

## **5. DISKUSSION**

Die vorliegende Untersuchung zeigt die Ergebnisse der Evaluierung einer antiretroviralen Therapiekohorte aus einem Distriktkrankenhaus im ländlichen Bereich Kenias. Die Therapie war in die Regelversorgung des Krankenhauses integriert, finanzielle Mittel für zusätzliches Personal waren nicht vorhanden und die Patienten erhielten die Therapie umsonst. Somit wurde die Therapie unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt, wie sie bei der Ausweitung der antiretroviralen Therapie in ländliche Regionen Afrikas derzeit realistisch sind.

In den meisten afrikanischen Vergleichsstudien mussten die Patienten hingegen zumindest teilweise für die antiretrovirale Therapie selber aufkommen (Weidle et al., 2002; Djomand et al., 2003; Kabugo et al., 2005; Laurent et al., 2005a; Laurent et al., 2005b; van Oosterhout et al., 2005; Spacek et al., 2006; Wools-Kaloustian et al., 2006). In nur zwei Studien war die Therapie umsonst: in Südafrika und im Senegal (Landman et al., 2003; Coetzee et al., 2004), bei einer weiteren Studie lagen keine Angaben dazu vor (Laurent et al., 2004).

Die überwiegende Mehrheit dieser Studien wurde in großen Krankenhäusern der jeweiligen Hauptstädte durchgeführt. Nur eine südafrikanische Studie fand in einer armen ländlichen Gemeinde (township) statt, eine weitere kenianische Studie wurde teilweise auch in ländlichen Gesundheitszentren durchgeführt, in denen etwa 30% der teilnehmenden Patienten betreut wurden (Coetzee et al., 2004; Wools-Kaloustian et al., 2006).

Die meisten Studien waren entweder Pilotprojekte oder fanden unter gut supervidierten Forschungsbedingungen statt. Teilweise wurden die Studien mit dauerhafter Beteiligung westlicher Experten durchgeführt, wie zum Beispiel in Südafrika (Coetzee et al., 2004). Bei lediglich drei Studien war die antiretrovirale Therapie in die Routineversorgung der jeweiligen Krankenhäuser integriert, bei zwei der Studien wurden keine zusätzlichen finanziellen oder personellen Ressourcen verwendet (Laurent et al., 2005b; Kabugo et al., 2005; van Oosterhout et al., 2005).

### **5.1 Therapieindikation**

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Therapieindikation gewählt, die der in Europa und den USA glich und sich etwas von den WHO Richtlinien für Entwicklungsländer unterschied, die zum Zeitpunkt dieser Untersuchung existierten: alle Patienten im CDC Stadium C (AIDS) sowie alle anderen Patienten (CDC Stadium A+B) mit einer CD4 Zellzahl unter 350/ $\mu$ l hatten eine Therapieindikation, während die WHO Richtlinien bei asymptomatischen Patienten (CDC Stadium A) erst eine Therapie bei einer CD4 Zellzahl

unter 200/ $\mu$ l empfahl (WHO 2003). Die Rationale hinter den WHO Empfehlungen war auf die hohe Zahl an dringend therapiebedürftigen Patienten in Afrika bezogen (AIDS-Stadium, CD4 Zellzahl <200/ $\mu$ l) und sah daher vor, die Therapie bei asymptomatischen Patienten zunächst zurückzustellen. Dieser Ansatz war nicht unumstritten, da das Risiko für Therapieversagen und Resistenzentwicklung prinzipiell höher ist, je später im Verlauf der Infektion mit einer Therapie begonnen wird (Valdiserri et al., 1999; Garcia et al., 2004). Mittlerweile hat die WHO ihre Therapieempfehlungen dahingehend geändert, dass auch bei asymptomatischen Patienten eine Indikation vorliegt, wenn die CD4 Zellzahl unter 350/ $\mu$ l gefallen ist (WHO 2005a).

In den afrikanischen Vergleichsstudien wurden recht unterschiedliche Therapieindikationen benutzt: vier Studien richteten sich nach den WHO Empfehlungen von 2003 (Coetzee et al., 2003; Laurent et al., 2004; Spacek et al., 2006; Wools-Kaloustian et al., 2006), in einer Studie waren die Kriterien für eine Indikation vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung (Laurent et al., 2002 und 2005a) und zwei Studien therapierten bereits Patienten mit einer CD4 Zellzahl unter 500/ $\mu$ l (Djomand et al., 2003; Landman et al., 2003). Bei fünf weiteren Studien lagen keine Angaben zur Therapieindikation vor. Es lässt sich aber annehmen, dass sich zumindest ein Teil dieser Studien ebenfalls nach den WHO Empfehlungen von 2003 richtete (Weidle et al., 2002; Seyler et al., 2003; Laurent et al., 2005b; Kabugo et al., 2005; van Oosterhout et al., 2005).

## **5.2 Therapieverweigerer**

In dieser Untersuchung verweigerten 22% der Patienten mit gesicherter Therapieindikation und nach bereits erfolgter Programmaufnahme eine antiretrovirale Therapie, das heißt sie erschienen nie zum eigentlichen Therapiebeginn. Eine Ursache konnte nur bei 15% dieser Patienten eruiert werden und war bei 11% auf ihren Tod zurückzuführen. Für die anderen Patienten lagen keine weiteren Angaben vor. Eine höhere Todesrate als 11% ist daher nicht auszuschließen. Als unabhängiger Risikofaktor für eine Therapieverweigerung wurde ein niedriger Bildungsstand identifiziert, bei Frauen zusätzlich auch eine bestehende Schwangerschaft. Möglicherweise wurde die Patientenaufklärung bezüglich der Bedeutung einer Therapieindikation Patienten mit geringem Bildungsstand möglicherweise nicht gerecht und sollte optimiert werden. Bei schwangeren Frauen mag die Sorge um eine mögliche Schädigung des Kindes durch die Langzeittherapie zur Therapieverweigerung beigetragen

haben. Allerdings erschienen diese Frauen auch nicht zu einem späteren Zeitpunkt zur Therapie.

Vergleichende Angaben aus anderen Untersuchungen sind nur spärlich vorhanden. In einer Studie aus Uganda verweigerten 18% die antiretrovirale Langzeittherapie und in einer Studie aus der Elfenbeinküste 49% (Djomand et al., 2003; Kabugo et al., 2005). Gründe wurden in diesen Studien nicht genannt, allerdings könnte Geldmangel der Patienten eine Rolle gespielt haben, da in beiden Studien die Therapie kostenpflichtig war. In drei anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein niedriger Bildungsstand bei Frauen mit der Nicht-Einnahme von antiretroviralen Medikamenten zur Prävention der Mutter-Kind Transmission von HIV assoziiert war (Stringer et al., 2003; Ekouevi et al., 2004; Karcher et al., 2006).

### **5.3 Therapiekohorte**

#### **5.3.1 Soziodemographische Daten der Therapiekohorte**

Die soziodemographischen Daten der Teilnehmer dieser Therapiekohorte unterschieden sich im Wesentlichen in 2 Punkten von denen in anderen afrikanischen Studien: das Durchschnittsalter war geringer (31 Jahre im Vergleich zu 35-39 Jahren) und der Frauenanteil höher (71% im Vergleich zu 49-61%) (Weidle et al., 2002; Landman et al., 2003; Seyler et al., 2003; Laurent et al., 2004; Kabugo et al., 2005; Laurent et al., 2005a; Laurent et al., 2005b; van Oosterhout et al., 2005; Spacek et al., 2006; Wools-Kaloustian et al., 2006). Lediglich eine andere Studie aus Südafrika hatte vergleichbare Ausgangsdaten (Coetzee et al., 2004). Dieser Umstand dürfte darauf zurückzuführen sein, dass sich die Teilnehmer aus der vorliegenden Untersuchung im Gegensatz zu den anderen Studien aus einem PMTCT-Programm rekrutierten, welches hauptsächlich von Frauen genutzt wurde. Die männliche Beteiligung an PMTCT-Programmen in Afrika ist generell eher gering.

In der vorliegenden Kohorte hatten 47% der Patienten Grundschul- und 53% eine höhere Bildung, 50% waren ohne einkommensgenerierende Arbeit. Frauen waren signifikant jünger und häufiger ohne eine entsprechende Arbeit, wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, dass sie häufiger für die Hausarbeit zuständig waren und damit nicht direkt zum Einkommen beitragen konnten. Die Vergleichsdaten aus anderen Studien sind ähnlich: in einer Studie aus dem Senegal waren 35% der Patienten ohne Arbeit und in einer kenianischen Studie hatten über 90% der Patienten eine Schulbildung von im Median 9 Jahren Dauer (Landman et al., 2003; Wools-Kaloustian et al., 2006). Geschlechterunterschiede in den Ausgangsdaten wurden in den übrigen Vergleichsstudien nicht untersucht.

