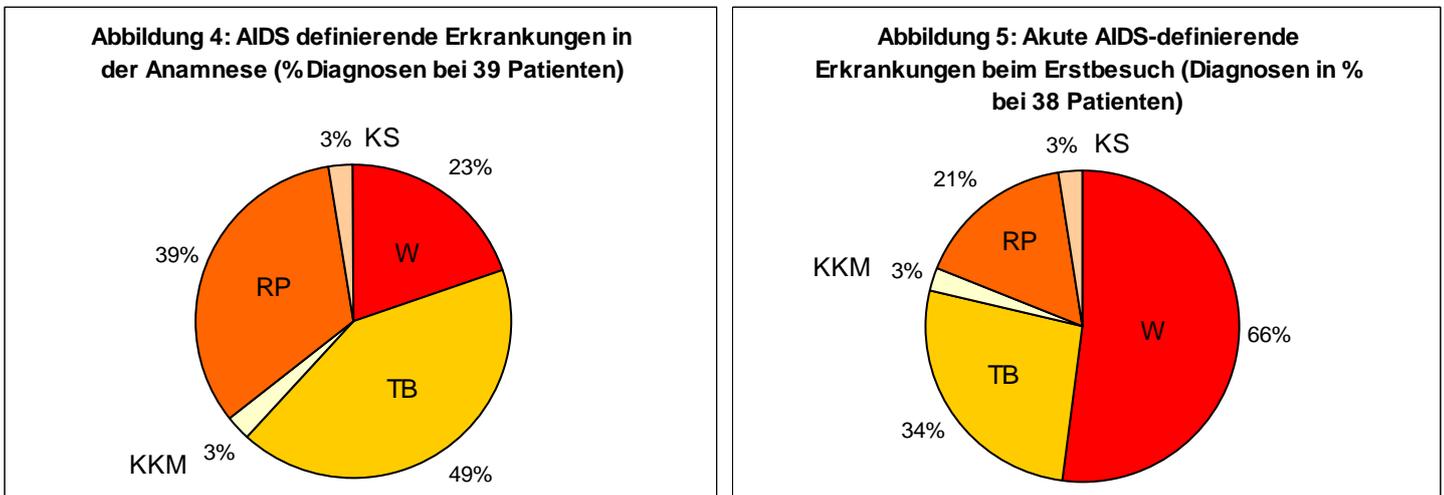
TB = Tuberkulose

RP = rekurrierende bakterielle Pneumonie

KKM = Kryptokokkenmeningitis

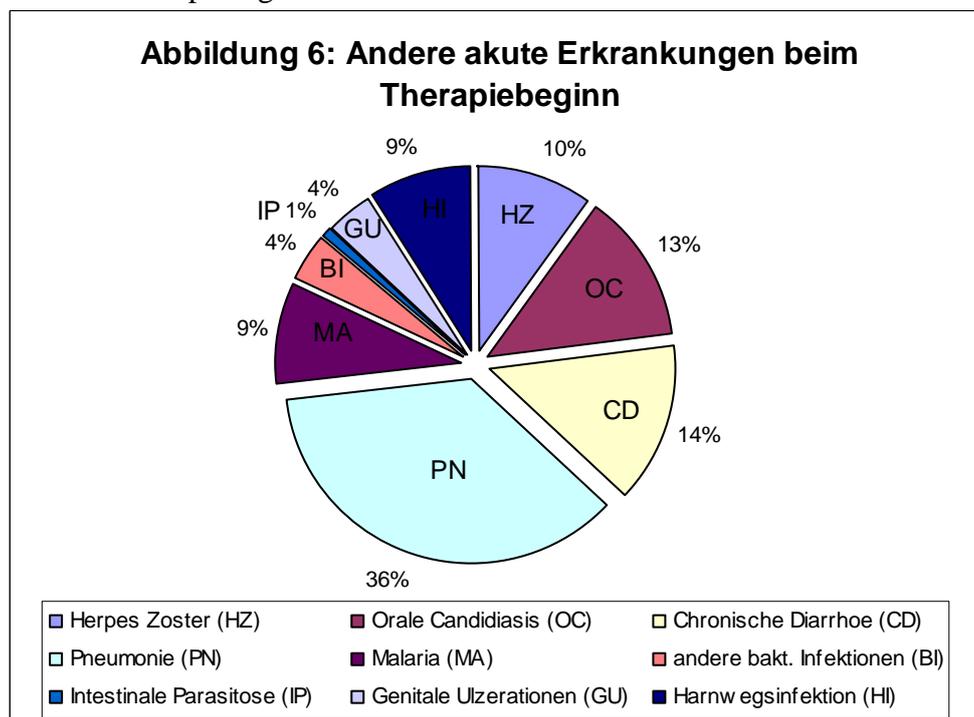
KS = Kaposi Sarkom

Die Entität „AIDS-Stadium zu Therapiebeginn“ setzte sich zusammen aus den beim Therapiebeginn diagnostizierten AIDS-definierenden Erkrankungen und den AIDS-definierenden Erkrankungen, die aus der Krankengeschichte bekannt waren. Die Verteilung der einzelnen Erkrankungen ist in Abbildung 4 und 5 dargestellt:



Die am häufigsten diagnostizierten AIDS-definierenden Erkrankungen in dieser Therapiekohorte waren somit Tuberkulose, rekurrende bakterielle Pneumonien und Wasting Syndrom. Eine austherapierte Tuberkulose wurde als AIDS-definierende Erkrankung in der Krankheitsgeschichte gewertet, während eine noch zum Zeitpunkt des Erstbesuchs therapierte Tuberkulose als akute AIDS-definierende Erkrankung gewertet wurde.

Die Verteilung anderer, nicht AIDS-definierender akuter Erkrankungen, die zum Therapiebeginn diagnostiziert wurden, ist in Abbildung 6 dargestellt. Insgesamt waren 56% der Patienten bei Therapiebeginn erkrankt.



Den Hauptteil dieser Krankheiten machten also die bakteriellen, nicht rekurrenden Pneumonien (36%) aus, gefolgt von chronischen, länger als 1 Monat bestehenden Diarrhoen ungeklärter Ursache (14%) und oraler Candidiasis (13%).

## **4.6 Antiretrovirale Therapie**

### **4.6.1 Antiretrovirales Regime zum Therapiebeginn**

Bei 115 (93%) Patienten konnte die Therapie mit dem Standardregime (Stavudin + Lamivudin + Nevirapin) begonnen werden, bei den restlichen 9 Patienten (7%) wurden Alternativregime eingesetzt:

- Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (3 Patienten)
- Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz (2 Patienten)
- Didanosin + Stavudin + Efavirenz (1 Patient)
- Stavudin + Lamivudin + Efavirenz (3 Patienten)

Bei 6 dieser Patienten wurde Nevirapin durch Efavirenz ersetzt, da gleichzeitig eine akute Tuberkulose mit Rifampicin therapiert werden musste. Alle anderen Patienten mit aktiver Tuberkulose zum Therapiebeginn waren nicht mehr im Stadium der intensiven Tuberkulosebehandlung. Rifampicin wurde daher nicht mehr eingesetzt.

### **4.6.2 Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie**

Die Therapiekohorte wurde hinsichtlich der typischerweise unter dem Standard-Therapier regime auftretenden Nebenwirkungen analysiert: Anstieg der Serum GPT, Auftreten von peripherer Polyneuropathie (PNP), Lipoatrophie, gastrointestinales Beschwerden, Abfall des Hämoglobins und Hautausschlag (Nevirapin assoziiertes makulo-papulöses Exanthem). Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde die Analyse der Nebenwirkungen auf Patienten beschränkt, die mit dem Standardregime behandelt wurden (Stavudin + Lamivudin + Nevirapin). Die Nebenwirkungen der Patienten, die mit Alternativregimen therapiert wurden, wurden gesondert beschrieben (4.2.8). Patienten, die zum Therapiebeginn keine Normwerte für Hämoglobin oder Serum-GPT hatten, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

#### **4.6.2.1 Hämatoxizität**

Eine Anämie als Ausdruck einer Hämatoxizität wurde bei 31 von 92 (34%) der Patienten beobachtet, davon hatten 26% eine leichte (Grad 1-2) und 8% eine schwere Anämie (Grad 3-4). Die meisten Fälle (65%) traten in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn auf, die Zeit bis zum Ereignis betrug im Median 2 Monate. Die Inzidenzrate über den Beobachtungszeitraum betrug 79 pro 100 Patientenjahre und die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Anämie im Beobachtungszeitraum betrug 42,5%. Damit war die Anämie die am häufigsten diagnostizierte Toxizität.

#### **4.6.2.2 Leberzellschädigung**

Eine Erhöhung der Serum-GPT als Ausdruck einer möglichen toxischen, medikamenteninduzierten Hepatitis trat bei 20 von 110 (18%) der Patienten auf. Die Zeit bis zum Ereignis betrug im Median 2 Monate. 60% der Fälle traten in den ersten 3 Monaten auf. In der Regel wurden leichte Verläufe beobachtet (16% Grad 1-2), eine schwere GPT-Erhöhung war selten (2% Grad 3-4). Die Inzidenzrate betrug 36 pro 100 Patientenjahre und die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Leberzellschädigung im Beobachtungszeitraum 25%.

#### **4.6.2.3 Arzneimittelexanthem**

Ein makulo-papulöses Hautexanthem als Ausdruck einer möglichen medikamentenassoziierten Toxizität (hier in der Regel durch Nevirapin) trat bei 18 von 115 (16%) der Patienten auf, 4% hatten eine schwere Reaktion (Grad 3-4). Der Hautausschlag trat im Median 2 Monate nach Therapiebeginn auf, bei 67% der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate. Die Inzidenzrate betrug 30 pro 100 Patientenjahre und die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Arzneimittelexanthems 19% nach 12 Monaten.

