



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Projekt Adhärenz: Eine Studie zur Untersuchung der Therapie-Adhärenz der Einnahme
einer antiviralen Medikation bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten

Johanna Sophia Boretzki

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Lersch
2. Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann

Die Dissertation wurde am 21.11.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.04.2019 angenommen.

Diese Doktorarbeit widme ich
meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	1
1.1. HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie	1
1.2. Bedeutung der Adhärenz in der antiretroviralen Therapie	2
1.2.1. Definition der Adhärenz	3
1.2.2. Einflussfaktoren auf die Adhärenz	3
1.2.3. Beschreibung und Einschätzung der Adhärenz	6
1.3. Fragestellungen der Studie Projekt Adhärenz (Hypothese)	10
2. Probanden und Methoden	12
2.1. Studiendesign	12
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.3. Studienablauf	14
2.4. Behandler- und Patientenfragebogen	15
2.5. Datenerfassung und statistische Analysen	18
3. Ergebnisse	25
3.1. Charakterisierung des Studienkollektivs	27
3.1.1. Sozioökonomische und Patienten-spezifische Charakteristika	27
3.1.2. HIV-spezifische Charakteristika	29
3.1.3. ART-spezifische Charakteristika	31
3.2. Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung sowie Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Höhe der HIV Plasma-Viruslast	33
3.3. Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens	36
3.4. Mit Inadhärenz assoziierte Faktoren	40
3.4.1. Sozioökonomische und Patienten-assoziierte Faktoren	40

3.4.2. HIV-assoziierte Faktoren	44
3.4.3. ART-assoziierte Faktoren	48
3.4.4. Logistische Regression zur weiteren Analyse der mit erniedrigter Adhärenz assoziierten Faktoren.....	50
3.5. Gründe inadhärenten Verhaltens	52
3.6. Therapiezufriedenheit und Adhärenz	57
3.7. Weitere Aspekte der Adhärenz.....	59
4. Diskussion	63
5. Zusammenfassung.....	72
Literaturverzeichnis	74
Abbildungsverzeichnis.....	85
Tabellenverzeichnis	87
Anhang.....	88
Patientenfragebogen.....	88
Behandlerfragebogen	90
Danksagung.....	91
Veröffentlichungen.....	92

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwäche-Syndrom)
ART	Antiretrovirale Therapie
ca.	circa (ungefähr)
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
CD	cluster of differentiation (Gruppe von Zellen mit gleichen immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention, Vereinigte Staaten von Amerika)
CMV	Cytomegalievirus
CVD	cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankung)
DAGNÄ	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter
Dr.	Doktor
Dres.	Doktoren
et al.	et alii (und andere)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immunschwäche-Virus)
HPC	high prevalence countries (Hochprävalenzländer)
INI	Integrase-Inhibitor
IVDU	intravenous drug use (intravenöser Drogenabusus)
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MSM	men having sex with men (Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten)
MTR	Multi-Tablet Regimen (Regime mit mehreren Tabletten pro Tag)
n	Anzahl
NRTI	nukleosidischer HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht-nukleosidischer HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	odds ratio (Quotenverhältnis)

p	p-value (Signifikanzwert, p-Wert)
PD	Privatdozent
PI	Protease-Inhibitor
PLWH	people living with HIV (Menschen mit einer HIV-Erkrankung)
RNA	Ribonukleinsäure
STR	Single-Tablet-Regimen (Regime mit einer Tablette pro Tag)
TUM	Technische Universität München
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS (Programm der Vereinten Nationen zur Bekämpfung von HIV und AIDS)
Univ.-Prof.	Universitätsprofessor
VL	HIV-1 RNA-Viruslast
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Z.n.	Zustand nach
%	Prozent
µl	Mikroliter