### **5.3.2 Klinische Ausgangsdaten und Laborparameter der Therapiekohorte**

Insgesamt zeigen die Ausgangswerte der Teilnehmer dieser Kohorte, dass ein Großteil der Patienten im fortgeschrittenen HIV-Krankheitsstadium war. 60% der Patienten hatten eine CD4 Zellzahl unter 200/ $\mu$ l und fast die Hälfte hatte AIDS definierende klinische Symptome in der Anamnese oder zum Therapiebeginn. Dieses Bild ist relativ typisch für Therapiekohorten in Afrika: die CD4 Zellzahl und die Viruslast der Patienten dieser Untersuchung waren prinzipiell vergleichbar mit denen aus anderen afrikanischen Studien, wenngleich die CD4 Zellzahl in dieser Untersuchung tendenziell höher (Median 189/ $\mu$ l gegenüber 43/ $\mu$ l – 164/ $\mu$ l) und die Viruslast niedriger war (Median 106505 k/ml gegenüber 94265-251188 k/ml). Der Anteil von Patienten, die sich im Krankheitsstadium AIDS befanden (CDC Stadium C) war ebenso vergleichbar (45% in dieser Studie im Vergleich zu 33-45% in den anderen Studien) wie das Ausgangsgewicht der Patienten (55 kg in dieser Studie im Vergleich zu 54-63 kg) (Weidle et al, 2002; Landman et al., 2003; Seyler et al., 2003; Coetzee et al, 2004; Laurent et al., 2004; Kabugo et al, 2005; Laurent et al., 2005a; Laurent et al., 2005b; Wools-Kaloustian et al., 2006).

Die Tendenz der höheren CD4 Zellzahl und der niedrigeren Viruslast in dieser Untersuchung könnte durch den Umstand zu erklären sein, dass aufgrund der Verknüpfung mit einem PMTCT-Programm der Anteil an schwangeren Frauen relativ hoch war. In dieser Untersuchung hatten schwangere Frauen eine signifikant höhere CD4 Zellzahl und waren seltener im Krankheitsstadium AIDS (CDC Stadium C) als nicht schwangere Frauen. Eine Untersuchung aus Tansania bestätigt dies: Frauen im fortgeschrittenen HIV-Stadium wurden seltener schwanger als Frauen im Anfangsstadium (Sedgh et al., 2005). Weiterhin war auch der Frauenanteil in dieser Untersuchung höher als in den Vergleichsstudien, und Frauen waren signifikant seltener an AIDS erkrankt als Männer. Dies war ähnlich in einer kenianischen Studie, in der Frauen signifikant seltener im AIDS-Stadium waren und höhere CD4 Zellzahlen hatten als Männer (Wools-Kaloustian et al., 2006). Daten aus Europa und den USA bestätigen tendenziell höhere CD4 Zellen und niedrigere Viruslast bei Frauen im Vergleich zu Männern, allerdings ohne, dass daraus ein Unterschied in der Progression zum Krankheitsbild AIDS resultieren würde (Department of Health and Human Services 2004). Schließlich könnten Unterschiede in der Therapieindikation im Vergleich zu den anderen afrikanischen Studien zu den tendenziell höheren CD4 Zellzahlen und niedrigeren Viruslasten beigetragen haben.

In dieser Untersuchung wurden 12% der Frauen vor dem Beginn der antiretroviralen Langzeittherapie im Rahmen des PMTCT-Programms mit einer Einmaldosis Nevirapin behandelt, um die Mutter-Kind Transmission von HIV während der Schwangerschaft zu senken. Dies war nur in 2 anderen Vergleichsstudien ebenso der Fall: bei 3% der Frauen in einer Studie aus Uganda und in 5% der Frauen in einer Studie aus Kamerun (Laurent et al., 2004; Spacek et al., 2006). Der relativ hohe Anteil in dieser Untersuchung ist der Verknüpfung des Therapieprogramms mit dem PMTCT-Programms zuzuschreiben und ist möglicherweise in sofern von Bedeutung, als dass die Vorbehandlung mit einer Einmaldosis Nevirapin aufgrund von Resistenzentwicklung die Wirksamkeit einer nachfolgenden Langzeittherapie auf Nevirapinbasis abschwächen könnte (Jourdain et al., 2004).

24% der Patienten dieser Kohorte hatten eine Anämie bei Therapiebeginn. Dieser Umstand ist ebenfalls relativ häufig in afrikanischen Studien und wird zusätzlich zur bekannten Auswirkung der HIV-Infektion auf das Knochenmark auf eine hohe Prävalenz von Malaria und Unterernährung zurückgeführt. In einer Studie aus Kamerun lag das Hämoglobin vor Therapie im Median bei 10,4 g/dl (Laurent et al., 2004).

### **5.3.3 Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Laborparametern**

In dieser Untersuchung hatten ältere Patienten eine niedrigere CD4 Zellzahl als jüngere, was mit einer besseren Thymusfunktion bei jüngeren Patienten erklärt werden könnte (Egger et al., 2002). Der Umstand, dass Patienten mit niedrigerem Ausgangsgewicht ebenfalls eine niedrigere CD4 Zellzahl hatten, könnte dadurch bedingt sein, dass diese Patienten häufiger bereits im AIDS Stadium waren und daher an Gewicht verloren hatten. Das gegenläufige Verhältnis zwischen CD4 Zellzahl und Viruslast ist hinlänglich bekannt und wurde auch in dieser Untersuchung bestätigt.

### **5.3.4 Zusammenhang zwischen soziodemographischen Daten und Laborparametern / klinischen Daten**

Der in dieser Untersuchung festgestellte Zusammenhang zwischen niedriger CD4 Zellzahl und Arbeitslosigkeit könnte dadurch erklärt werden, dass diese Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nicht mehr in der Lage waren, zu arbeiten. Allerdings fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen AIDS-Stadium oder akuter opportunistischer Erkrankung und Arbeitslosigkeit.

### **5.3.5 Krankheitsspektrum zu Therapiebeginn**

Die drei am häufigsten diagnostizierten opportunistischen Erkrankungen zum Therapiebeginn waren Tuberkulose (56%), rekurrende bakterielle Pneumonie (40%) und Wasting-Syndrom (60%). Diese Erkrankungen sind allerdings ohne größeren technischen Aufwand zu diagnostizieren. Andere opportunistische Infektionen, deren Diagnose speziellere und teurere diagnostische Verfahren voraussetzt, wie zum Beispiel eine Cytomegalie-Infektion, ein Lymphom oder eine Kryptosporidiose konnten vor Ort kaum diagnostiziert werden und sind daher möglicherweise fälschlich unterrepräsentiert. Auf der anderen Seite spiegelt die Verteilung in dieser Untersuchung die bekannte hohe Prävalenz von Tuberkulose, bakteriellen Atemwegserkrankungen und Durchfallerkrankungen in Afrika wider, insbesondere bei HIV-Infizierten.

Andere afrikanische Studien geben ein ähnliches Bild wieder: im Senegal hatten 25% der Patienten eine Tuberkulose in der Anamnese, in Uganda 42% (Landman et al., 2003; Spacek et al., 2006). Im Vergleich dazu berichteten in der vorliegenden Untersuchung 26% der Patienten von einer Tuberkulose in der Krankheitsgeschichte.

Weiterhin fällt auf, dass das Wasting-Syndrom in der Anamnese der Patienten relativ selten vorkommt (23%), beim Erstbesuch in der ART-Klinik im Gegensatz dazu jedoch sehr häufig diagnostiziert wurde (66%). Möglicherweise wurde diese Diagnose in der Anamnese zu niedrig angegeben, da die Patienten die Gewichtsabnahme nicht entsprechend einordnen konnten. Eine genaue Untersuchung durch das medizinische Personal förderte dann die korrekte Diagnose möglicherweise überproportional häufig zu Tage.

Zusätzlich mag die Unterscheidung zwischen einmaliger und rekurrender bakterieller Pneumonie im Einzelfall nicht immer ganz korrekt verlaufen sein, weil diese Unterscheidung für den Patienten nicht einfach und die letzte Pneumonie-Erkrankung nur schwer erinnerlich war.

## **5.4 Antiretrovirale Therapie**

### **5.4.1 Antiretrovirales Regime zum Therapiebeginn**

Die Mehrheit der Patienten dieser Kohorte erhielt das generische Kombinationspräparat aus Stavudin, Lamivudin und Nevirapin. Dieses Standardregime entspricht sowohl den WHO-Empfehlungen wie auch der Tatsache, dass dieses Präparat zum Zeitpunkt des Studienbeginns in Kenia erhältlich war. Mittlerweile wird dieses Präparat meistens zur antiretroviralen

Therapie in Afrika eingesetzt, vor allem aus Kostengründen. In einigen afrikanischen Studien wurden zum Teil allerdings auch Therapieregime eingesetzt, die auf Efavirenz oder einem Proteasehemmer (meist Indinavir) beruhten. Diese Therapieprogramme begannen teilweise zu einem früheren Zeitpunkt und das oben genannte Kombinationspräparat war noch nicht verfügbar. Teilweise wurden zu Beginn dieser Studien auch nur zwei NRTIs eingesetzt, weil sich die Patienten eine Dreifachkombination nicht leisten konnten und die Medikamentenpreise noch relativ hoch waren. Viele dieser Patienten wurden dann später auf die günstigere generische Kombinationstherapie umgesetzt (Weidle et al., 2002; Djomand et al., 2003; Landman et al., 2003; Seyler et al., 2003; Coetzee et al., 2004; Kabugo et al., 2005; Laurent et al., 2005a; Spacek et al., 2006).