#### **4.6.2.4 Gastrointestinale Symptomatik**

Gastrointestinale Beschwerden als Ausdruck möglicher Medikamentennebenwirkungen traten bei 11 von 115 (10%) der Patienten auf und umfassten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhoen, die klinisch mit der Medikamenteneinnahme assoziiert wurden. Alle Beschwerden waren leichtgradig (Grad 1-2) und traten innerhalb der ersten 2 Monate, im Median nach 2 Wochen auf. Die Inzidenzrate betrug 17 pro 100 Patientenjahre und die kumulative Erkrankungswahrscheinlichkeit 10%.

#### **4.6.2.5 Periphere Polyneuropathie**

Eine periphere Polyneuropathie als Ausdruck einer Toxizität in der Regel durch Stavudin wurde bei 8 von 115 (7%) der Patienten diagnostiziert. Alle Fälle waren leichtgradig (Grad 1-2) und traten im Median nach 4,5 Monaten auf (43% innerhalb der ersten 3 Monate). Die Inzidenzrate betrug 12 pro 100 Patientenjahre und die kumulative Erkrankungswahrscheinlichkeit 10%.

#### **4.6.2.6 Lipoatrophie**

Eine Lipoatrophie infolge der Einnahme von Stavudin wurde im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei keinem der Patienten diagnostiziert.

#### **4.6.2.7 Grad 3-4 Toxizität**

Wegen der klinischen Relevanz wurden die schweren medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen (Grad 3-4) noch einmal zusammengefasst: eine schwere Toxizität trat bei insgesamt 12% der Patienten auf (2% GPT-Erhöhung, 4% Hautausschlag 6% Hämoglobin-Abfall), im Median 6 Wochen nach Therapiebeginn (70% innerhalb der ersten 2 Monate). Die Inzidenzrate betrug 21 pro 100 Patientenjahre und die kumulative Erkrankungswahrscheinlichkeit 13%.

#### **4.6.2.8 Nebenwirkungen der Alternativregime**

Insgesamt kam es bei den 9 Patienten, die mit einem Alternativregime therapiert wurden, lediglich zu leichtgradigen Nebenwirkungen (Grad 1-2). Insbesondere bei den mit Efavirenz behandelten Patienten wurden weder eine schwere Hepatotoxizität noch ein schweres Hautexanthem beobachtet. Eine schwere Zidovudin-assoziierte Anämie trat ebenso wenig auf.

#### **4.6.2.9 Nebenwirkungen in der Schwangerschaft**

Eine antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft stellte in dieser Therapiekohorte kein signifikantes Risiko für das Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen dar. Somit wurden diese Nebenwirkungen bei schwangeren Frauen nicht häufiger beobachtet als bei nicht-schwangeren Frauen und als bei der Gesamtkohorte.

Als schwangerschaftsspezifische Nebenwirkungen unter Therapie wurden bei 5% der Schwangeren vorzeitige Wehen diagnostiziert (je einmal in der 30ten, 33ten und 34ten Schwangerschaftswoche) sowie einmal Blutungen in der 28ten Woche. Zu anhaltenden Komplikationen kam es dabei nicht. Weitere mögliche Nebenwirkungen wie das Auftreten

einer Laktatazidose, einer Prä-Eklampsie/Eklampsie, einer Frühgeburt oder Fehlbildungen beim Neugeborenen wurden nicht beobachtet.

#### **4.6.2.10 Einflussfaktoren von Toxizität**

Um Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen zu identifizieren, wurden folgende Variablen auf eine mögliche Assoziation jeweils mit Hämoglobin-Abfall, GPT-Erhöhung, Auftreten von Polyneuropathie, gastrointestinaler Toxizität, Hautausschlag und Grad 3-4 Toxizität hin untersucht: Ausgangswerte für CD4 Zellzahl, Viruslast, Gewicht und Alter sowie das Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung zu Therapiebeginn und Geschlecht.

Eine signifikante Assoziation in der univariaten Analyse zeigte sich lediglich für das weibliche Geschlecht [Hazard Ratio (HR) 3,1; 95%KI 1,17-8;  $p=0,02$ ] und für ein Alter von weniger als 30 Jahren (HR 2,3; 95%KI 1,07-4,9;  $p=0,03$ ) mit einem Hämoglobin-Abfall unter Therapie. Adjustiert nach selektierten Risikofaktoren ( $p<0,1$  in univariater Analyse) ließ sich in der multivariaten Analyse nach Cox allerdings keine signifikante Assoziation mehr nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in dieser Therapiekohorte keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten einer therapieassoziierten Toxizität identifiziert werden konnten.

Dies trifft insbesondere auch für eine mögliche Assoziation von einer CD4 Zellzahl über 250/ $\mu$ l und dem Auftreten einer Hepatotoxizität bei Frauen unter Nevirapintherapie zu (HR 2,5; 95%KI 0,82-7,3;  $p=0,1$ ).

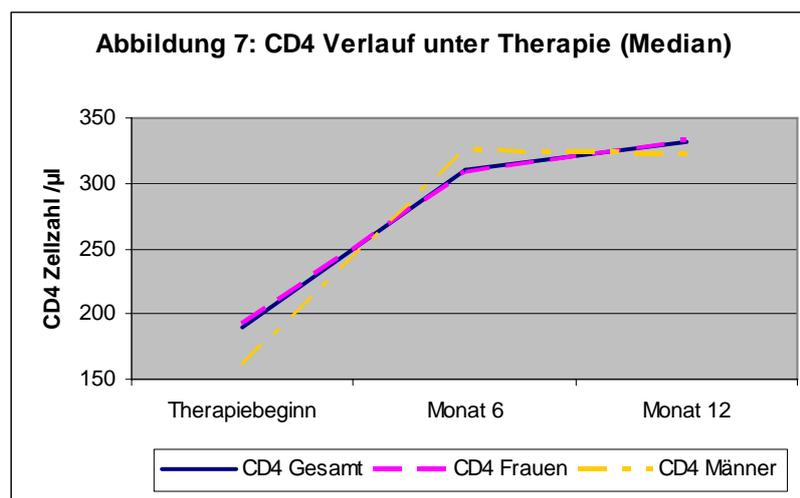
#### **4.6.2.11 Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen**

Eine Umstellung der antiretroviralen Therapie aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 5 Patienten (4%): 4mal wurde Nevirapin durch Efavirenz ersetzt, jeweils aufgrund eines schweren, Nevirapin-assoziierten Exanthems. Die Umsetzung erfolgte im Median 5 Wochen nach Therapiebeginn. Ein Patient, der aufgrund einer gleichzeitigen Rifampicintherapie initial mit Efavirenz behandelt wurde, erhielt aufgrund einer Unverträglichkeit von Stavudin (peripherer Polyneuropathie) und Efavirenz (anhaltender Schwindel) 1 Monat nach Therapiebeginn Zidovudin, Lamivudin und Abacavir .

## 4.7 Therapieansprechen nach 6 und 12 Monaten

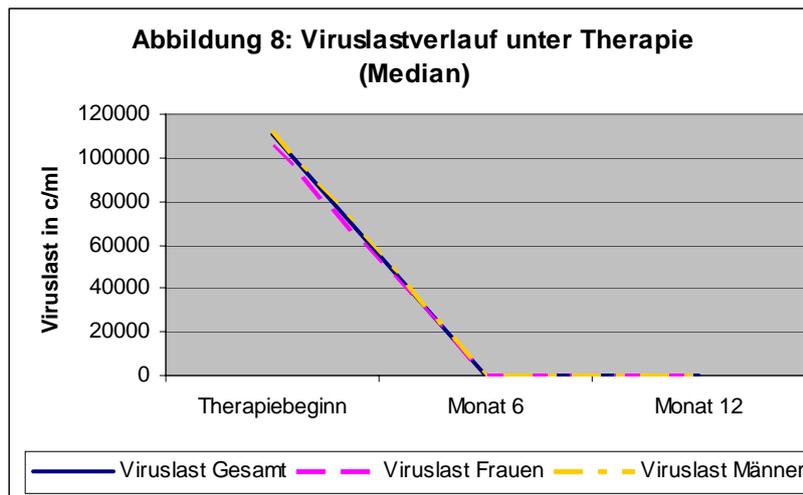
### 4.7.1 Immunologisches Therapieansprechen

Das immunologische Therapieansprechen wurde anhand des CD4 Zellzahl-Anstiegs unter Therapie bestimmt und ist in Abbildung 7 dargestellt. Die CD4 Zellzahl bei Therapiebeginn betrug im Median 189/ $\mu$ l (n=123) und stieg nach 6 Monaten auf 310/ $\mu$ l (Median; n=65), nach 12 Monaten auf 331/ $\mu$ l an (Median; n=35) ( $p < 0,001$ ). Wie in der Abbildung ersichtlich, fand der stärkste Zuwachs an CD4 Zellen in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn statt ( $p < 0,001$ ), während sich der CD4 Zellzahlanstieg nach 6 Monaten nicht mehr signifikant von dem Zuwachs nach 12 Monaten unterschied (121 und 142/ $\mu$ l,  $p = 0,18$ ). Ein signifikanter Geschlechterunterschied beim CD4 Zuwachs konnte nicht festgestellt werden (Median der CD4 Zellzahl bei Frauen nach 0, 6, 12 Monaten: 192, 309, 333/ $\mu$ l; Männer: 160, 325, 323/ $\mu$ l).