1. Einleitung

1.1. HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie

Die HIV-Erkrankung wird durch eine Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus (HIV) ausgelöst (Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1983). Ohne eine sogenannte antiretrovirale Therapie (ART) führt die Erkrankung durch einen langsamen Abfall der Zellen mit dem cluster of differentiation 4 (CD4-Zellen) zu einer zellulären Immunschwäche: Zuerst treten HIV-assoziierte Immundefekterkrankungen wie oraler Soor, orale Haarleukoplakie oder Herpes Zoster auf. Erste Erkrankungen, die das erworbene Immunschwäche-Syndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) definieren, treten im Median acht bis zehn Jahre nach der HIV-Erstinfektion auf (Rockstroh, 2014). Solche AIDS-definierenden Erkrankungen können beispielsweise eine durch den Cytomegalievirus (CMV) ausgelöste Retinitis, ein Kaposi-Sarkom oder eine Pneumocystis-Pneumonie sein (O'Brien et al., 1996). Wenn Menschen mit einer HIV-Erkrankung (PLWH, people living with HIV) keine ART erhalten, versterben sie meist zwei bis vier Jahre nach ihrer ersten AIDS-definierenden Erkrankung (Rockstroh, 2014).

Laut aktuellen Schätzungen des *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) sind weltweit ungefähr 37 Millionen Menschen an HIV erkrankt, 2016 verstarben eine Million Menschen an den Folgen ihrer HIV-Infektion (UNAIDS, 2017). In Deutschland lebten 2016 laut Erhebungen des Robert-Koch-Instituts rund 88.000 HIV-positive Menschen, und 460 Menschen verstarben an Folgen ihrer HIV-Erkrankung (Robert Koch-Institut, 2017). Die Anzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 3.100 Fälle geschätzt und stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an. Weltweit nehmen die Neuerkrankungsraten zwar ab, doch ein Ende der HIV-Epidemie ist nicht absehbar.

Anfänglich gab es keinerlei Möglichkeit, den HI-Virus vom Zerstören der CD4-Zellen abzuhalten. Auch die Einführung des ersten antiretroviralen nukleosidischen reversen Transkriptase Hemmer (NRTI) von Zidovudin (AZT) 1987 als Monotherapie führte nur zu einer ungenügenden Verbesserung der Überlebensraten (Concorde Coordinating Committee, 1994; Fischl et al., 1990). Viele Patienten

starben weiterhin an AIDS-definierenden Erkrankungen. Doch dann konnten die AIDS-Raten signifikant gesenkt werden. Dafür war einerseits die Erkenntnis, dass die Kombination zweier NRTI besser wirksam war als die Einnahme nur eines einzelnen verantwortlich. Andererseits erhöhte die Einführung der Protease-Inhibitoren die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie deutlich und ermöglichte die als hochaktive antiretrovirale Therapie bekannte HAART. (Cameron et al., 1998; Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer et al., 1996). In den folgenden Jahren wurde durch die Intensivierung der antiretroviralen Therapie und durch die Entwicklung neuer Medikamente eine deutliche Reduktion der Morbidität und Mortalität erreicht (Hogg et al., 1998; Mocroft et al., 2003; Palella et al., 1998). Außerdem konnten im Verlauf die Nebenwirkungen und die Anzahl der einzunehmenden Tabletten stark vermindert werden.

Heute haben PLWH in regelmäßiger ärztlicher Behandlung wieder eine ähnliche Lebenserwartung wie Menschen ohne HIV, wenn sie leitliniengerecht therapiert werden, sie sich nicht in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und sie an keinen wesentlichen Komorbiditäten oder an einer Alkohol-/Drogenabhängigkeit leiden. (May et al., 2014; Obel et al., 2011).

1.2. Bedeutung der Adhärenz in der antiretroviralen Therapie

„Drugs don't work in patients who don't take them.“

Dieses Zitat von C. Everett Koop besagt, dass Medikamente nur wirken können, wenn der Patient sie auch korrekt einnimmt, und beschreibt damit die große Bedeutung von Adhärenz für den Erfolg jeglicher medikamentöser Therapie.

