

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung  
der Missionsärztlichen Klinik  
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. A. Stich**

**„Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion in Afrika:  
Erste Ergebnisse eines Behandlungsprogrammes in Namibia“**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Dörte Raßbach**

**aus**

**Floh**

**Würzburg, Juni 2007**

**Referent: Priv.-Doz. Dr. A. Stich**

**Koreferent: Prof. Dr. A. Rethwilm**

**Dekan: Prof. Dr. M. Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung :**

**21.11.2007**

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Vorbemerkungen</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Das Virus</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Infektionsverlauf</b> .....	<b>2</b>
1.2.1 Klinischer Verlauf.....	2
1.2.2 Zeitlicher Verlauf der Laborparameter.....	3
<b>1.3 WHO-Klassifikation</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Globale Verbreitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.5 Auswirkungen und Folgen der Pandemie</b> .....	<b>5</b>
1.5.1 Armut.....	5
1.5.2 Ökonomie und wirtschaftliche Entwicklung.....	6
1.5.3 Gesundheitswesen.....	6
1.5.4 Bildung.....	6
1.5.5 Demographie.....	6
<b>1.6 Therapie: Ansätze und Ausblicke</b> .....	<b>7</b>
1.6.1 Prävention.....	7
1.6.2 PMTCT.....	8
1.6.3 HAART.....	8
1.6.4 Impfung.....	10
<b>1.7 Probleme von HAART in Ländern mit begrenzten Ressourcen</b> .....	<b>10</b>
1.7.1 Finanzielle Aspekte.....	10
1.7.2 Mangel an ausgebildetem Personal.....	10
1.7.3 Laborbegleitung.....	10
1.7.4 Zugang zu medizinischer Grundversorgung.....	11
<b>2 Kasuistiken</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Fragestellung</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Projekt-Dokumentation</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Namibia: Hintergrundinformationen und die HIV- und AIDS Problematik</b> .....	<b>15</b>
4.1.1 Geographische, demographische und wirtschaftliche Faktoren.....	15

4.1.2	HIV/AIDS in Namibia .....	16
4.1.3	Regierung .....	17
4.1.4	Folgen der Pandemie .....	17
4.1.5	Hardap Region und Rehoboth Distrikt .....	18
<b>4.2</b>	<b>Geschichte des Projektes .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3</b>	<b>Beteiligte Institutionen und Rolle des MI .....</b>	<b>21</b>
<b>4.4</b>	<b>Ziele .....</b>	<b>22</b>
<b>4.5</b>	<b>Details des Projektes .....</b>	<b>22</b>
4.5.1	Datenerhebung und Datenbank .....	22
4.5.2	Personal .....	23
4.5.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	23
4.5.4	DOT-HAART .....	24
4.5.5	Medikamente HAART .....	25
<b>4.6</b>	<b>Ablauf .....</b>	<b>26</b>
4.6.1	Identifizierung HIV-positiver Personen .....	26
4.6.2	Der Prozess vom positiven HIV-Test bis zur Behandlung mit HAART .....	27
4.6.3	HAART .....	28
<b>4.7</b>	<b>Weitere Entwicklung .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1</b>	<b>Epidemiologische Struktur und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Registrierung sowie Charakterisierung der verabreichten Therapieregime .....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Entwicklung des Allgemeinzustandes unter Therapie/Kohorte .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3</b>	<b>Entwicklung spezifischer Laborparameter unter Therapie/Kohorte .....</b>	<b>36</b>
5.3.1	Leukozyten, CD4-Zellen, Hämoglobin .....	36
5.3.2	Body Mass Index .....	37
5.3.3	Zusammenhänge zwischen Leukozytenzahl und CD4-Zellzahl .....	37
5.3.4	Notwendigkeit der routinemäßigen Bestimmung der Amylase .....	38
5.3.5	Notwendigkeit der routinemäßigen Bestimmung der ALT .....	39
5.3.6	Untersuchungen der Todesfälle im Verlaufe der Therapie .....	40
<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
<b>6.1</b>	<b>Epidemiologische Struktur und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Registrierung, Charakterisierung der verabreichten Therapieregime .....</b>	<b>41</b>
6.1.1	Gesamtkollektiv .....	41
6.1.2	Kohorte .....	42

<b>6.2 Entwicklung des Allgemeinzustandes unter der Therapie mit HAART</b> .....	45
<b>6.3 Veränderungen spezifischer Laborparameter unter Therapie mit HAART</b> .....	47
6.3.1    Leukozyten .....	47
6.3.2    CD4-Zellzahlen .....	48
6.3.3    Hämoglobin (Hb) .....	49
6.3.4    Body Mass Index.....	51
<b>6.4 Korrelation von Leukozyten- und CD4-Zellzahl</b> .....	54
<b>6.5 Amylase</b> .....	54
6.5.1    Gesamtkollektiv .....	54
6.5.2    Kohorte.....	55
<b>6.6 ALT</b> .....	56
6.6.1    Gesamtkollektiv .....	57
6.6.2    Kohorte.....	57
<b>6.7 Untersuchung der Todesfälle/Gesamtkollektiv</b> .....	58
<b>7    Diskussion</b> .....	<b>60</b>
<b>7.1 Epidemiologische Struktur und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Registrierung sowie Charakterisierung der verabreichten Therapieregime</b> .....	60
7.1.1    Gesamtkollektiv .....	60
7.1.2    Kohorte.....	62
<b>7.2 Entwicklung des Allgemeinzustandes/Kohorte</b> .....	62
<b>7.3 Veränderungen spezifischer Laborparameter/Kohorte</b> .....	63
7.3.1    Leukozyten .....	63
7.3.2    CD4-Zellzahlen .....	64
7.3.3    Hämoglobin.....	65
7.3.4    Body Mass Index.....	67
7.3.5    Korrelation Leukozyten und CD4-Zellzahl.....	68
7.3.6    Notwendigkeit der Bestimmung der Amylase .....	70
7.3.7    Notwendigkeit der Bestimmung der ALT .....	72
<b>7.4 Untersuchung der Todesfälle im Verlauf der Therapie / Gesamtkollektiv</b> .....	74
<b>8    Zusammenfassung</b> .....	<b>78</b>
<b>Quellen</b> .....	<b>80</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>91</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>92</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
AZT	Zidovudine
CAA	Catholic AIDS Action
CD4	CD4 positive T-Zellen
CDC	Centers for Disease Control
CHS	Catholic Health Services
CMV	Cytomegalievirus
D4T	Stavudine
DOT	Directly Observed Therapy
DSW	Deutsche Stiftung Weltbevölkerung
EFV	Efavirenz
ELCAP	Evangelical-Lutheran Church AIDS Programme
FI	Fusionsinhibitoren
GIT	Gastrointestinaltrakt
GK	Gesamtkollektiv
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV	Herpes simplex Virus
INH	Isoniazid
K	Kohorte
KZ	Klinischer Zustand
M	Männliches Geschlecht
MI	Missionsärztliches Institut Würzburg
MoHSS	Ministry of Health and Social Services
NAC	National AIDS Committee
NGO	Non-Governmental Organisation
NNRTI	Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren
n.s.	nicht signifikant

NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren
NtRTI	Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitoren
NVP	Nevirapin
PI	Proteaseinhibitoren
PMTCT	Prevention of Mother-To-Child-Transmission
RNA	Ribonucleic Acid
TB	Tuberkulose
UNAIDS	United Nations AIDS Organisation
UNDR	United Nations Development Report
W	Weibliches Geschlecht
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Struktur des HI-Virus
Abbildung 2	Klinischer Verlauf der HIV-Infektion
Abbildung 3	Zeitlicher Verlauf der Laborparameter nach HIV-Infektion
Abbildung 4	WHO-Klassifikation 1990
Abbildung 5	Schätzung HIV-positiver Erwachsener und Kinder 2005
Abbildung 6	Demographische Entwicklung Südafrika ohne/mit AIDS
Abbildung 7	Namibia
Abbildung 8	HIV-Prävalenz schwangerer Frauen in Namibia, 1992-2004
Abbildung 9	Todesfälle Namibia 1995/1999
Abbildung 10	Hardap Region
Abbildung 11	Patientin mit Medikamenten
Abbildung 12	Registrierung und Lagerung der Medikamente
Abbildung 13	Prozess von positiven HIV-Test bis HAART
Abbildung 14	Beratung von Patient und Treatment Observer
Abbildung 15	Untersuchung durch den behandelnden Arzt
Abbildung 16	Bestimmung spezifischer Laborparameter
Abbildung 17	Hausbesuch durch Sozialarbeiter
Abbildung 18	Geschlechts-und Altersverteilung/GK
Abbildung 19	Geschlechts-und Altersverteilung/K
Abbildung 20	Klinischer Zustand Therapiebeginn/K
Abbildung 21	Entwicklung des klinischen Zustandes/K
Abbildung 22	Entwicklung der täglichen Aktivität/K
Abbildung 23	Veränderungen der Leukozyten/K
Abbildung 24	Veränderungen Hämoglobin Männer/K
Abbildung 25	Veränderungen Hämoglobin Frauen/K
Abbildung 25	Veränderungen der CD4-Zellen/K
Abbildung 26	Veränderungen des BMI Männer/K
Abbildung 27	Veränderungen des BMI Frauen/K

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verfügbare Generika, Unerwünschte Nebenwirkungen
Tabelle 2	Allgemeine Fakten Namibia
Tabelle 3	Art und Anzahl der Therapieregime/GK
Tabelle 4	Entwicklung Patientenzahl nach Therapiebeginn/GK
Tabelle 5	Therapieregime und Patientenzahl/K
Tabelle 6	Änderung der Therapieregime/K
Tabelle 7	Klinische Manifestationen Therapiebeginn/K
Tabelle 8	Aufschlüsselung klinischer Zustand
Tabelle 9	Aufschlüsselung „Performance Scale“
Tabelle 10	Mittelwert/Median Leukozyten/K
Tabelle 11	Signifikanzen der Veränderungen Leukozyten/K
Tabelle 12	Mittelwert/Median Hämoglobin Männer/K
Tabelle 13	Mittelwert/Median Hämoglobin Frauen/K
Tabelle 14	Signifikanzen der Veränderungen Hämoglobin/K
Tabelle 15	Mittelwert/Median CD4-Zellen/K
Tabelle 16	Signifikanzen der Veränderungen CD4-Zellen/K
Tabelle 17	Mittelwert/Median BMI Männer/K
Tabelle 18	Signifikanzen der Veränderungen BMI Männer/K
Tabelle 19	Mittelwert/Median BMI Frauen/K
Tabelle 20	Signifikanzen der Veränderungen BMI Frauen/K
Tabelle 21	Korrelation/Signifikanzen Leukozyten und CD4-Zellen/K
Tabelle 22	Maßnahmen nach Diagnose einer Erhöhung der Amylase/GK
Tabelle 23	Mittelwert/Median /90 %-Perzentil Amylase/K
Tabelle 24	Maßnahmen nach Diagnose einer Erhöhung der Amylase /K(1)
Tabelle 25	Maßnahmen nach Diagnose einer Erhöhung der Amylase/K(2)
Tabelle 26	Maßnahmen nach Diagnose einer Erhöhung der ALT/GK
Tabelle 27	Mittelwert/Median/90 %-Perzentil ALT/K
Tabelle 28	Maßnahmen nach Diagnose einer Erhöhung der ALT/K
Tabelle 29	Verstorbene Patienten - Entwicklung spezifischer Parameter

## **Vorbemerkungen**

Die HIV- und AIDS-Pandemie befindet sich weiter auf dem Vormarsch und entwickelt sich zu einer der größten Herausforderungen der Menschheit. Im Jahre 2005 waren weltweit so viele Menschen mit dem HI-Virus infiziert wie noch nie zuvor. Neben Millionen von Todesopfern sind die Auswirkungen in vielen anderen Bereichen enorm und nur schwer abzuschätzen. Am stärksten sind die Länder des südlichen Afrika von diesen Entwicklungen betroffen.

Die Einführung neuer Medikamentenkombinationen als „Hochaktive Antiretrovirale Therapie“ (HAART) führte zu einer Verbesserung von Lebensqualität, Lebenserwartung und klinischem Zustand betroffener Patienten. Die Herstellung von Generika und die damit verbundene Kostensenkung ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg, auch Menschen in ressourcenarmen Ländern einen Zugang zu dieser Therapie zu ermöglichen.

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Dokumentationen und Untersuchungen beziehen sich auf ein Pilotprojekt zur Einführung von HAART im südlichen Afrika. Molekularbiologische Aspekte werden im Rahmen der Einführung in die Problematik lediglich gestreift. Der zentrale Teil der Arbeit umfasst zwei Kapitel. Zum einen erfolgt eine ausführliche Dokumentation des Projektes im Kontext der HIV/AIDS-Problematik in Namibia. Zum anderen werden die immunologischen und klinischen Effekte der Therapie anhand einer Kohortenstudie untersucht. Zu Beginn werden am Beispiel zweier Patienten aus dieser Studie die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen der Behandlung mit antiretroviraler Therapie verdeutlicht.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Virus

1981 wurde in Amerika erstmals über eine Häufung seltener und tödlich verlaufender Erkrankungen bei homosexuellen Männern berichtet<sup>1,2</sup>. Ein gemeinsamer Ansatzpunkt ergab sich in einer Immunschwäche (Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS) der betroffenen Personen. Zwei Jahre später wurde ein kausaler Zusammenhang zu einem durch französische Forscher isolierten Virus (Human Immunodeficiency Virus - HIV) hergestellt<sup>3,4</sup>.

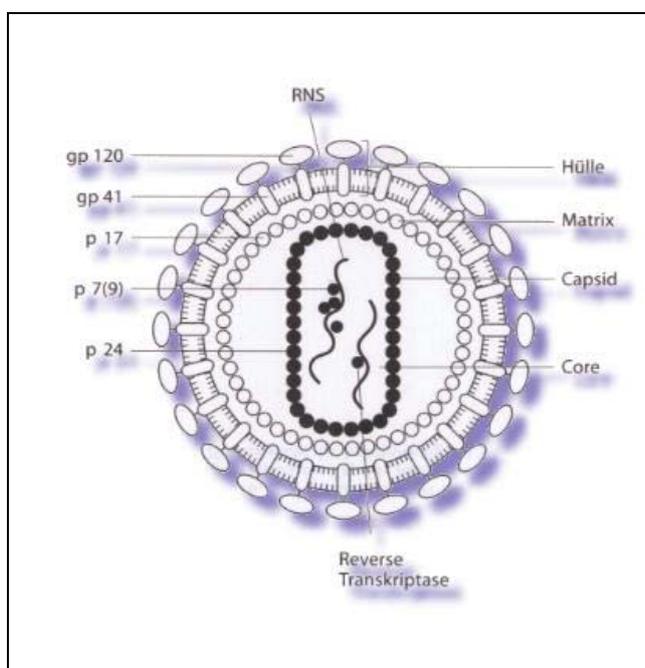


Abbildung 1: Struktur des HI-Virus; Quelle<sup>5</sup>

Das HI-Virus, ein Retrovirus, trägt seine genetische Information auf der RNA. Das Virusgenom besteht im wesentlichen aus drei Strukturgenen (gag, pol und env). Diese codieren für Matrix-, Capsid- und Nucleocapsidproteine, Virusproteine, die Hüllproteine gp120 und gp41 sowie für die Virusenzyme Protease, Integrase und Reverse Transkriptase. Daneben sind eine Reihe von Regulatorgenen für die Kontrolle der Virusreplikation zuständig<sup>5</sup>.

Zielzellen des Virus sind CD4-positive T-Lymphozyten und den CD4-Rezeptor tragende Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems. Mit Hilfe von gp120 dockt das HI-Virus an die Zielzelle an und wird hüllenlos eingeschleust. Die genetische Information wird in DNA umgeschrieben (Reverse Transkriptase) und in das Wirtsgenom integriert (Integrase). Im aktivierten Zellstoffwechsel produzierte Virusbestandteile werden mit Hilfe der Protease zusammengebaut und als neue Viren aus der Zelle ausgeschleust. Durch die Zerstörung von CD4-positiven T-Lymphozyten und funktionelle Störungen weiterer Immunzellen kommt es zu einer Einschränkung der körpereigenen T-Zell vermittelten Immunreaktionen<sup>6</sup>.

Der Forschung sind bisher zwei HIV-Arten (HIV-1 und HIV-2) mit jeweils unterschiedlichen Subtypen bekannt. Doppelinfektionen mit verschiedenen Typen und Subtypen sind möglich.

Die Infektion mit HIV-2 findet sich überwiegend bei westafrikanischen Patienten<sup>7</sup> und ist häufig durch einen protahierten Infektionsverlauf gekennzeichnet<sup>8</sup>.

Mögliche Übertragungswege sind ungeschützter Geschlechtsverkehr, die Gabe von Blut oder Blutderivaten, die Transplantation infizierter Organe, Schwangerschaft, Geburt und Stillen, kontaminierte Nadeln oder Spritzen, offene Hautwunden und Schleimhautkontakt<sup>5</sup>.

## 1.2 Infektionsverlauf

### 1.2.1 Klinischer Verlauf

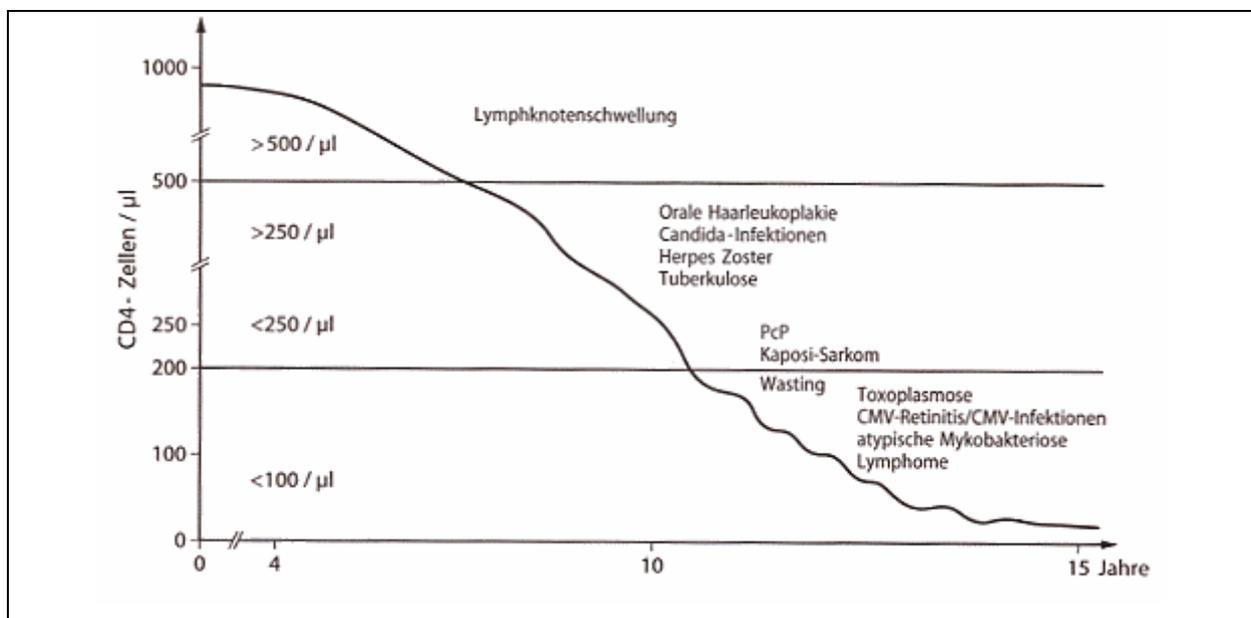


Abbildung 2: Klinischer Verlauf der HIV-Infektion (ohne medikamentöse Therapie); Quelle<sup>5</sup>

Das Absinken der CD4-Zellzahlen unter ein bestimmtes Niveau begünstigt opportunistische Infektionen und die Bildung von Neoplasien<sup>9</sup>.

## 1.2.2 Zeitlicher Verlauf der Laborparameter

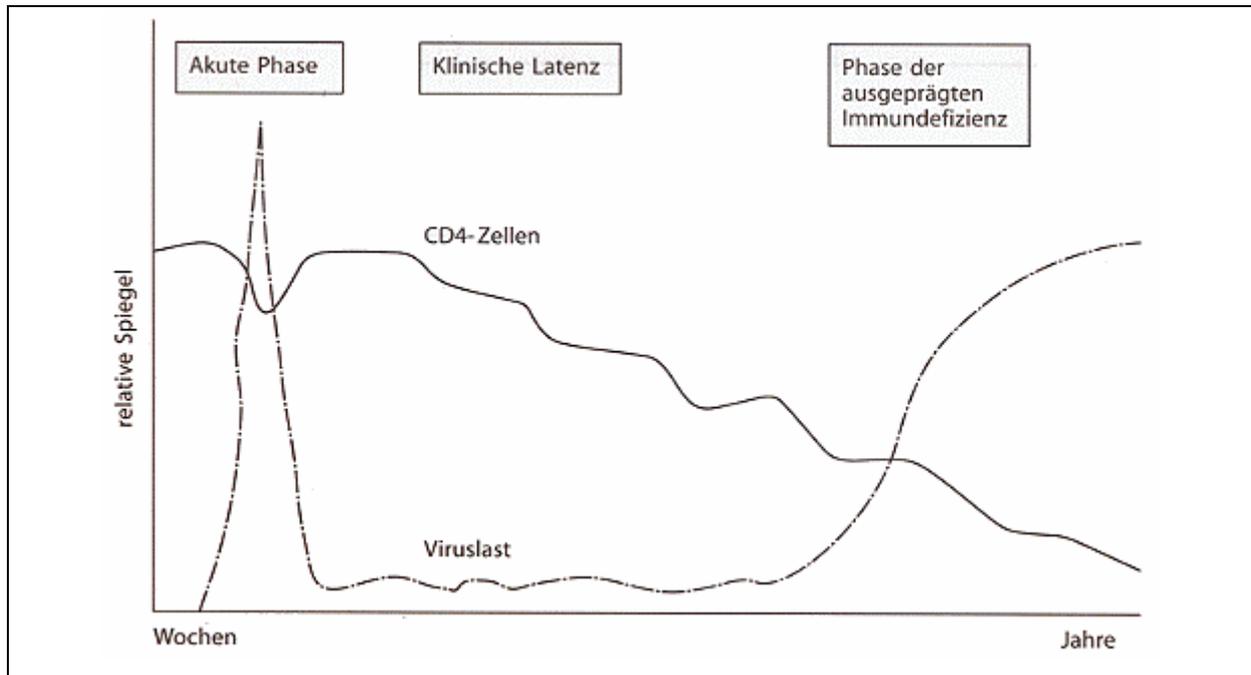


Abbildung 3: Verlauf der Laborparameter nach HIV-Infektion (ohne medikamentöse Therapie); Quelle<sup>5</sup>

Einige Tage nach der Infektion steigt die Zahl der HIV-RNA-Kopien im Plasma stark an, gleichzeitig ist ein Abfall der CD4-Zellen zu verzeichnen. Mit der Bildung von Antikörpern tritt die Infektion in eine klinische Latenzphase ein. Die Viruslast sinkt und hält sich in den folgenden Jahren weitestgehend auf einem stabilen Niveau („viraler Setpoint“). Die Höhe dieses Setpoints beeinflusst die Geschwindigkeit einer weiteren Progression der Erkrankung<sup>10</sup>. Trotz des relativen Gleichgewichtes zwischen Virusreplikation und körpereigener Immunantwort fallen die CD4-Zellen langsam aber stetig ab<sup>11</sup>. Diese Entwicklung steht in einem engen Zusammenhang mit einem erneuten Anstieg der Viruslast<sup>12</sup>.

## 1.3 WHO-Klassifikation

1990 klassifizierte die WHO die HIV-Infektion beziehungsweise AIDS-Erkrankung anhand klinischer Zeichen in vier unterschiedliche Kategorien. Diese Einteilung wurde 2005 erneut überarbeitet, im Rahmen dieser Arbeit wird sich auf die Version von 1990 bezogen<sup>13</sup>.

### Klinisches Stadium 1

1. Asymptomatisch
2. Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

### Klinisches Stadium 2

3. Gewichtsverlust <10 % des Körpergewichts
4. geringfügige Haut- und Schleimhautmanifestationen (Seborrhoische Dermatitis, Prurigo, Onychomykose, rezidivierende orale Ulzerationen, Cheilitis angularis)
5. Herpes zoster innerhalb der letzten 5 Jahre
6. rezidivierende Infektionen der oberen Luftwege (bakterielle Sinusitis)

### Klinisches Stadium 3

7. Gewichtsverlust >10 % des Körpergewichts
8. unerklärt chronische Diarrhoe >1 Monat
9. unerklärt anhaltendes Fieber (intermittierend oder konstant) >1 Monat
10. Orale Candidiasis
11. Orale Haarzelleukoplakie
12. Pulmonale TB innerhalb des letzten Jahres
13. schwere bakterielle Infektionen (Pneumonie, Pyomyositis)

### Klinisches Stadium 4

14. HIV Wasting Syndrom (nach CDC-Klassifikation)
15. Pneumocystis-carinii-Pneumonie
16. Zerebrale Toxoplasmose
17. Cryptosporidiosis mit Diarrhoe >1 Monat
18. extrapulmonale Kryptokokkose
19. CMV-Infektionen (ohne Leber, Milz, Lymphknoten)
20. HSV-Infektion, Haut-/Schleimhaut >1 Monat oder viszeral
21. progressive multifokale Leukenzephalopathie
22. disseminierte endemische Mykose (Histoplasmose, Coccidioidomykose)
23. Candida-Ösophagitis, -Tracheitis, -Bronchitis, -Pneumonie
24. atypische Mykobakteriose, disseminiert
25. Salmonellen-Septikämie
26. Extrapulmonale TB
27. Lymphom
28. Kaposi-Sarkom
29. HIV-Enzephalopathie (nach CDC-Klassifikation)

**Abbildung 4: WHO-Klassifikation 1990, nach Quelle<sup>13</sup>**

Weiterhin bietet die letztmalig 1993 überarbeitete CDC-Klassifikation die Möglichkeit einer Einstufung der HIV-Infektion. Es werden drei CD4-Zellzahlbereiche und drei klinische Kategorien unterschieden<sup>6</sup>.

## 1.4 Globale Verbreitung

Im Jahr 2005 hat die AIDS-Pandemie mit weltweit 40,3 Millionen (36,7 - 45,3 Mio.) HIV-Infizierten einen neuen Höchststand erreicht. Seit 1981 sind mehr als 25 Millionen Menschen an den Folgen der Immunschwächeerkrankung verstorben<sup>14</sup>.

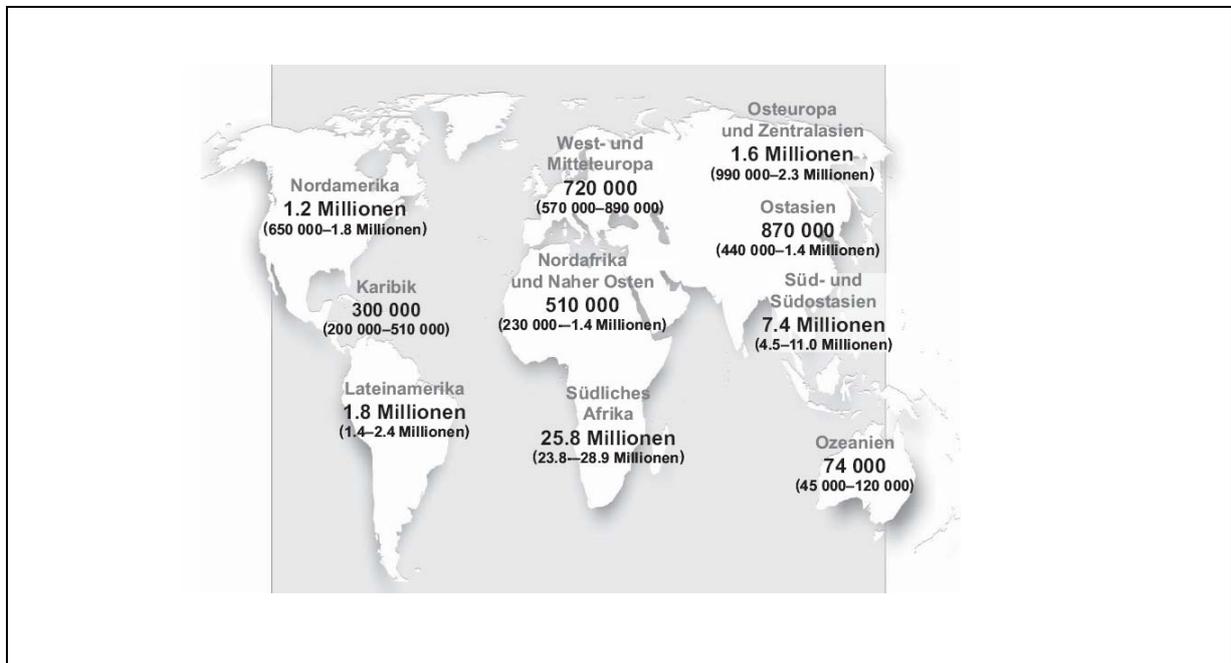


Abbildung 5: Schätzung HIV-positiver Erwachsener und Kinder 2005 durch UNAIDS/WHO; Quelle<sup>14</sup>

Die Länder des südlichen Afrika sind die am stärksten betroffene Region der Erde. Hier leben weniger als 10 % der gesamten Weltbevölkerung, aber gleichzeitig 64 % aller weltweit HIV-infizierten Menschen. Diese Entwicklung ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen<sup>15</sup>. Die Transmission des HI-Virus erfolgt überwiegend sexuell, prä-, peri- und postnatal oder durch infizierte Blutkonserven. Eine Übertragung durch unsaubere Injektionen spielt hingegen eine untergeordnete Rolle<sup>16</sup>.

## 1.5 Auswirkungen und Folgen der Pandemie

Die Auswirkungen der Pandemie sind vielfältig und komplex. Im Rahmen dieser Arbeit werden lediglich die wichtigsten Aspekte angesprochen.

### 1.5.1 Armut

Eine mögliche weitere Ausbreitung des Virus steht in einem engen Zusammenhang mit den Lebensverhältnissen der Menschen. Armut ist eine entscheidende Ursache für die rasante

Ausbreitung von HIV und AIDS<sup>17</sup>. HIV und AIDS wiederum begünstigen die Verarmung infizierter Menschen und ihrer Angehörigen<sup>18</sup>.

### 1.5.2 Ökonomie und wirtschaftliche Entwicklung

Durch die erhöhte Morbidität und Mortalität wird die ökonomische Entwicklung und das wirtschaftliche Wachstum gebremst. Dies ist vor allem auf eine Verringerung der Produktivität und abnehmende Exportfähigkeit bei steigenden Importen zurückzuführen<sup>19</sup>.