### 4.7.2 Virologisches Therapieansprechen

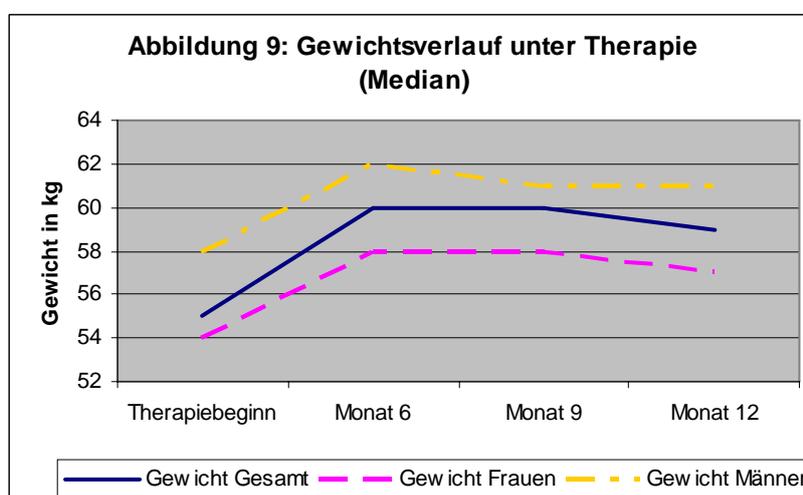
Das virologische Therapieansprechen wurde anhand des Viruslastabfalls im Blut bestimmt und ist in Abbildung 8 dargestellt. Die mediane Viruslast zu Therapiebeginn lag bei 106504 k/ml (n=84), nach 6 und 12 Monaten jeweils bei  $< 400$  k/ml (n=29 und n=21) ( $p < 0,001$ ). Ähnlich wie bei der CD4 Zellzahl fand die stärkste Änderung in den ersten 6 Monaten statt ( $p < 0,001$ ), der Viruslastabfall nach 6 und 12 Monaten unterschied sich nicht mehr signifikant voneinander (Viruslastabfall 2,4 und 2,5 log Stufen,  $p = 1$ ). Ebenso wie bei der CD4 Zellzahl konnte auch beim Viruslastabfall kein signifikanter Geschlechterunterschied festgestellt werden (Mediane der Viruslast bei Frauen nach 0, 6, 12 Monaten: 105776,  $< 400$ ,  $< 400$  k/ml; Männer: 111559,  $< 400$ ,  $< 400$  k/ml).



### 4.7.3 Klinisches Therapieansprechen

Das klinische Therapieansprechen wurde anhand der Körpergewichtszunahme analysiert und ist in Abbildung 9 dargestellt. Das Körpergewicht von Frauen, die zu Therapiebeginn schwanger waren, wurde nicht in die Analyse aufgenommen.

Das Körpergewicht zu Therapiebeginn betrug 55 kg (Median; n=86) und 6, 9 und 12 Monate nach Therapiebeginn 60 (n=6), 60 (n=48) bzw. 59 kg (n=18) ( $p=0,026$ ). Auch bezüglich des Körpergewichts fand der stärkste Zuwachs in den ersten 6 Monaten der Therapie statt ( $p<0,01$ ), die Gewichtszunahmen nach 6, 9 und 12 Monaten unterschieden sich nicht mehr signifikant (Median jeweils 4, 4 und 3 kg,  $p=0,17$ ). Das Ausgangsgewicht bei Frauen war signifikant niedriger als bei Männern (Median 54 bzw. 58 kg,  $p=0,03$ ), ebenso das Gewicht nach 9 (58 bzw. 61 kg,  $p=0,04$ ) und nach 12 Monaten (57 bzw. 61 kg,  $p=0,02$ ). Der Gewichtszuwachs war bei Frauen und Männern allerdings vergleichbar.



#### 4.7.4 Determinanten des Therapieansprechens

Zur Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen wurden folgende Parameter jeweils mit dem Anstieg der CD4 Zellzahl und des Körpergewichts sowie mit dem Abfall der Viruslast nach 6 und 12 Monaten korreliert: Ausgangswerte für Körpergewicht, CD4 Zellzahl, Viruslast, Hämoglobin, Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium (CDC), sowie bei Frauen der Schwangerschaftsstatus und die Einnahme einer Nevirapin-Einmaldosis zur Geburt. Korreliert wurden auch die Parameter des Therapieansprechens untereinander.

Bei signifikanten Zusammenhängen wurde zudem die Art des Zusammenhangs mit Hilfe der linearen Regression dargestellt (Abbildung 10-12); eine lineare Beziehung konnte für alle signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Signifikante Zusammenhänge fanden sich zwischen dem Ausgangswert der CD4 Zellzahl (Median) und dem CD4 Zellzahl-Anstieg nach 12 Monaten ( $r=-0,38$ ;  $p=0,026$ ; Abbildung 10) sowie dem Gewichtsanstieg nach 6 ( $r=-0,5$ ;  $p<0,001$ ; Abbildung 11) und 12 Monaten ( $r=-0,6$ ;  $p=0,02$ ). Der Anstieg der CD4 Zellzahl nach 12 Monaten und der Gewichtsanstieg nach 6 und 12 Monaten war umso stärker, je niedriger der Ausgangswert der CD4 Zellzahl war.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Ausgangsviruslast (Median) und dem Viruslastabfall nach 6 ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ) und 12 Monaten ( $r=0,84$ ;  $p<0,001$ ). Patienten mit höherer Ausgangsviruslast hatten somit auch einen stärkeren Abfall unter der Therapie. Außerdem gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Viruslastabfall nach 6 Monaten und dem Krankheitsstadium zu Therapiebeginn ( $r=-0,56$ ;  $p=0,02$ ) sowie zwischen dem Viruslastabfall nach 12 Monaten und dem Schwangerschaftsstatus ( $r=0,56$ ;  $p=0,046$ ). Patienten im AIDS Stadium hatten einen stärkeren Viruslastabfall als asymptomatische Patienten und nicht-schwangere Frauen einen stärkeren Viruslastabfall als Schwangere.

Das Ausgangsgewicht (Median) war signifikant mit dem Gewichtsanstieg nach 6 Monaten korreliert ( $r=-0,3$ ;  $p=0,02$ ; Abbildung 12). Ein geringeres Ausgangsgewicht hatte also einen stärkeren Gewichtsanstieg zur Folge. Ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den Gewichtsanstieg nach 6 Monaten hatte das Krankheitsstadium bei Therapiebeginn ( $r=-0,3$ ;  $p=0,03$ ; Abbildung 13). Patienten im Stadium AIDS hatten einen stärkeren Gewichtszuwachs unter Therapie als Patienten, die nicht im AIDS Stadium waren.

Abbildung 10: Korrelation von Ausgangs- CD4 Zellzahl und CD4 Zellanstieg nach 12 Monaten Therapie

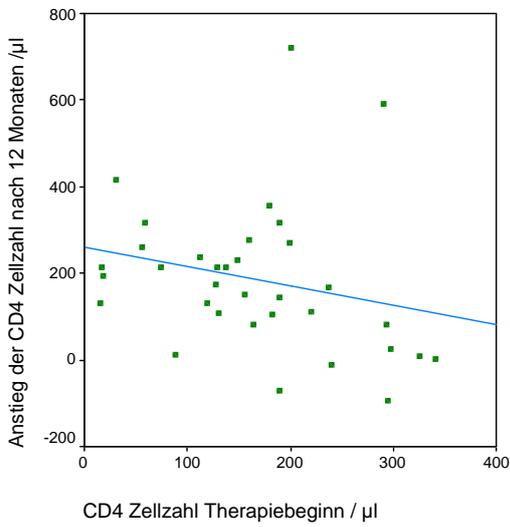


Abbildung 11: Korrelation von Ausgangs-CD4 Zellzahl und Gewichtsanstieg nach 6 Monaten Therapie

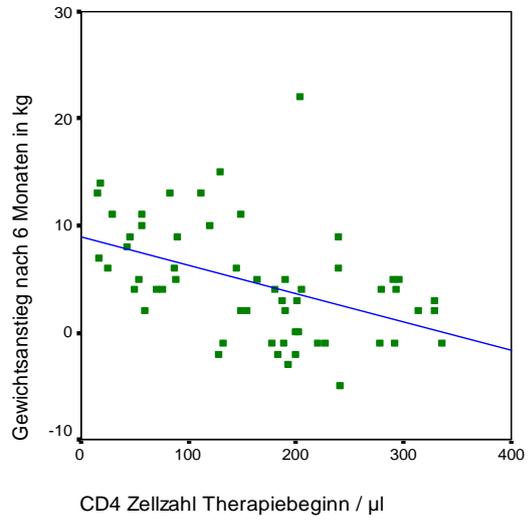


Abbildung 12: Korrelation von Ausgangsgewicht und Gewichtsanstieg nach 6 Monaten Therapie

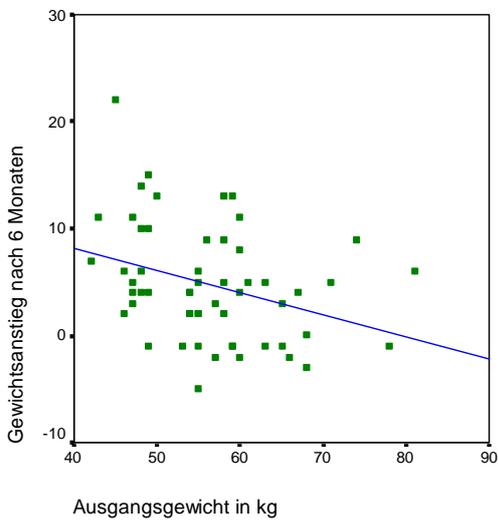
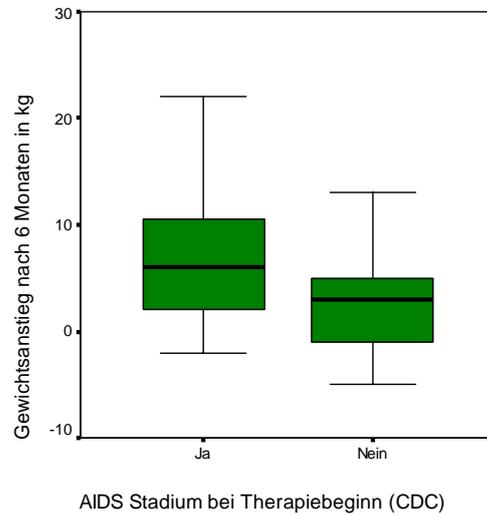


Abbildung 13: Korrelation von Krankheitsstadium bei Therapiebeginn und Gewichtsanstieg nach 6 Monaten Therapie



#### 4.7.5 Virologisches Therapieversagen nach 6 und 12 Monaten

Das virologische Therapieversagen wurde nach 6 und 12 Monaten evaluiert. Entsprechende Daten lagen nach 6 Monaten bei 29 und nach 12 Monaten bei 28 Patienten vor. Nach 6 Monaten hatten 8 (28%) Patienten ein virologisches Therapieversagen, also eine Viruslast über der Nachweisgrenze von 400 k/ml, und nach 12 Monaten 9 (32%) Patienten. Einen signifikanten Geschlechterunterschied gab es dabei nicht.