Aufgrund der möglichen Entstehung von Resistenzen und der hohen Mortalität von AIDS-definierenden Erkrankungen ist bei der antiretroviralen Therapie eine hohe Adhärenz besonders bedeutsam (Ammassari, Trotta, Shalev, Marconi, & Antinori, 2012; Bangsberg et al., 2000; Paterson et al., 2000; Safren et al., 2014). Mit der adhärennten Einnahme der ART können eine andauernde Virussuppression und Rekonstitution des Immunsystems erreicht, die Entstehung von Resistenzen verhindert und HIV-Übertragungen vermieden werden (Bangsberg et al., 2003; Harrigan et al., 2005; Langness, Cook, Gill, Boggs, & Netsanet, 2014; Paterson et

al., 2000; Ryscavage, Kelly, Li, Richard Harrigan, & Taiwo, 2014; Sax, Meyers, Mugavero, & Davis, 2012; Sethi, Celentano, Gange, Moore, & Gallant, 2003).

1.2.1. Definition der Adhärenz

Mit dem Begriff *Adhärenz* wird ausgedrückt, inwieweit die tatsächliche Tabletteneinnahme eines Patienten mit der im Therapieplan vorgesehenen übereinstimmt (Haynes, 1979; Osterberg & Blaschke, 2005; Sabaté, 2003). Wichtig für die Definition der *Adhärenz* ist, dass dieser Therapieplan *gemeinsam von Arzt und Patient* erstellt wurde (Rob Horne, Weinman, Barber, Elliott, & Morgan, 2005). Der etwas ältere und oft synonym verwendete Begriff *Compliance* beschreibt, inwieweit ein Patient bestimmte *ärztliche* Therapieanweisungen erfüllt (Haynes, 1979). Dieser Begriff impliziert, dass die Verantwortung für die Compliance hauptsächlich beim Patienten liegt. Zudem lässt der Begriff unberücksichtigt, wie wichtig es für das Gelingen einer Therapie ist, dass der Arzt die Bedürfnisse seines Patienten berücksichtigt und den Therapieplan in Übereinstimmung mit diesem festlegt.

Mit den Begriffen *geringe Adhärenz*, *Inadhärenz* oder *Noncompliance* wird ausgedrückt, dass ein Patient dem Therapieplan nicht ausreichend folgt, wodurch der Behandlungserfolg wesentlich gefährdet werden kann.

1.2.2. Einflussfaktoren auf die Adhärenz

Adhärenz ist ein hochkomplexes Verhalten und wird von verschiedensten Faktoren beeinflusst (Steiner, 2012). Wie Abbildung 1 zeigt, werden Einflussfaktoren auf die Adhärenz von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in sozioökonomische, Patienten-, Krankheits-, Therapie- und Gesundheitssystem-assoziierte Faktoren eingeteilt.