### 1.5.3 Gesundheitswesen

Die hohen HIV-Infektionsraten stellen für die Gesundheitssysteme der betroffenen Länder eine zunehmende Belastung dar<sup>20</sup>. Sowohl im finanziellen als auch personellen Bereich werden die zur Verfügung stehenden Mittel zu einem großen Teil für die Behandlung HIV-infizierter Patienten verwendet<sup>21</sup>. Medizinische Fachkräfte sind - unter anderem durch die berufliche Exposition - von der Pandemie betroffen, einer steigenden Zahl von Patienten stehen weniger Ärzte und Pflegepersonal gegenüber<sup>22</sup>.

### 1.5.4 Bildung

Eine der kostengünstigsten und effektivsten Möglichkeiten der Prävention ist die Bildung. Dem stehen zwei Folgerscheinungen der Pandemie entgegen: zum einen verringert sich die Anzahl der Lehrer, zum anderen die der Schüler. Dies ist vor allem durch eine erhöhte Mortalität, die Pflege erkrankter Angehöriger, geringere Geburtsraten und finanzielle Schwierigkeiten bedingt<sup>23</sup>.

### 1.5.5 Demographie

In Abbildung 6 ist am Beispiel Südafrikas dargestellt, dass die HIV-Pandemie sowohl die Bevölkerungsgröße als auch die Bevölkerungsstruktur deutlich beeinflussen wird. In Ländern mit einer hohen HIV-Prävalenz hat die Mortalität zugenommen<sup>24</sup>. In zahlreichen afrikanischen Staaten stieg in den 90-er Jahren, unter anderem durch eine Verbesserung der Lebensverhältnisse und der medizinischen Versorgung, die Lebenserwartung an. Diese Entwicklung stagniert nicht nur, sondern ist wieder rückläufig<sup>25-29</sup>.

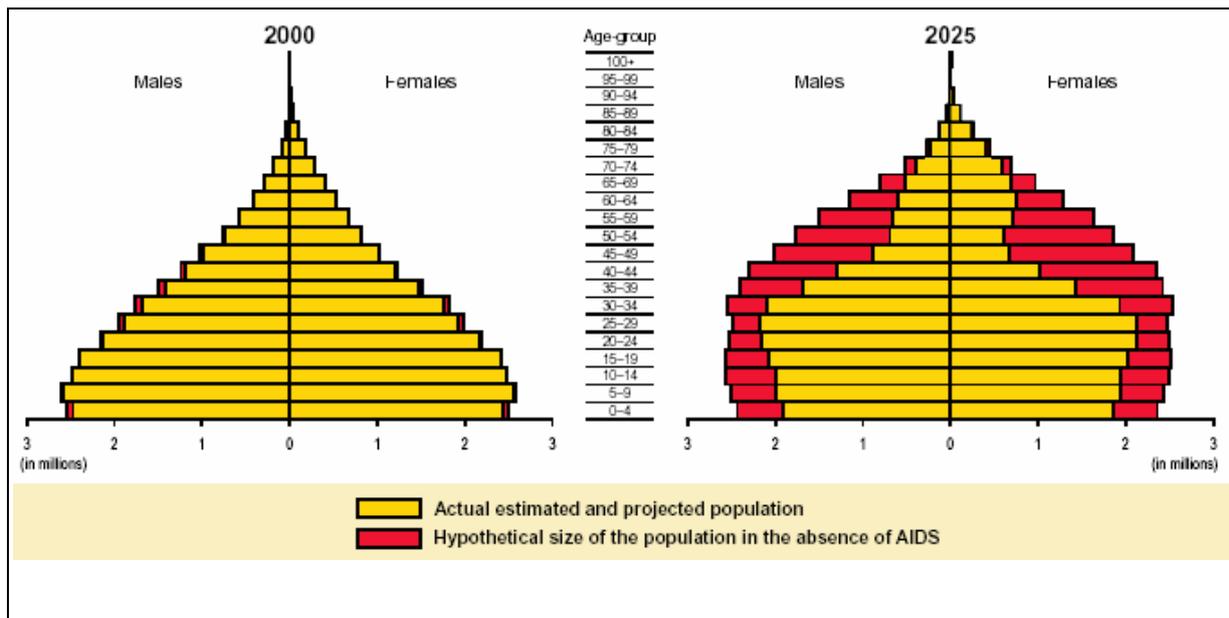


Abbildung 6: Demographische Entwicklung ohne/mit AIDS am Beispiel Südafrikas im Jahr 2000 und 2025; Quelle<sup>58</sup>

Wie aus der Abbildung zu ersehen, sind besonders die 30- bis 45- Jährigen von dieser Entwicklung betroffen. Neben den Folgen für die wirtschaftliche Produktivität sind die Auswirkungen auch in anderen Bereichen fatal: hauptsächlich diese Altersgruppe ist für die Auf- und Erziehung von Kindern zuständig<sup>30</sup>. Eine zunehmende Anzahl von AIDS-Waisen muss anderweitig versorgt werden, noch geschieht dies überwiegend im Rahmen der Großfamilie<sup>31</sup>.

## 1.6 Therapie: Ansätze und Ausblicke

### 1.6.1 Prävention

Neben einer Verhinderung der sexuellen Ausbreitung umfasst die Prävention eine Reihe weiterer Maßnahmen, unter anderem den Kampf gegen Diskriminierung/Stigmatisierung und neuere Entwicklungen wie den Einsatz von Mikrobiziden<sup>14</sup>. Durch die Initiierung entsprechender Programme könnten in den folgenden Jahren Millionen neuer Infektionen verhindert werden<sup>32</sup>. Die für die Durchführung dieser Maßnahmen aufzubringenden Kosten würden im Vergleich zu den finanziellen Belastungen bei einer weiteren Ausbreitung der Pandemie deutlich geringer ausfallen<sup>33</sup>.

## 1.6.2 PMTCT

Im südlichen Afrika sind bis zu 38 % Prozent aller schwangeren Frauen mit dem HI-Virus infiziert<sup>14</sup>. Das Risiko einer Übertragung vor oder während der Geburt beträgt 15-30 %, beim Stillen des Säuglings steigt es auf bis zu 40 %<sup>34</sup>. Laut der WHO kann das Risiko einer Transmission durch eine Reihe von Maßnahmen deutlich reduziert werden. Dies beinhaltet unter anderem die prophylaktische Gabe antiretroviraler Medikamente, sichere Entbindungspraktiken und die Beratung hinsichtlich der Ernährung des Säuglings<sup>35</sup>.

## 1.6.3 HAART

Seit Mitte der Neunziger Jahre wird intensiv an der Entwicklung einer medikamentösen Therapie gearbeitet. Es sind Wirkstoffe unterschiedlicher Substanzklassen verfügbar<sup>5,36</sup>.

**Tabelle 1: Wichtigste verfügbare Generika und unerwünschte Nebenwirkungen, Stand 2005**

Generikum	Unerwünschte Nebenwirkungen
<b>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren (NRTI)</b>	
Abacavir (ABC)	Übelkeit; Kopfschmerzen; „Überempfindlichkeitssyndrom“; Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Transaminasenanstieg
Didanosine (ddI)	Pankreatitis; Neuropathie; Übelkeit; Durchfall
Lamivudine (3TC)	Überempfindlichkeit
Stavudine (d4T)	Pankreatitis; Neuropathie; Lipoatrophie
Zidovudine (ZDV, AZT)	Übelkeit; Anämie; Leukopenie; Myalgie; Kopfschmerzen; Schlaflosigkeit
<b>Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitoren (NtRTI)</b>	
Tenofovir (TDF)	selten renale/hepatische Nebenwirkungen
<b>Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren (NNRTI)</b>	
Efavirenz (EFV)	ZNS-Symptome: Schwindel, Somnolenz, Alpträume, Halluzinationen; Transaminasenanstieg; Hautausschlag
Nevirapin (NVP)	Allergische Reaktionen (Hautausschlag) bis Steven-Johnson-Syndrom; Transaminasenanstieg; Hepatotoxizität
<b>Protease Inhibitoren (PI)</b>	
Indinavir (IDV)	Nierensteine; Hyperglykämie; Kopfschmerzen; Schwindel; Gastrointestinale Beschwerden; Thrombozytopenie;

	Alopezie; Lipid-Abnormalitäten; Umverteilung des Fettgewebes; bei Hämophilie steigt Blutungsneigung
Ritonavir (RTV)	Gastrointestinale Beschwerden; Erbrechen; Durchfall; Ausschlag; Geschmacksstörungen; Parästhesien; Hepatitis; Pankreatitis; Hyperglykämie; Lipid-Abnormalitäten; Umverteilung des Fettgewebes; bei Hämophilie steigt Blutungsneigung
Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)	Durchfall; Übelkeit; Erbrechen; Transaminasenanstieg; Hyperglykämie; Lipid-Abnormalitäten; Umverteilung des Fettgewebes
Nelvinavir (NFV)	Übelkeit; Durchfall; Exanthem; Lipid-Abnormalitäten; Umverteilung des Fettgewebes
Saquinavir (SQV)	Gastrointestinale Beschwerden; Übelkeit; Erbrechen; Ausschlag; Neuropathie; Kopfschmerzen; Transaminasenanstieg; Lipid-Abnormalitäten; Umverteilung des Fettgewebes
Fusionsinhibitoren (FI)	
Enfuvirtide	Hautreaktionen

Die Forschung hinsichtlich neuer Wirkstoffe wird kontinuierlich vorangetrieben. Eine Vielzahl weiterer Substanzen befindet sich in den Phasen klinischer Tests oder im Stadium der Zulassung<sup>6</sup>. Die „Hochaktive Antiretrovirale Therapie“ (HAART) ist eine Kombination aus mindestens drei verschiedenen antiretroviralen Medikamenten. Als Primärtherapie wird der Einsatz von 2 NRTI + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI empfohlen<sup>37</sup>. In Studien wurde durch den Einsatz dieser Medikamentenkombinationen eine deutliche Reduzierung der Mortalität, der Krankheitsprogression und der stationären Aufenthaltsdauer nachgewiesen<sup>38,39</sup>. Das Auftreten einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen ist möglich, muss aber in Relation zu den positiven Effekten der Therapie betrachtet werden<sup>40</sup>.

In den Ländern mit der höchsten HIV-Prävalenz hat der eingeschränkte Zugang zu antiretroviraler Therapie unter anderem finanzielle Gründe. Mit der Produktion und Zulassung von Generika ist diesbezüglich eine erfreuliche Entwicklung zu verzeichnen<sup>41</sup>. In den vergangenen Jahren konnte eine Senkung der Therapiekosten von mehr als 10.000 US\$ auf unter 300 US\$ pro Patient und Jahr erreicht werden. Allerdings profitieren davon einige

Patientengruppen (Kinder, Patienten mit Resistenzen) noch nicht in einem angemessenen Maße<sup>42</sup>.

#### 1.6.4 Impfung

Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen einen Impfstoff zu entwickeln, dessen Wirksamkeit auf einer breiten Basis nachgewiesen werden konnte. In den vergangenen Jahren wurden Neuentwicklungen im Rahmen von Phase I- und Phase II-Studien lediglich vereinzelt an Patienten getestet<sup>43</sup>. Dies ist unter anderem auf die genetische Vielfalt des HI-Virus und das Fehlen eines aussagekräftigen Tiermodells zur Untersuchung der Infektion zurückzuführen<sup>44-46</sup>.

### **1.7 Probleme von HAART in Ländern mit begrenzten Ressourcen**

#### 1.7.1 Finanzielle Aspekte

In Ländern mit begrenzten Ressourcen ist die Finanzierung antiretroviraler Medikamente sowohl von staatlicher als auch privater Seite problematisch. In Namibia betragen im Jahr 2002 die staatlichen Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben 331 US\$. Knapp 35 % der Bevölkerung lebten von weniger als einem US\$ pro Tag<sup>47</sup>. Auch bereits reduzierte Therapiekosten von circa 300 US\$ pro Jahr sind in diesem Kontext enorm. Eine kostengünstige Bereitstellung von HAART erfolgt in zunehmenden Maße durch NGO's beziehungsweise Internationale Programme<sup>48</sup>.

#### 1.7.2 Mangel an ausgebildetem Personal

Häufig mangelt es an qualifiziertem Personal für die Pflege und Behandlung HIV-infizierter Patienten. Die Pandemie führt unter den medizinischen Fachkräften zu krankheitsbedingten Arbeitsausfällen und einer erhöhten Mortalität<sup>22</sup>. Einheimische Ärzte und Schwestern emigrieren aufgrund der besseren Verdienstmöglichkeiten unter anderem nach Europa<sup>49</sup>.

#### 1.7.3 Laborbegleitung

Für die sichere Ein- und Durchführung antiretroviraler Therapie ist die Bestimmung spezifischer Laborparameter notwendig<sup>37</sup>. Diagnostik und Verlaufsbeobachtung sind durch das Fehlen entsprechender Geräte und qualifizierter Arbeitskräfte eingeschränkt.

#### 1.7.4 Zugang zu medizinischer Grundversorgung

Viele Patienten in ländlichen Gebieten haben aufgrund einer mangelhaften Infrastruktur nur begrenzt Zugang zu medizinischer Versorgung. In Namibia verteilen sich auf eine Fläche von >820.000 km<sup>2</sup> lediglich 5500 km befestigte Strassen, und weniger als 50 % der Bevölkerung hat Zugang zu einem Auto<sup>50</sup>. Im Vergleich beträgt die Entfernung zum nächstgelegenen Distrikthospital teilweise 120 km<sup>51</sup>.

In Kriegen und Konflikten werden Gesundheitseinrichtungen zerstört, medizinisches Personal emigriert oder wird getötet. In einigen Afrikanischen Staaten resultiert daraus eine weitreichende Störung der medizinischen Basisversorgung<sup>52</sup>, für einen Wiederaufbau ist häufig Unterstützung aus dem Ausland notwendig<sup>53</sup>.

## 2 Kasuistiken

Durch die Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten kann eine Verbesserung des klinischen Zustandes und - damit in einem engen Zusammenhang stehend - der Lebensqualität HIV-infizierter Patienten erreicht werden. Den potentiellen Erfolgen und Möglichkeiten der Therapie sind aber auch Grenzen gesetzt. Dies soll am Beispiel zweier im Rahmen dieses Projektes therapierter Patienten verdeutlicht werden.

Bei dem Patienten mit der HAART-Nummer 69, der ethnischen Gruppierung der Ovambo zuzuordnen, wurde im Oktober 2003 der HIV-positive Status diagnostiziert. Zwischen 2001 und dem Zeitpunkt der Diagnose litt der Patient mehrfach unter Infektionen des Atemtraktes, einer basalen Pneumonie, juckenden Hautausschlägen und einer pulmonalen TB, die medikamentös therapiert wurde. Der Patient, ein Farmarbeiter und Vater von zwei kleinen Kindern klagte außerdem über eine zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Vor Beginn der Therapie mit HAART betrug der BMI des Patienten 17,0 und die CD4-Zellzahl 180 Zellen/ $\mu$ l, anhand der klinischen Symptomatik erfolgte eine Einordnung in Kategorie III der WHO Klassifikation. Die Therapie mit einer Kombination aus Stavudine30, Lamivudine und Nevirapine in Verbindung mit einer guten Compliance des Patienten führten zu einer entscheidenden Verbesserung des klinischen Zustandes. Bis September 2005 stiegen die CD4-Zellen auf 388 Zellen/ $\mu$ l und der Hb von 12,8 g/dl auf 15,4 g/dl. Persistierende Infektionen durch Pilze und Bakterien im Anal- und Genitalbereich besserten sich im Laufe der Therapie. Des weiteren erfolgte eine Gewichtszunahme um drei kg (BMI 18,0). Der Patient gab im Rahmen der Nachkontrollen zunehmend weniger Beschwerden an. Die antiretrovirale Therapie wird weiter fortgesetzt.

Der Patient mit der HAART-Nummer 387, ein 34-jähriger Nama, wurde im März 2004 im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes positiv auf das HI-Virus getestet. Die Aufnahme in das HAART-Projekt erfolgte im April 2005. Zu diesem Zeitpunkt betrug der BMI lediglich 12,9 und der Patient klagte über eine Vielzahl körperlicher Beschwerden. Neben einer kontinuierlichen Diarrhoe und ungewolltem Gewichtsverlust standen Schluckbeschwerden, Husten und Nachtschweiß im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Hinsichtlich hämatologischer Untersuchungen ergaben sich außer einer stark erniedrigten CD4-Zellzahl (53 Zellen/ $\mu$ l) und erniedrigten Leukozyten (1290 Zellen/ $\mu$ l) keine nennenswerten Auffälligkeiten. Nach der Diagnose einer pulmonalen TB erhielt der Patient

die entsprechende Medikation und wurde zur Aufklärung und Beratung überwiesen. Die Therapie mit einer Kombination aus Stavudine<sup>30</sup>, Lamivudine und Efavirenz begann im Mai 2005, die medikamentöse Behandlung der TB wurde fortgesetzt. Trotz dieser Maßnahmen verschlechterte sich die körperliche Verfassung des Patienten in den folgenden zwei Monaten kontinuierlich. Neben Schmerzen in der Brust, Husten und vereinzeltm Auftreten von Atemnot nahmen Müdigkeit und Abgeschlagenheit zu. In einem engen Zusammenhang mit andauernden Durchfallperioden und Dehydration verringerte sich das Körpergewicht auf 32 kg. Am 26.06.05 erfolgte die stationäre Aufnahme, anhaltendes Erbrechen und ein fortschreitender körperlicher Verfall hatten zu diesem Zeitpunkt zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes geführt. Am 29.06.05, nach zehnwöchiger Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten, verstarb der Patient im St. Mary's Hospital.

### **3 Fragestellung**

Steigende HIV-Infektionszahlen und Millionen von Todesopfern in Afrika stehen der Verfügbarkeit einer wirksamen antiretroviralen Therapie gegenüber. Im Rahmen dieser Arbeit sollen zwei zentrale Fragestellungen beantwortet werden. Ist in einem der ressourcenärmsten und gleichzeitig am stärksten von der HIV-Pandemie betroffenen Länder dieser Erde die qualitative Einführung von HAART möglich? Und unter welchen Voraussetzungen kann dies - im Hinblick auf wirtschaftliche, soziale und kulturelle Gegebenheiten - geschehen?

In Namibia wurde 2003 ein Pilotprojekt zur Einführung Hochaktiver Antiretroviraler Therapie gestartet. Im ersten Teil der Arbeit wird die Organisation und Durchführung dieser Studie unter Einbezug logistischer, personeller und finanzieller Aspekte dokumentiert. Es soll verdeutlicht werden, unter welchen Rahmenbedingungen in einem afrikanischen Distrikthospital die medikamentöse Therapie HIV-infizierter Patienten möglich ist.

Der zweite Teil der Arbeit umfasst die Datenanalyse eines ausgewählten Patientenkollektivs. Durch die Auswertung klinischer, hämatologischer und immunologischer Parameter werden Veränderungen, die im Zusammenhang mit HAART auftreten, stratifiziert. Wurde das Ziel, Lebensqualität und Lebensdauer der behandelten Patienten zu verbessern, erreicht? In diesem Kontext wird die Frage bearbeitet, in welchem Ausmaß Betroffene in Afrika von der Behandlung mit HAART profitieren.

Da es sich um ein Pilotprojekt handelt, sind Möglichkeiten der Vereinfachung beziehungsweise Verbesserung entscheidend. Die Bearbeitung dieser Fragestellung konzentriert sich auf zwei Aspekte: Trotz der Therapie mit HAART verstarben einige Patienten im Verlauf der Studie. Ist es möglich, eine klinische Verschlechterung vor dem Tod anhand spezifischer Parameter zu erkennen, um entsprechend reagieren zu können? Es werden klinische, hämatologische und immunologische Parameter verstorbener Patienten hinsichtlich auffälliger Entwicklungen untersucht. Des Weiteren spielen die entstehenden Kosten eine wesentliche Rolle bei der Planung und Durchführung ähnlicher Programme. Im Hinblick auf eine mögliche Kostensenkung erfolgt die Analyse von Aufwand, Kosten und Nutzen der regelmäßigen Bestimmung von ALT und Amylase.

## 4 Projekt-Dokumentation

### 4.1 Namibia: Hintergrundinformationen und die HIV- und AIDS Problematik

#### 4.1.1 Geographische, demographische und wirtschaftliche Faktoren



Namibia liegt in Süd-West-Afrika und wird im Norden von Angola und Zambia, im Osten von Botswana, im Süden von Südafrika und im Osten vom Atlantischen Ozean begrenzt. Es ist mit einer Gesamtfläche von 824.000 km<sup>2</sup> das fünftgrößte Land Afrikas und mit 2,2 Einwohnern/km<sup>2</sup> eins der am dünnsten besiedelten Länder der Erde.

Abbildung 7: Namibia; Quelle<sup>117</sup>

Seit der Unabhängigkeit im Jahre 1990 herrscht in Namibia die Staatsform der parlamentarischen Demokratie. Neben einer marktwirtschaftliche Ausrichtung gewinnt auch der Tourismus zunehmend an Bedeutung.

Tabelle 2: Allgemeine Fakten Namibia

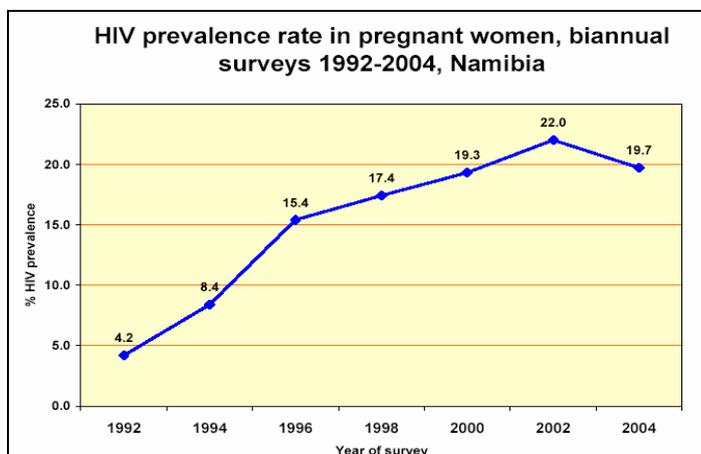
		Quelle
Bevölkerung (Millionen)	2.0	DSW <sup>54</sup>
Städtische Bevölkerung (%)	33	DSW <sup>54</sup>
Lebenserwartung bei Geburt (Jahre)	48,3	UNDR <sup>47</sup>
Kindersterblichkeit (/1000)	63-66	WHO <sup>55</sup>
Pro Kopf Einkommen/Jahr (US\$)	6180	UNDR <sup>47</sup>
Einkommen < 1US\$/Tag (%)	34,9	UNDR <sup>47</sup>
Staatliche Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben (US\$)	331	UNDR <sup>47</sup>
Staatliche Ausgaben Gesundheitssystem (%)	6,7	WHO <sup>55</sup>
Rate Analphabetismus Erwachsene (%)	15	UNDR <sup>47</sup>

Für die Bevölkerung Namibias ist eine ethnische Vielfalt charakteristisch, große ethnische Gruppierungen sind unter anderem Ovambo, Herero, Nama und Damara. Die offizielle Amtssprache ist Englisch, daneben werden zahlreiche weitere Sprachen gesprochen (Africaans, Oshiwambo, Nama). 87 % der Einwohner sind Christen, der Rest verteilt sich auf verschiedenen Stammesreligionen und andere Weltreligionen<sup>56</sup>.

#### 4.1.2 HIV/AIDS in Namibia

Namibia gehört mit zwei Millionen Einwohnern zu den bevölkerungsärmsten Ländern der Erde und ist mit einer geschätzten Zahl von 210.000 HIV-Infizierten zugleich eins der am stärksten von der Pandemie Betroffenen. Ende 2003 betrug die HIV-Prävalenz der 15- bis 49-jährigen 21,3 %. Bereits jeder fünfte Erwachsene war mit dem Virus infiziert und 16.000 Menschen verstarben im Laufe dieses Jahres an den Folgen von HIV/AIDS<sup>57</sup>.

Besonders unter schwangeren Frauen ist in den vergangenen Jahren ein sprunghafter Anstieg der HIV-Infektionsrate zu verzeichnen. Damit setzt sich in Namibia ein Trend fort, der im gesamten südlichen Afrika zu beobachten ist<sup>58</sup>.



**Abbildung 8:**  
HIV-Prävalenz schwangerer Frauen,  
Namibia 1992 - 2004; Quelle<sup>59</sup>

Durchschnittlich 19,7 % der im Rahmen von Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen getesteten Frauen war im Jahr 2004 HIV-positiv. Dies bedeutet erstmalig einen leichten Rückgang seit Beginn der Erhebungen.

Am Beispiel der HIV-Prävalenz schwangerer Frauen wird deutlich, dass die Infektionsraten in Namibia in Bezug auf unterschiedliche Regionen stark schwanken. In der Caprivi-Region, im äußersten Nordosten Namibias betrug die HIV-Prävalenz 42 %, in der Kunene-Region im

Nordwesten hingegen 9 %. Dies ist unter anderem auf kulturelle und soziale Hintergründe der ansässigen Bevölkerungsgruppen, unterschiedlichen Zugang zu Präventions- und Behandlungsmaßnahmen und strukturelle Faktoren (z.B. die Lage an großen Fernverkehrsstraßen) zurückzuführen<sup>59</sup>.

#### 4.1.3 Regierung

Seit der Unabhängigkeit Namibias im Jahre 1990 bemüht sich die Regierung verstärkt um eine Eindämmung der Epidemie. Als Reaktion auf die zunehmenden HIV-Infektionszahlen wurde 1990 das Nationale AIDS Komitee (NAC) ernannt. Ein Nationales AIDS Koordinationsprogramm ermöglicht die Zusammenarbeit verschiedener Institutionen und Sektoren. Zwischen 1999 und 2004 erfolgte die Bekämpfung der Epidemie anhand von Seiten der Regierung veröffentlichter Richtlinien, die für die folgenden fünf Jahre erneut überarbeitet wurden<sup>60,61</sup>. Trotz dieser Bemühungen ist der Zugang zu kostenfreien HIV-Tests und vor allem antiretroviraler Therapie für einen Großteil der Bevölkerung nur beschränkt möglich<sup>62</sup>.

#### 4.1.4 Folgen der Pandemie

In einem Zeitraum von nur 15 Jahren ist die durchschnittliche Lebenserwartung in Namibia von 61 Jahren (1991) auf 48 Jahre (2005) gesunken. Die Hardap Region, zu der Rehoboth zählt, ist eines der am stärksten betroffenen Gebiete. Dabei ist besonders in der Gruppe der 25- bis 50-jährigen eine starke Zunahme der Todesfälle zu verzeichnen<sup>63</sup>. Die Wahrscheinlichkeit, ein Alter von 40 Jahren nicht zu überleben, betrug bei Geburt im Jahre 2005 knapp 46 %<sup>47</sup>.

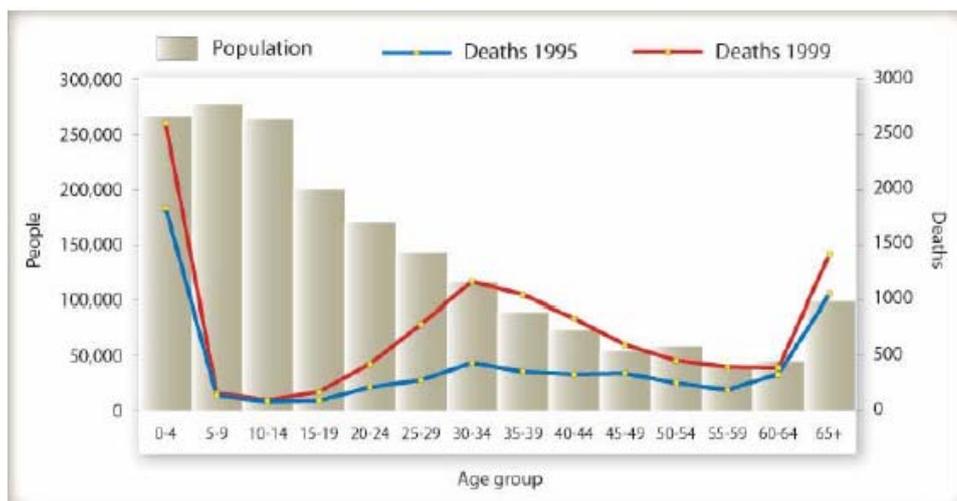


Abbildung 9: Todesfälle Namibia 1995/1999, Aufschlüsselung nach Alter; Quelle<sup>63</sup>

Die Einwohner Namibias leben überwiegend in ländlichen Gebieten<sup>54</sup>. Die Auswirkungen der Pandemie auf Haushalte, Gemeinschaften und den landwirtschaftlichen Bereich sind enorm<sup>64</sup>. Dies ist unter anderem auf den Verlust an Arbeitskräften und steigende Ausgaben für die Versorgung kranker Familienmitglieder zurückzuführen<sup>65</sup>.

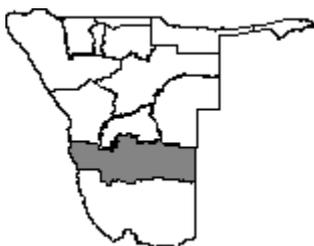
Im Jahr 2005 wies der „Human Development Index“, ein Maß für den Fortschritt im Hinblick auf soziale und wirtschaftliche Indikatoren, einen Wert von 0,627 auf. Dies bedeutet eine rückläufige Entwicklung im Vergleich zu 1995 (0,667) und degradierte Namibia auf den 125. Platz von insgesamt 177 untersuchten Ländern<sup>47</sup>. Da die durchschnittliche Lebenserwartung entscheidend in die Berechnung dieses Indexes einfließt, stehen die Entwicklungen in einem engen Zusammenhang.

Sowohl in personeller als auch finanzieller Hinsicht wird das Gesundheitssystem Namibias durch die Pandemie belastet. In einigen Gebieten sind 50 % – 70 % aller stationären Patienten mit dem HI-Virus infiziert<sup>66</sup>. Ein Großteil der HIV- und AIDS- gebundenen Budgets werden im Bereich der Fürsorge und Pflege verwendet<sup>67</sup>.

Nach offiziellen Schätzungen war in Namibia im Jahr 2002 bereits jeder 7. Lehrer mit dem HI-Virus infiziert. Bis zum Jahre 2010 wird sich der aktive Lehrerstand durch die Folgen der Pandemie um 5 % - 19 % dezimieren. Die Altersgruppe der 5- bis 9-jährigen, also der „Schulanfänger“ wird im gleichen Zeitraum um circa 14 % sinken<sup>68</sup>. Bedingt durch den engen Zusammenhang zwischen HIV-Prävention und Bildung ist dies eine fatale Entwicklung.

Die Folgen der Pandemie sind komplex und stehen untereinander in einem engen Zusammenhang. Neben den angesprochenen Aspekten werden viele Bereiche des politischen, wirtschaftlichen und sozialen Lebens von den steigenden HIV-Infektionszahlen beeinflusst.