## **5.4.2 Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie**

### **5.4.2.1 Anämie**

Die häufigste Medikamentennebenwirkung in dieser Untersuchung war eine Anämie, die bei 34% der Patienten diagnostiziert wurde und am ehesten dem Medikament Stavudin zuzuschreiben ist. Diese Rate ist allerdings für das verwendete Standardregime ungewöhnlich hoch. Eine hohe Inzidenz für eine therapiebedingte Anämie ist bisher eher für Zidovudin als für Stavudin beschrieben worden, wenngleich auch Anämien unter Stavudin vorkommen (Bartlett und Gallant, 2004). Als zusätzliche Erklärung für die hohe Anämierate könnte eine neu aufgetretene Malaria während der Therapie in Betracht kommen, die Malariaprävalenz war in der Untersuchungsregion relativ hoch. Vergleichsdaten aus den anderen Studien liegen nicht vor. Zwar wurden Patienten mit Anämie zum Therapiebeginn nicht in die Analyse der Anämieinzidenz mit aufgenommen, jedoch waren Neuinfektion mit Malaria und nachfolgender Anämie während der Therapie nicht ungewöhnlich.

Vergleichsdaten aus anderen afrikanischen Studien berichteten nur sporadisch von einer medikamentenassoziierten Anämie: in einer Studie aus dem Senegal wurde unter Stavudin bei 4% der Patienten eine schwere Anämie beobachtet (Grad 3-4), in der Elfenbeinküste bei 3%, hier allerdings unter Zidovudin (Laurent et al., 2002; Djomand et al., 2003). In der vorliegenden Untersuchung hatten 8% der Patienten eine schwere Anämie. Der Großteil der Anämien war leichtgradig (Grad 1-2), und leichtgradige Nebenwirkungen wurden in anderen Studien teilweise gar nicht mitgezählt (Djomand et al., 2003). Eine fälschliche Unterrepräsentanz ist daher nicht auszuschließen. Insgesamt kann die relativ hohe Anämierate in dieser Untersuchung aber nur teilweise erklärt werden.

### **5.4.2.2 Periphere Polyneuropathie**

Eine durch Stavudin bedingte leichtgradige periphere Polyneuropathie (PNP) trat bei 7% der Patienten im Median von 4,5 Monaten nach Therapiebeginn auf. Diese Rate ist vergleichbar mit Ergebnissen einer Studie aus Kamerun, in der das gleiche Therapieregime verwendet wurde und eine PNP ebenfalls bei 7% der Patienten diagnostiziert wurde (Laurent et al., 2004). Ähnliche Zahlen sind aus europäischen und US amerikanischen Studien bekannt, in denen bei 5 bis 15% der mit Stavudin therapierten Patienten 2 bis 6 Monate nach Therapiestart eine PNP auftrat (Bartlett und Gallant, 2004). Allerdings wurde in zwei afrikanische Studien von deutlich höheren Zahlen berichtet: in einer Studie aus Malawi hatten 56% der Patienten unter Stavudin, Lamivudin und Nevirapin eine PNP nach 12-24 Monaten Beobachtungszeit. Als mögliche Erklärung wurde allerdings von den Autoren eine zu hohe Stavudin-Dosierung angegeben, da nur die 40mg Dosierung vorrätig war, jedoch 32% der Patienten ein Körpergewicht unter 60 kg hatten und daher die 30mg Dosierung benötigt hätten (van Oosthout et al., 2005). In einer anderen Studie aus Uganda hatten 55% der Patienten eine PNP nach einer Beobachtungszeit von im Median 9,5 Monaten (Spacek et al., 2006). Als Medikation wurde Stavudin oder Zidovudin, kombiniert mit Lamivudin und Nevirapin oder Efavirenz eingesetzt. Die hohe PNP-Rate wurde von den Autoren nicht weiter kommentiert, allerdings fand sich keine signifikante Assoziation zwischen Stavudin-Einnahme und dem Auftreten einer PNP. Da es sich um eine Querschnittstudie handelte, ist es möglich, dass Patienten mit bereits vor Therapiebeginn bestehenden Symptomen einer PNP mitgewertet wurden. Die Zahl der Patienten im AIDS Stadium zu Therapiebeginn war in dieser Untersuchung relativ hoch (66% im WHO Stadium 4) und eine PNP tritt im fortgeschrittenem Krankheitsstadium gehäuft auf. Weitere Faktoren, die eine hohe PNP-Rate mitbewirkt haben könnten, sind die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente (z.B. Isoniazid) oder eine überproportional häufige Mangelernährung der Patienten mit Vitamin B.

### **5.4.2.3 Arzneimittelexanthem**

Ein makulopapulöses Hautexanthem wurde bei 16% der Patienten diagnostiziert, 4% hatten eine schwere Reaktion (Grad 3-4). Diese Reaktion ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Nevirapin zurückzuführen und trat in einer Studie mit gleicher Medikation aus Malawi bei 26% der Patienten auf (van Oosterhout et al., 2005). In einer Untersuchung in Kamerun hatten 2% der mit Nevirapin behandelten Patienten eine schwere Reaktion (Laurent et al., 2004). Auch in Industrieländern traten diese Reaktion bei etwa 17% der mit Nevirapin therapierten Patienten auf, davon bei 7% mit schwerer Ausprägung (Bartlett und Gallant, 2004). Eine



Studie aus Uganda berichtete über ungewöhnlich hohe Raten eines Hautexanthems (49%), allerdings war diese Reaktion nicht mit Nevirapin-Einnahme assoziiert und könnte auch andere Ursachen haben, die die hohe Inzidenz miterklären (z.B. Einnahme von Efavirenz oder Cortrimoxazol) (Spacek et al., 2006).

#### **5.4.2.4 Gastrointestinale Symptomatik**

10% der Patienten hatten leichtgradige gastrointestinale Beschwerden, die als medikamenten-assoziiert klassifiziert wurden. Diese Beschwerden waren meist unspezifisch und könnten grundsätzlich von allen 3 verwendeten antiretroviralen Medikamenten verursacht worden sein. Eine Vergleichsstudie aus Malawi berichtete von 25% der Patienten mit ähnlichen Beschwerden und gleicher Studienmedikation (van Oosterhout et al., 2006). In einer Studie aus dem Senegal hatten hingegen 51% der Patienten gastrointestinale Beschwerden, die jedoch vor allem auf den dort verwendeten Proteasehemmer (Indinavir) zurückgeführt wurden (Laurent et al., 2002).

#### **5.4.2.5 Lipoatrophie**

Eine Lipoatrophie als relativ spezifische Toxizität von Stavudin trat in dieser Untersuchung nicht auf. Allerdings handelt es sich um eine Langzeitnebenwirkung, die sich wahrscheinlich innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten noch nicht manifestiert hatte. In einer Studie aus dem Senegal hatten nach 18 Monaten Therapie 4% der Patienten mit Stavudintherapie eine Lipoatrophie (Laurent et al., 2002).

#### **5.4.2.6 Grad 3-4 Toxizität**

Schwere medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen traten in dieser Untersuchung bei 12% der Patienten auf, in Vergleichsstudien aus dem Senegal bei 17% der Patienten, aus Kamerun bei 8%, und aus der Elfenbeinküste bei 19% (Laurent et al., 2002; Djomand et al., 2003; Laurent et al., 2004). Die Inzidenzrate von 21 pro 100 Patientenjahre in vorliegenden Untersuchung ähnelt der einer Studie aus Kamerun mit 17,8 pro 100 Patientenjahre (Laurent et al., 2004) und war etwas niedriger in einer Studie aus der Elfenbeinküste mit 6,5 pro 100 Patientenjahre (Seyler et al., 2003). In der einer großen Schweizer Kohortenstudie hatten 9% der Patienten schwere klinische und 16% schwere laborchemische Nebenwirkungen (Fellay et al., 2001).

#### **5.4.2.7 Inzidenz und Risikofaktoren einer Hepatotoxizität**

In dieser Untersuchung hatten 16% der Patienten eine leichtgradige toxische Leberzellschädigung und 2% eine schwere (Grad 3-4), gemessen an einer Erhöhung der Serum GPT. 60% dieser Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn auf und können wahrscheinlich Nevirapin zugeschrieben werden, da die Nevirapin-assoziierte Lebertoxizität vornehmlich in den ersten 6-12 Wochen nach Therapiebeginn auftritt (Bartlett und Gallant, 2004; Sanne et al., 2005). Die anderen beiden verwendeten Medikamente (Stavudin und Lamivudin) führen in der Regel selten oder erst später im Therapieverlauf zu einer Lebertoxizität. Mit verantwortlich für eine Leberzellschädigung könnten Medikamente zur Therapie von anderen Infektionen gewesen sein, die zusätzlich zur antiretroviralen Therapie eingenommen wurden. Allerdings wurden diese in der Regel nur temporär eingenommen, ein dauerhafter Einfluss auf die Hepatotoxizität ist daher unwahrscheinlich. Auch Ko-Infektionen, vornehmlich mit Hepatitis A, B oder C -Viren könnten zu einer Leberzellschädigung beigetragen haben, entsprechende serologische Nachweise lagen jedoch in dieser Untersuchung nicht vor.

Weitere Studien berichteten von ähnlichen Nebenwirkungsraten: in einer Studie aus Malawi wurde unter der gleichen Standardtherapie in 15% der Patienten eine leichtgradige Erhöhung der Serum GPT gemessen (van Oosterhout et al., 2005). In einer Studie aus Uganda mit Nevirapin als Bestandteil der Therapie wurde bei 5% der Patienten eine leichtgradige GPT Erhöhung beobachtet (Spacek et al., 2006). Eine schwere Erhöhung der Serum GPT (Grad 3-4) wurde in 4% der Patienten einer Kohorte aus Kamerun berichtet, ebenfalls mit Stavudin, Lamivudin und Nevirapin als Standardtherapie (Laurent et al., 2004). In einer brasilianischen Studie, in der HIV-infizierte schwangere Frauen eine Nevirapin-basierte Therapie erhielten, hatten 5,6% eine Hepatotoxizität jeglichen Schweregrads (Joao et al., 2006). Allerdings wurde in einer südafrikanische Studie mit Nevirapin-basierter Therapie von einer erheblich höheren Inzidenz schwerer Nebenwirkungen berichtet: 17% hatten eine schwere Hepatotoxizität (Grad 3-4) (Sanne et al., 2005).