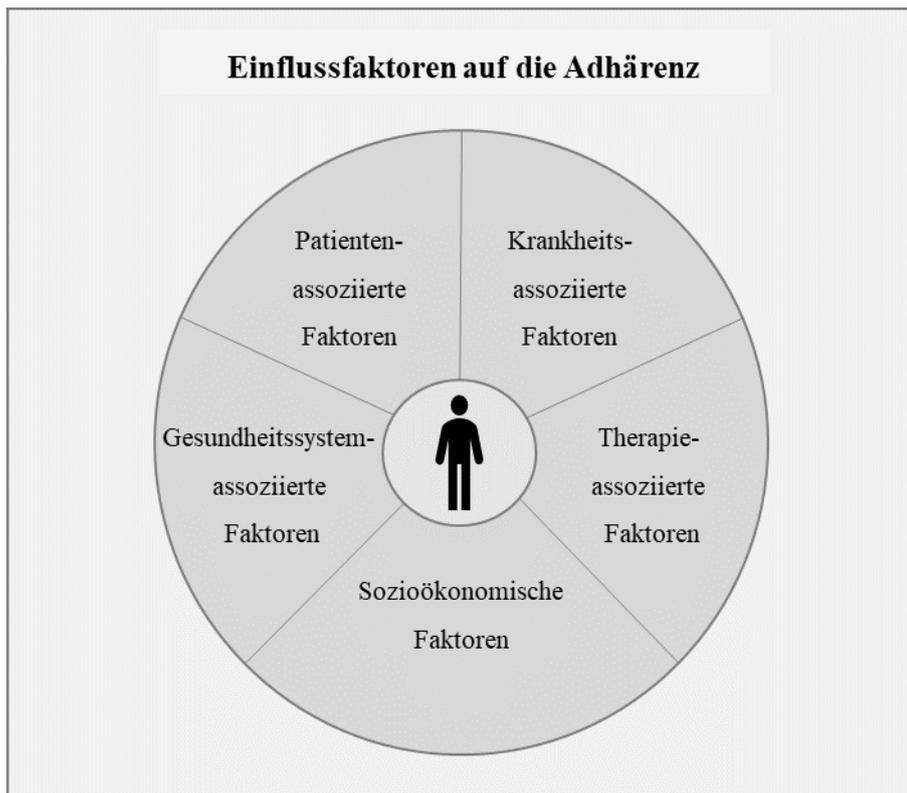


Abbildung 1: Schematische Darstellung der sozioökonomischen, Therapie-, Patienten-, Krankheits- und Gesundheitssystem-assoziierten Faktoren und deren gemeinsamen Einflusses auf die Adhärenz eines Patienten; angelehnt an ein Diagramm eines WHO-Berichts zum Thema Adhärenz (Sabaté, 2003)

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die Einflussfaktoren auf die Adhärenz bei PLWH untersuchten. In den Studien besteht eine Varianz der gefundenen Einflussfaktoren, was sowohl durch die Verschiedenheit der Studienkollektive als auch durch Unterschiede im Studiendesign verursacht sein kann.

Im Folgenden werden einige HIV-spezifische Einflussfaktoren eines WHO-Berichts zum Thema Adhärenz genannt, um einen Einblick in die möglichen Einflussfaktoren zu eröffnen (Sabaté, 2003):

- *Sozioökonomische* Faktoren: geringes Einkommen, geringe soziale Unterstützung
- *Gesundheitssystem-assoziierte* Faktoren: für den Patienten unklare Dosierungsempfehlungen, Fehlen einer guten Arzt-Patienten-Beziehung
- *Krankheits-* assoziierte Faktoren: asymptomatisches Krankheitsstadium
- *Therapie-* assoziierte Faktoren: hohe Komplexität des Regimes, starke Nebenwirkungen

- *Patienten*-assoziierte Faktoren: Vergesslichkeit, Stress, hoher Alkohol-/Drogenkonsum, Depression

Außerdem werden zu den *Patienten*-assoziierte Faktoren auch die sogenannten *patients' beliefs* (spezielle Annahmen eines Patienten bezüglich seiner Therapie und Salutogenese) gezählt. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass diese stark mit Veränderungen der Adhärenz assoziiert sind (Rob Horne et al., 2013; Mannheimer, Friedland, Matts, Child, & Chesney, 2002; Reynolds et al., 2004; Saberi et al., 2015). Der Einfluss dieser *patients' beliefs* auf die Adhärenz kann durch das in Abbildung 2 skizzierte *Necessity-Concerns Framework* von Horne und Weinman veranschaulicht werden. Das Modell besagt, dass Patienten zu erwartende Vor- und Nachteile bei der Einnahme einer Therapie abwägen. Adhärentes Verhalten wird begünstigt, wenn der erhoffte Nutzen der Therapie (*necessity*) gegenüber den Befürchtungen zu den möglichen Nachteilen (*concerns*) überwiegt (R. Horne, 1997). Die Anwendbarkeit dieses Modells auf PLWH wird durch Ergebnisse eines Reviews von Langebeek et al. aus dem Jahr 2014 gestützt. Sie konnten eine starke Korrelation zwischen Überzeugtsein vom Nutzen der ART und Adhärenz sowie Zweifeln an der ART und Inadhärenz nachweisen.