#### 4.1.5 Hardap Region und Rehoboth Distrikt



Die Hardap Region ist ein im Süden Namibias gelegener Verwaltungsbezirk, welcher sich aus drei verschiedenen Distrikten zusammensetzt. In der gesamten Region sind Beschäftigungsmöglichkeiten im wirtschaftlichen Sektor und im Dienstleistungsgewerbe nur unzureichend vorhanden.

Abbildung 10: Hardap; Quelle<sup>69</sup>

Trotz der Verdienstmöglichkeiten im landwirtschaftlichen Bereich und in der Hauptstadt Windhuk ist die Arbeitslosigkeit relativ hoch (34 %) . Die Analphabetenrate von knapp 20 % betrifft vor allem Menschen in ländlichen Gebieten. 44 % der Bevölkerung sprechen Nama-Damara, 44 % Africaans und 7 % Oshiwambo, außerdem lebt der überwiegende Teil der Namibianischen Baster in dieser Region. 2003/04 war HIV/AIDS nach Diarrhoe/Gastroenteritis bei Kleinkindern und pulmonaler TB bei den Erwachsenen die zweithäufigste Todesursache in der Hardap Region<sup>70</sup> .

Der Rehoboth Distrikt ist einer der insgesamt drei Distrikte der Hardap Region. Die Hauptstadt Rehoboth, ist durch eine der Hauptverkehrsstrassen des Landes direkt mit dem knapp 90 km entfernten Windhuk verbunden. Einen Großteil der Bevölkerung stellen die Baster, welche mit nur 2 % Bevölkerungsanteil zu den Minderheiten in Namibia gehören.

#### Rehoboth Distrikt<sup>71</sup>

- Gesamtfläche: >11.000 km<sup>2</sup>
- Bevölkerung gesamt: 29.840 (Rehoboth Stadtgebiet: 73 %)
- Bevölkerungsdichte: 3.6/km<sup>2</sup>

Neben dem St. Mary's Hospital (als Distrikt Hospital) werden die Patienten in Rehoboth in einem „Health Centre“ und zwei TB-Kliniken ambulant betreut. In einer Entfernung von bis zu 120 km existieren drei kleine Kliniken und 18 Außenstellen auf Farmen, die von den Mitarbeitern des St. Mary's Hospital monatlich besucht werden.

Seit 1992 wird durch das Gesundheitsministerium Namibias im Rahmen der Schwangerenvorsorge die HIV-Prävalenz ermittelt. Im Jahre 2004 waren im Rehoboth Distrikt 14,4 % aller untersuchten Frauen HIV-positiv<sup>59</sup>. Vor der Einführung von HAART boten die Gesundheitseinrichtungen bereits folgende, staatlich oder durch private Organisationen finanzierte Leistungen an:

#### Leistungen vor der Einführung von HAART<sup>51</sup>

- Beratung und HIV-Test ( klinischer Verdacht, TB, Schwangerenvorsorge )
- Behandlung opportunistischer Erkrankungen
- PMTCT-Programm
- Flucanazol-Programm
- Gesundheitsaufklärung und -erziehung

Trotz dieser Maßnahmen ist die Zahl der Menschen mit einem HIV-positiven Status in den vergangenen Jahren weiter gestiegen<sup>59</sup>.

#### **4.2 Geschichte des Projektes**

Im Jahr 2001 organisierten Mitarbeiter des Missionsärztlichen Instituts Würzburg einen internationalen Workshop zur Thematik „Zugang zu Antiretroviraler Therapie in Entwicklungsländern“. Anschließend wurde die AG “Gesundheitsdienste und HIV/AIDS“ des MI durch Misereor beauftragt, anhand einer Studie die Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche Einführung antiretroviraler Therapie im südlichen Afrika zu erarbeiten. Die Durchführung dieser Studie setzte geeignete strukturelle, logistische und personelle Bedingungen voraus.

Zunächst wurde eine Vorauswahl in Frage kommender kirchlicher Hospitäler und Gesundheitsdienste getroffen. Bei einem Besuch vor Ort verschafften sich die Mitarbeiter der AG einen persönlichen Eindruck. Es wurden intensive Gespräche mit dem Personal der Einrichtungen, mit lokalen Vertretern von Kirche und Regierung und mit Betroffenen geführt. Des weiteren konzentrierte sich die Informationssammlung besonders auf folgende Punkte:

#### Auswahlkriterien kirchliche Hospitäler/Gesundheitsdienste<sup>51</sup>

- generelles Management und Arbeitsauslastung der Einrichtung
- strukturelle Gegebenheiten
- Gesundheitsaufklärung vor Ort
- Qualität vorhandener TB-Behandlungsprogramme
- Qualität/Quantität von Pflege und Unterstützung Betroffener
- Anzahl der - bei Einführung von HAART - profitierenden Patienten
- Möglichkeiten zur Sammlung und Auswertung erhobener Daten

Anhand dieser Informationen wurden zwei Einrichtungen, eine davon ist das St. Mary's Hospital in Rehoboth, für die Durchführung der Studie ausgewählt. Das Projekt startete offiziell im August 2003, der erste Patient wurde im September 2003 registriert.

#### **4.3 Beteiligte Institutionen und Rolle des MI**

In diesem Projekt arbeiten verschiedener Organisationen und Institutionen eng zusammen. Die Finanzierung erfolgt hauptsächlich durch Misereor. Das St. Mary's Hospital in Rehoboth stellt die Räumlichkeiten, notwendige diagnostische und therapeutische Gerätschaften (Labor, Röntgen, Sonographie, EKG) und Transportmöglichkeiten zur Verfügung. Das Rehoboth Health Centre ist unter anderem durch die Behandlung von TB und sexuell übertragbaren Krankheiten beteiligt. Des weiteren sind ELCAP, CHS, MoHSS und CAA durch die Mitarbeit von Mitgliedern und freiwilligen Helfern involviert.

Neben den unter 4.2 aufgeführten Punkten sind die Mitarbeiter der AG „Gesundheitsdienste und HIV/AIDS“ des MI vor allem für die Überwachung und Evaluation des Projektes zuständig. Dies umfasst zum einen die Sammlung, Korrektur und Vervollständigung der erhobenen Daten. Ein Informationsaustausch mit allen in Würzburg am Projekt beteiligten Personen erfolgt in einer monatlichen Sitzung. Des weiteren finden 6, 12, 21 und 30 Monate nach Beginn des Projektes erneut Arbeitsbesuche statt, um Management und Administration vor Ort zu unterstützen. Vierteljährlich wird in Zusammenarbeit mit Rehoboth ein Bericht in Bezug auf Verlauf und eventuelle Änderungen erstellt. Im Juli 2005, also nach 23-monatiger Laufzeit des Projektes wurde durch die AG im Rahmen einer Evaluation eine Zwischenbilanz der bisherigen Laufzeit gezogen und allen Beteiligten zur Verfügung gestellt.

## 4.4 Ziele

Das vorrangige Ziel des Projektes ist die Klärung der Frage, ob eine effiziente Ein- und Durchführung der Therapie mit HAART möglich ist. Gleichzeitig sollen die Lebensqualität und Lebensdauer von HIV-Infizierten und an Aids erkrankten Menschen im Rehoboth Distrikt in Namibia verbessert werden. In diesem Sinne wurden zu Beginn drei Zielstellungen erarbeitet:

### Zielstellungen<sup>51</sup>

- Freien Zugang zu HAART für alle Patienten , die nach definierten Kriterien für die Therapie geeignet sind
- Sicherstellung einer effizienten Einführung von HAART im Rahmen spezieller Richtlinien
- Evaluation der Studie und Zugang zu den Ergebnissen

Die anhand der Ergebnisse erarbeiteten Richtlinien und Rahmenbedingungen können interessierten Gesundheitsinstitutionen - in anderen Regionen Namibias und darüber hinaus in Afrika - Hilfestellung bei der Einführung von HAART leisten.

## 4.5 Details des Projektes

### 4.5.1 Datenerhebung und Datenbank

Da es sich um ein Pilotprojekt handelt, wird der Erhebung, Speicherung und Auswertung spezifischer Daten besondere Bedeutung beigemessen. Zu diesem Zweck wurde von den Mitarbeitern des MI eine direkt auf das Projekt zugeschnittene Datenbank entwickelt. Für jeden Patienten wird eine Patientenakte angelegt, in die durch den behandelnden Arzt beziehungsweise die in der HAART-Ambulanz tätigen Schwestern handschriftlich Eintragungen erfolgen. Diese werden durch einen für die Laufzeit der Studie angestellten Mitarbeiter wöchentlich in das Datenprogramm übertragen und per e-mail an das MI gesendet. Wie aus Punkt 4.3 ersichtlich erfolgt hier die weitere Speicherung und Verarbeitung der Daten.

#### 4.5.2 Personal

Die Mitarbeiter des HAART-Teams sind überwiegend Angestellte des St. Mary's Hospitals und des Rehoboth Health Centers. Zu Beginn des Projektes waren zwei Krankenschwestern und ein für die Dateneingabe zuständiger Informatiker in der HAART-Ambulanz tätig. Im Jahr 2004 erfolgte im Rahmen der Finanzierung weiterer Programme durch verschiedene Organisationen eine Aufstockung des Personals.

##### Mitarbeiter des HAART-Teams

- 1 Arzt (Vollzeitstelle HAART)
- 3 Krankenschwestern
- 1 Mitarbeiter „Counselling“ (Vollzeitstelle HAART)
- 1 Apotheker
- 1 Sozialarbeiter
- 1 Administrator für Dateneingabe und -verarbeitung (Halbzeitstelle HAART)

#### 4.5.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Therapie mit HAART setzt die Erfüllung definierter Kriterien voraus. Auch der zeitweilige oder permanente Ausschluss von Patienten ist unter gegebenen Umständen möglich.

##### Einschlusskriterien

- Permanenter Wohnsitz im Rehoboth Distrikt
- HIV-positiver Status (Nachweis durch zwei Tests unterschiedlicher Methode)
- Klinisches Stadium III oder IV (WHO Klassifikation)
- Klinisches Stadium I oder II (WHO Klassifikation) und CD4-Zellzahl <200 Zellen/ $\mu$ l

#### Permanente Ausschlusskriterien

- Alter des Patienten <13 Jahre
- irreversible physische oder mentale Beeinträchtigungen, terminales Stadium von AIDS (Stadium IVB), unheilbare Krebserkrankung (z.B. Kaposi Sarkom, Zervixkarzinom im fortgeschrittenen Stadium), schwere Hirnschädigung (als Folge einer Zytomegalievirusinfektion, Kryptokokkenmeningitis, Virusenzephalopathie)
- Schwere Leber- oder Nierenschädigung
- Mangelhafte Compliance bei in der Vergangenheit durchgeführten Therapien (z.B. TB-Therapie, Therapie opportunistischer Infektionen), mangelhafte Compliance in Bezug auf Counselling
- Weigerung den Partner in Bezug auf den HIV-positiven Status zu informieren und geschützten Geschlechtsverkehr zu praktizieren
- Patienten, die auch nach intensiver Aufklärung und Beratung nicht das nötige Verständnis oder Engagement zeigen, um die erforderliche Kooperation zu gewährleisten
- Patienten, die nicht in der Lage sind, schriftlich zu bestätigen, dass sie in Bezug auf die Möglichkeiten, Grenzen und Nebenwirkungen von HAART ausreichend informiert wurden und Hausbesuche akzeptieren
- bereits stattfindende adäquate Behandlung durch andere medizinische Einrichtung oder im Rahmen einer Krankenversicherung

#### Vorübergehende Ausschlusskriterien

- aktuelle TB-Therapie
- Frauen während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft
- Schwere Suchterkrankung oder andere Umstände, die die notwendige Compliance unwahrscheinlich machen

#### 4.5.4 DOT-HAART

Ein wichtiger Aspekt der Behandlung mit HAART ist die Compliance. Um die regelmäßige und pünktliche Einnahme der Medikation sicherzustellen, wird der Patient durch einen „Treatment Observer“ unterstützt. Dabei handelt es sich um Familienmitglieder, Sozialarbeiter oder Mitarbeiter der Klinik, die die Einnahme direkt überwachen und auf einem entsprechenden Formular vermerken. Nach drei bis sechs Monaten und guter Compliance des Patienten wird die bis zu diesem Zeitpunkt tägliche Kontrolle schrittweise reduziert.



**Abbildung 11: Patientin mit Medikamenten**

#### 4.5.5 Medikamente HAART

Als antiretrovirale Therapie stehen insgesamt sechs unterschiedliche Dreifachkombinationen zur Verfügung:

##### HAART -Therapieregime

- Stavudine30, Lamivudine + Nevirapine
- Stavudine40, Lamivudine + Nevirapine
- Stavudine30, Lamivudine + Efavirenz
- Stavudine40, Lamivudine + Efavirenz
- Zidovudine300, Lamivudine + Efavirenz
- Zidovudine300, Lamivudine + Nevirapine

Die antiretrovirale Therapie erfolgt im Rahmen der vom Gesundheitsministerium Namibias veröffentlichten Richtlinien<sup>72</sup>. Während der gesamten Laufzeit des Projektes werden die Medikamente über eine staatliche Lagerungs- und Verwaltungsstelle in Windhuk bezogen. Zu Beginn wurden die Kosten durch die Projektträger übernommen, seit Juni 2004 werden die notwendigen Therapieregime von staatlicher Seite kostenlos zur Verfügung gestellt.



**Abbildung 12: Registrierung und Lagerung**

Die Medikamente werden in der Apotheke des St. Mary Hospitals registriert und gelagert. Die Ausgabe an die Patienten erfolgt durch den Apotheker nach Ausstellung eines entsprechenden Rezeptes durch den behandelnden Arzt. Monatlich erfolgt eine Bestandsaufnahme und Neubestellung der benötigten Medikamente.

## 4.6 Ablauf

### 4.6.1 Identifizierung HIV-positiver Personen

Anhand von Bevölkerungsdichte und HIV-Prävalenz im Rehoboth Distrikt wurde errechnet, dass durchschnittlich 168 Patienten pro Jahr neu in das Projekt aufgenommen werden. Die Identifizierung von Personen mit einem vermutlich HIV-positiven Status erfolgte auf unterschiedlichen Wegen. Alle Patienten werden vor und nach dem HIV-Test aufgeklärt und beraten.

#### Identifizierung HIV-positiver Personen für HAART-Projekt

- bereits bekannter positiver HIV-Status
- klinischer Verdacht auf HIV bei stationären Patienten
- TB-Therapie
- Patienten des PMTCT-Programmes
- Partner von Personen mit TB, positiven HIV-Status und PMTCT-Programm
- Patienten die von Mitarbeitern außerhalb des Krankenhauses betreut werden
- Patienten mit sexuell übertragbaren Krankheiten
- Beratung und HIV-Test auf freiwilliger Basis

#### 4.6.2 Der Prozess vom positiven HIV-Test bis zur Behandlung mit HAART

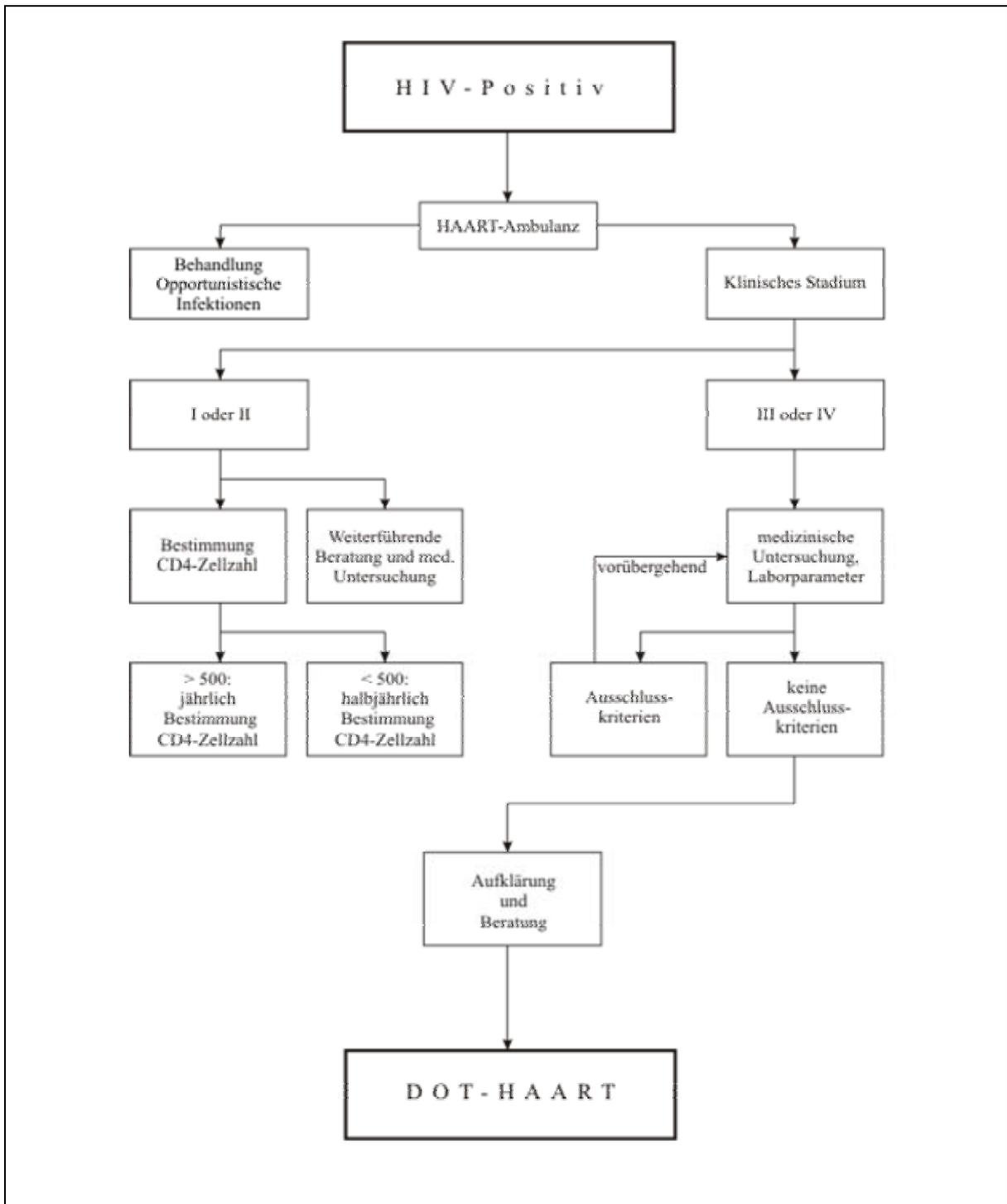


Abbildung 13: Prozess vom positiven HIV-Test bis zum Beginn der antiretroviralen Therapie

Bei Patienten, die den permanenten Ausschlusskriterien unterliegen oder nicht im Rehoboth Distrikt leben, werden opportunistische Erkrankungen behandelt. Neben einer ausführlichen Aufklärung und Beratung erfolgt eine Überweisung an Pflege- und Fürsorgeeinrichtungen.

### 4.6.3 HAART

Vor dem Verschreiben der Medikation erfolgt ein Beratungs- und Aufklärungsgespräch von Patient und „Treatment Observer“ durch den behandelnden Arzt. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass alle Aspekte von Behandlung, Medikation und Überwachung der Therapie vollständig erfasst und verstanden wurden. Zunächst werden die Medikamente für einen Zeitraum von zwei Wochen verschrieben und die korrekte Einnahme erläutert.



**Abbildung 14: Beratung von Patient und Treatment Observer**

Die Mitarbeiter der HAART-Ambulanz betreuen die Patienten während der Therapie ambulant, eine stationäre Aufnahme erfolgt lediglich aus gegebenen medizinischen Anlass. Die regelmäßig stattfindende Nachkontrolle setzt sich im Wesentlichen aus vier Komponenten zusammen. Sie erfolgt nach einem festgelegtem zeitlichen Schema und bei Bedarf.

#### Regelmäßige Nachkontrolle

- Verschreiben der Medikamente
- Medizinische Untersuchung
- Bestimmung der Laborparameter
- Aufklärung und Beratung

Die Medikamente werden zwei und vier Wochen nach Beginn der Therapie, dann den gesamten Zeitraum des Projektes in jeweils vierwöchigen Abständen neu verschrieben. Bei

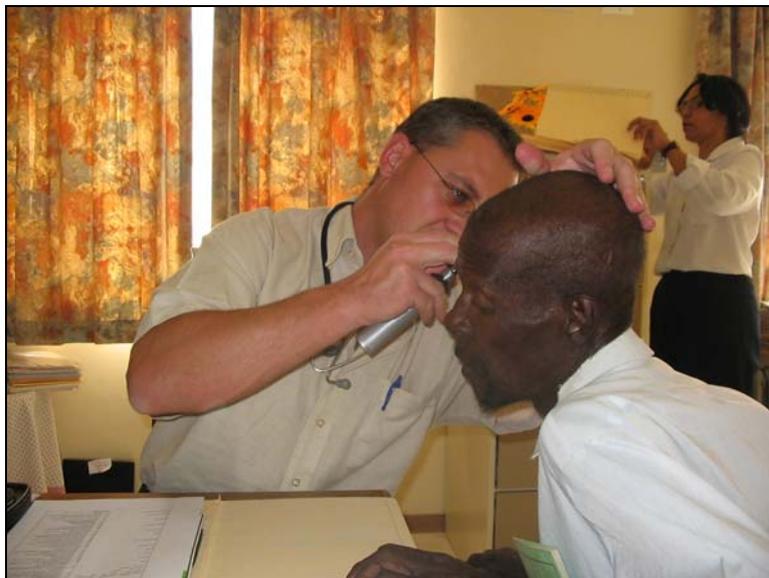
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten werden gegebenenfalls weitere Untersuchungen oder ein Wechsel der verschriebenen Therapieregime veranlasst.

In den Grafiken entsprechen die fettgedruckten und unterstrichenen Zahlen den Wochen der Therapie, in denen die Kontrollen und Untersuchungen stattfinden.

#### Verschreiben der Medikamente

0 – 2 – 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 – 28 – 32 – 36 – 40 – 44 – 48 – 52 Wochen

Auch die Entwicklung von Allgemeinzustand und klinischen Zustand unter der Therapie mit HAART werden regelmäßig untersucht. Am Vormittag des jeweiligen Behandlungstages wird der allgemeine Status des Patienten durch eine Schwester nach einem festgelegten Schema erhoben. Dies beinhaltet unter anderem die Erfassung des Gewichtes, des neurologischen Status und vitaler Zeichen. Das für die Laboruntersuchungen notwendige Blut wird entnommen, die entsprechenden Analysen erfolgen im Laufe des Tages.



**Abbildung 15: Untersuchung durch den behandelnden Arzt**

Am Nachmittag erfolgt in einem Gespräch die Auswertung der Laborergebnisse und eine medizinische Untersuchung durch den behandelnden Arzt. Bei Bedarf werden opportunistische Infektionen behandelt, Medikamente verordnet oder weiterführende Untersuchungen veranlasst. Abschließend erhält der Patient ein neues Rezept der verordneten antiretroviralen Medikation.

### Medizinische Untersuchung

0 – 2 – 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 – 28 – 32 – 36 – 40 – 44 – 48 – 52 Wochen

Durch Laborkontrollen werden Veränderungen hämatologischer und immunologischer Parameter erfasst. Den Patienten wird eine Blutprobe entnommen und durch die Mitarbeiter des Namibian Institute of Pathology (NIP) analysiert. Hämoglobin, Leukozyten, ALT und Amylase werden in den dargestellten Abständen in einem Labor vor Ort bestimmt. Eine Bestimmung der CD4-Zellen erfolgt in Woche 12 und 36 in Windhuk.

### Kontrolle Laborparameter

0 – 2 – 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 – 28 – 32 – 36 – 40 – 44 – 48 – 52 Wochen

↑ Bestimmung CD4-Zellen ↑

Die weitere Kontrolle erfolgt in zwölfwöchigen Abständen, die Bestimmung der CD4-Zellen zweimal jährlich. Bei Behandlung mit einer Kombinationstherapie, welche einen Proteaseinhibitor beinhaltet, werden außerdem Blutzucker und Cholesterol bestimmt.



**Abbildung 16: Bestimmung spezifischer Laborparameter**

Das Namibian Institute of Pathology (NIP) ist eine unabhängige Institution und stellt die erbrachten Leistungen in Rechnung. So kosteten zu Beginn des Projektes sowohl ein HIV-Test als auch die Bestimmung der CD4-Zellen knapp 90 Namibianische Dollar (=9,95 Euro).

Erscheint ein Patient nicht zu einem vereinbarten Termin in der HAART-Ambulanz, wird er von Mitarbeitern des Projektes zu Hause aufgesucht. Durch einen Sozialarbeiter und eine Schwester werden in einem Gespräch die Gründe des Versäumnisses geklärt, auftretende Probleme besprochen und ein neuer Termin vereinbart. Ist der Patient zum Zeitpunkt des Besuches nicht anwesend, wird eine entsprechende Nachricht hinterlassen.



**Abbildung 17: Hausbesuch durch Sozialarbeiter**

So wird sichergestellt, dass die Therapie von Seiten des Patienten nicht eigenmächtig und ohne des Wissen der Mitarbeiter der HAART-Ambulanz für einen längeren Zeitraum unterbrochen wird. Des weiteren ist dies eine Möglichkeit, eventuell auftretende Probleme im familiären Umfeld des Patienten zu erkennen und die Möglichkeit für eine aktive Hilfe zu schaffen.

#### **4.7 Weitere Entwicklung**

Nach Beendigung der dreijährigen Laufzeit der Studie wird die Behandlung und Therapie der involvierten Patienten von staatlicher Seite weitergeführt. Ziel der AG des Missionsärztlichen Institutes ist, auch die Datenerhebung über den festgelegten Zeitraum fortzusetzen. In diesem Rahmen können weitere Aussagen, zum Beispiel in Bezug auf die Entwicklung von Resistenzen, getroffen werden.

Heute ist HAART in Afrika weit verbreitet. Staatliche Organisationen, NGO's und private Vereine unterstützen eine Vielzahl von Projekten zur Prävention und Therapie der HIV-

Erkrankung. Anders in den Jahren 2002/2003, zum Zeitpunkt von Planung und Beginn dieser Pilotstudie. Damals stellte HAART eine relative Neuheit in Afrika dar. Die in Punkt 1.7 dargestellte Problematik ließ eine effiziente Einführung unmöglich erscheinen und lediglich einige Organisationen, unter anderem MSF, starteten lokal begrenzte Projekte. In Anbetracht der fehlenden Bezugsmöglichkeiten auf andere Studien ist die Planung und Durchführung dieses Projektes eine „Pionierleistung“, welche weiteren Programmen Orientierungsmöglichkeiten bietet.

## 5 Methodik

Im HAART-Office des St. Mary Hospitals in Rehoboth werden HIV-positive Patienten an zwei Nachmittagen pro Woche ambulant betreut. Dies beinhaltet eine regelmäßige Erfassung des klinischen Status anhand einer körperlichen Untersuchung und Erhebung der Anamnese sowie die Behandlung opportunistischer Infektionen. Bei Erfüllung definierter medizinischer und sozialer Kriterien erhalten die Patienten einen kostenfreien Zugang zu Counselling und Hochaktiver Antiretroviraler Therapie. In regelmäßigen Zeitabständen werden Blutproben zur Bestimmung spezifischer Laborparameter entnommen, um die aktuelle Situation besser beurteilen zu können.

Die Analyse der Laborparameter erfolgt durch das Namibian Institute of Pathology (NIP), eine unabhängige Institution mit Hauptsitz in Windhuk. Hämoglobin, Leukozyten, Kreatinin, ALT, Amylase, Blutzucker und Cholesterol werden durch zwei Mitarbeiter dieses Instituts in einem kleinen Labor vor Ort ermittelt, für die Bestimmung des HIV-Status und der CD4-Zellzahl ist ein Transfer der Proben nach Windhuk notwendig.

Für jeden registrierten Patienten wird eine Patientenakte angelegt und mit einer entsprechenden Nummer versehen. Bei jeder weiteren Vorstellung in der HAART-Ambulanz erfolgt eine Vervollständigung dieser Akte. Wöchentlich werden die gesammelten Daten in die Datenbank übertragen und per e-mail an das Missionsärztliche Institut gesendet. Die Mitarbeiter der „Arbeitsgruppe HIV und AIDS“ überprüfen nach Erhalt die Vollständigkeit und fügen die Daten in die übergeordnete Datenbank ein.

Sämtliche Daten werden mit Hilfe von PC-gestützten Datenbankprogrammen gesammelt. Dies erfolgte zu Beginn mittels Microsoft Excel®. Im Zuge einer besseren Handhabbarkeit erfolgte später ein Übergang zu einer speziell auf dieses Projekt ausgelegten Microsoft Access® Datenbank. Die erhobenen Daten werden in Akte und Datenbank zehn verschiedenen Kategorien zugeordnet. Für jeden registrierten Patienten entsteht somit ein Datensatz, der folgende Informationen enthält:

### Erhobene Daten

- Anamnese, Ort und Grund des HIV-Tests, Informationen bezüglich aktueller oder abgeschlossener TB-Therapie
- Epidemiologische Daten, Sozioökonomische Daten
- Medizinische Erhebung vor Beginn der Therapie: aktuellen Beschwerden, Laborparameter (Hb, Leukozyten, CD4, ALT, Amylase, Harnstoff), medizinische Eignung für HAART
- Ort, Inhalt und Zeitpunkt von Aufklärung und Beratung
- Medizinische Erhebungen während der Therapie: Allgemeinzustand, klinischer Zustand, Laborparameter, klinische Parameter, Nebenwirkungen der Therapie und Therapiewechsel
- Schlaf, Appetit und Veränderungen im persönlichen, familiären oder sozialen Umfeld
- Compliance
- Gründe für außerplanmäßige Besuche des Patienten, entsprechend erhobene pathologische Befunde und Interventionen
- Hausbesuche durch Mitarbeiter der HAART-Ambulanz
- Gründe für Beenden der Therapie/Abschluss von Patientenakten oder Tod

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Teil der erfassten Daten statistisch untersucht. Die Auswertung und Weiterverarbeitung der Daten sowie das Erstellen der entsprechenden Abbildungen erfolgte mit Hilfe eines Statistikprogrammes (SPSS®, Version 8.0.0) Die benötigten Daten wurden zu diesem Zweck in regelmäßigen Abständen aus dem aktuellen und korrigierten Datenpool in das Statistikprogramm übertragen.

Neben einer Mitarbeit in der AG „Gesundheitsdienste und HIV/AIDS“ des MI ergab sich für die Autorin die willkommene Möglichkeit, in Namibia für zwei Monate persönlichen Einblick in den Ambulanzbetrieb gewinnen zu können. Dies umfasste die regelmäßige Hospitation bei der Untersuchung und Beratung von Patienten, die Begleitung bei „Home Visits“, die Vervollständigung der benötigten Datensätze und die Durchführung von Interviews mit dem beteiligten Personal hinsichtlich auftretender Probleme.