Folgende Parameter wurden auf eine Assoziation mit einem virologischem Therapieversagen nach 6 und 12 Monaten hin untersucht: AIDS-Stadium, CD4 Zellzahl, Viruslast, Körpergewicht und Hämoglobinwert bei Therapiebeginn, soziodemographische Faktoren wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Beruf, Bildung, Religion und Wohndistanz zu Klinik bei Therapiebeginn, CD4 Zell-Anstieg, Gewichtsanstieg, Viruslastabfall und Therapieadhärenz unter Therapie sowie bei Frauen der Schwangerschaftsstatus und die Einnahme von Nevirapin-Einmaldosis zur Geburt.

Eine signifikante Assoziation ließ sich lediglich für die Therapieadhärenz nachweisen: Patienten mit einer kumulativen mittleren Gesamtadhärenz von weniger als 95% 4 Monate nach Therapiebeginn hatten ein 9,5fach erhöhtes Risiko für ein virologisches Therapieversagen nach 6 Monaten (95%KI 1,3-71; p=0,03). Die Therapieadhärenz gemessen an allen anderen Zeitpunkten zeigte keine signifikante Assoziation mit virologischem Therapieversagen.

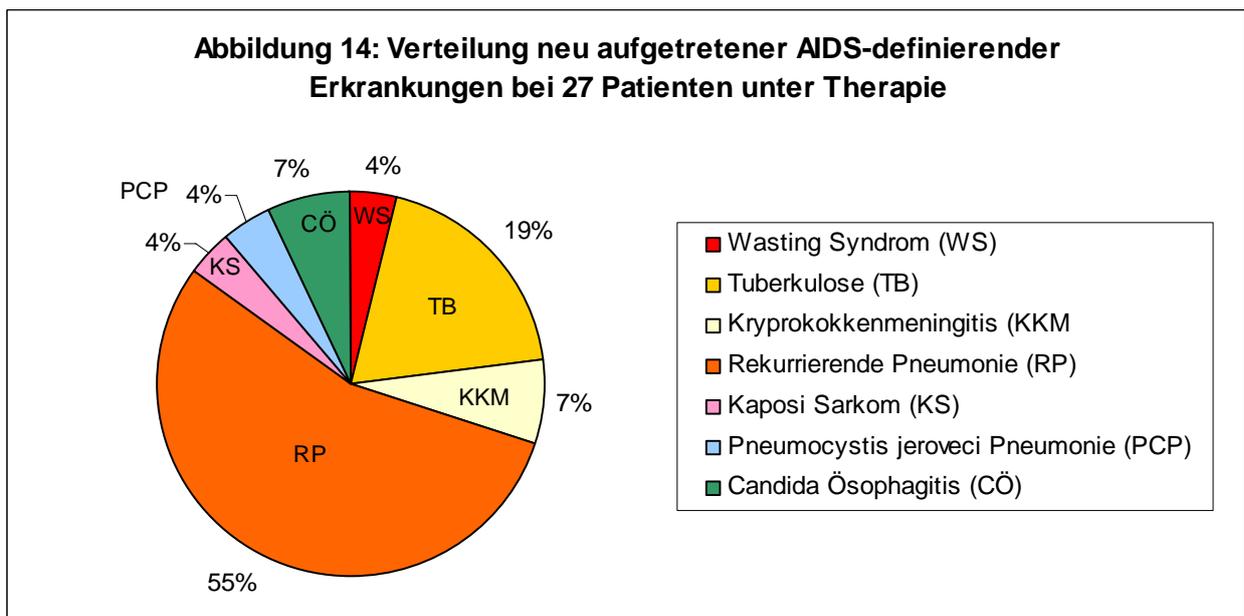
#### 4.8 Krankheitsinzidenz und Überleben nach 12 Monaten Therapie

Als weitere Maße für klinisches Therapieansprechen wurden der Rückgang der Morbidität über die Inzidenz opportunistischer Infektionen und der Mortalität im Beobachtungszeitraum herangezogen. Im Beobachtungszeitraum lagen Daten zur Inzidenz opportunistischer Infektionen und zum Überleben bei folgender Patientenzahl vor:

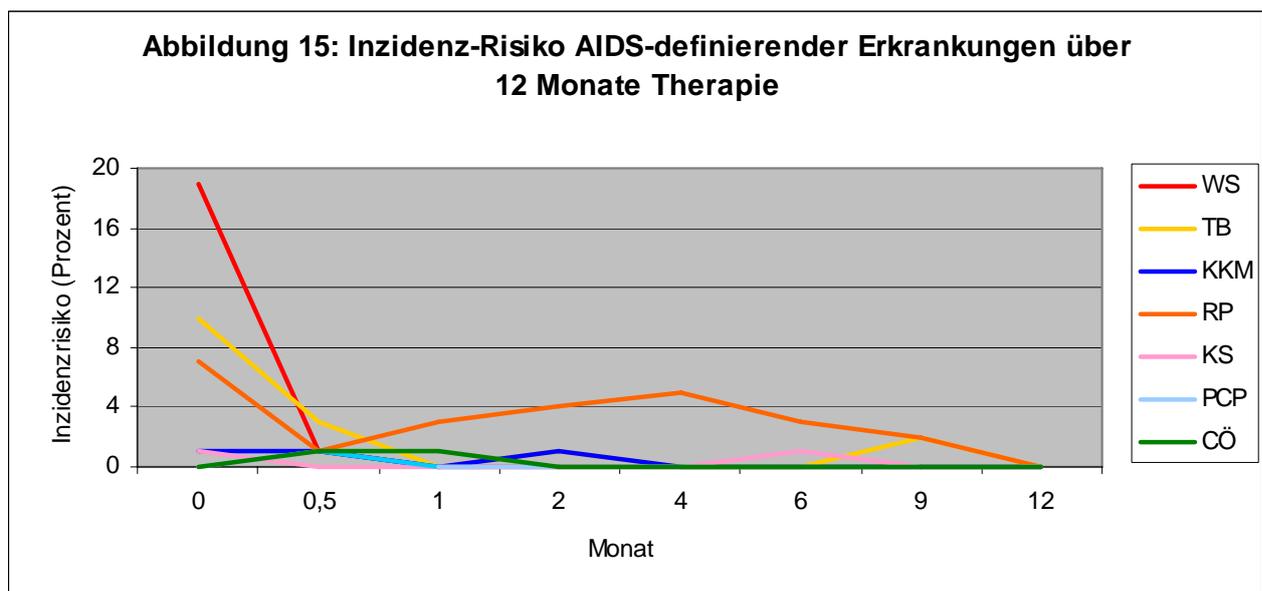
Monat	0	0,5	1	2	4	6	9	12
n	124	100	100	100	80	70	60	25

#### 4.8.1 Morbidität unter Therapie

Die Gesamthäufigkeit der Krankheitsprogression unter Therapie, also der Inzidenzrate AIDS-definierender Erkrankungen, betrug 39 pro 100 Patientenjahre. Insgesamt erkrankten 27 Patienten innerhalb von 12 Monaten unter antiretroviraler Therapie an einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung. Die Verteilung der einzelnen Diagnosen ist in Abbildung 14 dargestellt. Krankheiten, die zum Therapiebeginn oder kurz davor diagnostiziert wurden, wurden nicht ausgewertet.

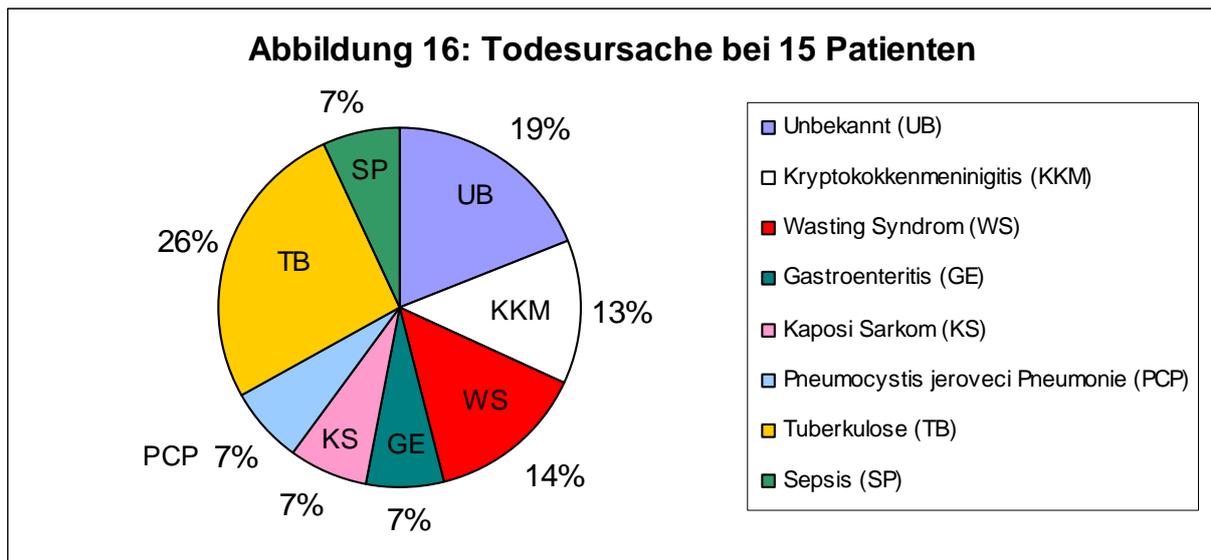


Wie in Abbildung 15 dargestellt, nahm das Inzidenzrisiko AIDS-definierender Erkrankungen über den Beobachtungszeitraum signifikant ab ( $p < 0.001$ ).