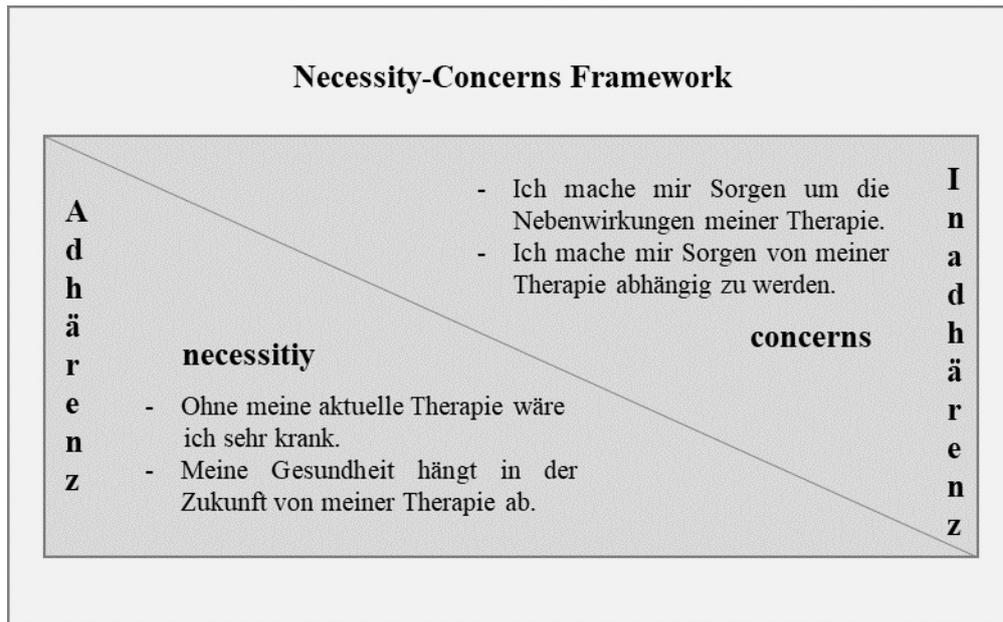


Abbildung 2: Schematisierung des Necessity-Concerns Frameworks von Horne und Weinmann (1997) mit beispielhafter Nennung angenommener Vorteile (necessity) und Nachteile (concerns) einer Therapie

1.2.3. Beschreibung und Einschätzung der Adhärenz

Es gibt unterschiedliche Ansätze, die Adhärenz zu beschreiben (Knobel et al., 2002): Das Einnahmeverhalten eines Patienten kann dichotom in *adhärent/inadhärent* unterteilt werden. Weiter kann die Ausprägung der Adhärenz/Inadhärenz quantitativ beschrieben werden. Einerseits kann die Anzahl der verpassten Einnahmen in einem bestimmten Zeitraum angegeben werden, andererseits kann die sogenannte Adhärenzrate (*taking adherence*) in Prozent angegeben werden. Diese berechnet sich nach der in Abbildung 3 dargestellten Formel (Arnsten et al., 2001; Glass et al., 2006).

$$\frac{\text{Anzahl der verschriebenen Dosen} - \text{Anzahl der verpassten Dosen}}{\text{Anzahl der verschriebenen Dosen}} = \frac{\text{Anzahl der korrekt eingenommenen Dosen}}{\text{Anzahl der verschriebenen Dosen}} \times 100\%$$

Abbildung 3: Darstellung der Formel zur Berechnung der Adhärenzrate (*taking adherence*), Angabe des Ergebnisses in Prozent, modifiziert nach Arnsten et al., 2001 und Glass et al., 2006