## **5.1 Epidemiologische Struktur und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Registrierung sowie Charakterisierung der verabreichten Therapieregime**

In die Auswertungen des Gesamtkollektives wurden alle Patienten einbezogen, deren Daten den Mitarbeitern des MI im Oktober 2005 aktuell vorlagen. Für den genannten Zeitraum erfolgte eine Berechnung der Beobachtungstage beziehungsweise Beobachtungswochen.

In Bezug auf die Kohorte wurden zwei Auswahlkriterien erstellt (Therapiedauer mindestens 60 Wochen und regelmäßige Teilnahme an den erforderlichen Untersuchungen) und die entsprechenden Daten der aus dem Datenpool herausgefiltert.

Kohorte und Gesamtkollektiv wurden nach Alter und Geschlecht aufgeschlüsselt. Zur Vereinfachung erfolgte eine Unterteilung in zehn Altersklassen, die jeweils einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren umfassen. Die Einordnung der Patienten in die Altersklassen bezog sich auf das Alter zum Zeitpunkt der Registrierung. In Bezug auf das Geschlecht wurde der entsprechende Prozentsatz und das Verhältnis von Männern zu Frauen berechnet.

Weiterhin wurde ermittelt, welche Anzahl aller registrierten Patienten die Therapie mit HAART begonnen hatte. Es erfolgte eine Auszählung der primär verschriebenen Therapieregime und eine Berechnung des entsprechenden Prozentsatzes. Inwiefern die Medikation im Laufe der Therapie geändert wurde, floss in diese Berechnungen nicht mit ein.

Ein Ende der Therapie mit HAART im Beobachtungszeitraum wurde in einer speziellen Kategorie der Datenbank vermerkt. Diese bildete die Grundlage für die Auszählung der Häufigkeit und Gründe von Therapieabbrüchen.

Durch eine Änderung des Therapieregimes ist eine Beeinflussung der statistisch untersuchten Parameter möglich. Aus diesem Grund wurden Änderungen in Bezug auf die Kohorte nach Art und Anzahl aufgeschlüsselt. Hinsichtlich einer Einschätzung des klinischen Zustandes der Kohorte wurde die Einteilung in die entsprechenden WHO-Klassifikationen, sowie Art und Anzahl der klinischen Manifestationen der HIV-Infektion ausgezählt.

## **5.2 Entwicklung des Allgemeinzustandes unter Therapie/Kohorte**

Durch den behandelnden Arzt in Rehoboth wird der klinische Zustand des Patienten eingeschätzt und entsprechend vermerkt. Insgesamt erfolgt eine Einteilung in sechs unterschiedliche Kategorien. Um die Aktivität des Patienten im täglichen Leben besser beurteilen zu können findet außerdem die Einordnung in eine der vier unterschiedlichen Kategorien der sogenannten „Performance Scale“ statt.

Zur Darstellung der Entwicklung während des Beobachtungszeitraumes wurden die Häufigkeiten der entsprechenden Parameter an unterschiedlichen Zeitpunkten ausgezählt.

## **5.3 Entwicklung spezifischer Laborparameter unter Therapie/Kohorte**

### **5.3.1 Leukozyten, CD4-Zellen, Hämoglobin**

In die Auswertung wurde der zeitliche Verlauf der Entwicklung von Leukozyten und Hämoglobin als hämatologische Parameter, und der CD4-Zellen als Indikator des immunologischen Status einbezogen. Da sich die Referenzwerte des Hämoglobins für Männer und Frauen unterscheiden erfolgte in diesem Fall eine Auswertung getrennt nach Geschlechtern.

Zunächst wurden Mittelwert und Median des entsprechenden Laborparameters zu unterschiedlichen Messzeitpunkten errechnet. Woche 0 repräsentiert den Status der letzten Untersuchung vor Beginn der Therapie. In die Auswertung flossen die Analysen in zwölfwöchigen Abständen ein. Zur Überprüfung sehr kurzfristig eintretender Effekte wurden außerdem die zwei Wochen nach Therapiebeginn erfolgten Messungen untersucht. Eine Bestimmung der CD4-Zellen erfolgt in Rehoboth vor Beginn der Therapie und nach 12, 36 und 60 Wochen, hier flossen in die Untersuchung lediglich diese vier Messzeitpunkte ein. Wie aus den entsprechenden Fallzahlen (N=76 und N=72) zu entnehmen, wurden die Untersuchungen in Woche 0 und Woche 12 bis auf wenige Ausnahmen planmäßig durchgeführt. Im weiteren Verlauf der Therapie erfolgten die Bestimmungen häufig nicht in den vorgeschriebenen sechsmonatigen Abständen. Dies bedeutet nicht, dass keine Analyse stattfand, lediglich der Zeitpunkt wurde variiert und die Ergebnisse entsprechend in der Datenbank vermerkt. Aus diesem Grund werden in Woche 36 (N=70) und Woche 60 (N=47) weniger Patienten in die statistische Auswertung einbezogen.

Zur Errechnung der Signifikanzen wurde zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob eine Normalverteilung der entsprechenden Daten vorliegt. Dies traf weder für die hämatologischen Faktoren, noch die CD4-Zellen zu. Die Untersuchung wurde folglich mit einem Nicht-Parametrischen Test für verbundene Stichproben, dem Wilcoxon-Test, durchgeführt. Es erfolgte ein paarweiser Vergleich der Werte des entsprechenden Laborparameters, zum einen zwischen benachbarten Messzeitpunkten, zum anderen zwischen Beginn und Ende des untersuchten Zeitraumes. Dazu wurde die zweiseitige Signifikanz für eine gerichtete Veränderung der Werte ermittelt. Ergänzend erfolgte die Berechnung der mittleren Differenz des betrachteten Parameters zwischen den jeweiligen Zeitpunkten.

### 5.3.2 Body Mass Index

Zum Zeitpunkt der Registrierung der Patienten erfolgt eine einmalige Messung der Körpergröße, das Gewicht wird zu festgelegten Messzeitpunkten aktualisiert. Anhand dieser Kenngrößen findet im Datenbankprogramm eine automatische Berechnung des Body Mass

Index nach der Formel  $BMI = \frac{\text{Gewicht}(kg)}{\text{Körpergröße}(m)^2}$  statt.

Ebenso wie bei der Analyse der Laborparameter wurden zunächst Mittelwert und Median des BMI zu unterschiedlichen Messzeitpunkten ermittelt. Aufgrund geschlechtsbedingter Unterschiede in Körpergröße und Gewicht erfolgten getrennte Berechnungen für Männer und Frauen.

Auch hier waren die einbezogenen Daten nicht hinreichend normalverteilt (Test nach Kolmogorov-Smirnov). Der Grad der zweiseitigen Signifikanz der Veränderungen des BMI wurde dementsprechend mittels Wilcoxon-Test ermittelt. Neben dem paarweisen Vergleich von benachbarten Messzeitpunkten und Gesamtzeitraum und den entsprechenden Signifikanzen wurde ergänzend die Differenz der Mittelwerte errechnet.

### 5.3.3 Zusammenhänge zwischen Leukozytenzahl und CD4-Zellzahl

Weiterhin wurde untersucht, ob die zeitliche Entwicklung von Leukozyten und CD4-Zellen in einem signifikanten Zusammenhang steht. In Bezug auf die CD4-Zellen standen erneut weniger Messwerte zur Verfügung, so dass von Seiten der Leukozyten lediglich die Messungen in Woche 0, 12, 36 und 60 einbezogen wurden. Die entsprechenden Daten waren

im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht hinreichend normalverteilt. Mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman wurden die Zusammenhänge an den entsprechenden Messzeitpunkten berechnet. Daneben erfolgte die Bestimmung der zweiseitigen Signifikanz.

#### 5.3.4 Notwendigkeit der routinemäßigen Bestimmung der Amylase

In Bezug auf diese Fragestellung wurden Untersuchungen sowohl für die Kohorte als auch für das Gesamtkollektiv durchgeführt. Dies erfolgte im Sinne einer besseren Aussagekraft bei Einbezug einer größeren Anzahl von Patienten in die Auswertung.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektives wurde im Vergleich zur Kohorte bei einer deutlich größeren Anzahl von Patienten eine Erhöhung der Amylase in der Datenbank vermerkt. In die Auswertung wurden die Patienten einbezogen, wenn eine erhöhte Amylase in einer der folgenden Rubriken aufgeführt war:

- Nebenwirkungen: Pankreatitis
- Nebenwirkungen: ansteigende Amylase
- Nebenwirkungen: andere Nebenwirkungen, wenn diese eindeutig auf eine erhöhte Amylase bezogen werden konnten

Die Anzahl der Patienten und Art und Anzahl der erfolgten Interventionen wurden ausgezählt, anschließend die Prozentsätze errechnet. Die entsprechenden Vermerke wurden in die Auswertung einbezogen, wenn sie im Rahmen einer Routineuntersuchung erfolgten. Außerplanmäßige Besuche und Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt.

In Bezug auf die Kohorte konnte für eine Erhöhung der Amylase kein Referenzwert definiert werden. Es wurden diejenigen Patienten in die Untersuchung einbezogen, deren Werte zu einem definierten Messzeitpunkt über der 90 %-Perzentile der Amylasewerte aller Patienten der Kohorte lagen.

Es erfolgte eine Berechnung von Mittelwert, Median und 90 %-Perzentile. Als Messzeitpunkte wurden erneut die Erhebungen von Woche 0 bis Woche 60 (in zwölfwöchigen Abständen) einbezogen, zur Untersuchung kurzfristig eingetretener Effekte

außerdem die Erhebungen in Woche 2 nach Therapiebeginn. Die Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten wurde ausgezählt und die erfolgten Interventionen nach Art und Anzahl aufgeschlüsselt. Anschließend wurde der Prozentsatz der Interventionen in Bezug auf die Gesamtzahl der Patienten mit entsprechend erhöhten Werten errechnet.

Zur Vervollständigung erfolgte außerdem eine Auswertung in dem Fall, dass eine Erhöhung der Amylase in der Datenbank unter den genannten Rubriken vermerkt wurde.

### 5.3.5 Notwendigkeit der routinemäßigen Bestimmung der ALT

Die Fragestellung der Notwendigkeit einer routinemäßigen Bestimmung der Amylase wurde auch in Bezug auf einer Erhöhung der ALT bearbeitet.

Zunächst erfolgte eine Auszählung der Patienten des Gesamtkollektivs mit einem entsprechenden Vermerk einer ansteigenden oder erhöhten ALT in einer der folgenden Rubriken:

- Nebenwirkungen: Hepatotoxizität
- Nebenwirkungen: andere Nebenwirkungen, wenn diese eindeutig einer erhöhten ALT zugeordnet werden konnten

Bei dieser Auszählung wurden nur routinemäßige Erhebungen berücksichtigt und Werte im Rahmen außerplanmäßiger Untersuchungen nicht einbezogen. Art und Anzahl der erfolgten Interventionen wurden aufgeschlüsselt und der entsprechende Prozentsatz errechnet.

In Bezug auf die Kohorte erfolgte erneut eine Betrachtung unter verschiedenen Gesichtspunkten. Zunächst wurden Mittelwert, Median, 90 %-Perzentile und die Anzahl der Patienten ermittelt, die zu entsprechenden Messzeitpunkten über diese Perzentile erhöhte Werte aufwiesen. Zusätzlich erfolgte eine Auszählung, falls eine Erhöhung der ALT in der Datenbank in einer der erwähnten Rubriken vermerkt wurde. In beiden Fällen wurden anschließend Art und Anzahl der erfolgten Interventionen quantifiziert und die entsprechenden Prozentsätze in Bezug auf die Gesamtzahl errechnet.

### 5.3.6 Untersuchungen der Todesfälle im Verlaufe der Therapie

Abschließend erfolgte eine Untersuchung hinsichtlich klinischer Auffälligkeiten vor dem Tod therapierter Patienten. Durch eine vergleichende Darstellung spezifischer Parameter wurden auffällige Entwicklungen dokumentiert, die entsprechenden Daten in Tabellenform dargestellt. Zum einen wurden die Daten einbezogen, die in der Kategorie „Medical Assessment prior to HAART“ aufgeführt sind. Anhand dieser Werte fand durch den behandelnden Arzt in Rehoboth die Einschätzung einer klinischen Eignung in Bezug auf die Therapie mit HAART statt. Sie spiegeln also den aktuellen klinischen Zustand des Patienten vor Beginn der Therapie wieder. Es erfolgte ein Vergleich mit den entsprechenden Parametern vor dem Tod des Patienten. Hier wurden die Daten der Untersuchungen einbezogen, die dem Tod der Patienten zeitlich am nächsten lagen und in der Datenbank zum Zeitpunkt der Auswertung verfügbar waren.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Epidemiologische Struktur und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Registrierung, Charakterisierung der verabreichten Therapieregime

Der Beobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv umfasst den Zeitraum vom 04.09.2003 (Registrierung des ersten Patienten) bis zum 13.10.2005. Dies entspricht 721 Beobachtungstagen beziehungsweise 109 Beobachtungswochen.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden diejenigen Patienten als Kohorte ausgewählt, die in diesem Zeitraum mindestens 60 Wochen mit HAART behandelt wurden und an den entsprechenden Untersuchungen teilgenommen hatten.

#### 6.1.1 Gesamtkollektiv

Von September 2003 bis Oktober 2005 wurden insgesamt 473 Patienten im HAART-Projekt registriert, davon 206 Männer (44 %) und 267 Frauen (56 %). Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1:1,3. Abbildung 18 zeigt die Altersstruktur der registrierten Patienten, getrennt nach Geschlechtern.

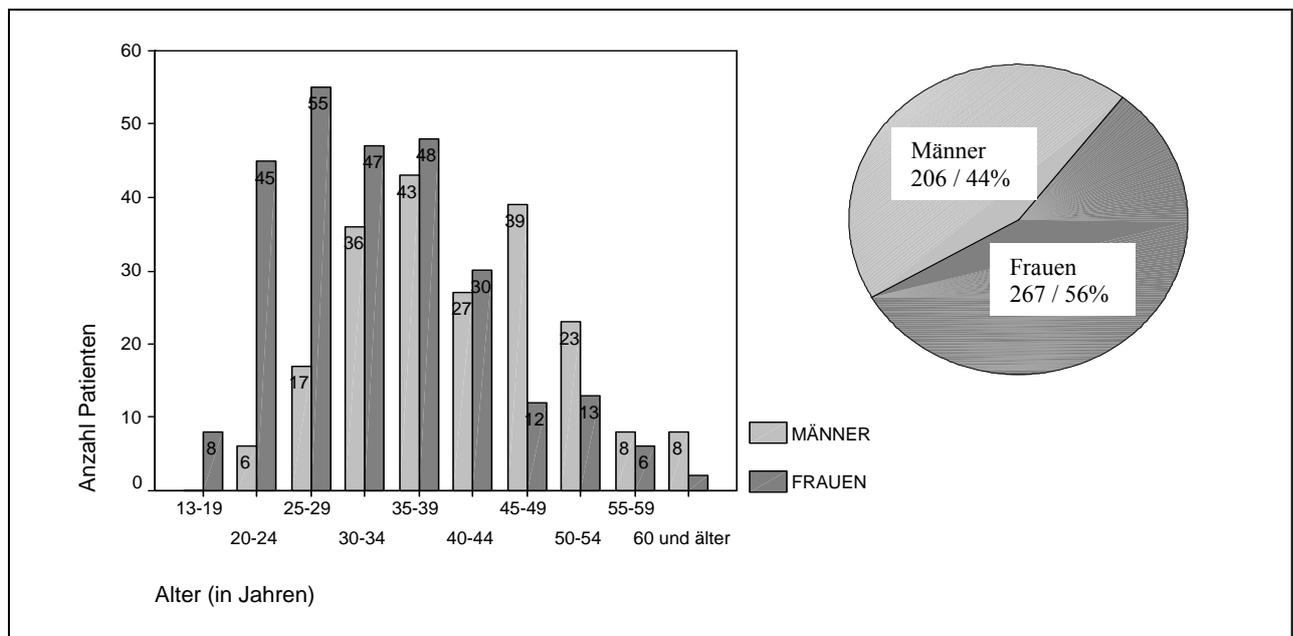


Abbildung 18: Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtkollektivs

HAART erhielten 222 aller registrierten Patienten. In Tabelle 3 erfolgt eine Übersicht über Art und Anzahl der zu Beginn verschriebenen Therapieregime.

**Tabelle 3: Art und Anzahl der verschriebenen Therapieregime/Gesamtkollektiv**

Medikation	Anzahl Patienten
Stavudine30, Lamivudine + Nevirapine	91 (41 %)
Stavudine40, Lamivudine + Nevirapine	36 (16 %)
Stavudine30, Lamivudine + Efavirenz	70 (31 %)
Stavudine40, Lamivudine + Efavirenz	14 (6 %)
Zidovudine300, Lamivudine + Nevirapine	2 (1 %)
Zidovudine300, Lamivudine + Efavirenz	7 (3 %)
Andere Medikation	2 (1 %)
<i>Summe</i>	222

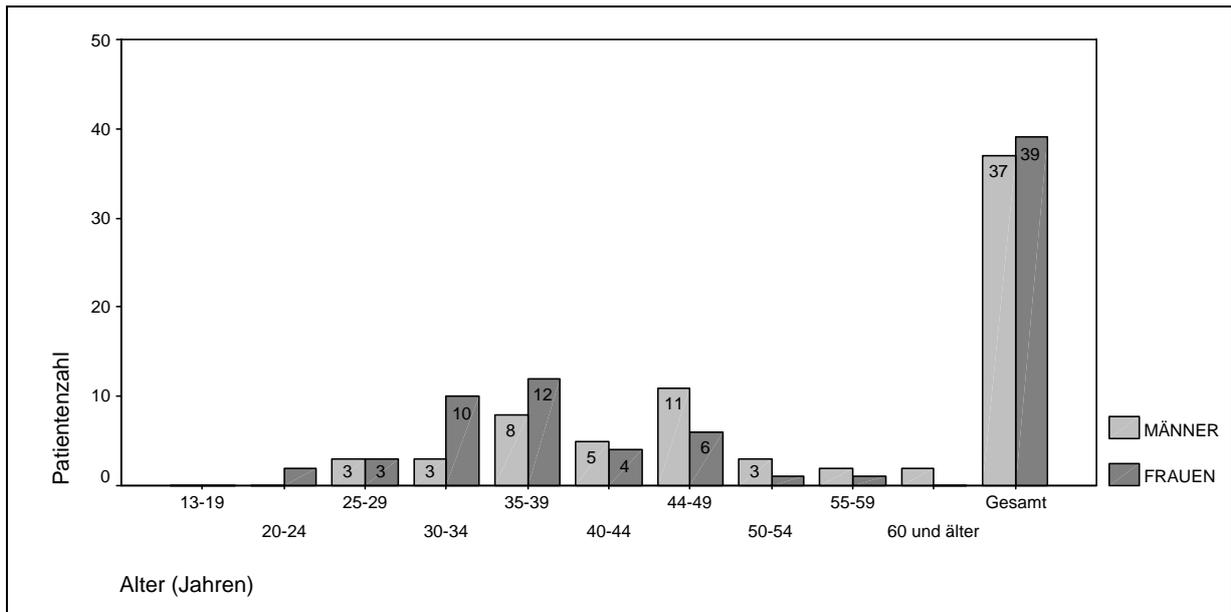
Im Oktober 2005, nach einer Laufzeit des Projektes von über 25 Monaten erhielten noch 154 der 222 Patienten HAART, dies entspricht einer Quote von 69 %. In Tabelle 4 erfolgt eine Darstellung der Gründe des Therapieabbruchs der anderen Patienten.

**Tabelle 4: Entwicklung der Patientenzahl nach Beginn der Therapie/Gesamtkollektiv**

Patientenzahl zu Beginn der Therapie mit HAART	222
Noch auf Behandlung am 15.10.2005	154 (69 %)
Abbruch/Ausschluß von HAART	68 (31 %)
<b>Gründe für Abbruch der Therapie:</b>	
Ausschluss	22 (32 %)
Nichterscheinen	13 (19 %)
Mangelnde Compliance	15 (22 %)
Gravierende Verschlechterung des Zustandes	2 (3 %)
Nebenwirkungen von HAART	1 (2 %)
Tod des Patienten	15 (22 %)
<i>Summe</i>	68

### 6.1.2 Kohorte

Insgesamt wurden 76 Patienten in die Kohortenstudie einbezogen, die graphische Darstellung der Geschlechts- und Altersverteilung erfolgt in Abbildung 19. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1:1,05.



**Abbildung 19: Geschlechts- und Altersverteilung/Kohorte**

Als Hochaktive Antiretrovirale Therapie standen verschiedene Medikamentenkombinationen zur Verfügung. Tabelle 5 gibt einen Überblick bezüglich der Absolutwerte und prozentualen Verteilung der zu Beginn verabreichten Therapieregime.

**Tabelle 5: Therapieregime - Medikamentenkombinationen und Patientenzahl/Kohorte**

Regime	Anzahl Patienten
Stavudine30, Lamivudine + Nevirapine	42 (55 %)
Stavudine40, Lamivudine + Nevirapine	14 (18 %)
Stavudine30, Lamivudine + Efavirenz	13 (17 %)
Stavudine40, Lamivudine + Efavirenz	5 (7 %)
Zidovudine300, Lamivudine + Efavirenz	2 (3 %)
Zidovudine300, Lamivudine + Nevirapine	0
Andere	0
<i>Summe</i>	76

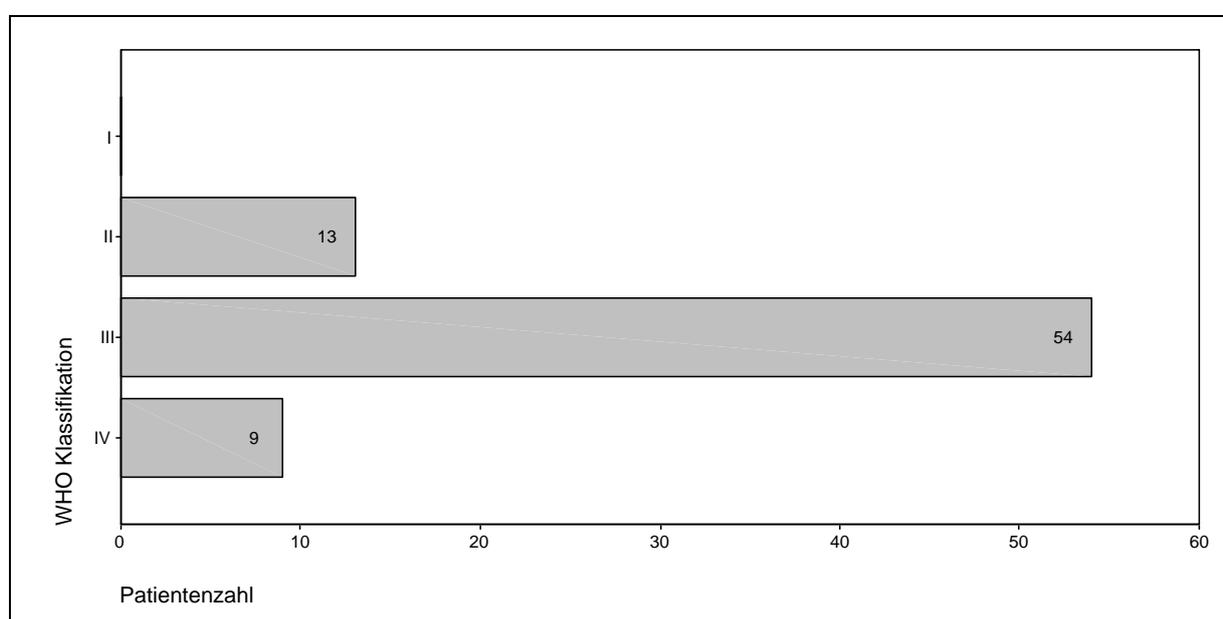
Wie aus der Abbildung zu ersehen erhielt mehr als die Hälfte der Patienten zu Beginn eine Kombination aus Stavudine30, Lamivudine und Nevirapine.

Während des Beobachtungszeitraumes wurde die Therapie bei 19 Patienten geändert, dies entspricht 25 % der Kohorte. Tabelle 6 zeigt Art und Anzahl der geänderten Therapieregime.

**Tabelle 6: Änderung der Therapieregime/Kohorte**

Therapie zu Beginn	Änderung auf	Anzahl
Stavudine30, Lamivudine + Nevirapine	Stavudine30, Lamivudine + Efavirenz	8
Stavudine40, Lamivudine + Nevirapine	Stavudine40, Lamivudine + Efavirenz	3
Stavudine30, Lamivudine + Nevirapine	Zidovudine300, Lamivudine + Nevirapine	1
Dosisänderung bei gleichem Therapieregime		7
<i>Summe</i>		<i>19</i>

Vor Beginn der Therapie wurde der Allgemeinzustand der Patienten laut WHO-Klassifikation erfasst. In Abbildung 20 wird die entsprechende Verteilung dargestellt.



**Abbildung 20 : Klinischer Zustand (WHO-Klassifikation) vor Beginn der Therapie**

Im Rahmen der medizinischen Untersuchung wurden klinische Manifestationen der HIV-Infektion erfasst. Tabelle 7 gibt einen Überblick über Art und Anzahl bestehender Manifestationen, Mehrfachnennungen waren in diesem Fall möglich.

**Tabelle 7: Klinische Manifestationen vor Beginn der Therapie/Kohorte**

Geringfügiger Pilzbefall der Haut und Schleimhäute	36
Pulmonale TB innerhalb des des letzten Jahres	31
Ungewollter Gewichtsverlust von <10 % des Körpergewichtes	20
Ungewollter Gewichtsverlust von >10 % des Körpergewichtes	22
Vulvovaginale Kandidiasis oder Kandidiasis des männlichen Geschlechtstraktes	13
Persistierende generalisierte Lymphadenopathie	11
Schwere bakterielle Infektionen	11
Orale Kandidiasis	11

Herpes Zoster innerhalb der letzten 5 Jahre	9
Chronische Diarrhoe >1 Monat	10
Wiederholte Infektionen des unteren Respirationstraktes	7
HIV-Wasting-Syndrom	6
Anhaltendes Fieber >1 Monat (konstant oder intermittierend)	5
Kandidiasis von Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge	4
Extrapulmonale TB	3
Asymptomatische Infektion	2

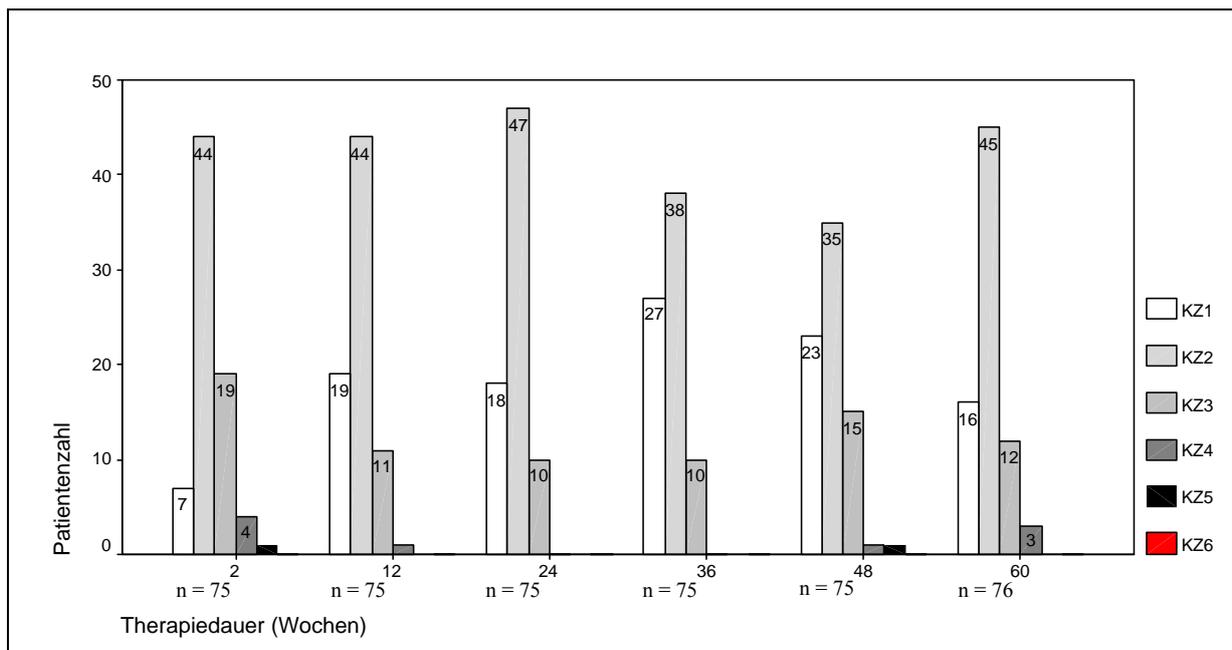
## 6.2 Entwicklung des Allgemeinzustandes unter der Therapie mit HAART

Der klinische Zustand des Patienten wurde erfasst und in sechs unterschiedliche Kategorien eingeteilt. In Tabelle 8 erfolgt eine Übersicht dieser Einteilung.

**Tabelle 8: Aufschlüsselung klinischer Zustand**

KZ1	Sehr gut
KZ2	Gut
KZ3	Befriedigend
KZ4	Unbefriedigend
KZ5	Mangelhaft/Dürftig
KZ6	Terminal/Unheilbar

Abbildung 21 zeigt die Entwicklung des Klinischen Zustandes der Kohorte unter Therapie.