Mehrere Studien aus den USA belegen ein erhöhtes Risiko der Nevirapin-assoziierten Hepatotoxizität für bestimmte Patientengruppen: Frauen und Schwangere mit einer CD4 Zellzahl über 250/ $\mu$ l hatten ein Risiko von 11% für eine schwere Toxizität (Stern et al., 2003; Hitti et al., 2004). Diese Daten haben dazu geführt, dass europäische und amerikanische Richtlinien von einer Nevirapin-basierter Therapie in dieser Patientengruppe abraten bzw.

eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung empfehlen (Department of Health and Human Services, 2005). Die Datenlage aus Entwicklungsländern ist bisher widersprüchlich, so dass die WHO-Empfehlungen von einer entsprechenden Therapie dieser Patientengruppe bisher nicht ausdrücklich abraten (WHO 2003 und 2005b). In einer Studie aus Südafrika waren unter anderem das weibliche Geschlecht, ein niedriger Body-Mass-Index sowie eine niedrige Viruslast als unabhängige Risikofaktoren für eine Nevirapin-assoziierte Hepatotoxizität identifiziert worden, nicht aber eine hohe CD4 Zellzahl (Sanne et al., 2005). In einer Studie aus Malawi hingegen konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen einer Nevirapin-basierten Therapie gefunden werden (van Oosterhout et al., 2005). In einer brasilianischen Studie hatten schwangere Frauen mit einer CD4 Zellzahl im Median von 298/ $\mu$ l insgesamt nur ein geringes Risiko für eine Nevirapin-assoziierte Hepatotoxizität (Joao et al., 2006). Auch in der vorliegenden Untersuchung konnten keine unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten einer Hepatotoxizität identifiziert werden. Das galt insbesondere auch für Frauen mit einer CD4 Zellzahl über 250/ $\mu$ l unabhängig von einer bestehenden Schwangerschaft. Allerdings zeigte sich für diese Gruppe eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko ( $p=0,1$ ). Möglicherweise war die Fallzahl in dieser Untergruppe zu gering, um einen signifikanten Effekt anzuzeigen, so dass ein erhöhtes Risiko für diese Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Insgesamt bleibt die Datenlage bezüglich der Nevirapin-assoziierten Hepatotoxizität in Studien aus Afrika widersprüchlich. In den meisten Studien wurden weder ein besonders hohes Risiko für eine entsprechende Toxizität noch eine Assoziation mit dem weiblichen Geschlecht, Schwangerschaft oder hohen CD4 Zellzahlen gefunden. Lediglich eine Studie aus Südafrika bestätigte die Zahlen aus den USA (Sanne et al, 2005). Als Erklärung für die häufig beobachtete schwere Hepatotoxizität in dieser Studie könnten der relativ hohe Frauenanteil von 60% und die hohe CD4 Zellzahl (Median 398) dienen. Zudem bezog sich der Beobachtungszeitraum auf die ersten 3 Monate der Therapie, da die Nevirapin-assoziierte Hepatotoxizität hauptsächlich in diesem Zeitraum auftritt. Nach den ersten 3 Monaten war auch in dieser Studie das Risiko für eine schwere Hepatotoxizität gering (3%). Die anderen afrikanischen Studien werteten die Hepatotoxizität kumulativ über einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten aus, zudem wurden möglicherweise die Leberwerte in den ersten 3 Monaten selten oder gar nicht analysiert. Eine erhöhte Inzidenz von Hepatotoxizität in den ersten 3 Monaten könnte daher in diesen Studien übersehen worden sein.

#### **5.4.2.8 Nebenwirkungen in der Schwangerschaft**

Eine Schwangerschaft stellte in dieser Untersuchung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen unter antiretroviraler Therapie dar. Schwangerschaftsspezifische Nebenwirkungen der Medikamente wurden selten beobachtet und waren nur von vorübergehender Dauer. Allerdings war die Zahl der untersuchten Schwangeren mit antiretroviraler Therapie relativ klein (30), so dass signifikante Assoziationen möglicherweise nicht entdeckt wurden.

Angaben aus afrikanischen Studien bezüglich möglicher Auswirkungen von antiretroviraler Therapie auf die Schwangerschaft sind nicht vorhanden. Die Angaben aus Industrieländern sind uneinheitlich: in einer Schweizer Kohortenstudie hatten Schwangere mit antiretroviraler Therapie ein 2,6fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt, während eine US-amerikanische Metaanalyse von 7 Studien einen solchen Zusammenhang nicht nachweisen konnten (The European Collaborative Study 2000; Tuomala et al., 2002).

### **5.5 Therapieansprechen nach 6 und 12 Monaten**

#### **5.5.1 Immunologisches Therapieansprechen**

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten 6 Monate nach Therapiebeginn einen CD4 Zellanstieg von im Median 121/ $\mu$ l und nach 12 Monaten im Median 142/ $\mu$ l. Dabei war der CD4 Zellanstieg nach 12 Monaten umso stärker, je niedriger die CD4 Zellzahl vor Therapiebeginn war.

Das immunologische Therapieansprechen der Patienten in dieser Untersuchung ist gut vergleichbar mit denen aus anderen afrikanischen Studien, die ebenfalls 2 NRTIs und entweder Nevirapin oder Efavirenz als Standardtherapie verwendeten: Patienten aus Kamerun, Südafrika und dem Senegal hatten nach 6 Monaten einen CD4 Zellzahlanstieg von im Median 83/ml, 134/ $\mu$ l sowie 142/ $\mu$ l. Patienten aus Kenia, Südafrika und dem Senegal hatten einen CD4 Zellzahlanstieg nach 12 Monaten von im Median 160/ $\mu$ l, 184/ml und 184/ $\mu$ l (Landman et al., 2003; Coetzee et al., 2004; Laurent et al., 2004; Wools-Kaloustian et al., 2006). In einer großen, in 6 Ländern durchgeführten Multizenterstudie (2NN-Studie) hatten Patienten unter vergleichbarer Therapie einen CD4 Zellzahlanstieg nach 12 Monaten von im Median 160/ $\mu$ l. Dabei machte es bei gleicher NRTI-Therapie keinen Unterschied, ob die Patienten Nevirapin oder Efavirenz erhielten (van Leth et al., 2004).

Der CD4 Zellzahlanstieg in anderen afrikanischen Studien, die zum Teil einen Proteasehemmer in der Standardtherapie verwendeten, war mit einem Anstieg nach 6

Monaten von im Median 97/ $\mu$ l und 109/ $\mu$ l und nach 12 Monaten von im Median 100/ $\mu$ l, 113/ $\mu$ l, 115/ $\mu$ l, und 159/ $\mu$ l ebenfalls vergleichbar (Djomand et al., 2003; Seyler et al., 2003 Laurent et al., 2005a; Laurent et al., 2005b). In 3 afrikanischen Studien war hingegen ein deutlich geringerer CD4 Zellanzstieg nach 12 Monaten zu beobachten (Anstieg von im Median 55/ $\mu$ l, 68/ $\mu$ l und 75/ $\mu$ l) und kann wahrscheinlich mit langen Therapiepausen, einem hohen Anteil an Patienten mit 2fach Therapie und einer unzuverlässigen CD4-Analysemethode erklärt werden (Weidle et al., 2002; Kabugo et al., 2005; van Oosterhout et al., 2005).

Insgesamt kann der Anstieg der CD4 Zellzahl von verschiedenen Faktoren abhängen wie dem Ausgangswert, individuellen Schwankungen, der Ko-Morbidität, dem Therapieregime, der Vortherapie etc. Die Erfahrungen von europäischen und US-amerikanischen Studien lassen jedoch insgesamt einen CD4 Anstieg unter der Ersttherapie von 100-150/ $\mu$ l nach 12 Monaten erwarten (Bartlett und Gallant, 2004)

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des CD4 Anstiegs war in dieser Studie nicht festgestellt worden. Dieses Ergebnis entspricht denen aus mehreren europäischen Studien (Mocroft et al., 2000; Moore et al., 2003; Nicastri et al., 2005). Aus anderen afrikanischen Studien gibt es dazu kaum Angaben, in einer kenianischen Untersuchung wurde allerdings ein doppelt so starker CD4 Anstieg nach 12 Monaten Therapie bei Frauen im Vergleich zu Männern gefunden (Wools-Kaloustian., 2006), wobei Frauen bereits vor Therapiebeginn signifikant höhere CD4 Zellzahlen hatten. In einer Studie aus Uganda hatten Frauen 9,5 Monate nach Therapiebeginn signifikant höhere CD4 Zellzahlen als Männer, allerdings wurde in dieser Studie keine Aussage zu den Werten vor der Therapie gemacht (Spacek et al, 2006).