#### 4.8.2 Mortalität unter Therapie

Insgesamt starben 15 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten, davon 80% innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn. Ein Patient verstarb nach 12 Monaten. Die Mortalitätsrate betrug 19,4 pro 100 Personenjahre. Die Verteilung der Todesursachen ist in Abbildung 16 dargestellt.



#### 4.8.3 Überlebens- und Ereignisanalyse

Die kumulative Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum erkrankungsfrei zu bleiben, also nicht an einer AIDS-definierenden Krankheit zu erkranken, betrug nach 12 Monaten 73,6% (Abbildung 17). Akute AIDS-definierende Erkrankungen, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bestanden, wurden nicht in die Analyse aufgenommen. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum betrug 85,4% (Abbildung 18).

Die kumulative Wahrscheinlichkeit zu überleben oder erkrankungsfrei zu bleiben, also das eigentliche Ziel der antiretroviralen Therapie, betrug nach 12 Monaten 67,7% (Abbildung 19). Hierbei wurde das Ereignis Tod stärker bewertet als das Ereignis einer opportunistischen Infektion. Patienten mit dem Auftreten einer Erkrankung vor dem Todeszeitpunkt wurden erst zum Todeszeitpunkt gewertet, Patienten mit einer opportunistischen Infektion ohne nachfolgenden Tod wurden zum Erkrankungszeitpunkt gewertet. Die zensierten Fälle sind jeweils als Markierungen auf den Kurven gekennzeichnet.

Abbildung 17: Kumulative Wahrscheinlichkeit erkrankungsfreier Zeit

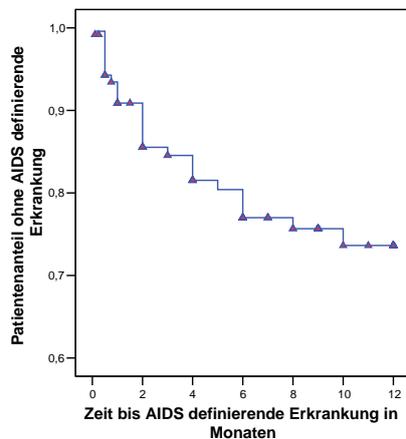


Abbildung 18: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

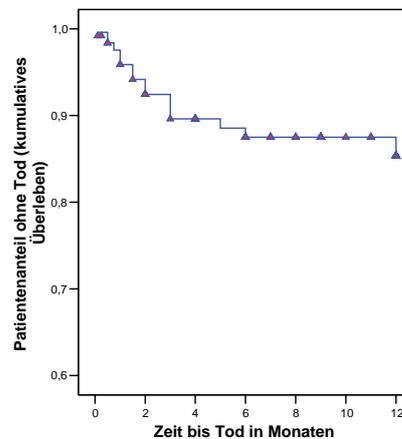
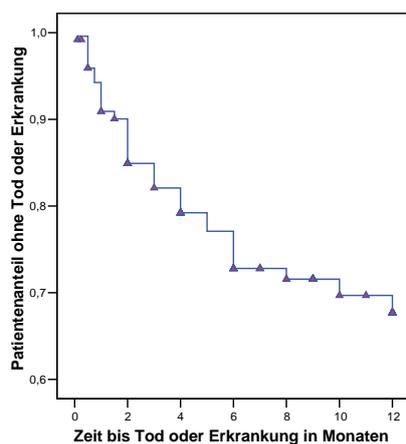


Abbildung 19: Kumulative Wahrscheinlichkeit sterbens- oder erkrankungsfreier Zeit



#### 4.8.4 Einflussfaktoren auf Morbidität und Mortalität

Um mögliche Risikofaktoren für die Mortalität und HIV-assoziierte Morbidität im Beobachtungszeitraum zu identifizieren, wurden folgende Variablen auf eine entsprechende Assoziation hin untersucht: Ausgangswerte für Körpergewicht, CD4 Zellzahl, Viruslast, Hämoglobinwert und Alter sowie Geschlecht, Therapieadhärenz und bei Frauen der Schwangerschaftsstatus und die Einmaleinnahme von Nevirapin zur Geburt.

Die meisten Ereignisse (Tod und Erkrankung) traten in den ersten 2 Monaten nach Therapiebeginn auf. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurden Variablen, die sich erst auf einen Zeitpunkt von 6 Monaten nach Therapie bezogen (z.B. Anstieg von CD4 Zellzahl und Körpergewicht sowie Viruslastabfall nach 6 Monaten), nicht mit in die Analyse aufgenommen. Aus dem gleichen Grund wurde nur die kumulative mittlere Gesamt-Therapieadhärenz 1 Monat nach Therapiebeginn untersucht.

Risikofaktoren für Tod oder Erkrankung sind in Tabelle 6 dargestellt: höheres Alter (HR 1,05; 95%KI 1,01-1,09; p=0,01), geringeres Körpergewicht (HR 0,93; 95%KI 0,89-0,98; p=0,004), niedrigere CD4 Zellzahl (HR 0,99; 95%KI 0,990-0,998; p=0,004), AIDS-Stadium (HR 6,98; 95%KI 2,7-18,1; p<0,001), niedrigere kumulative mittlere Gesamtdhärenz nach 1 Monat (HR 0,98; 95%KI 0,98-0,99; p=0,001) und bei Frauen Schwangerschaftsstatus (HR für nicht-schwangere Frauen im Vergleich zu schwangeren Frauen: 5,7; 95%KI 1,34-24,5; p=0,02).

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse (Regression nach Cox) sind ebenfalls in Tabelle 6 dargestellt. Eine signifikante Assoziation mit Tod oder Erkrankung zeigte sich für ein geringeres Körpergewicht [adjustierte Hazard Ratio (AHR) 0,91; 95%KI 0,85-0,98; p=0,01] und AIDS Stadium zum Therapiebeginn (AHR 4,12; 95%KI 1,18-14,8; p=0,03). Für ein höheres Alter zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang (p=0,05).

**Tabelle 6: Cox Regression (proportional hazard analysis) zur Identifikation von Risikofaktoren für Mortalität und HIV-assoziierte Morbidität im Beobachtungszeitraum**

	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	n	HR	95% KI	p	AHR	95% KI	p
<b>Alter</b>	119	1,05	1,01-1,09	0,001	1,08	0,99-1,16	0,05
<b>Körpergewicht</b>	86	0,93	0,89-0,98	0,004	<b>0,91</b>	<b>0,85-0,98</b>	<b>0,01</b>
<b>CD4 Zellzahl</b>	123	0,99	0,99-0,99	0,004	1,01	0,99-1,01	0,08
<b>Viruslast</b>	84	1	1,00-1,00	0,06	1,00	1,00-1,00	0,66
<b>Hämoglobin</b>	115	0,97	0,84-1,11	0,6			
<b>Therapieadhärenz 1 Monat*</b>	117	0,98	0,98-0,99	0,001	0,99	0,98-1,02	0,81
<b>AIDS Stadium</b>	124						
Nein		1,00			1,00		
Ja		6,98	2,7-18,1	<0,001	<b>4,12</b>	<b>1,18-14,8</b>	<b>0,03</b>
<b>Geschlecht</b>	124						
Frau		1,00			1,00		
Mann		1,1	0,53-2,27	0,8	0,27	0,07-1,05	0,06
<b>Schwangerschaft</b>	86						
Ja		1,00					
Nein		5,7	1,34-24,5	0,02			
<b>NVP Einnahme</b>	84						
Ja		1,00					
Nein		1,43	0,33	0,63			

HR = Hazard Ratio; AHR = Adjustierte Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervalle

\* kumulative mittlere Gesamtdhärenz nach 1 Monat

Die multivariate Analyse wurde ohne schwangere Frauen durchgeführt, da für diese das Ausgangsgewicht fehlte bzw. nicht verwendet werden konnte. Um einen möglichen Selektionsbias zu vermeiden, wurde die Analyse ausschließlich für Frauen wiederholt, unter Einschluss schwangerer Frauen und unter Ausschluss des Körpergewichts. Einen signifikanten Einfluss auf Mortalität und Morbidität im Beobachtungszeitraum ließ sich lediglich für das Krankheitsstadium zu Therapiebeginn nachweisen, wobei Patientinnen im Stadium AIDS ein erhöhtes Risiko hatten (HR 5,8; 95% KI 1,5-21,9;  $p=0,009$ ).