Weiterhin kann die Adhärenz multimodal mit Aspekten wie Pünktlichkeit der Einnahme (*timing adherence*) und Einhaltung diätetischer Vorgaben (*food restrictions*) und kurze, absichtliche Medikamenteneinnahmepausen (*drug holidays*) abgefragt werden (Kuhlmann & Liess, 2004). Auch die Frage nach erwarteten Vor- und Nachteilen der Therapie sowie die Frage nach Gründen inadhärenten Verhaltens können bedeutend für die Beschreibung der Adhärenz sein. Die verschiedenen Möglichkeiten der Adhärenzbeschreibung sind in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

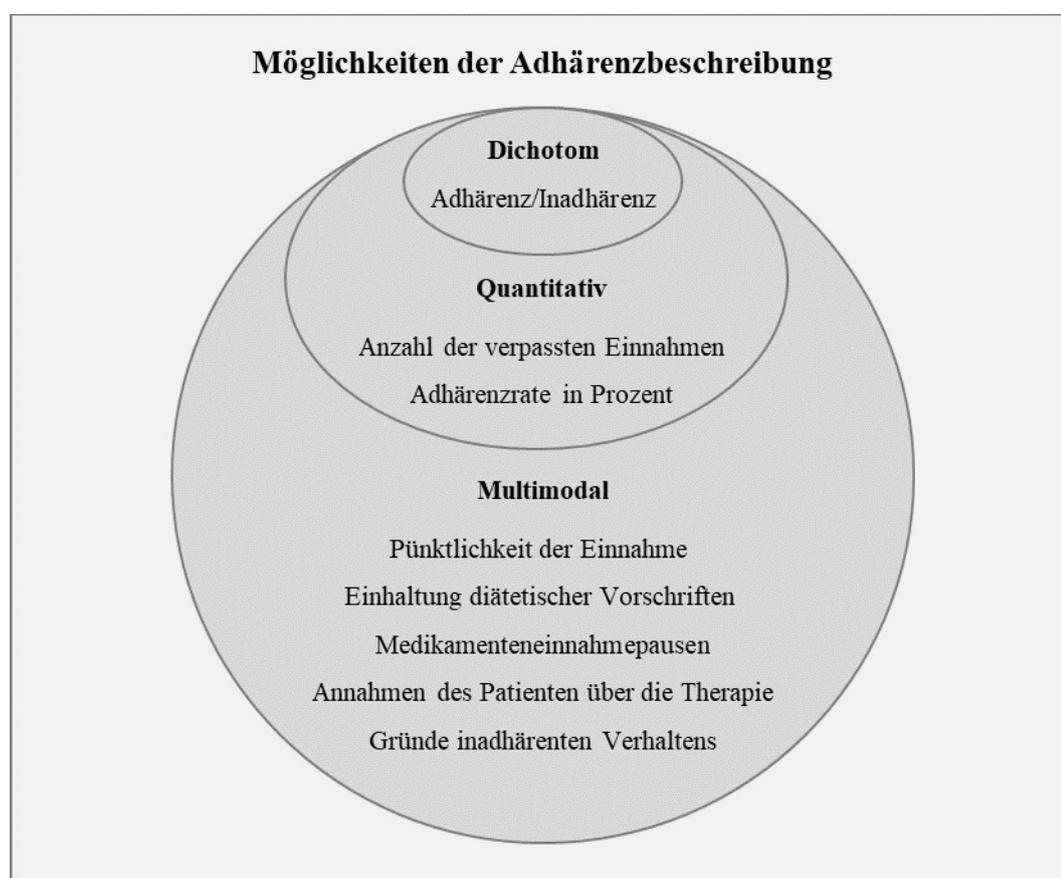


Abbildung 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Möglichkeiten der Adhärenzbeschreibung, modifiziert nach Knobel et al. (2002) und Kuhlmann und Liess (2004)