### **5.5.2 Klinisches Therapieansprechen**

Das Körpergewicht wurde in dieser Untersuchung als einfacher Marker für klinisches Therapieansprechen verwendet, zusätzlich wurde jedoch auch der Rückgang von Morbidität und Mortalität unter der Therapie untersucht. Das Körpergewicht gilt als unabhängiger Prädiktor für eine Progression der HIV-Infektion, unterliegt jedoch zahlreichen Einflüssen (Wheeler 1999; Mwamburi et al., 2005). Der Einfluss von Mangelernährung auf das Körpergewicht war in der vorliegenden Untersuchung wahrscheinlich gering, kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden. Zudem war der Anteil von medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen, die mit einem Gewichtsverlust einhergehen können, in dieser Studie eher

niedrig. 10% der Patienten hatten leichtgradige gastrointestinale Beschwerden. Insgesamt sollte das Körpergewicht jedoch nur zusammen mit anderen klinischen und laborchemischen Markern dazu verwendet werden, einen Therapieerfolg abzuschätzen.

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Patienten nach 6 Monaten Therapie eine Gewichtszunahme von im Median 5 kg und nach 12 Monaten von 4 kg. Zum Vergleich hatten die Patienten einer Kohorte aus Südafrika einen Gewichtsanstieg von im Median 5 kg nach 6 und 9 kg nach 12 Monaten, und die Patienten aus einer Kohorte aus dem Senegal einen Anstieg von im Median 4 kg nach 6 und 5 kg nach 15 Monaten (Landman et al., 2003; Coetzee et al., 2004). In einer kenianischen Untersuchung hatten die Patienten nach 3 Jahren einen Gewichtszuwachs von im Median 4,4 kg (Wools-Kaloustian et al., 2006).

### **5.6 Virologisches Therapieversagen nach 6 und 12 Monaten**

In dieser Untersuchung hatten 28% der Patienten nach 6 Monaten und 32% nach 12 Monaten ein virologisches Therapieversagen, definiert als eine Viruslast über der Nachweisgrenze von 400 k/ml. Dieser Anteil ist ähnlich dem in einer Metaanalyse von 10 afrikanischen Studien: 30,3% der Patienten hatten ein virologisches Therapieversagen nach 6 und 42,7% nach 12 Monaten (Ivers et al., 2005). Allerdings waren die Voraussetzungen und damit auch das Therapieversagen in den einzelnen Studien recht unterschiedlich und werden im Folgenden detaillierter diskutiert.

In drei Studien war der Anteil von virologischem Therapieversagen deutlich höher als in der vorliegenden Untersuchung: in einer Studie aus Uganda und in zwei aus der Elfenbeinküste hatten jeweils 60%, 50% und 49% ein Therapieversagen nach 12 Monaten (Weidle et al., 2002; Djomand et al., 2003; Seyler et al., 2003). Als Erklärung könnten die Tatsachen dienen, dass die Patienten für die Therapie selbst bezahlen mussten, dass ein Teil der Patienten lediglich eine 2fach-Therapie erhielt und dass bei einem anderen Teil der Proteasehemmer Indinavir Bestandteil der Therapie war. Indinavir war anfangs in vielen afrikanischen Ländern der einzige erhältliche Proteasehemmer und wurde ohne eine Kombination mit Ritonavir eingesetzt („ungeboostert“). NNRTIs waren oft erst später in Afrika erhältlich. In Industrienationen wird Indinavir derzeit nicht mehr zur Initialtherapie eingesetzt, schon gar nicht ohne Kombination mit Ritonavir. Gründe hierfür sind die hohe Tablettenzahl, die geringere Verträglichkeit und die geringere Potenz im Vergleich zu NNRTIs.

In zwei anderen Studien war der Anteil von Patienten mit virologischem Versagen deutlich geringer als in der vorliegenden Untersuchung: in einer Kohorte aus Südafrika hatten 16% der Patienten nach 12 Monaten ein Therapieversagen und in einer Kohorte aus dem Senegal 23%

(Landman et al., 2003; Coetzee et al., 2004). Allerdings wurde in der Studie aus dem Senegal bereits ein Therapieversagen bei einer Viruslast von über 50 k/ml angenommen, in den anderen Studien erst ab 400-500 k/ml. Der Anteil von Patienten mit einer Viruslast von über 400 k/ml dürfte daher im Senegal deutlich geringer sein. Beide Studien verwendeten eine vergleichbare Standardtherapie wie die vorliegende Untersuchung (2 NRTIs und 1 NNRTI) und in beiden Studien war die Therapie ebenfalls umsonst. Die fehlenden Therapiekosten erklären zumindest das bessere virologische Ansprechen im Vergleich zu den anderen afrikanischen Studien, nicht aber im Vergleich zu der vorliegenden. Als möglicher Grund für das bessere virologische Ansprechen kommt in Betracht, dass beide Studien im Rahmen sehr gut supervidierter Forschungsprojekte durchgeführt wurden, im Fall von Südafrika sogar unter dauerhaftem Einsatz zusätzlichen europäischen Personals und mit einem aufwendig angelegten Begleitprogramm zur Verbesserung der Therapieadhärenz.

In fünf afrikanischen Studien war das virologische Therapieansprechen in etwa mit dem der vorliegenden Untersuchung vergleichbar: in zwei Studien aus Kamerun, einer aus dem Senegal und einer aus Malawi hatten 21%, 20%, 21% und 20% ein Therapieversagen nach 6 Monaten. Nach 12 Monaten hatten jeweils 23%, 27% bzw. 34% der Patienten ein Therapieversagen (Laurent et al., 2004; Laurent et al., 2005a; Laurent et al., 2005b; van Oosterhout et al., 2005; Spacek et al., 2006). Die Therapie musste in allen Studien von den Patienten selbst bezahlt werden, die Standardtherapie war in der Regel mit der in der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Lediglich in der Studie aus dem Senegal nahmen 43% der Patienten einen Proteasehemmer anstelle eines NNRTI ein. Die Studien aus Malawi und Uganda waren Querschnittsstudien und die Länge der Beobachtungszeit variierte je nach Patient. Der Anteil an Therapieversagern nach 6 bzw. 12 Monaten entsprach daher einem Schätzwert.

Insgesamt ist die Rate an virologischem Therapieversagen in der vorliegenden Studie auch gut vergleichbar mit Ergebnissen bei therapienaiven Patienten aus Industrieländern mit ähnlicher Therapie (Staszewski et al., 1999; Bartlett et al., 2001; van Leth et al., 2004).

In der vorliegenden Untersuchung war lediglich eine unzureichende Therapieadhärenz (<95%) nach 4 Monaten signifikant mit einem virologischem Therapieversagen nach 6 Monaten assoziiert. Weitere unabhängige Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden, auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied war nicht beobachtet worden. Diese Ergebnisse ähneln ebenfalls denen aus Industrienationen: bei therapienaiven Patienten war der wichtigste Risikofaktor für ein Therapieversagen eine unzureichende Adhärenz der Patienten, ein

geschlechtsspezifischer Unterschied war nicht zu beobachten (Deeks 2000; Mocroft et al., 2000; Moore et al., 2003; Nicastrì et al., 2005).

Vergleichsdaten aus afrikanischen Studien sind nur spärlich vorhanden: in einer Metaanalyse war als einziger Risikofaktor für ein Therapieversagen der Umstand identifiziert worden, dass Patienten für die Therapie selber bezahlen mussten (Ivers et al., 2005). In einer Studie aus Uganda waren eine Vortherapie mit antiretroviraler Medikation sowie ungeplante Therapieunterbrechungen unabhängig mit dem Therapieversagen assoziiert, nicht aber mit der Therapieadhärenz (Spacek et al., 2006). In einer Studie aus Malawi waren weder die Entfernung zur Klinik noch eine unzureichende Therapieadhärenz signifikante Risikofaktoren für ein Therapieversagen (van Oosterhout et al., 2005).

Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung war die geringe Fallzahl von Patienten, für die virologische Daten vorlagen (29 Patienten nach 6 und 28 Patienten nach 12 Monaten). Dieser Umstand erklärt sich vor allem aus logistischen Gründen: die Viruslastbestimmung wurde in einem Referenzlabor in Nairobi durchgeführt. Die Blutproben mussten tiefgefroren dorthin transportiert und die Ergebnisse zurück übermittelt werden. Insgesamt war dieses System gerade in der Anfangsphase recht anfällig. Aus diesem Grund liegen virologische Daten nur für einen Teil der Patienten vor, wobei diese Auswahl sicherlich zufällig war. Ein Selektionsbias ist daher unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen. Aufgrund der relativ großen Menge fehlender virologischer Daten erschien eine sogenannte „intention-to-treat-Analyse“ nicht sinnvoll, in der Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager eingestuft worden wären. Daher wurden nur die Patienten ausgewertet, für die virologische Daten vorlagen („on-treatment-Analyse“). Die „intention-to-treat-Analyse“ hätte ein verfälscht hohes Therapieansprechen ergeben, das der Realität weniger gerecht geworden wäre als die möglicherweise zu guten Ergebnisse der „on-treatment-Analyse“.

Angaben zur Art der verwendeten Analyse existieren nur für einen Teil der afrikanischen Studien: 3 Studien hatten eine „intention-to-treat-Analyse“ verwendet, 3 weitere zusätzlich auch eine „on-treatment-Analyse“. In zwei dieser Studien waren die Ergebnisse beider Analysen vergleichbar, trotz einer hohen Zahl an Therapieabbrüchern (Weidle et al., 2002; Djomand et al., 2003). 5 Studien machten keine Angaben zur verwendeten Analyse, darunter waren allerdings 2 Querschnittsstudien, die nur Daten von Patienten einbezogen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Therapie erhielten und für die Daten vorhanden waren (vergleichbar zur „on-treatment-Analyse“).