Zu besseren Veranschaulichung ist der Einfluss selektiver Risikofaktoren (Alter, Gewicht, CD4 Zellzahl und Krankheitsstadium) auf die Wahrscheinlichkeit zu überleben oder erkrankungsfrei zu bleiben nach der Kaplan-Meier Analyse in den Abbildungen 20-23 dargestellt (stratifizierte univariate Analyse). Die Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum zu überleben oder erkrankungsfrei zu bleiben betrug 58% für Patienten über 30 Jahre und 79,6% für Patienten unter 30 Jahre ( $p=0,01$ ), 46% für Patienten im AIDS Stadium bei Therapiebeginn und 91% für Patienten, die noch nicht im AIDS-Stadium waren ( $p<0,001$ ), 43,5% für Patienten mit einer Ausgangs-CD4 Zellzahl  $< 100/\mu\text{l}$  und 77,3% mit einer CD4 Zellzahl  $> 100/\mu\text{l}$  ( $p=0,003$ ) und 44,8% für Patienten mit einem Ausgangsgewicht unter 50 kg und 71,4% mit einem Gewicht über 50 kg ( $p=0,04$ ).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben oder an einer opportunistischen Infektion zu erkranken um so höher war, je niedriger das Ausgangsgewicht und je fortgeschrittener das HIV-Krankheitsstadium der Patienten zu Therapiebeginn war.

Abbildung 20: Kumulative Wahrscheinlichkeit sterbens- oder erkrankungsfreier Zeit stratifiziert nach Ausgangs-CD4 Zellzahl

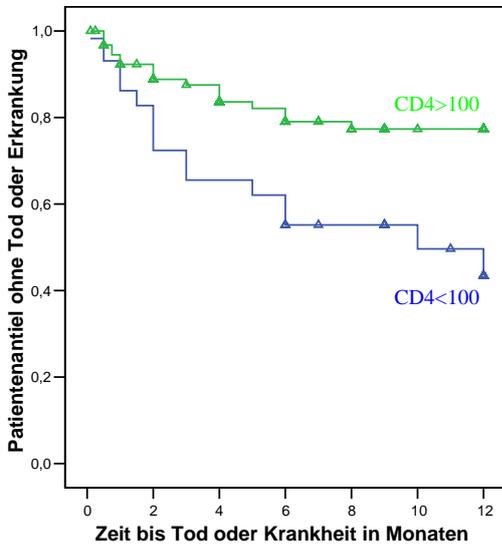


Abbildung 21: Kumulative Wahrscheinlichkeit sterbens- oder erkrankungsfreier Zeit stratifiziert nach Patientenalter

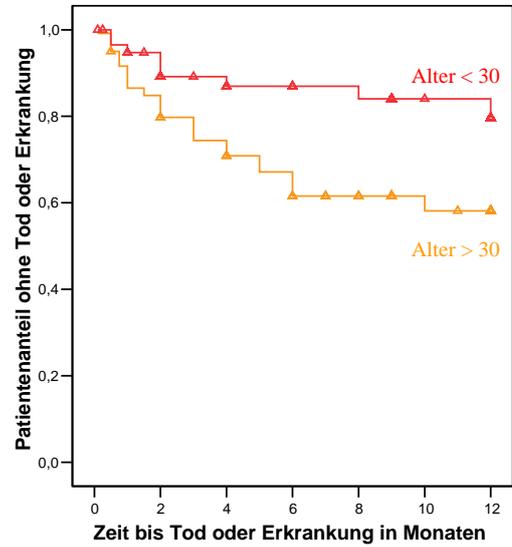


Abbildung 22: Kumulative Wahrscheinlichkeit sterbens- oder erkrankungsfreier Zeit stratifiziert nach Krankheitsstadium zu Therapiebeginn

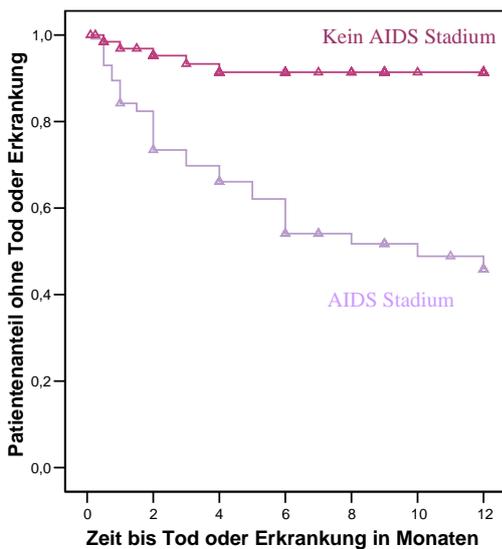
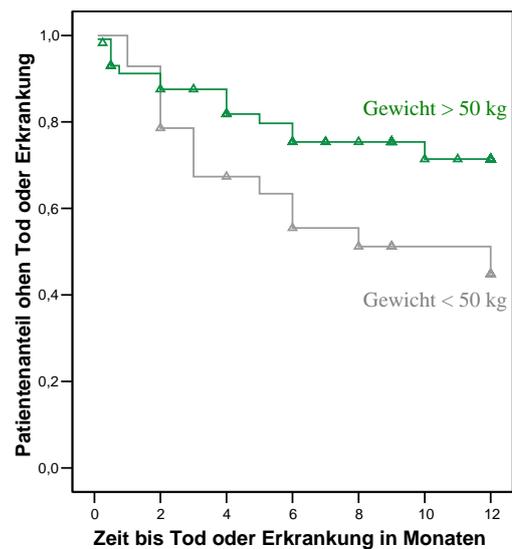


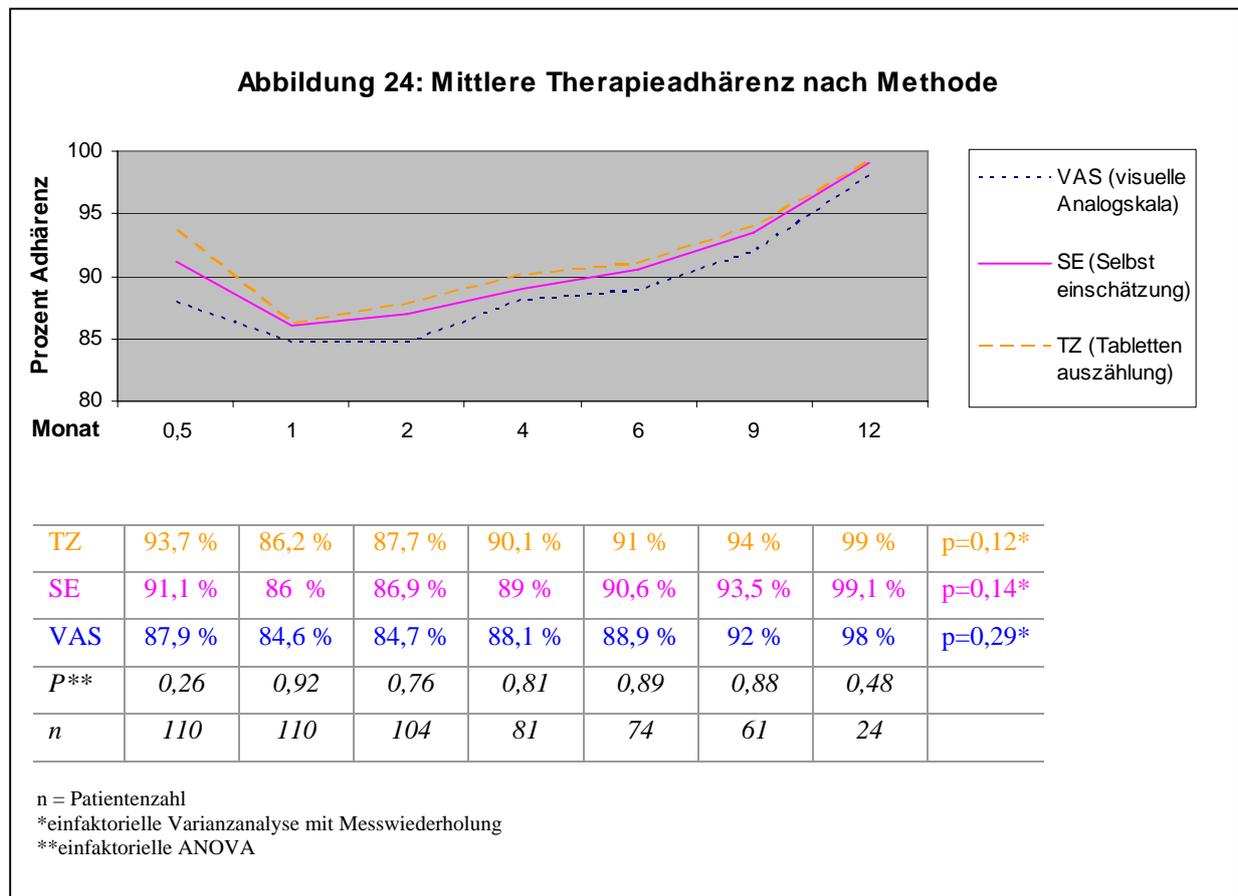
Abbildung 23: Kumulative Wahrscheinlichkeit sterbens- oder erkrankungsfreier Zeit stratifiziert nach Körpergewicht zu Therapiebeginn



## 4.9 Therapieadhärenz

### 4.9.1 Vergleich der Methoden zur Adhärenzmessung

Die Therapieadhärenz wurde anhand von 3 unterschiedlichen Methoden (visuelle Analogskala, Selbsteinschätzung und Tablettenauszählung) erfasst. Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 zusammengefasst:



Zusammenfassend für alle 3 Methoden lässt sich sagen, dass sich die mittlere Therapieadhärenz zunächst von der ersten zur zweiten Messung verschlechterte, sich dann aber über den gesamten Beobachtungszeitraum kontinuierlich verbesserte und am Ende höhere Werte erreichte als bei der ersten Messung 2 Wochen nach Therapiebeginn.

Beim Vergleich der mittleren Therapieadhärenzen getrennt nach der jeweiligen Methode zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf ( $p = 0,12$  bei Tablettenauszählung;  $p = 0,14$  bei Selbsteinschätzung;  $p = 0,29$  bei Analogskala).

Zudem zeigte sich beim Vergleich der mittleren Therapieadhärenzen zu keinem der 7 Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Methoden.