**Abbildung 21: Entwicklung des klinischen Zustandes unter Therapie/Kohorte**

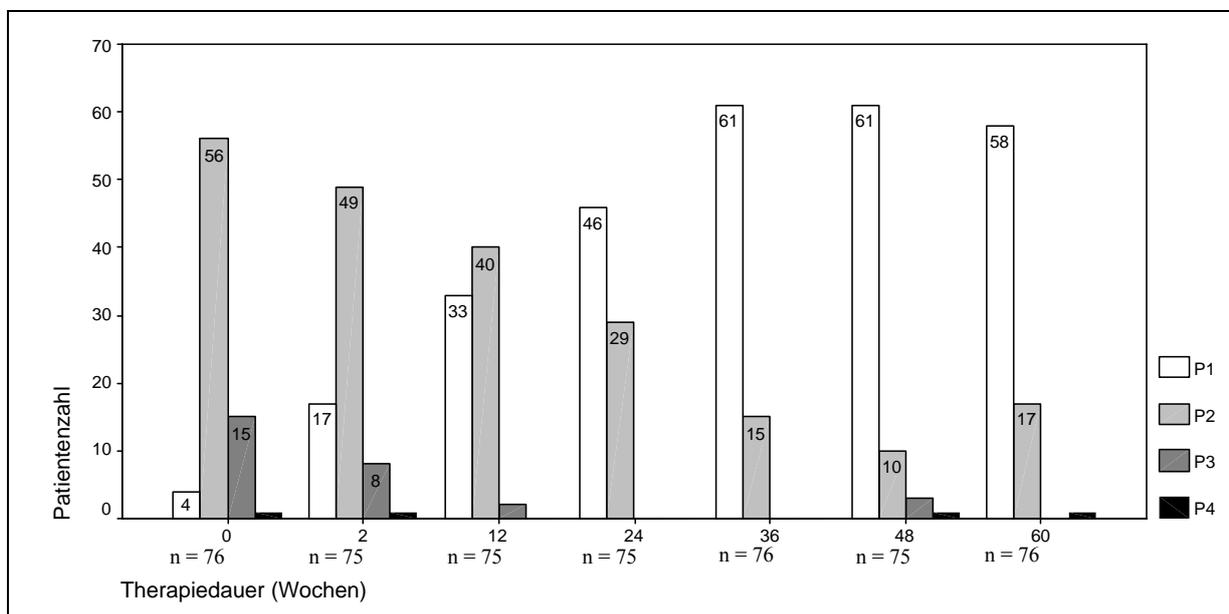
Wie in der Grafik zu sehen, bewegt sich die Verfassung des Patienten aus klinischer Sicht mehrheitlich zwischen gut und befriedigend. Die Anzahl der Patienten in einem sehr guten klinischen Zustand verdoppelt sich im Laufe der Therapie.

Weiterhin wird der Allgemeinzustand der Patienten in Bezug auf die Aktivität im täglichen Leben erfasst. Die Einteilung der sogenannten „Performance Scale“ erfolgt, wie in Tabelle 9 dargestellt in vier unterschiedliche Kategorien.

**Tabelle 9: Aufschlüsselung Tägliche Aktivität/„Performance scale“**

P1	Patient asymptomatisch, normale Aktivität
P2	Patient symptomatisch, weitgehend normal belastbar
P3	Patient verbringt mehr Zeit als normal aber <50 % der normalen Tageszeit im Bett (vergangener Monat)
P4	Patient verbringt >50 % der normalen Tageszeit im Bett (vergangener Monat)

Einen Überblick über die Entwicklung von Beginn der Therapie bis Woche 60 zeigt Abbildung 22.



**Abbildung 22: Entwicklung der Aktivität im täglichen Leben/Kohorte**

Vor Beginn der Therapie waren lediglich vier Patienten asymptomatisch. Nach 60 Wochen Therapiedauer konnten 58 der untersuchten 76 Patienten ihren täglichen Aktivitäten normal nachgehen.

### 6.3 Veränderungen spezifischer Laborparameter unter Therapie mit HAART

In folgendem Abschnitt wird die Entwicklung spezifischer Laborparameter unter der Therapie mit HAART dargestellt.

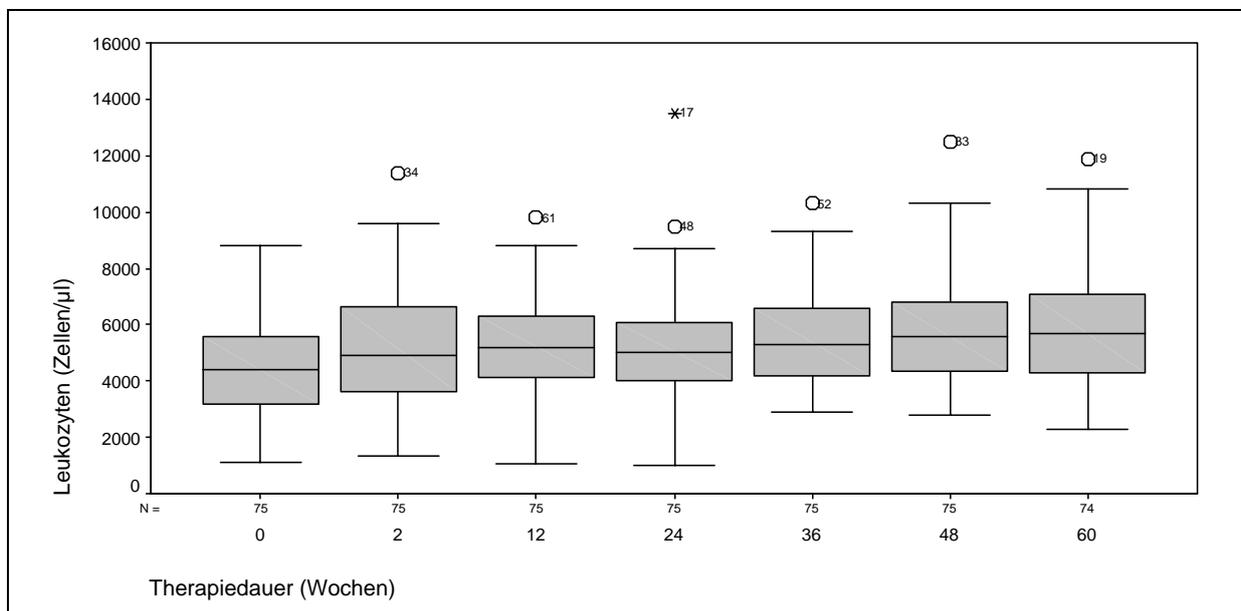
#### 6.3.1 Leukozyten

Zur Übersicht erfolgt zunächst eine Darstellung von Median und Mittelwerten der Leukozyten in Tabelle 10.

**Tabelle 10: Mittelwert und Median der Leukozyten zu verschiedenen Messzeitpunkten**

Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	75	75	75	75	75	75	74
Mittelwert	4583,07	5290,93	5264,67	5178,40	5493,33	5895,47	6014,86
Median	4400,00	4900,00	5200,00	5000,00	5300,00	5600,00	5700,00

Der zeitliche Verlauf der Veränderungen wird in Abbildung 23 in Form von Boxplots dargestellt.



**Abbildung 23: Veränderungen der Leukozyten**

In Tabelle 11 erfolgt die tabellarische Darstellung der mittels Wilcoxon-Test ermittelten Signifikanz der dargestellten Veränderungen. Eine Untersuchung erfolgt zwischen verschiedenen Messzeitpunkten und für den gesamten Beobachtungszeitraum.

**Tabelle 11: Signifikanzen der Veränderungen der Leukozytenzahl**

Woche	Gesamt	0-2	2-12	12-24	24-36	36-48	48-60
N	73	74	74	74	74	74	73
Differenz Mittelwert	1453,01	735	23,37	-30,67	271,89	412,98	219,73
Signifikanz p	< 0,001	< 0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Es ist ein kontinuierlicher, teils signifikanter Anstieg der Leukozyten zu verzeichnen, lediglich zwischen Woche 12 und Woche 24 ist ein leichter, nicht signifikanter Abfall auffällig. In Bezug auf den gesamten Zeitraum findet sich ein höchstsignifikanter Anstieg der Leukozytenzahlen.

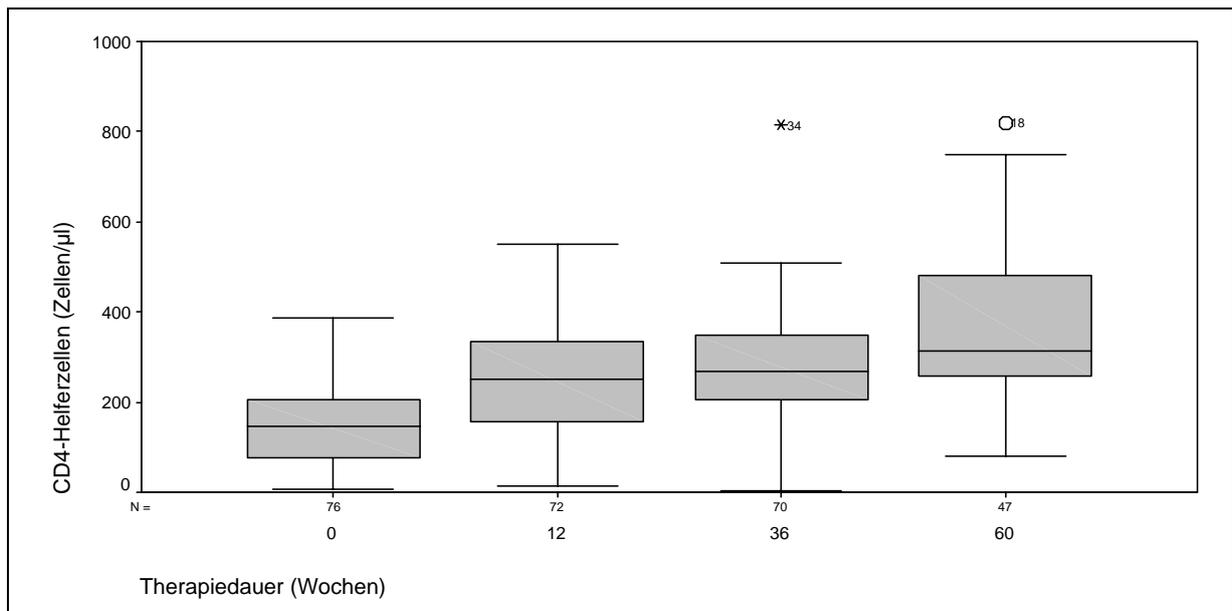
### 6.3.2 CD4-Zellzahlen

Von vorrangigem Interesse bei der Therapie mit HAART ist die Entwicklung der CD4-Zellen. Tabelle 15 zeigt Mittelwert und Median zu Beginn der Therapie und an drei weiteren Messzeitpunkten.

**Tabelle 15: Mittelwert und Median der CD4-Zellen an unterschiedlichen Messzeitpunkten**

Woche	0	12	36	60
N	76	72	70	47
Mittelwert	149,16	252,60	282,09	369,53
Median	146,00	252,00	269,50	314,00

Ein Überblick über den zeitlichen Verlauf der immunologischen Veränderungen findet sich in Abbildung 26.



**Abbildung 26: CD4-Zellzahlveränderungen unter der Therapie mit HAART**

Eine numerische Darstellung der Veränderungen zwischen benachbarten Messzeitpunkten und die Signifikanzen der Unterschiede zeigt Tabelle 16.

**Tabelle 16: Signifikanzen der Veränderungen der CD4-Helferzahlen unter der Therapie mit HAART**

Woche	Gesamt	0-12	12-36	36-60
N	51	72	66	41
Differenz Mittelwerte	200,39	103,86	34,70	61,51
Signifikanz p	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01

Betrachtet man den gesamten Behandlungszeitraum zeigt sich ein höchstsignifikanter Anstieg der CD4-Zellzahlen unter der Therapie mit HAART. Auch zwischen benachbarten Zeitpunkten sind hoch- und höchstsignifikante Anstiege zu verzeichnen.

### 6.3.3 Hämoglobin (Hb)

Da sich die Referenzwerte des Hämoglobins für Männer und Frauen deutlich unterscheiden, erfolgt eine Aufschlüsselung nach Geschlechtern.

In Tabelle 12 sind Mittelwert und Median des Hämoglobins der Männer, dementsprechend in Tabelle 13 der Frauen dargestellt.

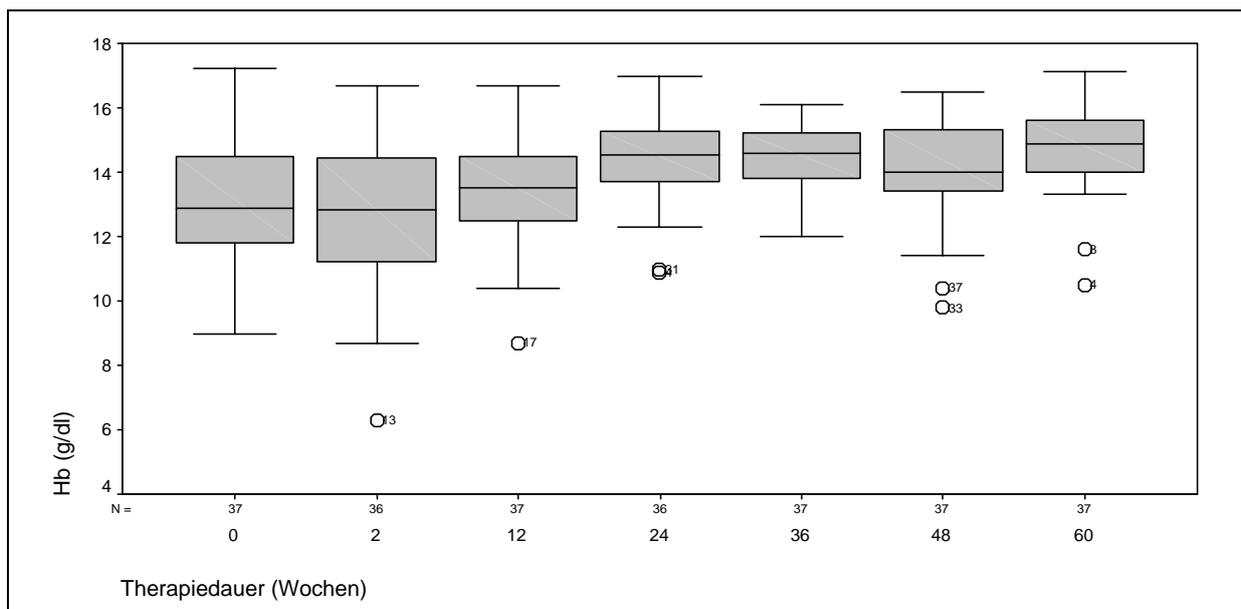
**Tabelle 12: Mittelwert und Median Hämoglobin/Männer**

Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	37	36	37	36	37	37	37
Mittelwert	13,05	12,57	13,37	14,35	14,43	14,07	14,79
Median	12,90	12,85	13,50	14,55	14,60	14,00	14,90

**Tabelle 13: Mittelwert und Median Hämoglobin/Frauen**

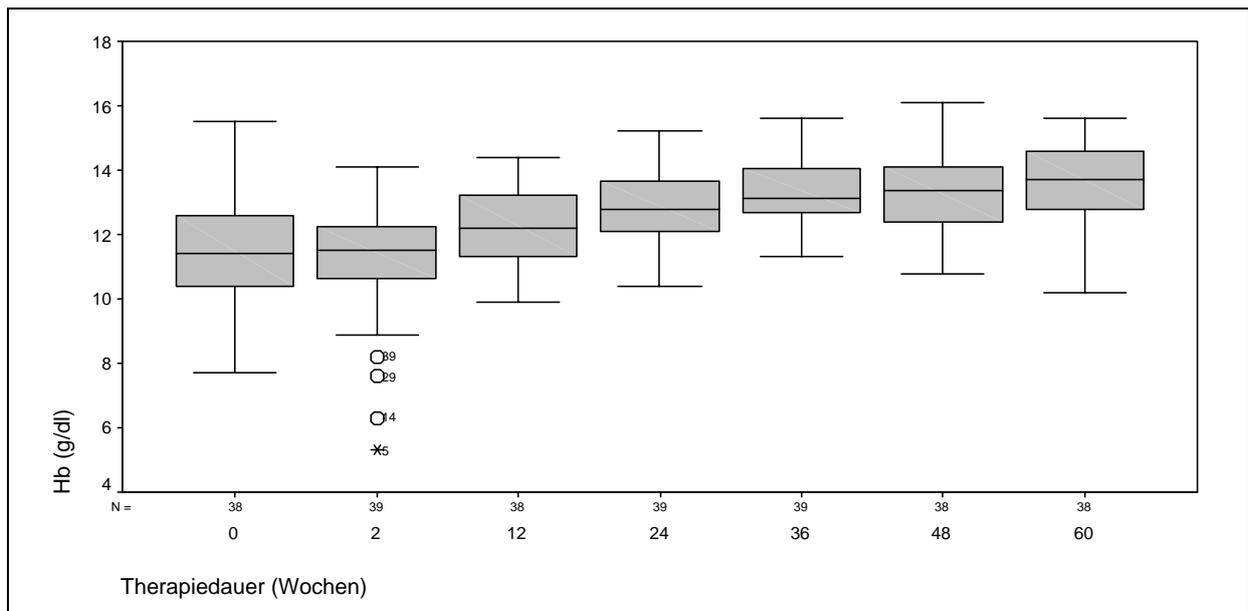
Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	38	39	38	39	39	38	38
Mittelwert	11,36	11,17	12,26	12,82	13,26	13,25	13,61
Median	11,40	11,50	12,20	12,80	13,10	13,35	13,70

Eine graphische Darstellung der Veränderungen für das männliche Geschlecht zeigt Abbildung 24.



**Abbildung 24: Veränderungen Hämoglobin unter der Therapie mit HAART/Männer**

Eine entsprechende Darstellung für das weibliche Geschlecht erfolgt in Abbildung 25.



**Abbildung 25: Veränderungen Hämoglobin unter der Therapie mit HAART/Frauen**

Als Gesamtüberblick zeigt Tabelle 14 die Differenz der Mittelwerte mit den entsprechenden Signifikanzen der Veränderungen für beide Geschlechter.

**Tabelle 14: Signifikanzen der Veränderungen des Hämoglobins im Beobachtungszeitraum**

Woche		Gesamt	0-2	2-12	12-24	24-36	36-48	48-60
Männer	N	37	36	36	36	36	37	37
	Differenz Mittelwert	1,74	-0,47	0,80	0,99	0,06	-0,36	0,72
	Signifikanz p	<0,001	n.s.	<0,05	<0,001	n.s.	n.s.	0,001
Frauen	N	37	38	38	38	39	38	37
	Differenz Mittelwert	2,18	-0,22	1,07	0,58	0,44	0,03	0,34
	Signifikanz p	<0,001	n.s.	<0,001	0,001	0,001	n.s.	n.s.

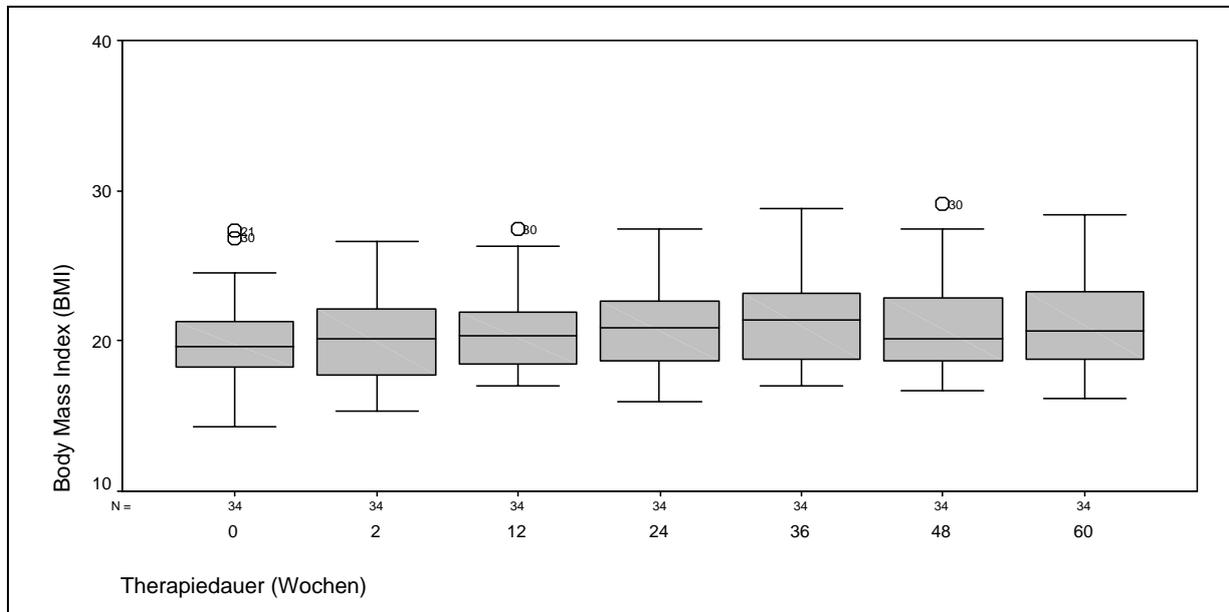
Sowohl bei Männern als auch bei Frauen kommt es in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Therapie zu einem nichtsignifikanten Abfall des Hämoglobins. Abgesehen davon steigt der Hämoglobinwert unter der Therapie mit HAART tendenziell an. Betrachtet man den gesamten Therapiezeitraum ist für beide Geschlechter ein höchstsignifikanter Anstieg zu verzeichnen.

#### 6.3.4 Body Mass Index

Auch bei Betrachtung des Body Mass Index erfolgt aufgrund der beim weiblichen und männlichen Geschlecht unterschiedlichen Referenzwerte eine getrennte Auswertung. In Tabelle 17 und Abbildung 27 erfolgt die Darstellung der männlichen Patienten.

**Tabelle 17: Mittelwert und Median des BMI (in  $kg/m^2$ ) unter Therapie / Männer**

Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	37	36	37	35	37	36	37
Mittelwert	20,02	20,29	20,56	20,70	21,09	20,98	20,94
Median	19,49	20,15	20,18	20,70	21,03	20,19	19,92



**Abbildung 26: Veränderungen des BMI/Männer**

Die Frage der Signifikanz der dargestellten Veränderungen wird in Tabelle 18 geklärt.

**Tabelle 18: Differenz der Mittelwerte und Signifikanz der Veränderungen, BMI/Männer**

Woche	Gesamt	0-2	2-12	12-24	24-36	36-48	48-60
N	37	36	36	35	35	36	36
Differenz Mittelwert	0,92	0,24	0,32	0,16	0,44	-0,23	0,08
Signifikanz p	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	<0,001	n.s.	n.s.

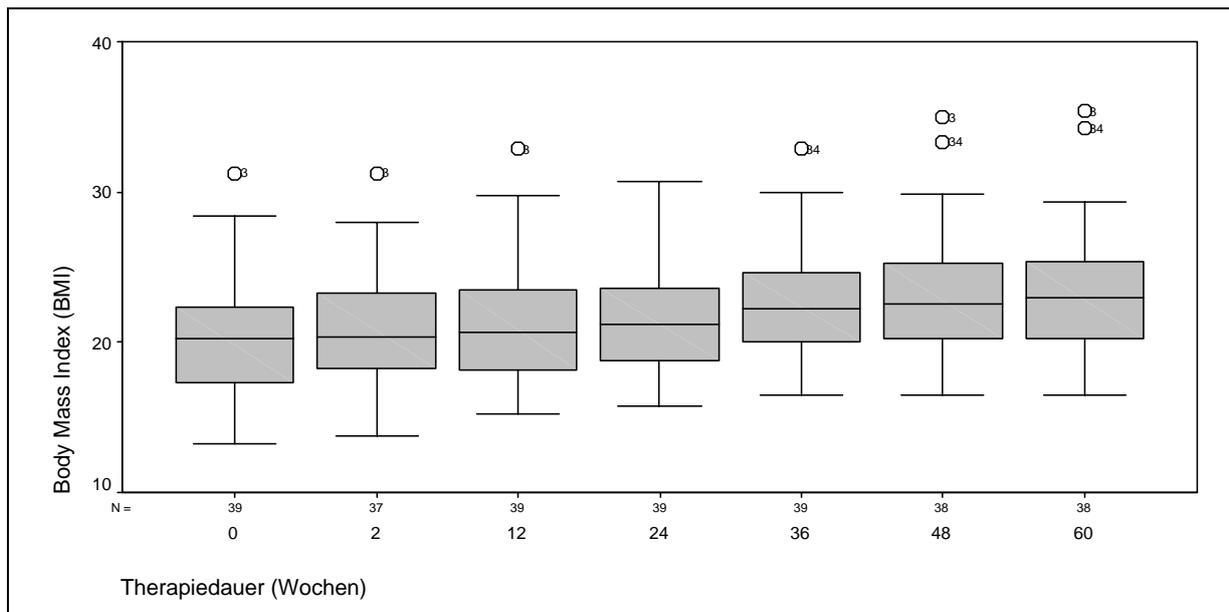
Überwiegend sind die Veränderungen des Body Mass Index zwischen benachbarten Messzeitpunkten nicht signifikant. Betrachtet man allerdings den gesamten Therapiezeitraum ist ein hochsignifikanter Anstieg des BMI zu verzeichnen.

Mittelwert und Median des BMI zu Beginn und im Laufe der Therapie für das weibliche Geschlecht zeigt Tabelle 19.

**Tabelle 19: Mittelwert und Median des BMI (in  $kg/m^2$ )/Frauen**

Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	39	37	39	39	39	38	38
Mittelwert	20,53	20,80	21,12	21,87	22,72	23,06	23,25
Median	20,20	20,37	20,69	21,23	22,23	22,50	22,91

Eine grafische Darstellung der Entwicklung erfolgt in Abbildung 28.



**Abbildung 28: Veränderungen des BMI/Frauen**

Der Grad der Signifikanzen lässt sich aus Tabelle 20 ersehen.

**Tabelle 20: Differenz Mittelwerte und Signifikanz der Veränderungen des BMI/Frauen**

Woche	Gesamt	0-2	2-12	12-24	24-36	36-48	48-60
N	36	37	37	37	37	36	36
Differenz Mittelwert	2,49	0,03	0,58	0,64	0,81	0,32	0,12
Signifikanz p	<0,001	n.s.	<0,05	<0,01	<0,001	n.s.	n.s.

Beim weiblichen Geschlecht ist im Vergleich zum männlichen tendenziell ein stärkerer Gewichtszuwachs zu verzeichnen. Betrachtet man den gesamten Behandlungszeitraum ist ein hochsignifikanter Anstieg des BMI erkennbar. Neben nichtsignifikanten Veränderungen finden sich teilweise auch zwischen den einzelnen Messzeitpunkten signifikante und hochsignifikante Gewichtsveränderungen.

## 6.4 Korrelation von Leukozyten- und CD4-Zellzahl

In diesem Abschnitt wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Leukozytenzahl und der CD4-Zellzahl besteht. Die numerische Darstellung von Korrelation und der Signifikanzen der entsprechenden Zellzahlveränderungen erfolgt in Tabelle 21.

**Tabelle 21: Korrelation und Signifikanzen von Leukozyten- und CD4-Zellzahlveränderungen**

Woche	0	12	36	60
N	75	72	69	45
Korrelationskoeffizient	0,326	0,329	0,307	0,178
Signifikanz p	<0,01	<0,01	0,01	n.s.

Es ergeben sich hochsignifikante Abhängigkeiten zu Beginn der Therapie beziehungsweise in Woche 12 und Woche 36 nach Therapiebeginn. In Woche 60 ist kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen.

## 6.5 Amylase

Ein Bestandteil der Diagnostik ist eine regelmäßige Bestimmung der Amylase. Die Frage der Notwendigkeit stellte sich im Laufe des Projektes. Im folgenden Abschnitt wird deshalb untersucht, ob Amylasewerte außerhalb eines bestimmten Referenzbereiches Änderungen in Behandlung oder Medikation zur Folge hatten. Dies wird zunächst für das Gesamtkollektiv, des weiteren für die zu untersuchende Kohorte dargestellt.

### 6.5.1 Gesamtkollektiv

In der Datenbank wurde insgesamt 130 Mal eine ansteigende oder erhöhte Amylase erfasst. 73 Mal wurde dies in der Rubrik „objektivierbare Nebenwirkungen: erhöhte Amylase“ und 54 Mal in der Rubrik „andere Nebenwirkungen“ festgehalten, bei drei Patienten wurde eine Pankreatitis diagnostiziert.

In Tabelle 22 werden Art und Anzahl der ergriffenen Maßnahmen aufgelistet.

**Tabelle 22: Maßnahmen nach Diagnose einer erhöhten Amylase/Gesamtkollektiv**

Maßnahme	Anzahl
Keine weiteren Maßnahmen	117
Erneute Kontrolle zu späterem Zeitpunkt	4
Erneute Kontrolle zu späterem Zeitpunkt, falls kein Abfall Regimewechsel	2
Regimewechsel von d4T auf AZT	3
Regimewechsel von d4T 40mg auf d4T 30mg	1
Einweisung Klinik zu weiteren Untersuchungen/Behandlung	2
Überweisung an Sozialarbeiter, Counselling Alkoholmissbrauch	1
<i>Summe</i>	<i>130</i>

Wie aus der Tabelle ersichtlich hatte die Feststellung eines ansteigenden oder erhöhten Amylasewertes lediglich 13 Mal, also in zehn Prozent der Fälle eine Änderung von Therapie oder Behandlung zur Folge.

#### 6.5.2 Kohorte

In die Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, deren Amylase zu einem bestimmten Messzeitpunkt über der 90 %-Perzentile der Gesamtzahl der Patienten lag.

In Tabelle 23 werden jeweils Mittelwert, Median und 90 %-Perzentile dargestellt, außerdem die Anzahl der Patienten mit entsprechend erhöhten Werten.

**Tabelle 23: Mittelwert, Median, 90 %-Perzentile Amylase**

Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	75	75	75	75	76	75	76
Mittelwert	90,44	86,12	91,35	93,84	90,37	86,13	88,83
Median	81,00	68,00	82,00	82,00	75,50	72,00	77,50
90%-Perzentile	155,40	148,60	162,00	148,20	152,70	134,80	139,40
Anzahl Patienten >90% Perzentile		7	7	7	6	7	7

Während der routinemäßigen Bestimmung der Amylase lag der Wert insgesamt 41 Mal über der jeweiligen 90 %-Perzentile. In drei Fällen hatte dies eine Intervention zur Folge, eine Darstellung von Art und Anzahl der ergriffenen Maßnahmen erfolgt in Tabelle 24.

**Tabelle 24: Maßnahmen nach Diagnose einer erhöhten Amylase/Kohorte**

Maßnahmen	Anzahl
Erneute Kontrolle zu späterem Zeitpunkt	1
Erneute Kontrolle zu späterem Zeitpunkt, falls kein Abfall Regimewechsel	1
Regimewechsel d4T auf AZT	1
<i>Summe</i>	<i>3</i>

In 7,3 % der Fälle wurde bei Patienten mit einem Wert über der entsprechenden 90 %-Perzentile die Behandlung oder Therapie geändert.

Ergänzend erfolgt eine Untersuchung hinsichtlich der Patienten mit dem Vermerk einer erhöhten Amylase in der Datenbank. In Bezug auf die Kohorte wurde ein Anstieg in folgenden Rubriken erfasst: 55 Mal unter „objektivierbare Nebenwirkungen“, davon 12 Mal unter „andere Nebenwirkungen“ und 43 Mal in der Rubrik „ansteigende Amylase“. Tabelle 25 zeigt Art und Anzahl der erfolgten Interventionen.