Aufgrund der geringen Patientenzahl mit virologischen Daten in dieser Studie waren die Konfidenzintervalle der beobachteten Risiken teilweise sehr groß. Zudem wurden weitere



signifikante Risikofaktoren für ein Therapieversagen möglicherweise übersehen. So ist es zum Beispiel möglich, dass der relativ hohe Anteil an Frauen, die vor Therapie eine Einmaldosis Nevirapin erhalten hatten (12%), das virologische Therapieversagen negativ beeinflusst hat, obwohl eine signifikante Assoziation nicht festgestellt werden konnte.

## **5.7 Krankheitsinzidenz und Überleben nach 12 Monaten Therapie**

### **5.7.1 Morbidität und Mortalität unter Therapie**

Die Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen unter antiretroviraler Therapie betrug in dieser Studie 39 pro 100 Patientenjahre und die Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erkrankungsfrei zu bleiben, betrug 73,6%. Insgesamt erkrankten 22% der Patienten an einer neu aufgetretenen opportunistischen Infektion.

Die Morbidität unter Therapie war in anderen afrikanischen Studien eher geringer: in Kamerun betrug die Inzidenz 14,2 pro 100 Patientenjahre, in Malawi hatten 7% der Patienten eine neu aufgetretene opportunistische Infektion und im Senegal mussten 30% der Patienten stationär behandelt werden, meist aufgrund opportunistischer Infektionen (Landman et al., 2003; Laurent et al., 2004; van Oosterhout et al., 2005).

Die meisten Neuerkrankungen waren in dieser Untersuchung rekurrende bakterielle Pneumonien (56%). Diese Diagnose wurde in den anderen Studien entweder nicht untersucht oder nicht diagnostiziert. Dieser Umstand könnte die relativ hohe Morbidität in der vorliegenden Studie mit erklären. Zudem war die Unterscheidung zwischen einfacher und rekurrender Pneumonie sowie zwischen eitriger Bronchitis und bakterieller Pneumonie im Einzelfall möglicherweise nicht immer einfach und könnte zu einer Überschätzung dieser Diagnose geführt haben.

Die Mortalitätsrate in der vorliegenden Untersuchung betrug 19,4 pro 100 Patientenjahre und die Überlebenschance nach 1 Jahr Therapie betrug 85,4%. Insgesamt verstarben 12% der Patienten in diesem Zeitraum.

Im Vergleich dazu betrug die Mortalitätsrate in einer Studie aus Kamerun 5,5 pro 100 Patientenjahre, im Senegal 7,4 pro 100 Patientenjahre und in einer anderen Studie aus Kamerun 17,8 pro 100 Patientenjahre (Laurent et al., 2004; Laurent et al., 2005a; Laurent et al., 2005b). In einer Studie aus der Elfenbeinküste war die Mortalitätsrate 16,1 pro 100 Patientenjahre bei Patienten mit CD4 Zellzahl unter 50/μl (Seyler et al., 2003).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Elfenbeinküste 84% nach 1 Jahr, in Uganda 74% nach 1 Jahr, im Senegal nach 2 Jahren 84% und in Südafrika nach 2 Jahren 86% (Weidle et al., 2002; Djomand et al., 2003; Coetzee et al., 2004; Laurent et al., 2005a).

In der vorliegenden Untersuchung waren die Hauptgründe für die Mortalität opportunistische Infektionen, davon in 26% der Fälle eine Tuberkulose. In Südafrika waren eine Tuberkulose und ein Kaposi-Sarkom die Haupttodesursachen mit jeweils 8%, in Uganda eine Tuberkulose mit 50% (Seyler et al., 2003; Coetzee et al., 2004).

Insgesamt ist es das Ziel der antiretroviralen Therapie, die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken. Dieses Ziel wurde in der vorliegenden Studie gut erreicht, vergleichbar mit den anderen afrikanischen Studien. Die meisten Ereignisse von Tod oder Krankheit traten in dieser Studie innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn auf und sind daher nicht als Ausdruck eines klinischen Therapieversagens zu werten, sondern entweder auf das bereits fortgeschrittene Krankheitsstadium vor Therapiebeginn oder auf das Auftreten eines Immunrekonstitutionssyndroms zurückzuführen. Zudem ist ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten wahrscheinlich nicht ausreichend, um eine große Anzahl von Patienten mit klinischem Therapieversagen zu identifizieren, da das Therapieversagen in der Regel erst deutlich nach dem virologischem und immunologischem Therapieversagen auftritt.

### **5.7.2 Einflussfaktoren auf Morbidität und Mortalität**

Als unabhängige Prädiktoren für eine Krankheitsprogression unter Therapie (definiert als Tod oder Erkrankung) wurden in dieser Untersuchung ein niedriges Körpergewicht und ein AIDS-Stadium, also eine fortgeschrittene Erkrankung, zum Therapiebeginn identifiziert. Ein geschlechtsspezifisches Risiko wurde nicht gefunden.

Ein vor der Therapie bestehendes AIDS-Stadium war auch in anderen afrikanischen Studien ein Risikofaktor, während der Therapie zu sterben. Zusätzlich war in 2 Studien eine niedrige CD4 Zellzahl vor Therapiebeginn ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität unter Therapie (Djomand et al., 2003; Coetzee et al., 2004; Laurent et al., 2004; Laurent et al., 2005). In einer großen multizentrischen Studie mit Patienten aus Europa und den USA wurden folgende Faktoren zu Therapiebeginn als unabhängige Prädiktoren für Mortalität oder Morbidität unter Therapie identifiziert: eine niedrige CD4 Zellzahl, eine Viruslast über 100000 k/ml, höheres Alter, AIDS-Stadium und intravenöser Drogenkonsum (Egger et al., 2002). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied wurde ebenso wenig gefunden wie in einer anderen US-amerikanischen Studie (Sterling et al., 2001).

Eine niedrigere CD4 Zellzahl und ein höheres Alter waren in der vorliegenden Untersuchung lediglich in der univariaten Analyse mit Tod oder Erkrankung assoziiert, nicht aber in der multivariaten Analyse ( $p=0,08$  für CD4 Zellzahl). Möglicherweise würde auch in diesem Fall eine höhere Patientenzahl zu einem signifikanten Zusammenhang führen.

Dass ein niedriges Ausgangsgewicht in dieser Studie unabhängig vom HIV-Stadium ebenfalls ein Risikofaktor war, während der Therapie zu sterben, kann möglicherweise mit einem schlechten Ernährungsstatus bei diesen Patienten erklärt werden. Zudem könnte auch eine erhöhte Ko-Morbidität mit anderen, nicht HIV-assoziierten Erkrankungen vorgelegen haben, die zu einem Gewichtsverlust und einer erhöhten Mortalität führten.

## **5.8 Therapieadhärenz**

### **5.8.1 Vergleich der Methoden zur Adhärenzmessung**

In der vorliegenden Untersuchung wurden 3 unterschiedliche Methoden zur Adhärenzmessung verwendet und miteinander verglichen: die Selbsteinschätzung der Patienten (SE), die Tablettenzählung durch das Personal (TZ) und die visuelle Analogskala (VAS). Den höchsten Wert für die Adhärenz ergab die Tablettenzählung, den niedrigsten die visuelle Analogskala. Insgesamt ergaben alle drei Methoden eine sehr ähnliche Adhärenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Korrelation zwischen den einzelnen Methoden war relativ hoch mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten zwischen 0,64 und 0,79, je nach Methode. Die höchste Korrelation hatten dabei die beiden Methoden, die auf einer Selbsteinschätzung durch den Patienten beruhten (SE und VAS). Insgesamt kann daraus abgeleitet werden, dass die Methoden in dieser Untersuchung gut miteinander vergleichbar waren.

In einer Studie aus Uganda, in der vier unterschiedliche Methoden zur Adhärenzmessung verglichen wurden, ergab sich ein ähnliches Bild: die jeweiligen Methoden (SE, VAS, TZ und elektronisches Medikamentenmonitoring) unterschieden sich nicht signifikant voneinander und zeigten ebenfalls eine hohe Korrelation ( $r$  zwischen 0,77 und 0,89) (Oyugi et al., 2004a). Den höchsten Wert für die Adhärenz ergab die Selbsteinschätzung, gefolgt von der VAS und der Tablettenzählung. Den niedrigsten Wert maß das elektronische System.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich insofern von denen aus Industrieländern, als dass dort in der Regel die Selbsteinschätzung der Patienten die Adhärenz deutlich überschätzt und sich signifikant von der Tablettenzählung und elektronischen Monitoringsystemen unterscheidet

(Bangsberg et al., 2000; Arnsten et al., 2001; Liu et al., 2001). Zudem wurde eine große Diskrepanz zwischen der durch Selbsteinschätzung gemessenen Adhärenz und dem tatsächlichen virologischen Versagen beschrieben, so dass einige Autoren die Verlässlichkeit der Selbsteinschätzung anzweifeln (Gill et al., 2005). Hinsichtlich der Korrelation zwischen der visuellen Analogskala und dem elektronischen Monitoringsystem war allerdings auch in Industrieländern eine hohe Übereinstimmung gefunden worden (Walsh et al., 2002; Giordano et al., 2004).