In Tabelle 7 sind die Korrelationen zwischen den einzelnen Messmethoden zu den jeweiligen Messzeitpunkten angegeben. In der Regel zeigte sich ein mittlerer bis starker Zusammenhang. Die höchste Korrelation bestand dabei zwischen der VAS-Methode und der Selbsteinschätzung (SE). Dabei ergab sich folgende mittlere Korrelation je nach Methode nach 12 Monaten:  $r = 0,79$  (VAS-SE),  $r = 0,7$  (VAS-TZ) und  $r = 0,64$  (SE-TZ).

**Tabelle 7: Korrelation der verschiedenen Methoden zur Messung der Therapieadhärenz.**

Die Mittelwerte von jeweils 2 verschiedenen Methoden gemessen an den einzelnen Messzeitpunkten wurden miteinander korreliert.

	Monat						
	0,5	1	2	4	6	9	12
<b>Korrelation (r)</b>							
VAS - SE	0,56	0,79	0,89	0,87	0,77	0,81	0,81
VAS - TZ	0,41	0,74	0,68	0,69	0,76	0,55	0,99
SE - TZ	0,42	0,7	0,69	0,71	0,63	0,55	0,75

p für alle Korrelationen  $< 0,001$

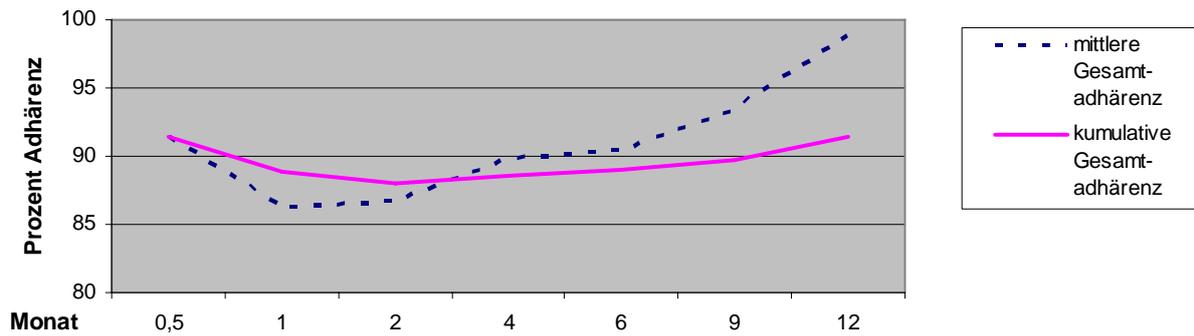
VAS (visuelle Analogskala); SE (Selbsteinschätzung); TZ (Tablettenausählung)

#### 4.9.2 Gesamtadhärenz und kumulative Gesamtadhärenz

Um die mittlere Therapieadhärenz über den Beobachtungszeitraum einschätzen zu können, wurden die Adhärenzen der Einzelmethode erneut gemittelt, was insbesondere angesichts der hohen Korrelationen und der Vergleichbarkeit zwischen den Methoden gerechtfertigt erschien. Diese als **mittlere Gesamtadhärenz** definierte Adhärenz ist als gestrichelte Linie in Abbildung 25 dargestellt.

Die mittlere Gesamtadhärenz gibt allerdings nur die Adhärenz derjenigen Patienten wieder, für die zu den jeweiligen Zeitpunkten Daten vorhanden waren. Dadurch entsteht ein Selektions-Bias mit tendenzieller Überschätzung der Adhärenz, da die Therapieabbrecher nach dem Abbruch nicht mehr mitgewertet wurden. Um dieser Selektion entgegenzuwirken, wurde die mittlere Gesamtadhärenz über die 7 Messzeitpunkte hinweg erneut gemittelt. Diese als **kumulative mittlere Gesamtadhärenz** definierte Adhärenz ist in Abbildung 25 als durchgehende Linie dargestellt.

**Abbildung 25: Gesamtadhärenz über den Beobachtungszeitraum**



91,4 %	86,3 %	86,7 %	89,9 %	90,5 %	93,5 %	98,8 %	mittlere Gesamtadhärenz
91,4 %	88,9 %	88 %	88,6 %	89 %	89,7 %	91 %	kumulative Gesamtadhärenz

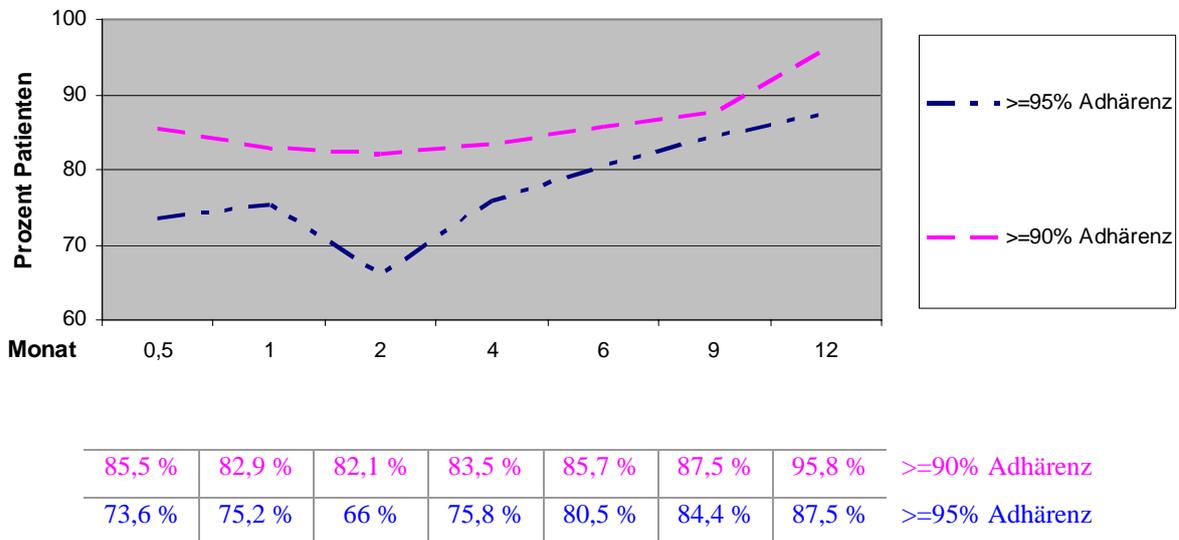
#### 4.9.3 90 und 95% Gesamtadhärenz

Im Folgenden ist die Anzahl der Patienten dargestellt, die zu den jeweiligen Messzeitpunkten eine ausreichende Adhärenz hatten, definiert als eine mindestens 90 bzw. 95%ige Gesamtadhärenz.

Die 90 bzw. 95% Gesamtadhärenz wurde aus der mittleren Gesamtadhärenz ermittelt. Der Patientenanteil, der mindestens 90 bzw. 95% der Tabletten einnahm (erfasst an den jeweiligen Messzeitpunkten), ist in Abbildung 26 dargestellt. Insgesamt war der Patientenanteil mit unzureichender Adhärenz in den ersten 2 Monaten nach Therapiebeginn am größten und verringerte sich dann im weiteren Verlauf.

Analog zu der mittleren Gesamtadhärenz wurde auch die 90 und 95% Gesamtadhärenz erneut über alle Messzeitpunkte hinweg gemittelt. Die so errechnete kumulative 90 und 95% Gesamtadhärenz betrug nach 12 Monaten jeweils 86,1 und 77,6% (Werte nicht in Abbildung 26 dargestellt).

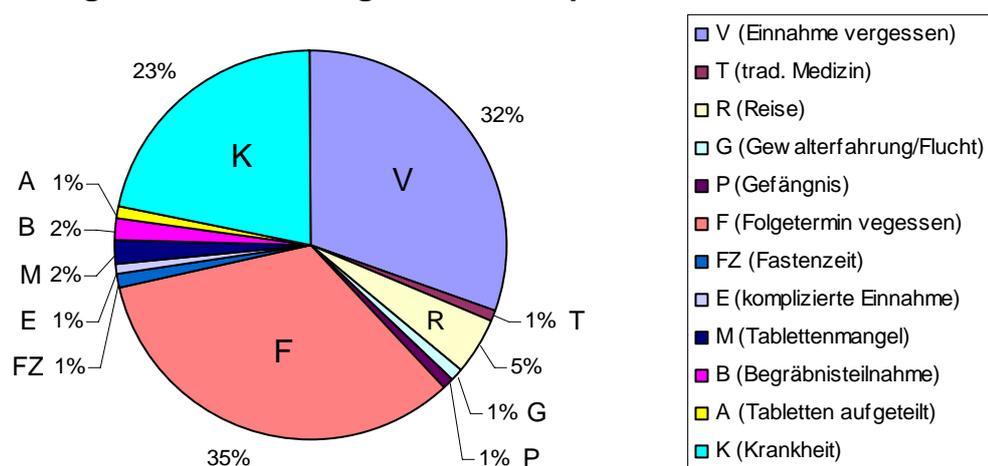
**Abbildung 26: Gesamtadhärenz  $\geq 95\%$  und  $\geq 90\%$**



#### 4.9.4 Gründe für mangelnde Therapieadhärenz

Abbildung 27 fasst die angegebenen Gründe für mangelnde Adhärenz zusammen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der angegebenen Gründe im Beobachtungszeitraum (n=113).