**Tabelle 25: Maßnahmen nach Diagnose einer erhöhten Amylase/Kohorte**

Maßnahmen	Anzahl
Keine weiteren Maßnahmen	51
Erneute Kontrolle zu späterem Zeitpunkt	1
Erneute Kontrolle zu späterem Zeitpunkt, falls kein Abfall Regimewechsel	1
Regimewechsel D4T auf AZT	1
Regimewechsel von D4T 40mg auf D4T 30mg	1
<i>Summe</i>	<i>55</i>

Wurde ein Anstieg oder eine Erhöhung der Amylase in der Datenbank vermerkt, hatte dies in 7,3 % der Fälle eine Änderung in Behandlung oder Therapie zur Folge.

## 6.6 ALT

Unter dem Aspekt eine Hepatotoxizität der ART frühzeitig erkennen zu können, erfolgte eine routinemäßige Bestimmung der ALT. Auch für diesen Parameter soll eine Gegenüberstellung von diagnostizierter Erhöhung und Interventionen erfolgen.

### 6.6.1 Gesamtkollektiv

In Bezug auf das Gesamtkollektiv wurde 39 Mal eine Erhöhung der ALT in der Rubrik „Andere Nebenwirkungen“ aufgeführt, ein weiteres Mal in der Rubrik „Hepatotoxizität“.

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Art und Anzahl der ergriffenen Maßnahmen.

**Tabelle 26: Diagnose einer erhöhten ALT, Maßnahmen/Gesamtkollektiv**

Maßnahmen	Anzahl
Keine weiteren Maßnahmen	23
Fortführende Diagnostik (Leberbiopsie, Hepatitisserologie, Leberfunktionstests)	6
Regimewechsel von NVP auf EFV	4
Regimewechsel Andere	1
Absetzen von INH und/oder Bactrim	5
Überweisung an Sozialarbeiter, Counselling Alkoholmissbrauch	1
<i>Summe</i>	<i>40</i>

Insgesamt wurde 40 Mal ein Anstieg beziehungsweise eine Erhöhung der ALT diagnostiziert. Dies führte in 17 Fällen (43 %) zu einer Änderung von Behandlung oder Therapie.

### 6.6.2 Kohorte

Zunächst erfolgte erneut eine Auswertung in Bezug auf alle Werte über der 90 %-Perzentile. Tabelle 27 zeigt Mittelwert und Median der erhobenen Daten, ergänzend eine Darstellung von 90 %-Perzentile und der Anzahl der Patienten mit entsprechend höheren Werten.

**Tabelle 27: Mittelwert, Median und 90%-Perzentil der ALT/Kohorte**

Woche	0	2	12	24	36	48	60
N	75	75	75	74	76	75	76
Mittelwert	30,24	16,03	20,27	19,50	21,22	19,41	23,51
Median	15,00	14,00	15,00	12,00	16,00	16,00	19,00
90%-Perzentile	46,40	33,80	41,80	43,00	40,60	34,40	43,10
Anzahl Patienten >90 % Perzentile		7	7	7	7	7	7

Insgesamt lag der Wert der ALT 49 Mal über der entsprechenden 90 %-Perzentile. In drei Fällen führte dies zu einer Intervention in Form einer weiterführenden Diagnostik (Hepatitisserologie, Leberfunktionstests), das entspricht 6,1 %.

Des Weiteren wurde bei den Patienten der untersuchten Kohorte insgesamt acht Mal ein Anstieg der ALT in der Kategorie „objektivierbare Nebenwirkungen“ beziehungsweise in der Kategorie „Andere Medikamente/Entscheidungen“ festgehalten. In Tabelle 28 erfolgt ein Überblick hinsichtlich der ergriffenen Maßnahmen.

**Tabelle 28: Diagnose einer erhöhten ALT, Maßnahmen/Kohorte**

Maßnahmen	Anzahl
Keine weiteren Maßnahmen	2
Fortführende Diagnostik (Hepatitisserologie, Leberfunktionstests)	4
Absetzen von INH und/oder Bactrim	2
<i>Summe</i>	8

Bei sechs Patienten (75 %) wurde auf die Erhöhung der ALT mittels fortgeführter Diagnostik beziehungsweise dem Absetzen potentiell hepatotoxisch wirkender Medikamente reagiert.

## 6.7 Untersuchung der Todesfälle/Gesamtkollektiv

Während des Beobachtungszeitraumes vom 04.09.03 bis 13.10.05 verstarben insgesamt 15 der mit HAART behandelten Patienten. In diesem Abschnitt wird untersucht, inwiefern sich vor dem Tod der Patienten Veränderungen in Bezug auf Body Mass Index, hämatologische und immunologische Faktoren ergaben. In Tabelle 29 sind die einzelnen Patienten mit den entsprechenden Parametern aufgelistet. Die dünngedruckten Angaben beziehen sich auf die jeweilige Eingangsuntersuchungen vor Beginn der Therapie, die fettgedruckten Angaben auf die letzte routinemäßige Untersuchung vor dem Tod des Patienten. Auffällige Entwicklungen wurden farbig markiert.

**Tabelle 29: Verstorbene Patienten: BMI, hämatologische- und immunologische Parameter**

Tod in Woche	Ge- schlecht	WHO Skala	BMI	HB	CD4	Leuko- zyten	Amy- lase	ALT	Todesursache (falls bekannt)
1	M	IV	19,3	8,1	44	2800	87	32	
1	W	IV	12,5	8,5	169	6500	79		
2	M	IV	16,3 <b>15,4</b>	11,0 <b>5,8</b>	132	6400 <b>9700</b>	121 <b>127</b>	7 <b>15</b>	
2	M	IV	19,4 <b>14,6</b>	9,4 <b>8,5</b>	22	4000 <b>4500</b>	71 <b>99</b>	41 <b>8</b>	
4	W	IV	15,2 <b>16,2</b>	9,1 <b>10,9</b>	18	3500 <b>3200</b>	134 <b>140</b>	5 <b>39</b>	
8	M	III	16,5 <b>14,5</b>	10,6 <b>9,4</b>	57	3700 <b>4300</b>	63 <b>56</b>	23 <b>20</b>	Schlechter AZ, Gastroenteritis
10	M	IV	12,9 <b>10,7</b>	13,4 <b>10,1</b>	53	1290 <b>11900</b>	69 <b>62</b>	13 <b>12</b>	Endstadium
12	W	III	17,4 <b>17,0</b>	12,4 <b>11,7</b>	53 <b>60</b>	5600 <b>3600</b>	96 <b>66</b>	3 <b>1</b>	
12	W	III	20,0 <b>18,9</b>	13,8 <b>7,5</b>	91 <b>272</b>	4000 <b>8200</b>	84 <b>133</b>	11 <b>48</b>	Anämie? Abdominelle Blutung?
17	W	III	19,8 <b>15,1</b>	11,5 <b>10,9</b>	24 <b>70</b>	6300 <b>4500</b>	68 <b>126</b>	16 <b>25</b>	
36	W	III	32,1 <b>36,7</b>	10,1 <b>14,5</b>	169 <b>471</b>	6500 <b>7500</b>	36 <b>40</b>	7 <b>13</b>	Lactatazidose
40	M	III	15,2 <b>14,7</b>	11,8 <b>15,6</b>	171 <b>195</b>	5600 <b>5700</b>	31 <b>13</b>	10 <b>359</b>	TB? Resistenz ? Leberpathologie
41	M	III	18,5 <b>19,3</b>	12,1 <b>13,4</b>	248 <b>385</b>	4100 <b>3600</b>	129 <b>161</b>	32 <b>24</b>	TB?
52	M	II	23,8 <b>21,0</b>	14,0 <b>16,7</b>	127 <b>224</b>	4900 <b>3000</b>	81 <b>87</b>	28 <b>349</b>	Leberversagen
68	W	III	16,0 <b>21,2</b>	7,8 <b>12,2</b>	9 <b>191</b>	2300 <b>6200</b>	119 <b>80</b>	14 <b>18</b>	Herzversagen

## 7 Diskussion

### 7.1 Epidemiologische Struktur und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Registrierung sowie Charakterisierung der verabreichten Therapieregime

#### 7.1.1 Gesamtkollektiv

Im Rahmen des Projektes wurden insgesamt 473 Patienten aufgenommen und registriert. Das Verhältnis von Männern (N=206) zu Frauen (N=267) beträgt 1:1,3. Auffälligkeiten ergeben sich hinsichtlich der Altersstruktur. Besonders in den jüngeren Altersgruppen wurden deutlich mehr HIV-positive Frauen als Männer registriert.

Altersgruppe (in Lebensjahren)	Verhältnis Männer - Frauen
13 - 19	0 : 8
20 - 24	1 : 7,5
25 - 29	1 : 3,2
30 - 34	1 : 1,3
35 - 39	1 : 1,1
40 - 44	1 : 1,1

Im Gegensatz dazu wurden in den Altersgruppen ab 45 Jahren mehr HIV-positive Männer erfasst.

Altersgruppe (in Lebensjahren)	Verhältnis Männer - Frauen
45 - 49	3,3 : 1
50 - 54	1,8 : 1
55 - 59	1,3 : 1
60 und älter	4,0 : 1

In den dargestellten Verhältnissen spiegelt sich die Entwicklung der HIV-Prävalenz in Namibia wieder. Die Zahl der HIV-positiven schwangeren Frauen ist in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen (siehe Punkt 4.1.2). Im Jahr 2003 waren insgesamt 52,4 % aller HIV- Infizierten weiblich<sup>57</sup>. Das Verhältnis HIV-positiver Männer : Frauen entsprach mit 1:1,1 nahezu dem der Studie in Rehoboth. Die starke Zunahme der HIV-Infektionszahlen jüngerer Frauen - nicht nur in Namibia, sondern weltweit - ist unter anderem auf mangelndes Wissen bezüglich „Safer Sex“, das Fehlen einer durch die Frau kontrollierten Präventionsmethode und den eingeschränkten Zugang zu Bildung, Prävention und Therapie zurückzuführen. Verhältnisse mit älteren Männern, die aus sozialen oder wirtschaftlichen

Gründen eingegangen werden, führen häufig zu Abhängigkeit und Missbrauch – und dem erhöhten Risiko einer HIV-Infektion<sup>73</sup>.

Von der Gesamtheit der 473 registrierten Patienten erfüllten 222 (46,9 %) die Grundvoraussetzungen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie. Die Einschlusskriterien unterscheiden sich von den entsprechen Richtlinien der WHO<sup>37</sup> in einem Punkt. Die WHO empfiehlt den Einschluss in Stadium III bei einer CD4-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/ $\mu$ l, in Rehoboth wurden die Patienten in Stadium III und IV unabhängig von der CD4-Zellzahl in die Studie aufgenommen.

Medikamentös wurden überwiegend Stavudine und Lamivudine in Kombination mit Nevirapine (57 %), beziehungsweise Efavirenz (38 %) eingesetzt. Stavudine wurde Zidovudine in der Primärtherapie - aufgrund des potentiellen Auftretens einer makrozytären Anämie unter Zidovudine - vorgezogen. Lediglich 5 % aller Patienten erhielten eine andere Medikation. In den Richtlinien der WHO wird für ressourcenarme Länder der Einsatz von 2 NRTI + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI empfohlen<sup>37</sup>. Dieser Empfehlung wurde mit dem Einsatz von 2 NRTI in Kombination mit 1 NNRTI bei über 99 % der untersuchten Patienten gefolgt.

Insgesamt 68 Patienten, also ein Drittel aller Patienten, die die medikamentöse Therapie begonnen hatten, schieden im Untersuchungszeitraum aus dem Programm aus. Davon wurden 32 % aufgrund unterschiedlichster Ursachen (Ausschlusskriterien, Verlegung des Wohnsitzes) im Laufe der Behandlung ausgeschlossen. Bei 27 % war der Abbruch durch eine klinische Verschlechterung beziehungsweise den Tod der Patienten bedingt. 41 % der Therapieabbrüche waren auf eine mangelhafte Compliance (unregelmäßige Tabletteneinnahme, Nichterscheinen) zurückzuführen. Im Kontext von umfassenden Aufklärungs- und Beratungsgesprächen, DOT-HAART und Hausbesuchen erscheint diese Zahl relativ hoch. Sie zeigt, dass den Bemühungen der Mitarbeiter des HAART-Projektes - auch durch soziale und kulturelle Gegebenheiten bedingt - Grenzen gesetzt sind.

### 7.1.2 Kohorte

In Bezug auf Alter, Geschlecht und Anzahl der registrierten Patienten setzt sich der bereits für das Gesamtkollektiv diskutierte Trend fort. In den jüngeren Altersgruppen überwiegt die Anzahl der HIV-positiven Frauen, in der Gruppe der über 40-jährigen wurden durchgängig mehr Männer in die Auswertung einbezogen. Insgesamt ist das Verhältnis (M:F, 1:1,05) jedoch relativ ausgeglichen.

73 % der untersuchten Patienten erhielten als Primärtherapie eine Kombination aus Stavudine, Lamivudine und Nevirapine, weitere 24 % eine Kombination aus Stavudine, Lamivudine und Efavirenz. Die Empfehlungen der WHO hinsichtlich der Zusammensetzung einer Dreifachtherapie wurden bei allen Patienten umgesetzt. Eine Änderung des Therapieregimes erfolgte im Laufe der Therapie bei einem Viertel aller Patienten. Dies geschah überwiegend auf Grund von Unverträglichkeitsreaktionen (Exanthem/Juckreiz unter Nevirapine) und toxischen Nebenwirkungen (periphere Neuropathie unter Stavudine). Am häufigsten wurde Nevirapine durch Efavirenz ersetzt. Daraus ist zu ersehen, dass bereits zu Beginn der Therapie die Verfügbarkeit eines weiteren Therapieregime notwendig ist, um im Bedarfsfall eine Änderung zu ermöglichen.

Im Hinblick auf den Allgemeinzustand vor Beginn der Therapie ergab sich folgendes Bild: 17,1 % der Patienten wurden Stadium II und 71,1 % Stadium III zugeordnet. 11,8 % der behandelten Patienten litten bereits unter AIDS-definierenden Erkrankungen (Stadium IV). Der überwiegende Teil der Patienten befand sich zu diesem Zeitpunkt also in einem fortgeschrittenem Stadium der Infektion. Neben einem unfreiwilligen Gewichtsverlust waren Haut- und Schleimhautmanifestationen beziehungsweise der Zustand nach einer pulmonalen TB klinisch am häufigsten vertreten.

## **7.2 Entwicklung des Allgemeinzustandes/Kohorte**

Die Anzahl der Patienten in einem sehr guten klinischen Zustand stieg im Laufe der Therapie an und hatte sich nach einem Zeitraum von 60 Wochen mehr als verdoppelt. Die Patientenzahl in einem guten Zustand blieb nahezu gleich, während die Anzahl der als „befriedigend“ eingestuften Patienten abnahm. Nach 24 Wochen Therapie wurde kein Patient mehr als „unbefriedigend“, „mangelhaft“ oder „terminal“ eingestuft. In Woche 48 und 60 nahm die Zahl der Patienten in diesen klinischen Zuständen allerdings wieder zu. Aufgrund

der geringen Fallzahl (N=5) lässt sich aber keine eindeutige Aussage hinsichtlich einer erneuten klinischen Verschlechterung nach einem definierten Therapiezeitraum treffen. Dies wäre eventuell anhand einer weiteren Studie zu prüfen. Insgesamt besserte sich der klinische Zustand durch die Behandlung mit antiretroviraler Therapie. Dies betrifft vorrangig Patienten in einem befriedigenden oder guten Ausgangszustand. Dabei ist zu beachten, dass die entsprechende Einteilung subjektiv durch den behandelnden Arzt erfolgte.

Deutlicher zeigt sich diese Entwicklung bei einer Evaluierung der Aktivität („Performance“) der Patienten im alltäglichen Leben. Diese Einteilung bezieht sich auf festgelegte Parameter und unterliegt nicht der subjektiven Einschätzung des Arztes. Sie ist – im Vergleich zum klinischen Zustand – aussagekräftiger. Zu Beginn der Therapie waren lediglich 5 % der Patienten asymptomatisch (P1) und in ihren Aktivitäten nicht eingeschränkt. 74 % waren zu diesem Zeitpunkt weitestgehend normal belastbar aber symptomatisch (P2), 21 % verbrachten mehr Zeit als normal im Bett (P3: 20 %, P4: 1 %). Dieses Verhältnis änderte sich im Verlauf der Behandlung. In Woche 60 nach Therapiebeginn waren 76 % aller Patienten asymptomatisch (P1), 23 % symptomatisch (P2) und lediglich ein Patient (1 %) wurde in die Kategorie P4 eingestuft. Das Ziel, durch die Behandlung mit HAART eine Verbesserung der Lebensqualität zu ermöglichen, wurde für die überwiegende Zahl der Patienten erreicht.

### **7.3 Veränderungen spezifischer Laborparameter/Kohorte**

#### **7.3.1 Leukozyten**

Mit einem Median von 4400 Zellen/ $\mu$ l lagen die Leukozyten vor Beginn der Therapie an der unteren Grenze des Normbereiches. In den ersten zwei Therapiewochen kam es zu einem signifikanten Zuwachs ( $p < 0,01$ ) um +735 Zellen/ $\mu$ l, der sich auf einem geringeren Niveau fortsetzte. Auffällig ist, dass zwischen Woche 2 und Woche 12 eine verhältnismäßig geringe Zunahme der Leukozyten erfolgte (+23,4 Zellen/ $\mu$ l), zwischen Woche 12 und Woche 24 sogar eine leichte (-30,7 Zellen/ $\mu$ l) und nichtsignifikante Abnahme. In Bezug auf den untersuchten Behandlungszeitraum von 60 Wochen ist ein hochsignifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) mit einer Mittelwertdifferenz von 1453 Zellen/ $\mu$ l zu verzeichnen.

In der Literatur veröffentlichte vergleichbare Studien beziehen sich vorrangig auf die Entwicklung spezifischer Subpopulationen der Leukozyten. Im Kontext der dargestellten

Ergebnisse ist anzunehmen, dass die Leukozyten - bei niedrigen Ausgangswerten - im Rahmen einer längerfristigen Therapie mit HAART ansteigen.

### 7.3.2 CD4-Zellzahlen

In Hinblick auf den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich ein deutlicher (+200 Zellen/ $\mu$ l) und signifikanter ( $p < 0,001$ ) Anstieg der Helferzellen. Die stärksten Veränderungen waren unmittelbar nach Beginn der Therapie zu verzeichnen. Innerhalb der ersten zwölf Wochen betrug der durchschnittlich Zuwachs +103 Zellen/ $\mu$ l und ist damit hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). In den folgenden Monaten setzte sich diese Tendenz auf einem geringeren Niveau fort. Dies legt eine zweiphasige Kinetik der Veränderungen nahe. Neben einem kontinuierlichen Zuwachs der Helferzellen über einen längeren Zeitraum wurde der Effekt eines raschen initialen Anstieges auch in anderen Studien beobachtet<sup>74,75</sup>.

Behandlungsdauer	12 Wochen	36 Wochen	60 Wochen
CD4-Zellanstieg in Relation zu Therapiebeginn (Zellen/ $\mu$ l)	+ 103	+ 138	+ 200

Der je nach Therapiemonat unterschiedlich starke Zuwachs an CD4-Zellen steht in einem engen Zusammenhang mit den durch die Medikation initiierten Änderungen der Viruslast. Nach einem raschen Abfall der Viruslast in den ersten Wochen der Therapie verlangsamt sich diese Entwicklung in den folgenden Monaten deutlich. Die Viruslast sinkt unter antiretroviraler Therapie also zweiphasig ab, die CD4-Zellen hingegen steigen zweiphasig an<sup>6,76</sup>.

Um den beobachteten Helferzellenanstieg zu quantifizieren, erfolgt ein Vergleich mit den Ergebnissen weiterer, ebenfalls in Afrika durchgeführter Studien.

Bei einem von „Ärzte ohne Grenzen“ initiierten ART-Behandlungsprogramm in Malawi wurden die Patienten zu Beginn der Studie vorrangig mit einer Kombination aus Zidovudine, Lamivudine und Nevirapine behandelt. Auf Grund einer vereinfachten Einnahme wurde die Medikation zu Gunsten von Stavudine, Lamivudine und Nevirapine geändert. Dieses Therapieregime erhielten auch 73 % (N=56) aller in die Kohortenstudie einbezogenen Patienten im St. Marys Hospital in Rehoboth. In Malawi stiegen die Helferzellen in den ersten sechs Monaten der Behandlung im Durchschnitt um +85 Zellen/ $\mu$ l und nach zwölf Monaten um insgesamt +178 Zellen/ $\mu$ l an<sup>77</sup>. Durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Erhebung sind

die Vergleichsmöglichkeiten eingeschränkt. Auffällig ist, dass nach dreimonatiger Behandlungsdauer in Rehoboth ein stärkerer Zuwachs an CD4-Zellen zu verzeichnen war (+103 Zellen/ $\mu$ l), als nach sechs Monaten Therapie in Malawi (+85 Zellen/ $\mu$ l).

Im Rahmen einer Einführung Hochaktiver Antiretroviraler Therapie in Botswana wurden die Patienten überwiegend mit einer Kombination aus Zidovudine, Lamivudine und Efavirenz behandelt. Nach 15-monatiger Behandlungsdauer war ein Anstieg der CD4-Zellen um +220 Zellen/ $\mu$ l zu verzeichnen<sup>78</sup>. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Kohortenstudie in Rehoboth (+200 Zellen/ $\mu$ l) ist der insgesamt stärkere Zuwachs im gleichen Therapiezeitraum auf unterschiedliche Faktoren zurückzuführen. Unter anderem zeigte sich in Studien ein stärkerer initialer Helferzellanstieg bei einer hohen Viruslast beziehungsweise niedrigen CD4-Zellzahlen zu Beginn der Therapie<sup>79</sup>. In Botswana entsprach der Median der Helferzellen vor der Behandlung mit HAART einem Wert von 86 Zellen/ $\mu$ l, in Rehoboth hingegen 146 Zellen/ $\mu$ l.

In welchem Maße sich der Anstieg der CD4-Zellen fortsetzt, kann zu diesem Zeitpunkt nicht vorhergesagt werden. Die Entwicklung unter einer längerfristigen Therapie ist individuell und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst<sup>80-82</sup>. Der Anstieg des Medians von 146 Zellen/ $\mu$ l auf einen Wert von 369 Zellen/ $\mu$ l ist bereits eine entscheidender Schritt auf dem Weg zu einer verbesserten immunologischen Situation der behandelten Patienten in Rehoboth.

### 7.3.3 Hämoglobin

Zum Zeitpunkt der Registrierung betrug der Median des Hämoglobins bei den Männern der Kohorte 12,9 g/dl und stieg bis Woche 60 auf einen Wert von 14,9 g/dl an. In den ersten zwei Behandlungswochen und zwischen Woche 36 und 48 war ein nichtsignifikanter Abfall (-0,47 g/dl und -0,36 g/dl) zu verzeichnen. Abgesehen davon stieg der Hb-Wert unter der Therapie mit HAART tendenziell an. Im Hinblick auf einen Beobachtungszeitraum von 60 Wochen zeigte sich ein hochsignifikanter ( $p < 0,001$ ) Anstieg des Hämoglobins um +1,74 g/dl.

Bei den weiblichen Patienten betrug der Median des Hämoglobins zu Beginn der Therapie 11,4 g/dl. Dies ist laut WHO-Klassifikation nicht mit einer Anämie gleichzusetzen, bewegt sich aber an der unteren Grenze eines normalen Hb-Wertes<sup>83</sup>. In den ersten zwei Wochen der Therapie fielen die Werte, wie bereits bei den Männern zu beobachten, leicht (-0,22 g/dl) ab. Es folgte ein kontinuierlicher und signifikanter ( $p = 0,001$ ) Anstieg bis Woche 36. Mit einer

Differenz der Mittelwerte von +2,18 g/dl über den gesamten Beobachtungszeitraum, ist bei den Frauen ein stärkerer Anstieg des Hämoglobins zu verzeichnen als bei den männlichen Patienten.

Diese Veränderungen sollen mit den Ergebnissen weiterer, internationaler Studien verglichen werden.

Im Rahmen eines Programmes zur Einführung von HAART in Mosambique wurden die Patienten vorrangig mit einer Dreifachtherapie aus Zidovudine, Lamivudine und Nevirapine behandelt. Bei bereits bestehender Anämie wurde Zidovudine aufgrund seiner potentiell hämatotoxischen Wirkungen durch Stavudine ersetzt. Der Hämoglobin-Wert betrug vor Beginn der Therapie 10,1 g/dl und stieg in einem Zeitraum von sechs Monaten um mehr als 10 % auf 11,2 g/dl an<sup>84</sup>.

Berhane, Karim et. al untersuchten in einer in den USA durchgeführten Studie Veränderungen des Hämoglobins unter antiretroviraler Therapie bei HIV-positiven, anämischen Frauen. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ergeben sich zwei Kernaussagen. Zum einen entwickelten die betroffenen Frauen seltener eine Anämie, zum anderen war bei der Behandlung über einen längeren Zeitraum ein Anstieg des Hämoglobins zu verzeichnen<sup>85</sup>.

Die Ursache für den leichten Abfall des Hämoglobins in den ersten zwei Therapiewochen bleibt unklar. Abgesehen davon zeigt sich sowohl in unserer Studie als auch in den dargestellten Untersuchungen die Tendenz, dass bei anämischen Patienten ein Anstieg des Hämoglobins erreicht werden kann.

In verschiedenen Untersuchungen wurde eine Assoziation zwischen niedrigen Hb-Werten und einer erhöhten Mortalität der Betroffenen belegt<sup>86</sup>. In der EuroSIDA Studie betrug die zwölfmonatige Überlebensrate anämischer Patienten 84,1 %, Patienten mit normalen Werten zu Beginn der Therapie überlebten häufiger (96,9 %)<sup>87</sup>. Nicht selten ist das alltägliche Leben anämischer, HIV-positiver Patienten durch eine Reihe von Symptomen, unter anderem Müdigkeit und Antriebslosigkeit, eingeschränkt<sup>88,89</sup>. In diesem Kontext ist davon auszugehen, dass die ansteigenden Hämoglobinwerte der Patienten in Rehoboth mit einer Verbesserung der Lebensqualität und -dauer einhergehen. Da im Rahmen dieser Arbeit keine Untersuchung

hinsichtlich sozioökonomischer Veränderungen erfolgt, bleibt diese Aussage auf klinische Aspekte beschränkt.

#### 7.3.4 Body Mass Index

Eine häufige Komplikation der HIV-Infektion ist der unfreiwillige Gewichtsverlust. Die Gewichtsabnahme kann ohne erkennbare äußere Ursache erfolgen, aber auch opportunistische Infektionen und Mangelernährung tragen zu dieser Entwicklung bei<sup>90,91</sup>. Neben anderen Faktoren wird dem BMI eine wichtige Rolle im Bezug auf prognostische Vorhersagen zugeschrieben<sup>92</sup>. Es besteht ein enger Zusammenhang zu einem Fortschreiten der Erkrankung und einer erhöhten Mortalität<sup>93</sup>.

Gemäß der WHO-Klassifikation lag der Median des Body Mass Index vor Beginn der Behandlung sowohl bei den Männern (19,5) als auch bei den Frauen (20,2) an der unteren Grenze des Normalgewichts<sup>94</sup>. Bei beiden Geschlechtern konnte im Rahmen der Therapie mit HAART ein hochsignifikanter Gewichtszuwachs erreicht werden. In Bezug auf das männliche Geschlecht zeigt sich eine Mittelwertdifferenz von +0,92 ( $p < 0,01$ ). Bei den Frauen der Kohorte war insgesamt ein stärkerer Gewichtszuwachs zu verzeichnen. Neben teils signifikanten Anstiegen zwischen benachbarten Messzeitpunkten stieg der BMI im gesamten Beobachtungszeitraum um +2,49 ( $p < 0,001$ ).

Die Ergebnisse sollen im Kontext zu drei weiteren Studien betrachtet werden. Dabei ist zu beachten, dass bei der Auswertung der Kohorte in Rehoboth die Angaben nicht im Rahmen einer Gewichtsveränderung erfolgen. Zum Teil variierten die in der Datenbank gespeicherten Gewichtsangaben stark, dies ist unter anderem auf ungenaue Messungen vor Ort zurückzuführen. Aus diesem Grund wurde bei der Analyse der Daten mit dem Body Mass Index gearbeitet. Durch den Einbezug einer Festgröße (Körpergröße in cm) konnte der Einfluss eventuell aufgetretener Fehler reduziert werden. Die Vergleichsmöglichkeiten sind dementsprechend eingeschränkt.

		Gewichtszunahme (kg)		
	Therapieregime (Primärtherapie)	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Malawi <sup>77</sup>	d4T,3TC+NVP(FDC)	+3,5	+4,5	+3,8
Mozambique <sup>84</sup>	AZT,3TC+NVP/d4T,3TC+NVP	+4,5		
Südafrika <sup>95</sup>	ZDV,3TC+EFV/NVP	+6,4	+9,3	

In den aufgeführten Studien ist im entsprechenden Beobachtungszeitraum ebenfalls eine Gewichtszunahme zu erkennen. Die Ergebnisse decken sich also tendenziell mit denen unserer Studie und untermauern die Vermutung, dass im Rahmen einer Therapie mit HAART eine Zunahme des Körpergewichtes erreicht werden kann.

Dies basiert auf einer Reihe von Effekten der antiretroviralen Therapie. Die HIV-Erkrankung ist mit einem erhöhten Risiko für chronische Durchfälle und Infektionen des Gastrointestinaltraktes assoziiert. In einer Schweizer Kohortenstudie stieg unter antiretroviraler Therapie das Risiko chronischer Durchfälle, die Prävalenz opportunistischer Infektionen des GIT hingegen verringerte sich<sup>96</sup>. Eine Veränderung der Körperzusammensetzung und durch die Therapie hervorgerufene metabolische Veränderungen könnten ebenfalls an dieser Entwicklung beteiligt sein<sup>97</sup>. Die Inzidenz des „HIV Wasting Syndrom“, einer AIDS-definierenden Erkrankung nimmt unter der Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten signifikant ab<sup>98</sup>. Trotz dieser positiven Effekte der Therapie kann nicht automatisch von einer Gewichtszunahme ausgegangen werden, in der Fachpresse werden diese Entwicklungen kontrovers diskutiert<sup>99,100</sup>.

Bei der Einführung von HAART ist eine regelmäßige Bestimmung des Körpergewichtes sinnvoll. Zum einen kann dieser Parameter in die Quantifizierung des Therapieerfolges einfließen, zum anderen ist er für die Therapieüberwachung und Prognose von Bedeutung (siehe Punkt 6.7). Aufgrund der erwähnten Schwankungen wäre eine präzise Messung des Gewichtes vor Ort wünschenswert.