Die Gründe für die Unterschiede hinsichtlich der Selbsteinschätzung sind nicht klar. Möglicherweise bietet eine andere Arzt-Patienten-Beziehung in Afrika im Vergleich zu Industrieländern eine Erklärung. Auch könnten unterschiedliche psychosoziale und kulturelle Aspekte eine Rolle spielen. Vielleicht waren Einnahmefehler bei den einfachen Einnahmemodalitäten der Therapie in den beiden afrikanischen Studien auch leichter erinnerlich (2 Tabletten/Tag). Im Gegensatz dazu mussten bei den älteren Adhärenzstudien in Industrieländern die Patienten teilweise komplexere Regime einnehmen mit einer höheren Tablettenzahl. Andererseits gibt es bisher nur wenige Daten zu den verschiedenen Adhärenz-Messmethoden aus Afrika und die Patientenzahlen in den Studien waren relativ klein. Eine abschließende Beurteilung der beobachteten Unterschiede hinsichtlich der Selbsteinschätzung in Afrika und in Industrieländern ist sicherlich noch nicht möglich.

### **5.8.2 Ergebnisse der Adhärenzmessung**

In dieser Untersuchung hatten die Patienten gemittelt über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten eine Adhärenz von 91%. Im Durchschnitt nahmen 77,6% der Patienten mehr als 95% der Tabletten ein.

Insgesamt passen die Ergebnisse dieser Studie zu den relativ guten Adhärenzergebnissen anderer afrikanischer Studien. Nach 10-12 Monaten Therapie war die durchschnittlich Adhärenz zwischen 87% und 90% (Lanièce et al., 2003, Orrell et al., 2003) und 78% bis 95% der Patienten hatten eine Adhärenz von 100% (Weidle et al., 2002; Landman et al., 2003; Wools-Kaloustian et al., 2006). In zwei Querschnittsstudien aus Südafrika und Botswana hatten jeweils 88% und 54% der Patienten eine Adhärenz von mindestens 95% (Weiser et al., 2003; Nachega et al., 2004).

Insgesamt sind die Adhärenzdaten der afrikanischen Studien vergleichbar mit den Daten aus europäischen und US-amerikanischen Studien und oft sogar besser als diese. Die mittlere Therapieadhärenz in Kohorten aus Industrieländern betrug etwa 70% (Bereich von 53-93%)

(Bangsberg et al., 2000; Fellay et al., 2000; Paterson et al., 2000; Arnsten et al., 2001; Liu et al., 2001; McNabb et al., 2001; Walsh et al., 2002).

Die Tatsache, dass die Adhärenz in der vorliegenden Untersuchung und in den anderen afrikanischen Studien häufig höher war als in den meisten Studien aus Industrieländern, sollte zumindest kritisch diskutiert werden. Auf der einen Seite waren die meisten afrikanischen Studien gut supervidiert und verfügten teilweise über Begleitprogramme zur Verbesserung der Adhärenz. Zudem waren die meisten dieser Pilotprojekte von viel Euphorie seitens der Patienten begleitet, stellten sie doch Medikamente in Gegenden zur Verfügung, in der es bisher keinerlei Therapiemöglichkeiten gab. Diese Faktoren könnten zu einer sehr hohen Motivation sowohl der Therapeuten als auch der Patienten beigetragen haben und es ist anzunehmen, dass diese Motivation sich mit der Zeit und wachsender Arbeitsbelastung vermindert. Zudem war die mittlere Beobachtungszeit der Studien relativ kurz, die Patientenzahlen oft klein und es handelte sich meist um Observations- oder Querschnittsstudien und nicht um randomisierte klinische Studien. Zudem waren teilweise Therapieabbrecher nicht in die Analysen mit aufgenommen worden (on-treatment-Analyse), was die Adhärenz tendenziell überschätzen würde. Schließlich wurde in den afrikanischen Studien die Adhärenz in der Regel mit Hilfe der Selbsteinschätzung ermittelt, objektivere Methoden wie Tablettenzählung, elektronische Monitoring oder Bestimmung der Medikamentenspiegel im Blut wurden nur selten benutzt. All diese Faktoren könnten die Adhärenz in afrikanischen Studien künstlich überschätzt oder die Validität der Daten beeinflusst haben.

Auf der anderen Seite könnte es tatsächlich soziokulturelle Unterschiede zwischen afrikanischen und europäischen bzw. US-amerikanischen Patienten geben, die die bessere Adhärenz in Afrika erklären könnten, zum Beispiel hinsichtlich des Arzt-Patienten-Verhältnisses. Weiterhin mussten die Patienten in den meisten afrikanischen Studien für die Therapie selbst bezahlen und Selbstbezahlung durch die Patienten stellte in den meisten Studien die häufigste Ursache für schlechte Adhärenz und Therapieunterbrechungen dar (siehe unten). Somit ist sogar von einer noch besseren Adhärenz auszugehen, wenn die Therapie umsonst wäre, wie es in den Industrieländern der Fall ist. Schließlich wurde bei den meisten afrikanischen Patienten die Therapie in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium begonnen, und es ist bekannt, dass die Gefahr von Therapieversagen und Resistenzentwicklung mit zunehmender Verspätung des Therapiestarts steigt (Valdiserri et al., 1999; Garcia et al., 2004).

Insgesamt wird eine abschließende Beurteilung der Adhärenz in Afrika im Vergleich zu Industrieländern erst über längere Sicht möglich sein.

### **5.8.3 Therapieadhärenz im zeitlichen Verlauf**

In der vorliegenden Untersuchung fiel die Adhärenz im zeitlichen Verlauf zunächst vom Ausgangswert auf ihre Tiefstwerte nach 1-2 Monaten ab und stieg dann kontinuierlich über den weiteren Verlauf an. Zum Ende der Beobachtungszeit lag sie höher als zu Beginn der Therapie. Allerdings waren diese Änderungen im Zeitverlauf nicht signifikant.

Eine mögliche Erklärung für die relative schlechte Adhärenz in den ersten 1-2 Monaten nach Therapiestart könnte sein, dass ein Großteil sowohl der Medikamentennebenwirkungen als auch der Morbidität innerhalb der ersten Monate auftrat. Zudem fanden über die Hälfte der Therapieabbrüche in den ersten 2 Monaten statt. In dieser Studie gaben immerhin 23% der Patienten mit unzureichender Adhärenz Krankheitssymptome und Nebenwirkungen als Gründe an. In europäischen und US-amerikanischen Studien stellten Medikamentennebenwirkungen die häufigste Ursache für Adhärenzprobleme dar (O'Brien et al., 2003).

In einer anderen afrikanischen Studie war ebenfalls eine Verbesserung der Adhärenz im zeitlichen Verlauf beobachtet worden, in zwei weiteren fand zumindest keine signifikante Verschlechterung statt (Lanièce et al., 2003; Laurent et al., 2005a; Wools-Kaloustian et al., 2006). Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu Daten aus Industrieländern, in denen sich die Adhärenz in der Regel über die Zeit verschlechterte (Bangsberg et al., 2006).

Möglicherweise war die mittlere Beobachtungszeit in den meisten afrikanischen Studien zu kurz, um eine sinkende Adhärenz im Verlauf festzustellen. Häufige Ursachen für die Adhärenzverschlechterung waren in den Industrieländern Langzeitnebenwirkungen, die oft erst nach Jahren der Therapie auftraten.

### **5.8.4 Gründe und Prädiktoren für mangelnde Therapieadhärenz**

In der vorliegenden Untersuchung war das Vergessen der Tabletteneinnahme oder einer terminlich vereinbarten Konsultation die weitaus häufigste Ursache für eine unzureichende Adhärenz (67%). Möglicherweise waren die Patienten aus Gründen der Arbeit oder der Arbeitssuche verhindert und deshalb nicht in der Lage, die Termine wahrzunehmen oder alle Tabletten einzunehmen. Dies würde der Realität der armen ländlichen Studienregion entsprechen, in der viele Menschen ohne feste Arbeit leben. Allerdings gaben nur 5% der Patienten eine Abwesenheit von zu Hause als Ursache der mangelnden Adhärenz an.

In einer Studie aus Südafrika war die Abwesenheit von zu Hause der häufigste Grund für schlechte Adhärenz (30%) (Nachega et al., 2004). In zwei anderen Studien war das Vergessen der Tabletteneinnahme als einer der Hauptgründe angegeben worden: im Senegal 32,5% und in Malawi 27% (Laurent et al., 2002; van Oosterhout et al., 2005).

Ein weiterer wichtiger Grund für mangelnde Adhärenz in dieser Untersuchung war das Auftreten von Krankheitssymptomen und von Medikamentennebenwirkungen (23%). In Uganda gaben 17% der Patienten Nebenwirkungen als Grund an, in Botswana 9% und in Malawi lediglich 3% (Weidle et al., 2002; Weiser et al., 2003; van Oosterhout et al., 2005). Insgesamt waren Nebenwirkungen aber in keiner afrikanischen Studie der häufigste Anlass zu mangelhafter Adhärenz. Dies steht im Gegensatz zu Studien aus Industrieländern, in denen Langzeitnebenwirkungen die häufigste Ursache für eine eingeschränkte Adhärenz darstellen (O'Brien et al., 2003). Dieser Gegensatz könnte wieder mit der bereits erwähnten relativ kurzen Beobachtungszeit der afrikanischen Studien zusammenhängen, innerhalb der Langzeitnebenwirkungen nur selten auftraten.