**Abbildung 27: Gründe mangelnder Therapieadhärenz**



Die häufigsten Ursachen für eine mangelnde Adhärenz waren das Nichtwahrnehmen eines vereinbarten Folgebesuches (35%) oder das Vergessen der Tabletteneinnahme (32%). Ein ausgelassener Folgebesuch konnte mit einem konesuktivem Tablettenmangel einhergehen,

allerdings nicht grundsätzlich, da Tabletten z.T. auch über mehrere Folgebesuche hinweg ausgehändigt wurden. Eine weitere häufige Ursache stellten akute Erkrankungen dar (23%), die z.T. mit Krankenhauseinweisungen einhergingen. Eine akute Erkrankung beinhaltete in 20% der Fälle das Auftreten einer therapieassoziierten Toxizität. Seltene Gründe waren u.a.: Therapieunterbrechung aufgrund traditioneller medizinischer Behandlung, Flucht aufgrund häuslicher Gewalterfahrung und Tablettenaufteilung mit dem Ehepartner.

#### **4.9.5 Prädiktoren von unzureichender Therapieadhärenz**

Um einen möglichen Einfluss von Risikofaktoren auf die Therapieadhärenz zu untersuchen, wurden folgende Variablen auf einen signifikanten Zusammenhang jeweils mit der 90% und 95% Gesamtadhärenz zu den einzelnen Messzeitpunkten untersucht:

Ausgangswerte für CD4 Zellzahl, Gewicht und Krankheitsstadium sowie Schwangerschaftsstatus bei Frauen; soziodemographische Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Konfession, Bildungsstand, Berufstätigkeit und Wohndistanz zur Behandlungseinrichtung sowie vorausgegangene unzureichende Therapieadhärenz (<90 bzw. <95% Gesamtadhärenz).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nur vorausgegangene unzureichende Therapieadhärenz kontinuierlich über alle Messzeitpunkte hinweg als signifikanter Risikofaktor für erneute unzureichende Adhärenz identifiziert werden konnte.

Krankheitsstatus, Bildungsstand und Wohndistanz wurden jeweils zu einem Zeitpunkt als Risikofaktor ermittelt. Alle anderen untersuchten Faktoren hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Therapieadhärenz.

Im Folgenden sind die Ergebnisse exemplarisch für die 95% Gesamtadhärenz dargestellt:

Patienten mit einer Gesamtadhärenz unter 95% 2 Wochen nach Therapiebeginn hatten ein 7,4fach erhöhtes Risiko für eine erneute unzureichende Adhärenz (<95%) nach 1 Monat (95%KI 2,8-19,5;  $p < 0,001$ ). Entsprechend hatten Patienten mit einer <95%igen Adhärenz 2 Wochen und 1 Monat nach Therapiebeginn ein jeweils 3fach (95%KI 1,1-8,0;  $p = 0,03$ ) bzw. 7,2fach (95%KI 2,6-20;  $p < 0,001$ ) erhöhtes Risiko für eine unzureichende Therapieadhärenz (<95%) nach 2 Monaten. Eine <95%ige Gesamtadhärenz nach 2 Monaten war signifikant assoziiert mit einer <95%igen Gesamtadhärenz nach 4 Monaten (OR 3,97; 95%KI 1,5-10,9;  $p = 0,006$ ), ebenso war eine unzureichende Adhärenz (<95%) nach 4 Monaten assoziiert mit einer <95%igen Adhärenz nach 6 Monaten (OR 4,1; 95%KI 1,2-13,5;  $p = 0,04$ ). Auch eine

unzureichende Gesamtadhärenz nach 9 Monaten (<95%) konnte durch vorangegangene <95%ige Adhärenz nach 6 Monaten vorhergesagt werden (OR 6,5; 95%KI 1,4-33,2; p=0,03). Lediglich für die Gesamtadhärenz nach 12 Monaten konnte kein signifikanter Risikofaktor identifiziert werden.

Patienten mit einer Wohndistanz von weniger als 30km zur Behandlungseinrichtung hatten ein 2,8fach erhöhtes Risiko für eine unzureichende Gesamtadhärenz (<95%) nach 2 Monaten (95%KI 1,1-6,9; p=0,03) im Vergleich zu Patienten, die weiter entfernt wohnten (>30 km) und Patienten im AIDS Stadium zu Therapiebeginn hatten ein 5,9fach erhöhtes Risiko für eine <95%ige Gesamtadhärenz nach 6 Monaten (95%KI 1,5-23; p=0,006). Zu allen anderen Messzeitpunkten waren diese Faktoren nicht signifikant mit der Therapieadhärenz assoziiert.

Für eine <90%ige Gesamtadhärenz ließ sich ebenfalls vorausgegangene unzureichende Adhärenz (<90%) als signifikanter Risikofaktor kontinuierlich über alle Zeitpunkte hinweg identifizieren (Ergebnisse nicht dargestellt). Zudem hatten Patienten mit einem niedrigeren Bildungsstand (Grundschule) ein 3,8fach erhöhtes Risiko für eine unzureichende Therapieadhärenz (<90%) nach 4 Monaten (95%KI 1,1-13,1; p=0,003) im Vergleich zu Patienten mit höherer Bildung. Dieses Ergebnis ließ sich allerdings zu anderen Messzeitpunkten nicht reproduzieren.

#### **4.10 Therapieabbrecher**

Insgesamt brachen 34 (27%) Patienten die Therapie im Beobachtungszeitraum vorzeitig ab, 15 (12%) dieser Patienten waren gestorben. Die übrigen 19 (15%) Patienten werden im Folgenden als Therapieabbrecher bezeichnet.

Die Inzidenzrate für einen Therapieabbruch im Beobachtungszeitraum betrug 25 pro 100 Patientenjahre und die Abbruchwahrscheinlichkeit 18%. 74% der Therapieabbrüche traten in den ersten 4 Monaten der Therapie auf. Angaben zu den Ursachen des Therapieabbruchs lagen für 16 (84%) der Therapieabbrecher vor:

- 4 Patienten gaben keine weitere Erklärung außer einer generellen Ablehnung an
- 5 Patienten gaben eine falsche Wohnadresse an und konnten nicht aufgefunden werden
- 4 Patienten gaben einen Wohnortwechsel als Grund an
- 1 Patientin gab als Grund häusliche Gewaltanwendung und Flucht an
- 1 Patientin gab eine Psychose als Grund an
- 1 Patientin gab den Tod der Tochter und die Trennung vom Ehemann als Grund an

#### **4.10.1 Prädiktoren für einen Therapieabbruch**

Für die Identifikation von möglichen Risikofaktoren für einen Therapieabbruch wurden folgende Variablen auf eine entsprechende Assoziation hin untersucht: Ausgangswerte für CD4 Zellzahl, Viruslast, Körpergewicht, Krankheitsstadium, kumulative mittlere Gesamtadhärenz und bei Frauen der Schwangerschaftsstatus und soziodemographische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Berufstätigkeit, Religionszugehörigkeit, ethnische Zugehörigkeit und Wohndistanz zum Behandlungszentrum. Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse sind in Tabelle 8 dargestellt und lassen sich wie folgt zusammenfassen: in der univariaten Analyse wurden Alter und kumulative mittlere Gesamtadhärenz nach 2 Monaten als Risikofaktoren für einen Therapieabbruch identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs wuchs mit sinkendem Alter und sinkender Therapieadhärenz. In der multivariaten Analyse wurde für selektierte Risikofaktoren adjustiert ( $p < 0,1$  in der univariaten Analyse) und lediglich die kumulative mittlere Gesamtadhärenz nach 2 Monaten blieb mit einem Therapieabbruch assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die kumulative mittlere Gesamtadhärenz in den ersten 2 Monaten der Therapie als Prädiktor für die Abbruchwahrscheinlichkeit verwendet werden kann.

Eine grenzwertig signifikante Assoziation ergab sich zudem für niedrigere Bildung (Grundschule) und Therapieabbruch (AHR 3,8; 95%KI 1,0-14,5;  $p=0,05$ ), wenn man das Ausgangsgewicht aus der Analyse entfernte. Das Ausgangsgewicht wurde entfernt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses schwangere Frauen aus der Analyse zu vermeiden.

**Tabelle 8: Cox Regression (proportional hazard analysis) zur Identifikation von Risikofaktoren für einen Therapieabbruch im Beobachtungszeitraum**

	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	n*	HR	95% KI	p	AHR	95% KI	p
<b>Alter</b>	117	0,88	0,80-0,96	0,002	0,97	0,84-1,13	0,71
<b>Körpergewicht</b>	85	1,06	0,99-1,12	0,09	1,02	0,92-1,13	0,67
<b>CD4 Zellzahl</b>	121	1,003	0,99-1,01	0,17			
<b>Viruslast</b>	83	1,00	1,00-1,00	0,59			
<b>Therapieadhärenz 2 Monate**</b>	106	0,97	0,96-0,98	<0,001	<b>0,97</b>	<b>0,94-0,99</b>	<b>0,007</b>
<b>AIDS Stadium</b>	122						
Ja		1,00			1,00		
Nein		2,37	0,85-6,58	0,09	3,60	0,44-28,9	0,23
<b>Geschlecht</b>	122						
Mann		1,00			1,00		
Frau		3,77	0,87-16,3	0,08	0,63	0,76-5,30	0,67
<b>Schwangerschaft</b>	87						
Nein		1,00					
Ja		2,03	0,78-5,26	0,15			
<b>Berufstätigkeit</b>	120						
Ja		1,00					
Nein		1,91	0,75-4,86	0,17			
<b>Bildung</b>	119						
Höhere Bildung		1,00			1,00		
Grundschule		2,34	0,90-6,20	0,08	1,81	0,32-10,4	0,54
<b>Wohndistanz</b>	120						
>30 km		1,00					
<30 km		2,46	0,82-7,40	0,11			
<b>Ethnie</b>	101						
Luo		1,00					
Andere		1,01	0,2-4,5	0,99			
<b>Religion</b>	119						
Katholisch		1,00					
Protestantisch		1,01	0,33-3,07	0,98			

HR = Hazard Ratio; AHR = Adjustierte Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervalle

\* n der Therapiekohorte; \*\* kumulative mittlere Gesamtadhärenz nach 2 Monaten