### 7.3.5 Korrelation Leukozyten und CD4-Zellzahl

Leukozyten und CD4- Zellen korrelierten in den entsprechenden Untersuchungen signifikant ( $p < 0,01$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman von  $r = 0,326$  zu Beginn der Therapie änderte sich bis Woche 36 nur unwesentlich. Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 60 Wochen betrug der Korrelationskoeffizient lediglich  $r = 0,178$ , es ist zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Zusammenhang nachzuweisen.

Aussagekräftige Studien wurden in der Literatur vorrangig hinsichtlich einer Korrelation von CD4-Zellen und Lymphozyten, als der zweitgrößten Population der Leukozyten, veröffentlicht. Die Ergebnisse unserer Studie werden in diesem Kontext analysiert.

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob durch die Bestimmung der Lymphozytenzahl die Vorhersage einer geringen CD4-Zellzahl möglich ist, wurden durch Van der Ryst, Kotze et al. Untersuchungen an einem südafrikanischen Hospital durchgeführt. Die Laborparameter von mehr als 2500 Patienten wurden hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Gesamtlymphozytenzahl und CD4-Zellzahl analysiert. Mit einem Koeffizienten von  $r=0,704$  korrelierten diese Parameter in Bezug auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten. Wurden die Patienten je nach CD4-Zellzahl in verschiedene Gruppen unterteilt, verringerte sich der Korrelationskoeffizient jedoch beträchtlich<sup>101</sup>.

Eine von Mahajan, Hogan et al. in den USA durchgeführte Studie bezieht sich ebenfalls auf die dargestellten Zusammenhänge. Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse zeigte sich, dass zwischen der Zunahme von Lymphozyten und CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie eine Verbindung besteht. Die untersuchte Kohorte wurde je nach Anstieg der CD4-Zellen in Bezug auf einen Therapiezeitraum von 24 Monaten in zwei Patientengruppen unterteilt. Bei den Patienten mit einem Helferzellanstieg von  $>100$  Zellen/ $\mu\text{l}$  war gleichzeitig eine durchschnittliche Zunahme der Lymphozyten von  $+766$  Zellen/ $\mu\text{l}$  zu verzeichnen. Bei der Vergleichsgruppe mit einem Helferzellanstieg von  $<100$  Zellen/ $\mu\text{l}$  nahm die Lymphozytenzahl lediglich um  $+100$  Zellen/ $\mu\text{l}$  zu. Laut der Autoren ist der Entwicklung der Leukozytenzahl in Bezug auf eine CD4-Zellzahlveränderung eine starke Aussagekraft zuzuschreiben<sup>102</sup>.

Die dargestellten Ergebnisse werden durch eine Studie von Beck, Kupek et al. untermauert. Bei der Analyse von HIV-positiven Patienten, die von 1982-1991 in London behandelt wurden, zeigte sich eine hohe Korrelation ( $r=0,76$ ) von Lymphozyten- und CD4-Zellzahlzahl. Bei symptomatischen Patienten ist dabei eine deutlich höhere Korrelation ( $r=0,72$ ) nachzuweisen als bei Patienten ohne klinische Zeichen der HIV-Infektion<sup>103</sup>.

Im Vergleich mit den Ergebnissen unserer Erhebung fällt auf, dass die entsprechenden Korrelationskoeffizienten in Rehoboth deutlich geringere Werte aufweisen. Dies ist nicht automatisch mit einem schwächer ausgeprägten Zusammenhang gleichzusetzen. Es muss beachtet werden, dass in den aufgeführten Studien jeweils eine Analyse in Bezug auf CD4-Zellen und die Lymphozytenpopulation erfolgte, in dieser Arbeit in Bezug auf die Gesamtzahl der Leukozyten. Die Aussage, dass die entsprechenden Parameter positiv miteinander korrelieren, ist in allen 4 Studien tendenziell gleich.

### 7.3.6 Notwendigkeit der Bestimmung der Amylase

Zur Unterstützung einer sicheren und effizienten Einführung antiretroviraler Therapie in ressourcenarmen Ländern veröffentlichte die WHO Richtlinien<sup>37,104</sup>. Darin sind unter anderem Empfehlungen hinsichtlich der Therapieüberwachung enthalten. Für ein Distrikt Hospital, wie das St. Mary's Hospital in Rehoboth, werden bezüglich der Überwachung folgende Laborkapazitäten empfohlen: HIV-Antikörpertest und Bestätigungstest durch eine weitere serologische Methode, Blutbild und Differentialblutbild, CD4-Zellzahl, ALT, Schwangerschaftstest und TB-Nachweis aus Sputum.

Als Basisüberwachung für die Dreifachtherapie aus Stavudine, Lamivudine und Efavirenz, des in Rehoboth am häufigsten verschriebene Therapieregime, wird zur Überprüfung der Effizienz eine CD4-Zellbestimmung angeraten. Des Weiteren sollte bei entsprechender Symptomatik zum Ausschluss unerwünschter Arzneimittelwirkungen die ALT bestimmt werden. Die Kombination aus Stavudine, Lamivudine und Nevirapine wurde in Bezug auf die Gesamtpopulation bei mehr als einem Fünftel der Patienten verordnet. Auch für dieses Regime wird die Bestimmung der CD4-Zellen und, bei entsprechender Symptomatik, eine Überprüfung hinsichtlich toxischer Medikamentenwirkungen empfohlen.

Eine routinemäßige Bestimmung der Amylase ohne klinische Zeichen von potentiell toxischen Nebenwirkungen der Therapie wird in den Richtlinien nicht empfohlen. Da die Amylase in unserer Studie im Rahmen der Nachuntersuchungen regelmäßig erhoben wurde, wird das Verhältnis von Aufwand, Kosten und Nutzen analysiert.

Zum Zeitpunkt der Projektbewerbung wurde durch das Namibian Institute of Pathology für die Bestimmung der Amylase ein Preis von 23,76 Namibianischen Dollar (circa 2,60 Euro) berechnet. Die Bestimmung erfolgt im Rahmen der Blutabnahme und Laboranalyse an festgelegten Zeitpunkten vor Ort. Es ist außer der entsprechenden Messung kein zusätzlicher logistischer Aufwand, zum Beispiel das Versenden der Proben nach Windhuk, notwendig.

In Bezug auf das Gesamtkollektiv wurde 130 Mal eine ansteigende oder erhöhte Amylase in der Datenbank vermerkt. Es ist zu beachten, dass kein Grenzwert definiert ist, dessen Überschreiten zu einem entsprechenden Eintrag führt. Daraufhin wurde sechs Mal (4,6 %) eine erneute Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt angeordnet, davon in zwei Fällen (1,5 %) ein sofortiger Wechsel des Therapieregimes bei gleichbleibender Erhöhung. Ein

Regimewechsel von Stavudine auf Zidovudin erfolgte drei Mal (2,3 %) und in einem Fall (0,8 %) eine Dosisminderung von Stavudine von 40 mg auf 30 mg bei gleichbleibender Dreifachtherapie. In zwei Fällen (1,5 %) wurde am entsprechenden Untersuchungszeitpunkt eine Klinikeinweisung angeordnet, wobei aus der Datenbank nicht hervorgeht, ob dies auf Grund der erhöhten Amylase geschah. Ein Patient (0,8 %) wurde – bei Verdacht auf Alkoholabusus – zur Aufklärung und Beratung an einen Sozialarbeiter der Klinik überwiesen. Nach der Diagnose einer erhöhten Amylase erfolgte also lediglich in 10 % der Fälle eine Intervention in Form einer Änderung der Behandlung (6,9 %) oder Medikation (3,1 %).

Würde für die untersuchte Kohorte eine Auswertung der entsprechenden Eintragungen in der Datenbank erfolgen, wären die Fallzahlen sehr gering und nicht aussagekräftig. Bedingt durch das Fehlen eines Referenzwertes beziehen sich die Untersuchungen auf die Patienten, deren Wert über der entsprechenden 90 %-Perzentile der Kohorte liegt. Nach dieser Methode finden sich im Beobachtungszeitraum bei insgesamt 41 Patienten erhöhte Amylasewerte. In zwei Fällen (4,9 %) wurde eine Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt angeordnet, davon in einem Fall (2,4 %) mit der Auflage eines sofortigen Regimewechsels bei gleichbleibend erhöhtem Wert. Bei einem Patienten (2,4 %) wurde Stavudine in der Dreifachtherapie durch Zidovudine ersetzt. Zusammengefasst wurden bei drei Patienten (7,3 %) weitere Maßnahmen veranlasst. Bei 92,7 % führte der im Vergleich zu den anderen Patienten erhöhte Amylasewert zu keinen Änderungen oder Interventionen von Seiten des behandelnden Arztes.

Eine Pankreatitis, die neben der klinischen Symptomatik auch durch einen Anstieg der Amylase diagnostiziert werden kann, wird als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Therapie mit Stavudine und Lamivudine (sehr selten) beobachtet<sup>36</sup>. In Bezug auf Stavudine ist für die Inzidenz die Kombination des Therapieregimes von Bedeutung. Am häufigsten entwickelt sich eine akute Pankreatitis bei einer gleichzeitigen Anwendung von Didanosine oder Didanosine und Indinavir<sup>105</sup>. Diese Therapieregime werden bei den in Rehoboth behandelten Patienten nicht verwendet.

Bei insgesamt drei aller in der Datenbank registrierten Patienten entwickelte sich im Laufe der Therapie eine Pankreatitis. Zwei dieser Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt Stavudine40, Lamivudine und Nevirapine, der Dritte eine Kombination aus Stavudine30, Lamivudine und Nevirapine. Unter Einbezug aller in Rehoboth verwendeten Therapieregime entwickelten dementsprechend 1,3 % aller Patienten eine Pankreatitis.

Eine Erhöhung der Amylase über den Normwert kann nicht unmittelbar auf Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie bezogen werden. Eine milde bis moderate Erhöhung des Amylasewertes ist bei einem HIV-positiven Status nicht ungewöhnlich und neben der Therapie mit HAART mit einer Reihe anderer klinischer Ursachen assoziiert<sup>106</sup>.

Durch das Fehlen eines festgelegten Grenzwertes wird eine objektive Auswertung - besonders in Bezug auf die Kohorte - erschwert. Bei einer Gegenüberstellung von Kosten, Aufwand und Nutzen muss einbezogen werden, dass die Studie in einem ressourcenärmeren Land durchgeführt wird. In diesem Kontext ist eine routinemäßige Bestimmung der Amylase tendenziell nicht erforderlich.

Zwei Alternativen wären zu prüfen. Zum einen eine regelmäßige Analyse des Wertes, beschränkt auf die Patienten, welche im Rahmen der Behandlung Stavudine erhalten. Eine weitere Möglichkeit wäre eine Bestimmung des Amylasewertes, sowohl zur Diagnostik als auch zur Überwachung, bei klinischem Verdacht auf eine akute Pankreatitis oder toxische Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente.

#### 7.3.7 Notwendigkeit der Bestimmung der ALT

Neben der Amylase wird die ALT routinemäßig bestimmt, um Hinweise auf potentiell toxische Nebenwirkungen der Medikation zu erhalten. Ein Referenzwert ist nicht definiert, die entsprechenden Eintragungen in der Datenbank erfolgen auf Anweisung des behandelnden Arztes. Vergleiche mit anderen Studien, in die Patienten anhand festgelegter Grenzwerte einbezogen wurden, sind aus diesem Grund wenig aussagekräftig.

Die Kosten für die Bestimmung der ALT durch das Namibian Institute of Pathology belaufen sich auf 24,72 N\$ (circa 2,70 Euro) pro Test. Die Analyse erfolgt in dem zuständigen Labor vor Ort.

Eine Erhöhung der ALT wurde in Bezug auf das Gesamtkollektiv 40 Mal in der Datenbank vermerkt, überwiegend (97,5 %) in der Rubrik „andere Nebenwirkungen“. Bei einem Patienten (2,5 %) erfolgte die Eintragung in der Rubrik „Hepatotoxizität“. In 23 Fällen (57,5 %) führte dies zu keiner Änderung der Behandlung/Therapie. In Form von Leberfunktionstests, serologischen Analysen bezüglich einer Virus-Hepatitis oder einer Leberbiopsie erfolgten sechs Mal (15 %) weitere Untersuchungen, um die Ursache des

erhöhten ALT-Wertes zu stratifizieren. In fünf Fällen (12,5 %) führte der Anstieg zu einer Änderung der Dreifachtherapie: vier Mal (10 %) wurde Nevirapine durch Efavirenz ersetzt, bei einem Patienten (2,5 %) erfolgte ein Wechsel auf ein nicht als Primärtherapie verwendetes Therapieregime. Ebenso häufig (12,5 %) wurde die Behandlung mit Bactrim und/oder INH unterbrochen. Aufgrund des Verdachtes einer alkoholischen Genese wurde ein Patient (2,5 %) an einen Sozialarbeiter überwiesen. Zusammenfassend hatte eine entsprechende Diagnose in 43 % der Fälle eine Änderung in Behandlung oder Therapie zur Folge.

Die ALT-Werte der Kohorte liegen mit einem Median von 15 U/l (Woche 0) bis 19 U/l (Woche 60) nur knapp oberhalb des Referenzbereiches. In die Untersuchung wurden insgesamt 49 Patienten mit Werten über der 90 %-Perzentile (33,8 U/l-43,1 U/l) einbezogen. In drei Fällen (6,1 %) wurde auf die Erhöhung durch weitere diagnostische Maßnahmen reagiert. Es ist zu beachten, dass durch diese Form der Analyse keine klinisch relevanten Aussagen getroffen werden können. Die errechneten Werte liegen oberhalb des Referenzbereiches, sind im Kontext hepatischer Erkrankungen aber lediglich mit einem leichten Anstieg gleichzusetzen. Bei einer Erhöhung über die 90 %-Perzentile kann dementsprechend nicht direkt auf eine leberschädigende Wirkung der Medikamente rückgeschlossen werden.

Um eine objektivere Aussage zu erhalten, wurden die Patienten der Kohorte untersucht, bei denen eine erhöhte ALT in der Datenbank vermerkt wurde. Bei vier (50 %) der insgesamt acht Patienten wurden weitere diagnostische Maßnahmen veranlasst, in zwei Fällen (25 %) die Therapie mit Bactrim und/oder INH unterbrochen. Eine entsprechende Diagnose führte also in 75 % der Fälle zu einer Intervention durch den behandelnden Arzt. Zu beachten ist hierbei die relativ geringe Fallzahl (N=8) der untersuchten Patienten.

Bei der Behandlung HIV-positiver Patienten mit antiretroviraler Therapie ist eine Erhöhung der Transaminasen nicht ungewöhnlich. Ein enger Zusammenhang mit Alkoholmissbrauch, Hepatitis-Koinfektionen und weiteren Faktoren wurde in zahlreichen Studien belegt<sup>107-109</sup>. Ein Anstieg der Transaminasen wird unter der Therapie mit Stavudine (>20 %) und Efavirenz (5,1 -19,9 %) beobachtet<sup>110</sup>. Hepatotoxische Effekte werden überwiegend durch Nevirapine verursacht und können lebensgefährliche Komplikationen hervorrufen<sup>111</sup>. Im Falle dieser Komplikationen ist ein Anstieg der entsprechenden Parameter auf mehr als das Fünffache des Normwertes möglich.

Das Risiko einer solchen Entwicklung zeigt sich am Beispiel eines in Rehoboth behandelten Patienten, der als Primärtherapie eine Kombination aus Stavudine<sup>40</sup>, Lamivudine und Nevirapine erhielt. In Woche 48 nach Therapiebeginn kam es zu einem Anstieg der ALT auf 349 U/l. In Woche 52 verstarb der Patient an Leberversagen.

In den entsprechenden Richtlinien der WHO wird bei vorhandenen Laborkapazitäten eine Bestimmung der Leberenzyme zu Beginn der Therapie, nach einem Monat Behandlungsdauer und darauf im dreimonatigen Abstand empfohlen<sup>104</sup>. Im Zusammenhang mit den erfolgten Interventionen bei über 40 % der betroffenen Patienten und den möglichen schwerwiegenden Komplikationen ist eine routinemäßige Bestimmung der ALT gerechtfertigt.

#### **7.4 Untersuchung der Todesfälle im Verlauf der Therapie / Gesamtkollektiv**

Der Todeszeitpunkt verstorbener Patienten (siehe Tabelle 29) variiert von einigen Tagen bis hin zu 68 Wochen nach Beginn der Therapie. Bei einem Teil der betroffenen Patienten ergeben sich Auffälligkeiten hinsichtlich hämatologischer Parameter und des Body Mass Index. Bei der Untersuchung und Auswertung ist zu beachten, dass die entsprechenden Fallzahlen relativ gering sind (N=15).

Insgesamt verstarben während des Beobachtungszeitraumes sieben Frauen und acht Männer des Gesamtkollektives. Abgesehen von einer Ausnahme wurde vor Beginn der Therapie bei sämtlichen Patienten ein klinisches Stadium III oder IV nach WHO-Klassifikation diagnostiziert.

Bei einem Teil der verstorbenen Patienten sind auffällige Entwicklungen des Body Mass Index nachzuweisen. Bei insgesamt sechs Patienten verringerte sich der BMI vor dem Tod um mindestens 1,0. Ein Großteil dieser Patienten verstarb innerhalb der ersten vier Therapiemonate. Trat der Tod zu einem späteren Therapiezeitpunkt ein, waren - genau wie bei der Entwicklung des Hb-Wertes - meist keine auffälligen Veränderungen zu beobachten. Die beiden bereits in der ersten Woche verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Registrierung untergewichtig.

In einer Studie wurde von Tang, Forrester et al. untersucht, ob ein Gewichtsverlust mit einer erhöhten Mortalität der betroffenen Patienten korreliert. Bereits ab einem Gewichtsverlust von

3 % in Bezug auf das Ausgangsgewicht ließen sich diesbezüglich Vorhersagen treffen. Bei einer Abnahme des Körpergewichtes um mehr als 10 % erhöhte sich die Sterbewahrscheinlichkeit signifikant<sup>112</sup>.

In einer weiteren Studie erfolgte ein Vergleich mit Patienten, die in Bezug auf ihr Ausgangsgewicht konstant blieben oder eine positive Entwicklung verzeichnen konnten. Neben einer erhöhten Mortalität war der Gewichtsverlust in dieser Untersuchung mit einem signifikanten Anstieg opportunistischer Erkrankungen assoziiert<sup>93</sup>. Da opportunistische Infektionen im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden, lässt sich diesbezüglich keine nähere Aussage treffen. Es ist aber anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Abfall des Body Mass Index und dem Tod der Patienten besteht.

Laut WHO-Klassifikation hatten sechs der verstorbenen Patienten zu Beginn der Therapie eine Anämie unterschiedlichen Schweregrades. Im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion ist die Entwicklung einer Anämie auf vielfältige Ursachen zurückzuführen und eine häufige Erscheinung<sup>113</sup>. Innerhalb der ersten Woche verstarben zwei Patienten mit Werten von jeweils unter 9 g/dl. Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen einem niedrigem Hb-Wert vor Beginn einer medikamentösen Therapie und einer weiteren Progression der Erkrankung bei Patienten im Endstadium.

Bei allen Patienten, die innerhalb der ersten vier Therapiemonate verstarben sind, bis auf eine Ausnahme, eine Anämie oder abfallende Hämoglobin-Werte auffällig. In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass bei HIV-positiven Patienten das Risiko des Todes bereits bei einem Abfall des Hämoglobins um 1 g/dl signifikant ansteigt<sup>87,114</sup>. In die Untersuchung ist ein weiterer prognostischer Faktor einzubeziehen. Alle von der Anämie betroffenen Patienten hatten zu Beginn der Therapie einen CD4-Zellwert von <200 Zellen/ $\mu$ l. Diese Kombination ist mit einem deutlich erhöhten Risiko während der Therapie zu versterben assoziiert<sup>115</sup>. Bei den Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt verstarben (N=5) ist durchweg eine positive Entwicklung des Hämoglobins zu verzeichnen. Es liegt der Verdacht nahe, dass besonders in den ersten Monaten der Therapie ein abfallender Hb-Wert - gekoppelt mit einer niedrigen CD4-Zellzahl zu Beginn - einen schlechten prognostischen Faktor darstellt. Dies wäre eventuell anhand einer Studie mit einer höheren Fallzahl verstorbener Patienten zu prüfen.

Zum Zeitpunkt der Registrierung betrug bis auf eine Ausnahme bei allen verstorbenen Patienten die Anzahl der CD4-Zellen  $<200/\mu\text{l}$ . Dies ist auch im klinischen Stadium I und II ein Einschlusskriterium für die Therapie mit HAART. Bei den verstorbenen Patienten waren die niedrigen Helferzahlen allerdings fast durchweg mit Stadium III und IV assoziiert. Im Gegensatz zu Hb und BMI ist in Bezug auf die CD4-Zellzahlentwicklung während der Therapie kein Abfall zu ermitteln. Vielmehr war bei sämtlichen Patienten, bei denen mehrere Messungen erfolgten, ein Anstieg der Zellen zu verzeichnen.

In einer Veröffentlichung von Egger, May et al. wurden 13 in Europa und Nordamerika durchgeführte Kohortenstudien analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass dem zu Beginn der Therapie gemessenen CD4-Wert ein entscheidender prognostischer Aussagewert zugeschrieben wird. Patienten, deren CD4-Wert  $<50$  Zellen/ $\mu\text{l}$  betrug, waren einem weitaus höheren Risiko der Progression und des Todes ausgesetzt als Patienten mit höheren Werten. Bis zu einer gewissen Grenze entwickelten sich der gemessene CD4-Zellwert und das entsprechende Risiko gegenläufig<sup>116</sup>. Somit ist davon auszugehen, dass ein niedriger CD4-Zellwert vor Beginn der Therapie den Tod der Patienten beeinflusst haben könnte.

Bis auf geringe, nichtsignifikante Veränderungen im Therapieverlauf ergeben sich hinsichtlich der Amylase bei keinem der Patienten Auffälligkeiten. Sowohl die Ausgangs- als auch die im Rahmen der letzten Untersuchung gemessenen Werte lagen überwiegend im Normbereich.

Bei zwei Patienten fiel in der letzten routinemäßigen Untersuchung vor dem Tod ein Anstieg der ALT um mehr als das Fünffache der Norm auf. Bis zu diesem Zeitpunkt lagen die Werte durchgängig innerhalb des Normbereiches. Beide Patienten wurden zu Beginn mit einer Kombination aus Stavudine, Lamivudine und Nevirapine behandelt.

Bei einem der Patienten wurde der erhöhte Wert (349 U/l) in Woche 48 diagnostiziert. Die Therapie mit Nevirapine wurde fortgesetzt, gleichzeitig die Durchführung von Leberfunktionstests und Hepatitisserologie angeordnet. Eine Änderung des Therapieregimes (Nevirapine auf Efavirenz) und das Absetzen potentiell hepatotoxischer Medikamente erfolgte aufgrund einer positiven Hepatitis B-Serologie. Trotz dieser Maßnahmen verstarb der Patient drei Wochen später an Leberversagen. In diesem Fall liegt die Vermutung einer durch die

Therapie mit HAART hervorgerufenen hepatotoxischen Ursache des Todes nahe. Die Infektion mit Hepatitisviren könnte in diese Entwicklung als Kofaktor eingeflossen sein.

Der andere Patient befand sich, unter anderem durch eine TB-Koinfektion bedingt, zum Zeitpunkt der Diagnostik einer erhöhten ALT (359 U/l) in Woche 36 in einem schlechten klinischen Zustand. Zwei Wochen später war der Wert bei einer erneuten Kontrolle auf 121 U/l abgesunken, der Allgemeinzustand des Patienten hatte sich weiter verschlechtert. Durch weitere Maßnahmen wurde eine pulmonale TB diagnostiziert, der Patient stationär aufgenommen und eine entsprechende Therapie begonnen. Eine Woche darauf verstarb der Patient. Das HAART-Regime wurde bereits vier Wochen nach Therapiebeginn zu Gunsten von Stavudine, Lamivudine und Efavirenz geändert. Eine hepatotoxische Wirkung von Nevirapine kann somit ausgeschlossen werden. Durch den behandelnden Arzt wurden als Todesursache die klinischen Auswirkungen der pulmonalen TB beziehungsweise ein Therapieversagen aufgrund von Resistenzentwicklungen vermutet.

## 8 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit werden erste Ergebnisse einer dreijährigen Pilotstudie zur Einführung Hochaktiver Antiretroviraler Therapie in Namibia dargestellt. Die Laufzeit des Projektes ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beendet.

Eine Dokumentation verdeutlicht, welche Voraussetzungen und Anforderungen wichtig sind, um HAART im südlichen Afrika erfolgreich einzuführen. Durch eine Kohortenstudie wird die Frage beantwortet, ob durch die Therapie Veränderungen klinischer, immunologischer und hämatologischer Parameter erzielt werden können.

Die Kohorte setzt sich aus 76 Patienten zusammen, der Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Therapieeffekte umfasst 60 Behandlungswochen. Die überwiegende Anteil der Patienten erhielt eine Kombination aus Stavudine, Lamivudine und Nevirapine (73 %) beziehungsweise Stavudine, Lamivudine und Efavirenz (24 %).

In Bezug auf klinischen Zustand und Lebensqualität konnte eine deutliche Verbesserung erreicht werden. Die Anzahl der Patienten in einem sehr guten klinischen Zustand verdoppelte sich durch die Behandlung. Im Vergleich zum Therapiebeginn stieg die Zahl der Patienten, die in ihren gewohnten Aktivitäten keiner krankheitsbedingten Einschränkung unterlagen, von 5 % auf 76 %.

Leukozyten, Hämoglobin und CD4-Zellen stiegen im Laufe der Therapie signifikant an. Bei den weiblichen Patienten (+2,18 g/dl) war im Vergleich zu den männlichen Patienten (+1,74 g/dl) ein deutlicherer Anstieg des Hb-Wertes zu verzeichnen. Der Zuwachs an CD4-Zellen - als Indikator des immunologischen Status - betrug im Vergleich zum Therapiebeginn nach 12 Wochen +103 Zellen/ $\mu$ l, nach 36 Wochen +138 Zellen/ $\mu$ l und nach 60 Wochen +200 Zellen/ $\mu$ l. In Bezug auf die Frage, ob die Veränderungen von Leukozyten und CD4-Zellzahl in einem Zusammenhang stehen, ergaben sich gering signifikante Korrelationen für Woche 12 und 36 nach Therapiebeginn.

Der Body Mass Index der untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt der Registrierung an der Untergrenze des Normalgewichtes. Bei den Frauen war mit einem Anstieg des BMI um

+2,49 kg/m<sup>2</sup> ein stärkerer Gewichtszuwachs zu verzeichnen als bei den Männern der Kohorte (+0,92 kg/m<sup>2</sup>).

Da die Studie in einem Land mit begrenzten Ressourcen durchgeführt wird, ist von Interesse, ob die routinemäßige Bestimmung der Amylase und ALT im Verhältnis zu den entstehenden Kosten steht. Als Ergebnis der Untersuchung werden in Bezug auf die Amylase zwei Alternativen zu einer routinemäßigen Bestimmung angeraten, während eine regelmäßige Bestimmung der ALT gerechtfertigt erscheint.

Abschließend wurden die im Rahmen der Studie verstorbenen Patienten (N=15) hinsichtlich auffälliger Entwicklungen spezifischer Parameter untersucht. Es wird vermutet, dass sich ein niedriger beziehungsweise abfallender Hb, gekoppelt mit einem CD4-Wert von <200 Zellen/μl prognostisch ungünstig auswirkt. Bei einem Teil der Patienten war außerdem ein Abfall des BMI vor dem Zeitpunkt des Todes auffällig. Diese Entwicklungen wären eventuell im Rahmen weiterer Studien und höherer Fallzahlen zu prüfen.

Das Programm zur Einführung Hochaktiver Antiretroviraler Therapie in Namibia läuft weiter. Durch die Dokumentation und Untersuchungen wird eine Zwischenbilanz der bisherigen Bemühungen und Ergebnisse gezogen. Das vorrangige Ziel des Projekts, eine Verbesserung der Lebensdauer und Lebensqualität der Patienten in Rehoboth, war bereits zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit erreicht.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, HAART in einem afrikanischen Land mit begrenzten Ressourcen und einer hohen HIV-Prävalenz erfolgreich einzuführen. Im Kontext steigender HIV-Infektionszahlen wird die Organisation und Durchführung ähnlicher Programme somit ausdrücklich empfohlen.