Der häufigste Grund für mangelnde Adhärenz in den meisten afrikanischen Studien war hingegen Geldmangel, berichtet von 32% der Patienten mit unzureichender Adhärenz in Malawi, 21% und 33% in Uganda, 44% in Botswana und 18,5% im Senegal (Laurent et al., 2002; Weidle et al., 2002; Weiser et al., 2003; van Oosterhout et al., 2005; Spacek et al., 2006). In Malawi war zudem Tablettenmangel in der Apotheke bei 43% der Patienten für mangelnde Adhärenz verantwortlich (van Oosterhout et al., 2005). Die Erklärung für diese hohen Zahlen liegt in der Tatsache begründet, dass in den meisten afrikanischen Studien die Patienten für ihre Therapie selbst aufkommen mussten.

In der vorliegenden Untersuchung hatten Patienten mit unzureichender vorausgehender Adhärenz ein signifikant erhöhtes Risiko für eine erneute unzureichende Adhärenz, kontinuierlich über alle Messzeitpunkte hinweg. Allerdings begrenzten die relativ großen Konfidenzintervalle der beobachteten Risiken deren Interpretierbarkeit. Zudem hatten Patienten mit niedrigerem Bildungsstand ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Adhärenz (<90%) nach 4 Monaten. Der Bildungsstand hatte zu den anderen Messzeitpunkten jedoch keinen signifikanten Einfluss mehr. Eine intensiviertere Beratung der entsprechenden Risikogruppen könnte die Adhärenz möglicherweise verbessern. Geschlechtsspezifische

Unterschiede waren nicht beobachtet worden, ebensowenig hatten schwangere Frauen eine schlechtere Adhärenz als nicht-schwangere Frauen.

In drei anderen afrikanischen Studien war ebenfalls kein geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der Adhärenz beobachtet worden (Weiser et al., 2003; Nachega et al., 2004; Wools-Kaloustian et al., 2006). Daten aus Industrieländern liegen nicht vor, allerdings erscheint angesichts eines fehlenden geschlechtsspezifischen Unterschieds im virologischen Ansprechen ein solcher Unterschied im Bezug auf die Adhärenz unwahrscheinlich.

In einer US-amerikanischen Studie hatten Schwangere eine schlechtere Adhärenz als nicht-schwangere Frauen, während eine Studie aus Puerto Rico genau das Gegenteil berichtete (Laine et al., 2000; Zorrilla et al., 2003).

## **5.9 Therapieabbrecher**

In dieser Untersuchung brachen 15% der Patienten die antiretrovirale Therapie im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ab. Die Inzidenzrate für einen Therapieabbruch betrug 25 pro 100 Patientenjahre und die Abbruchwahrscheinlichkeit 18%. Patienten, die während der Therapie gestorben waren, wurden dabei nicht mitgewertet.

Der Anteil an Therapieabbrechern war in den meisten afrikanischen Studien deutlich höher: nach 12 Monaten Therapie brachen zwischen 20% und 25% der Patienten die Therapie ab (Weidle et al., 2002; Akileswaran et al., 2005; Laurent et al., 2005b; Wools-Kaloustian et al., 2006) und nach 12-24 Monaten 21% bis 48% (Kabugo et al., 2005; van Oosterhout et al., 2005). Die Abbruchwahrscheinlichkeit betrug nach 12-17 Monaten 20% bis 33% (Weidle et al., 2002; Kabugo et al., 2005). Als Grund für die hohe Abbruchrate in diesen Studien kann zumindest teilweise die Tatsache angenommen werden, dass die Patienten für ihre Therapie selber bezahlen mussten.

In zwei anderen afrikanischen Studien brachen sehr viel weniger Patienten die Therapie ab als in der vorliegenden Untersuchung: 2% nach 6 Monaten in einer Studie aus Kamerun und 3,5% nach 24 Monaten in einer Studie aus Südafrika (Coetzee et al., 2004; Laurent et al., 2004). In Südafrika war die Therapie umsonst, in der Studie aus Kamerun wurden hierzu keine Angaben gemacht. Beide Studien fanden unter sehr gut supervidierten Bedingungen statt. In Südafrika erhielten Patienten, die vor Therapiebeginn nicht mehrere Untersuchungstermine einhielten und somit eine schlechte Adhärenz zeigten, erst gar keine Therapie. Von einem Selektionsbias ist somit auszugehen.



In einer Studie in Uganda hatten Therapieabbrecher eine signifikant höhere CD4 Zellzahl als Patienten, die nicht abbrachen (Median 106/ $\mu$ l und 66/ $\mu$ l), eine Assoziation mit dem Geschlecht und anderen Variablen war nicht gefunden worden (Weidle et al., 2002). In einer kenianischen Studie hingegen hatten Männer ein signifikant höheres Risiko für einen Therapieabbruch als Frauen (Wools-Kaloustian et al., 2006).

In der vorliegenden Studie war lediglich eine unzureichende Gesamtadhärenz innerhalb der ersten 2 Monate unabhängig mit einem Therapieabbruch assoziiert. Ein geschlechtsspezifischer Einfluss konnte nicht festgestellt werden. Interessanterweise gab es aber zusätzlich den Trend, dass Patienten mit niedrigerer Bildung häufiger die Therapie abbrachen als höher gebildete Patienten ( $p=0,05$ ). Niedrigere Bildung war bereits als Risikofaktor für eine Therapieverweigerung identifiziert worden. Möglicherweise wurden in diesem Therapieprogramm Patienten mit niedrigerer Bildung nicht adäquat durch Aufklärung, Beratung und Patienteninformationen erreicht.

### **5.10 Schlussfolgerungen dieser Untersuchung**

Sowohl das Therapieansprechen als auch die Therapieadhärenz der Teilnehmer dieser Untersuchung waren sehr gut, gemessen an anderen internationalen Studien.

Daraus kann geschlossen werden, dass sich auch unter einfachen ländlichen Bedingungen, ohne großen zusätzlichen finanziellen und personellem Aufwand und einer in die Regelversorgung integrierten ART-Klinik eine erfolgreiche HIV-Therapie in Afrika durchführen lässt.

Diese Erkenntnis ist wichtig für die zukünftige Ausweitung der antiretroviralen Therapie in Entwicklungsländern, die in den nächsten Jahren Millionen von Patienten erreichen muss und unter ähnlichen Bedingungen Studie stattfinden wird.

Die Erkenntnisse der bisherigen Untersuchungen aus Afrika waren diesbezüglich nur eingeschränkt verwertbar, da sie meist unter ganz anderen Bedingungen stattfanden: die Therapieeinrichtung waren meist in Hauptstädten lokalisiert, die Patienten waren sehr gut supervidiert und mussten für die Therapie in der Regel selbst zahlen. Zudem wurden teilweise erhebliche zusätzliche finanzielle und personelle Ressourcen verwendet.

Insgesamt gab es einige Limitationen, die die Generalisierbarkeit der hier präsentierten Ergebnisse möglicherweise einschränken: die untersuchte Patientenzahl war relativ klein, die Beobachtungszeit relativ kurz und es handelte sich um eine Beobachtungsstudie und nicht um eine randomisierte klinische Untersuchung. Bei der Auswertung des virologischen Therapieversagens wurde eine so genannte „on-treatment-Analyse“ verwendet, zudem lagen

nur für einen relativ kleinen Teil der Patienten virologische Daten vor. Dennoch kann auch angesichts des guten immunologischen und klinischen Ansprechens von einer erfolgreichen Therapie ausgegangen werden. Insgesamt ist es jedoch nicht auszuschließen, dass insbesondere das virologische Therapieansprechen überschätzt wurde und dass sich die Langzeitergebnisse von den hier präsentierten unterscheiden werden. Auch ist es möglich, dass sich mit zunehmender Patientenzahl und einem nicht adäquat aufgestocktem Personal die Betreuung der Patienten und damit auch der Therapieerfolg zukünftig verschlechtern.

Entscheidend für den langfristigen Erfolg der Therapieausweitung ist die Therapieadhärenz der Patienten. Dies gilt insbesondere für die Adhärenz von schwangeren Frauen und Kindern, die einen hohen Anteil der Patienten in Afrika ausmachen über die aber bisher kaum Untersuchungen vorliegen.

In dieser Untersuchung hatten schwangere Frauen, Patienten mit niedrigem Bildungsstand und Patienten mit unzureichender Therapieadhärenz ein erhöhtes Risiko für entweder Therapieverweigerung Therapieabbrüche oder unzureichende Adhärenz. Durch gezielte, intensivere Beratung dieser Patientengruppen ließe sich die Effektivität und somit der Erfolg von antiretroviralen Therapieprogrammen erhöhen.

Der langfristige Erfolg der Therapieausweitung in Afrika hängt aber auch von den äußeren Rahmenbedingungen ab: die Medikamentenkosten müssen auch zukünftig gering bleiben bzw. weiter gesenkt werden, die Patientenzahlen dürfen nicht überproportional zu dem vorhandenem Personal ansteigen, das Angebot an geschultem Personal muss erhöht werden und die Infrastruktur vor allem im ländlichen Gesundheitswesen muss weiter ausgebaut werden. Da hierzu enorme finanzielle Mittel notwendig sind, die von den afrikanischen Staaten alleine nicht aufgebracht werden können, muss das Engagement der Industrienationen und der internationalen Geberorganisationen weiterhin erhalten bleiben und sogar zunehmen. Zusätzlich sind politische Maßnahmen wie z.B. der Schuldenerlass für arme Staaten dringend erforderlich, um eine stabile ökonomische Basis für die Therapieausweitung zu schaffen.