## Quellen

- <sup>1</sup> Centers for Disease Control(1981). "Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men -- New York City and California." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 1981; **30**(25): 305-308
- <sup>2</sup> C.Urmacher, P.Myskowski, M.OchoaJr., M.Kris, B.Safai(1982). "Outbreak of Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus infection in young homosexual men." *American Journal of Medicine* 1982; **72**(4): 569-575
- <sup>3</sup> F.Barre-Sinoussi, J.C.Chermann, F.Rey, M.T.Nugeyre, S.Chamaret, J.Gruet, C.Dauguet, C.Axler-Blin, F.Vezinet-Brun, C.Rouzioux, W.Rozenbaum, L.Montagnier(1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)." *Science* 1983; **220**(4599): 868-871
- <sup>4</sup> R.C.Gallo, S.Z.Salahuddin, M.Popovic, G.M.Shearer, M.Kaplan, B.F.Haynes, T.J.Palker, R.Redfield, J.Oleske, B.Safai, et al.(1984). "Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS." *Science* 1984; **224**(4648): 500-503
- <sup>5</sup> HIV-Arbeitskreis Südwest(2005). "HIV und AIDS: Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene". Zugriff am 05.04.06 unter: <http://www.hiv-leitfaden.de>
- <sup>6</sup> C.Hoffmann, J.K.Rockstroh, B.S.Kamps(2005). "HIV.NET 2005". Zugriff am 08.02.06 unter: <http://www.hiv.net>
- <sup>7</sup> F.E.McCutchan(2006). "Global epidemiology of HIV." *Journal of Medical Virology* 2006; **78** Suppl 1: 7-12
- <sup>8</sup> M.G.Duvall, A.Jaye, T.Dong, J.M.Brenchly, A.S.Alabi, D.J.Jeffries, M.van der Sande, T.O.Togun, S.J.McConkey, D.C.Douek, A.J.McMichael, H.C.Whittle, R.A.Koup, S.L.Rowland-Jones(2006). "Maintenance of HIV-Specific CD4+ T Cell Help Distinguishes HIV-2 From HIV-1 infection." *The Journal of Immunology* 2006; **176**(11): 6973-6981
- <sup>9</sup> S.M.Crowe, J.B.Carlin, K.I.Stewart, C.R.Lucas, J.F.Hoy(1991). "Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-1 infected persons." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1991; **4**(8): 770-776

- <sup>10</sup> J.W.Mellors, A.Munoz, J.V.Giorgi, J.B.Margolick, C.J.Tassoni, P.Gupta, L.A.Kingsley, J.A.Todd, A.J.Saah, R.Detels, J.P.Phair, C.R.RinaldoJr.(1997). "Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection." *Annals of Internal Medicine* 1997; **126**(12): 946-954
- <sup>11</sup> A.N.Phillips(1992). "CD4 lymphocyte depletion prior to the development of AIDS." *AIDS* 1992; **6**(7): 735-736
- <sup>12</sup> S.M.Schnittmann, J.J.Greenhouse, M.C.Psalidopoulos, M.Baseler, N.P.Salzman, A.S.Fauci, H.C.Lane(1990). "Increasing viral burden in CD4+ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease." *Annals of Internal Medicine* 1990, **113**(6): 438-443
- <sup>13</sup> WHO(1990). "Interim proposal for a WHO Staging System for HIV infection and Disease". *Weekly Epidemiological Record* 1990; **65**(29): 221-228
- <sup>14</sup> WHO, UNAIDS(2005). "AIDS epidemic update: December 2005". Zugriff am 11.01.06 unter: [http://www.who.int/hiv/epi-update2005\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/epi-update2005_en.pdf)
- <sup>15</sup> A.Buve, K.Bishikwabo-Nsarhaza, G.Mutangadura(2002). "The spread and effect of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa". *The Lancet* 2002; **359**(9322): 2011-2017
- <sup>16</sup> G.P.Schmid, A.Buve, P.Mugenyi, G.P.Garnett, R.J.Hayes, B.G.Williams, J.G.Calleja, K.M.DeCock, J.A.Whitworth, S.H.Kapiga, P.D.Ghys, C.Hankins, B.Zaba, R.Heimer, J.T.Boerma(2004). "Transmission of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa and effect of elimination of unsafe injections". *The Lancet* 2004; **363**(9407): 482-488
- <sup>17</sup> United Nations(UN)(2005). "Population, Development and HIV/AIDS with Particular Emphasis on Poverty: The Concise Report." Zugriff am 10.01.06 unter: <http://www.un.org/esa/population/puplications/concise2005/PopdevHIVAIDS.pdf>
- <sup>18</sup> F.Booyesen, D.vanRensburg, M.Bachmann, M.Engelbrecht, F.Steyn(2002). "The socio-economic impact of HIV/AIDS on households in South Africa: pilot study in Welkom and Qwaqwa, Free State Province." *AIDS Bulletin* 2002; **11**(1): 11-13
- <sup>19</sup> S.Dixon, S.McDonald, J.Roberts(2002). "The impact of HIV and AIDS on Africa's economic development." *British Medical Journal* 2002; **324**(7331): 232-234
- <sup>20</sup> C.F.Gilks, K.Floyd, L.S.Otieno, A.M.Adam, S.M.Bhatt, D.A.Warell(1998). "Some effects of the rising case load of adult HIV – related disease on a hospital in Nairobi." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1998; **(18)**3: 234-240

- <sup>21</sup> N.Veenstra, A.Oyier(2006). "The burden of HIV-related illness on outpatient health services in KwaZulu-Natal, South Africa." *AIDS Care* 2006; **18**(3): 262-268
- <sup>22</sup> B.Gumudoka, I.Favot, Z.A.Berege, W.M.Dolmans(1997) ."Occupational exposure to the risk of HIV-infection among health care workers in Mwanza Region, United Republic of Tanzania." *Bulletin of the World Health Organisation* 1997; **75**(2): 133-140
- <sup>23</sup> The World Bank(2002). "Education and HIV/AIDS: A Window of Hope." Zugriff am 05.05.06 unter: <http://www-wds.worldbank.org>
- <sup>24</sup> J.Blacker(2004). "The impact of AIDS on adult mortality: evidence from national and regional statistics." *AIDS* 2004; **18** Suppl 2: 19-26
- <sup>25</sup> Human Development Report. "Country Sheet: Botswana." Zugriff am 12.05.06 unter: <http://hdr.undp.org/statistics/data/countries.cfm>
- <sup>26</sup> Human Development Report. "Country Sheet: South Africa." Zugriff am 12.05.06 unter: <http://hdr.undp.org/statistics/data/countries.cfm>
- <sup>27</sup> Human Development Report. "Country Sheet: Zambia." Zugriff am 12.05.06 unter: <http://hdr.undp.org/statistics/data/countries.cfm>
- <sup>28</sup> Human Development Report. "Country Sheet: Uganda." Zugriff am 12.05.06 unter: <http://hdr.undp.org/statistics/data/countries.cfm>
- <sup>29</sup> Human Development Report. "Country Sheet: Namibia." Zugriff am 12.05.06 unter: <http://hdr.undp.org/statistics/data/countries.cfm>
- <sup>30</sup> N.R.Matshalaga, G.Powell(2002). "Mass orphanhood in the era of HIV/AIDS." *British Medical Journal* 2002; **324**(7331): 185-186
- <sup>31</sup> R.Monasch, J.T.Boerma(2004). "Orphanhood and childcare patterns in sub-Saharan Africa: an analysis of national surveys from 40 countries." *AIDS* 2004; **18** Suppl 2: 55-65
- <sup>32</sup> J.Stover, N.Walker, G.P.Garnett, J.A.Salomon, K.A.Stanecki, P.D.Ghys, N.C.Grassly, R.M.Anderson, B.Schwartzlander(2002). "Can we reverse the HIV/AIDS pandemic with an expanded response?" *Lancet* 2002; **360**(9326):73-77
- <sup>33</sup> J.Stover, S.Bertozzi, J.P.Gutierrez, N.Walker, K.A.Stanecki, R.Greener, E.Gouws, C.Hankins, G.P.Garnett, J.A.Salomon, J.T.Boerma, P.DeLay, P.D.Ghys.(2006). "The global impact of scaling up HIV/AIDS prevention programs in low- and middle - income countries." *Science* 2006; **311**(5766): 1474-1476
- <sup>34</sup> K.M.DeCock, M.G.Fowler, E.Mercier, I.deVincenzi, J.Saba,E.Hoff, D.J.Alnwick, M.Rogers, N.Shaffer(2000). "Prevention of mother-to-child HIV transmission in

- resource-poor countries: translating research into policy and practice.” *JAMA* 2000; **283**(9): 1175-1182
- <sup>35</sup> WHO. ”Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: Selection and Use of Nevirapine.” Zugriff am 05.05.06 unter: <http://www.who.int/docstore/hiv/PMTCT/001.htm>
- <sup>36</sup> WHO(2002). “The Use of Antiretroviral Therapy: A Simplified Approach for Resource -Constrained Countries.” Zugriff am 04.02.06 unter: [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Puplications\\_aids-133.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Puplications_aids-133.pdf)
- <sup>37</sup> WHO(2003) .”Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach.” Zugriff am 03.02.06 unter: [http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/arvrevision2003en.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf)
- <sup>38</sup> J.A.C.Sterne, M.A.Hernán, B.Ledergerber, K.Tilling, R.Weber, P.Sendi, M.Rickenbach, J.M.Robins, M.Egger; the Swiss Cohort Study(2005).” Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study.” *The Lancet* 2005; **366**: 378-384
- <sup>39</sup> C.Arici, D.Ripamonti, V.Ravasio, F.Maggiolo, M.Rizzi, M.G.Finazzi, F.Suter(2001). ”Long-term clinical benefit after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 infection, even in patients without immune reconstruction”. *International Journal of STD & AIDS* 2001; **12**(9): 573-581
- <sup>40</sup> A.Carr, D.A.Cooper(2000). ”Adverse effects of antiretroviral therapy”. *The Lancet* 2000; **356**: 1423-1430
- <sup>41</sup> WHO(2002, update 2006). ”HIV/AIDS Antiretroviral Newsletter – Update: Trips, Intellectual Property Rights and Access to Medicines.” Zugriff am 10.05.06 unter: [http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/F9F3BBE1-8663-4DF9-B08A-53B2426FD-50C/0/ART\\_Newsletter\\_Issue\\_8.pdf](http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/F9F3BBE1-8663-4DF9-B08A-53B2426FD-50C/0/ART_Newsletter_Issue_8.pdf)
- <sup>42</sup> MSF(2005) .”Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries.” 8<sup>th</sup> edition; Zugriff am 10.05.06 unter: <http://www.accessmed-msf.org/documents/untanglingtheweb%208.pdf>
- <sup>43</sup> P.J.Weidle, T.D.Mastro, A.D.Grant, J.Nkengasong, D.Macharia(2002). “HIV/AIDS treatment and HIV vaccines for Africa“. *The Lancet* 2002; **359**: 2261-2267
- <sup>44</sup> M.Peeters, P.M.Shaarp(2000). ”Genetic diversity of HIV-1: the moving target” *AIDS* 2000; **14**(3): 129-140

- <sup>45</sup> M.M.Thomson, L.Perez-Alvarez, R.Najera(2002). "Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy". *Lancet Infectious Diseases* 2002; **2**(8): 461-471
- <sup>46</sup> R.C.Gallo(2005). "The end or the beginning of the drive to an HIV-preventive vaccine: a view from over 20 years". *The Lancet* 2005; **366**: 1894-1898
- <sup>47</sup> UN Development Programme(2005). "Human Development Report 2005". Zugriff am 07.01.06 unter: <http://hdr.undp.org>
- <sup>48</sup> The Global Fund To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria(2005). "2005 Annual Report". Zugriff am 20.11.06 unter: <http://www.theglobalfund.org>
- <sup>49</sup> J.B.Eastwood, R.E.Conroy, S.Naicker, P.A.West, R.C.Tutt, J.Plange-Rhule(2005). "Loss of health professionals from sub-Saharan Africa: the private role of the UK". *The Lancet* 2005; **365**:1893-1900
- <sup>50</sup> Hanns-Seidel-Foundation(2006). „Namibia im Überblick“. Zugriff am 20.11.06 unter: <http://www.hsf.org.na>
- <sup>51</sup> Missionsärztliches Institut Würzburg, AG für Gesundheitsdienste und HIV/AIDS(2003). „Antrag auf Finanzierung des HAART Projekts am St. Mary's Hospital in Rehoboth, Namibia“.
- <sup>52</sup> M.Van Herp, V.Parque, E.Rackley, N.Ford(2003). "Mortality, violence and lack of access to healthcare in the Democratic Republic of Congo". *Diseasters* 2003; **27**(2):141-153
- <sup>53</sup> A.Leather, E.A.Ismail, R.Ali,, Y.A.Abdi, M.H.Abyy, S.A.Gulaid, S.A.Walhad, S.Guleid, I.M.Ervine, M.Lowe-Lauri, M.Parker, S.Adams, M.Datema, E.Parry(2006). "Working together to rebuild health care in post-conflict Somaliland". *The Lancet* DOI:10.1016/S0140-6736(06)69047-8 Zugriff am 20.11.06 unter: [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)
- <sup>54</sup> Deutsche Stiftung Weltbevölkerung(DSW)(2005). "DSW Datenreport: Soziale und Demographische Daten zur Weltbevölkerung 2005". Zugriff am 08.01.06 unter: <http://www.dsw-online.de>
- <sup>55</sup> WHO. Zugriff am 08.01.06 unter : <http://www.who.int/countries/nam/en/>
- <sup>56</sup> Auswärtiges Amt(2005). „Wirtschaftsdatenblatt Namibia“. Zugriff am 07.01.05 unter: <http://www.auswaertigesamt.de>
- <sup>57</sup> UNAIDS, UNICEF, WHO(2004). "Epidemiological Fact Sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted infections: Namibia". Zugriff am 20.08.05 unter: [http://data.unaids.org/Puplications/Fact-Sheets01/Namibia\\_EN.pdf](http://data.unaids.org/Puplications/Fact-Sheets01/Namibia_EN.pdf)

- 58 UNAIDS(2004). "2004 Report on the Global AIDS epidemic". Zugriff am 15.08.05 unter: <http://www.unaids.org/en/Publications/default.asp>
- 59 Government of Namibia, Ministry of Health and Social Services(MoHSS)(2005). "Report of the 2004 National HIV Sentinel Survey". Zugriff am 07.01.05 unter: <http://www.healthnet.org.na>
- 60 Government of Namibia. "The National Stratetic Plan on HIV/AIDS (Medium - Term Plan II), 1999-2004". Zugriff am 05.01.06 unter: <http://www.unaids.org/EN/other/functionalities/Search.asp?StartRow=20>
- 61 UNAIDS. Namibia Country Page. Zugriff am 05.01.06 unter: <http://www.unaids.org/geographical+area/by+country/namibia.asp>
- 62 Government of the Repuplic of Namibia, United Nations System in Namibia(2004). "United Nations Namibia: Common Country Assessment". Zugriff am 15.03.06 unter: <http://www.undp.un.na/2004%20CCA%20%20print.pdf>
- 63 Government of Namibia, Ministry of Health and Social Services(MoHSS). "Namibia's Population". Zugriff am 05.01.06 unter: <http://www.healthnet.org.na>
- 64 D.Cohen(1998). "Socio-Economic Causes and Counsequences of the HIV Epidemic in Southern Africa: A Case Study of Namibia". Zugriff am 25.05.06 unter: <http://www.undp.org/hiv/puplications/issues/english/issue31.e.htm>
- 65 Sustainable Development Department(SD), Food and Agriculture Organisation of the United Nations(FAO)(2000). "HIV/AIDS in Namibia: The impact on the livestock sector". Zugriff am 05.01.06 unter: <http://www.fao.org>
- 66 Repuplic of Namibia(2004). "Namibia 2004: Millennium Development Goals". Zugriff am 15.04.06 unter: <http://www.undg.org>
- 67 H.Phororo, J.Ashipala(2004). "HIV/AIDS and the Budget in Namibia". Regional Seminar to Present the Findings of the HIV/AIDS Budget Study in Africa and Latin America. Zugriff am 02.06.06 unter: <http.idasa.org.za>
- 68 Ministry of Basic Education, Sport and Culture Namibia(2002). "The Impact of HIV/AIDS on Education in Namibia". Zugriff am 25.05.06 unter: [http://hivaidslaeringhouse.unesco.org/ev\\_en.php?ID=2403\\_201&ID2=DO\\_TOPIC](http://hivaidslaeringhouse.unesco.org/ev_en.php?ID=2403_201&ID2=DO_TOPIC)
- 69 Government of Namibia(2001). "Namibia 2001 Population and Housing Census". Zugriff am 09.01.06 unter: <http://www.npc.gov.na/census/>
- 70 Government of Namibia, Ministry of Health and Social Services(MoHSS). "Statistics/Data Hardap Region". Zugriff am 08.01.06 unter: <http://www.healthnet.org.na/hardapregion.asp>

- 71 Central Bureau of Statistics, Namibia National Planning Commission(2002). "Census Preliminary Results in Brief". Zugriff am 15.04.06 unter: <http://www.healthnet.org.na>
- 72 MoHSS "Guidelines for the clinical management of HIV and AIDS". Zugriff am 03.06.06 unter: <http://www.healthnet.org.na/policies.asp>
- 73 UNAIDS, WHO, The Global Coalition on Woman and AIDS(2004). "Woman and AIDS: An extract from the AIDS epidemic update December 2004." Zugriff am 15.05.06 unter: [http://data.unaids.org/gcwa/jc986-epiextract\\_en.pdf](http://data.unaids.org/gcwa/jc986-epiextract_en.pdf)
- 74 D.Coetzee, K.Hildebrand, A.Boulle, G.Martens, F.Louis, V.Labatala, H.Reuter, N.Ntwana, E.Goemaere(2004). "Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa". *AIDS* 2004; **18**(6): 887-895
- 75 G.R.Kaufmann, M.Bloch, J.J.Zaunders, D.Smith, D.A.Cooper(2000). "Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy". *AIDS* 2000; **14**(8): 959-969
- 76 J.P.Viard, M.Burgard, J.B.Hubert, L.Aaron, C.Rabian, N.Pertuiset, M.Lourenco, C.Rothschild, C.Rouzioux(2004). "Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level". *AIDS* 2004; **18**(1): 45-49
- 77 WHO, MSF(2004). "Antiretroviral Therapy in Primary Health Care: Experience of the Chiradzulu Programme in Malawi". Zugriff am 20.01.06 unter: <http://www.who.int/hiv/pub/casestudies/en/>
- 78 WHO(2004). "Introducing ARV Therapy in the Puplic Sector in Botswana: Case Study". Zugriff am 20.01.06 unter: <http://www.who.int/hiv/pub/casestudies/en/>
- 79 C.J.Smith, C.A.Sabin, M.S.Youle, S.Kinloch-de Loes, F.C.Lampe, S.Madge, I.Cropley, M.A.Johnson, A.N.Phillips(2004). "Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive Persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy". *The Journal of Infectious Diseases* 2004; **190**(10): 1860-1868
- 80 G.R.Kaufmann, L.Perrin, G.Pantaleo, M.Opravil, H.Furrer, A.Telenti, B.Hirschel, B.Ledergerber, P.Vernazza, E.Bernasconi, M.Rickenbach, M.Egger, M.Battegay; Swiss Cohort Study Group(2003). "CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study". *Archives of Internal Medicine* 2003; **163**(18): 2187-2185
- 81 G.R.Kaufmann, M.Bloch, R.Finlayson, J.Zaunders, D.Smith, D.A.Cooper(2002). "The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the longterm CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy". *AIDS* 2002; **16**(3): 359-367

- <sup>82</sup> F.Garcia, E.deLazzari, M.Plana, P.Castro, G.Mestre, M.Nomdedeu, E.Fumero, E.Martinez,J.Mallolas, J.L.Blanco, J.M.Miro, T.Pumeralo, T.Gallart, J.M.Gatell(2004). "Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004; **36**(2): 702-713
- <sup>83</sup> WHO. "Anaemia". Zugriff am 20.11.06 unter <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>
- <sup>84</sup> WHO, Community of SANT'EGIDIO(2005). "DREAM, An Integrated Faith-Based Initiative to treat HIV/AIDS in Mosambique: Case Study". Zugriff am 20.01.06 unter: <http://www.who.int/hiv/pub/casestudies/en/>
- <sup>85</sup> K.Berhane, R.Karim, M.H.Cohen, L.Masri-Lavine, M.Young, K.Anastos, M.Augenbraun,D.H.Watts, A.M.Levine(2004). "Impact of highly active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in a large cohort of HIV-infected woman: Woman`s Interagency HIV Study". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004; **37**(2): 1245-1252
- <sup>86</sup> P.S.Belperio, D.C.Rhew(2004). "Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of literature". *The American Journal of Medicine* 2004; **116**(7): 27-43
- <sup>87</sup> A.Mocroft, O.Kirk, S.E.Barton, M.Dietrich, R.Proenca, R.Colebunders, C.Pradier, A.Monforte dArminio, B.Ledergerber, J.D.Lundgren(1999). "Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV - infected patients from across Europe. EuroSIDA study group." *AIDS* 1999; **13**(8): 943-950
- <sup>88</sup> R.D.Semba, B.K.Martin, J.H.Kempen, J.E.Thorne, A.W.Wu; Ocular Complications of AIDS Research Group(2005). "The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS". *Archives of Internal Medicine* 2005; **165**(19): 2229-2236
- <sup>89</sup> P.S.Sullivan, M.S.Dworkin; Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Investigators(2003). "Prevalence and correlates of fatigue among persons with HIV infection". *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; **25**(4): 329-333
- <sup>90</sup> D.Sharpstone, B.Gazzard(1996). "Gastrointestinal manifestations of HIV infection". *Lancet* 1996; **348**(9024): 379-383
- <sup>91</sup> E.Villamor, E.Saathoff, K.Manji, G.Msamanga, D.J.Hunter, W.W.Fawzi(2005). "Vitamin supplements, socioeconomic status, and morbidity events as predictors of wasting in HIV -infected woman from Tanzania". *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; **82**(4): 857-865

- <sup>92</sup> M.A.van der Sande, M.F.Schim van der Loeff, A.A.Aveika, S.Sabally, T.Togun, R.Sarge-Njie, A.S.Alabi, A.Jaye, T.Corraah, H.C.Whittle(2004). "Body Mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004; **37**(2): 1288-1294
- <sup>93</sup> D.A.Wheeler, C.L.Gibert, C.A.Launer, N.Muurahainen, R.A.Elion, D.I.Abrams, G.E.Bartsch(1998). "Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirlogy* 1998; **18**(1): 80-85
- <sup>94</sup> WHO. „BMI classification“. Zugriff am 20.11.06 unter [http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
- <sup>95</sup> WHO, MSF(2003). "Antiretroviral Therapy in Primary Health Care: South African Experience: Case Study". Zugriff am 20.01.06 unter: <http://www.who.int/hiv/pub/casestudies/en/>
- <sup>96</sup> R.Weber, B.Ledergerber, R.Zbinden, M.Altwegg, G.E.Pfyffer, M.A.Spycher, J.Briner, L.Kaiser, M.Opravil, C.Meyenberger, M.Flepp(1999). "Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected persons: prospective community-based cohort study. Swiss Cohort Study". *Archives of Internal Medicine* 1999; **159**(13): 1473-1480
- <sup>97</sup> H.Pernerstorfer-Schoen, K.Schindler, B.Parschalk, A.Schindl, S.Thoeny-Lampert, K.Wunderer, I.Elmadfa, E.Tschachler, B.Jilma(1999). "Beneficial effects of protease inhibitors on body composition and energy expenditure: a comparison between HIV-infected and AIDS patients". *AIDS* 1999; **13**(17): 2389-2396
- <sup>98</sup> S.J.Ferrando, J.G.Rabkin, S.H.Lin, M.McElhiney(2005). "Increase in body cell mass and decrease in wasting are associated with increasing potency of antiretroviral therapy for HIV infection". *AIDS Patient Care and STDs* 2005; **19**(4): 216-223
- <sup>99</sup> C.A.Wanke, M.Silva, T.A.Knox, J.Forrester, D.Spiegelman, S.L.Gorbach(2000). "Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy". *Clinical Infectious Diseases* 2000; **31**(3) : 803-805
- <sup>100</sup> A.M.Tang, D.L.Jacobson, D.Spiegelman, T.A.Knox, C.Wanke(2005). "Increasing risk of 5% or greater unintentional weight loss in a cohort of HIV-infected patients, 1995 to 2003 ". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005; **40**(1): 70-76

- <sup>101</sup> E.van der Ryst, M.Kotze, G.Joubert, M.Steyn, H.Pieters, M.van der Westhuizen, M.van Staden, C.Venter(1998). "Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in an group of HIV-1-infected South African patients". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirlogy* 1998; **19**(3): 238-244
- <sup>102</sup> A.P.Mahajan, J.W.Hogan, B.Snyder, N.Kumarasamy, K.Mehta, S.Solomon, C.C.Carpenter, K.H.Mayer, T.P.Flanigan(2004). "Changes in total lymphocyte count as a surrogate for changes in CD4 count following initiation of HAART: implications for monitoring in resource-limited settings". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004; **36**(1): 567-575
- <sup>103</sup> E.J.Beck, E.J.Kupek, M.M.Gompels, A.J.Pinching(1996) . "Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect". *International Journal of STD & AIDS* 1996; **7**(6): 422-428
- <sup>104</sup> WHO(2003). "HIV/AIDS Antiretroviral Newsletter: Managing Antiretroviral Side Effects". Zugriff am 04.02.06 unter: <http://www.wpro.who.int>
- <sup>105</sup> R.B.Reisler, R.L.Murphy, R.R.Redfield, R.A.Parker(2005). "Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005; **39**(2): 159-166
- <sup>106</sup> A.Argiris, U.Mathur-Wagh, I.Wilets, D.Mildvan(1999). "Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients". *American Journal of Gastroenterology* 1999; **94**(5): 1248-1252
- <sup>107</sup> J.Ena, C.Amador, C.Benito, V.Fenoll, F.Pasquau(2003). "Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine-and efavirenz-containing regimes in HIV-infected patients". *International Journal of STD & AIDS* 2003; **14**(11): 776-781
- <sup>108</sup> M.Nunez, R.Lana, J.L.Mendoza, L.Martin-Carbonero, V.Soriano(2001). "Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; **27**(5): 426-431
- <sup>109</sup> M.S.Sulkowski, D.L.Thomas, R.E.Chaisson, R.D.Moore(2000). "Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection". *JAMA* 2000; **283**(1): 74-80
- <sup>110</sup> WHO(2002). "Fact Sheets on Antiretroviral Drugs". Zugriff am 04.02.06 unter: <http://whqlibdoc.who.int>

- <sup>111</sup> I.Sanne, H.Mommeja-Marin, J.Hinkle, J.A.Bartlett, M.M.Ledermann, G.Maartens, C.Wakeford, A.Shaw, J.Quinn, R.G.Gish, F.Rousseau(2005). "Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects". *The Journal of Infectious Diseases* 2005; **191**(6): 825-829
- <sup>112</sup> A.M.Tang, J.Forrester, D.Spiegelman, T.A.Knox, E.Tchetgen, S,L.Gorbach(2002). "Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; **31**(2): 230-236
- <sup>113</sup> P.A.Volberding, A.M.Levine, D.Dieterich, D.Mildvan, R.Mitsuyasu, M.Saag, for the Anemia in HIV Working Group(2004). "Anemia in HIV Infection: clinical impact and evidence-based management strategies". *Clinical Infectious Diseases* 2004; **38**(10): 1454-1463
- <sup>114</sup> G.Chene, P.J.Easterbrook, E.Juszczak, L.M.Yu, S.J.Pocock, B.G.Gazzard(1997). "Long-term survival in patients with advanced immunodeficiency". *AIDS* 1997; **11**(2): 209-216
- <sup>115</sup> P.S.Sullivan, D.L.Hanson, S.Y.Chu, J.L.Jones, J.W.Ward(1998). "Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons : results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project ". *Blood* 1998; **91**(1): 301-308
- <sup>116</sup> M.Egger, M.May, G.Chene, A.N.Phillips, B.Ledergerber, F.Dabis, D.Costagliola, A.D`Arminio Monforte, F.deWolf, P.Reiss, J.D.Lundgren, A.C.Justice, S.Stazewski, C.Leport,R.S.Hogg, C.A.Sabin, M.J.Gill, B.Salzberger, J.AC.Sterne; The ART Cohort Collaboration(2002). "Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies". *The Lancet* 2002; **360**(9327): 119-129
- <sup>117</sup> UNAIDS, United Nations Foundation, World Economic Forum(2002). "Join the Fight against AIDS in Namibia". Zugriff am 10.08.05 unter: <http://www.unaids.org>

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. A. Stich bedanken – für die fachlichen Informationen und die zahlreichen Gespräche, Denkanstöße, Verbesserungsvorschläge... Durch Ihre Hilfe und Unterstützung ist aus einer Idee und einer Fülle von Daten eine strukturierte Arbeit entstanden. Danke!

Danke an Dr. G. Judmann in Namibia für die Möglichkeit, vor Ort mitzuarbeiten. Sie haben mir geholfen, diese Erkrankung und ihre Bedeutung für die Menschen in Afrika besser zu verstehen. Im St. Mary's Hospital habe ich gesehen und gelernt, dass die Behandlung auch in einem kleinen, lokal begrenzten Projekt mehr ist, als ein „Tropfen auf dem heißen Stein“.

Danke an die Mitarbeiter des St. Mary's Hospital und die AG „Gesundheitsdienste und HIV/AIDS“ – für die regelmäßige Übermittlung der aktuellen Daten und die Beantwortung all der speziellen Fragen, die sich im Rahmen dieser Arbeit immer wieder ergeben haben.

Danke an meine besten Freunde Friederike, Wibke und Tobias – die mir einen Einstieg in die Statistik ermöglichten – und mir immer wieder geholfen haben, den Kopf frei zu bekommen.

Abschließend danke ich meinen Eltern - für Eure Unterstützung, Weltoffenheit und Toleranz. Ohne Euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Ich widme diese Arbeit den HIV-infizierten Menschen im Rehoboth Distrikt/Namibia.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

*Name:* Dörte Raßbach  
*Geburtstag:* 19.09.1979  
*Nationalität:* Deutsch  
*Familienstand:* ledig

## Ausbildung:

1986-1992 Bertold Brecht Grundschule Floh  
1992-1998 Philipp Melanchthon Gymnasium Schmalkalden  
1998 Abitur

1999 Freiwilliges Soziales Jahr  
Fachbereich der Orthopädie  
Rudolf Elle Krankenhaus Eisenberg

2000-2007 Studium der Humanmedizin  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

2002 Physikum  
2003 1. Staatsexamen  
2005 2. Staatsexamen  
2007 3. Staatsexamen

## Promotion:

ab 2004 „Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion in Afrika:  
Erste Ergebnisse eines HIV-Behandlungsprogrammes in  
Namibia“  
Betreuer PD Dr. med. A. Stich  
Tropenmedizinische Abteilung  
Missionsärztliche Klinik Würzburg  
Verteidigung voraussichtlich 2007

## Praktische Tätigkeiten im Rahmen des Studiums:

20.02.2001-20.03.2001 Praktikum in einem Entwicklungsprojekt  
(„Children of Nepal e.V.“) in Chitwan, Nepal

12.09.2002-06.10.2002 Famulatur im Fachbereich Innere Medizin/Tropenmedizin  
Missionsärztliches Institut Würzburg, Deutschland

16.02.2004-24.03.2004 Famulatur Emergency Department  
Rotorua Hospital, Neuseeland

23.08.2004-11.10.2004 Famulatur im Fachbereich Innere Medizin/Chirurgie  
St. Mary's Hospital Rehoboth, Namibia

01.03.2005-31.05.2005 Famulatur Facharztpraxis Innere Medizin/Gastroenterologie  
Würzburg, Deutschland

<i>18.04.2006- 04.08.2006</i>	Praktisches Jahr Fachbereich Anästhesie Elblandklinikum Meißen, Deutschland
<i>14.08.2006-03.12.2006</i>	Unterassistentin Fachbereich Chirurgie SRO Spital Langenthal, Schweiz
<i>12.12.2006-30.03.2007</i>	Praktisches Jahr Fachbereich Innere Medizin Elblandklinikum Radebeul, Deutschland

**Arbeitserfahrung:**

<i>2000-2006</i>	Arbeit als Fahrradkurier (10-15 h/Woche) Fahradkurier Velocite Würzburg
<i>04.06.-15.12.2002</i>	Studentische Hilfskraft Physiologisches Institut Universität Würzburg
<i>20.07.-01.08.2003</i>	Studentische Hilfskraft Sommerakademie 2003 „Medizin in den Tropen“
<i>2006</i>	Ehrenamtliche Tätigkeit bei AIDS-Hilfe Dresden e.V.

**Sprachkenntnisse:**

Englisch/medical english  
Latein  
Spanisch (Grundkenntnisse)

**Auslandsaufenthalte und Studienreisen:**

<i>Februar-Mai 2001</i>	Nepal
<i>Oktober 2003-April 2004</i>	Neuseeland
<i>August-Oktober 2004</i>	Namibia
<i>Januar-April 2006</i>	China

**Hobbies:**

Triathlon/Sport  
Literatur

Floh-Seligenthal, den 10.06.2007