Trotz der großen Bedeutung der Adhärenz für den Therapieerfolg existiert kein Goldstandard, um die Höhe der Adhärenz zu einschätzen (Knobel et al., 2002; Sabaté, 2003; Simoni, Kurth, Pearson, & Pantalone, 2006). Osterberg et al. (2005) und Simoni et al. (2006) befassten sich in ihren Adhärenz-Review Arbeiten mit den

Methoden der Adhärenzeinschätzung. Die verschiedenen Methoden mit ihren Vor- und Nachteilen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Hierbei werden *direkte* von *indirekten* Methoden unterschieden. Direkte Methoden sind meist objektiver und genauer, jedoch kosten- und zeitaufwändiger. Deshalb werden in der klinischen Routine vor allem indirekte Methoden verwendet (Walsh, Mandalia, & Gazzard, 2002).

Tabelle 1: Überblick über Methoden der Adhärenzeinschätzung sowie deren Vor- und Nachteile, modifiziert nach Osterberg et al. (2005) und Simoni et al. (2006)

Test	Vorteile	Nachteile
Direkte Methoden		
<u>Direkte Überwachung der Tabletteneinnahme</u>		- manipulierbar durch Verstecken der Tabletten im Mund und späteres Ausspucken - impraktikabel in der klinischen Routine (kosten- und zeitaufwändig, Entmündigung des Patienten)
	- genauer - objektiver	
<u>Therapeutisches Drug Monitoring</u> (Messung von Medikamentenspiegeln im Blut)	- schwer manipulierbar	- interindividuelle Unterschiede im Metabolismus - kaum existierende Grenzwerte - kosten- und zeitaufwändig - manipulierbar durch erhöhte Adhärenz vor der (geplanten) Blutentnahme
Indirekte Methoden		
<u>Selbstbericht</u>	- einfacher, kostengünstiger	- Verzerrung durch soziale Erwünschtheit - Verzerrung durch Erinnerungsschwierigkeiten - einfach manipulierbar
<u>Patiententagebuch</u>	- Hilfe bei Erinnerungsschwierigkeiten - einfacher, kostengünstiger	- Verzerrung durch soziale Erwünschtheit - einfach manipulierbar
<u>Pillenzählen</u> (Kontrolle der übrig gebliebenen Tabletten)	- objektiver - einfacher, kostengünstiger	- manipulierbar durch Entfernen von Tabletten vor Arzttermin
<u>Adhärenzeinschätzung durch den Behandler</u>	- einfacher, kostengünstiger - Aussage über Langzeitadhärenz	- Verzerrung durch persönliche Ab-/Zuneigung - Verzerrung durch Kenntnis der Viruslast
<u>Rezeptaufzeichnung</u> (Kontrolle der Häufigkeit der Verschreibungen)	- objektiver - einfacher, kostengünstiger	- manipulierbar durch Einlösen der Verschreibung ohne nachfolgende Tabletteneinnahme - Voraussetzung eines geschlossenen Apothekensystems
<u>Bewertung des klinischen Zustandes und physiologischer Marker</u> (CDC-Stadium, HIV-1 Viruslast, CD4-Zellen)	- objektiver - Teil der klinischen Routinebetreuung - einfacher	- klinischer Zustand auch durch andere Faktoren beeinflussbar (schlechte Resorption, bestehende Resistenz) - kostenintensiver
<u>Elektronische Beobachtungssysteme</u> (Registrierung der Medikamentenentnahmen)	- objektiver	- kostenintensiver - manipulierbar durch Medikamentenentnahme aus der Box ohne nachfolgende Tabletteneinnahme

Abkürzungen: CDC, Centers for Disease Control and Prevention

1.3. Fragestellungen der Studie Projekt Adhärenz (Hypothese)

Eine hohe Adhärenz ist in der HIV-Behandlung für den Therapieerfolg sehr bedeutsam. Somit ist es von großer Wichtigkeit, Adhärenz-Probleme frühzeitig zu erkennen und deren Gründe zu erfragen, um gezielt zu intervenieren und dadurch die Adhärenz zu steigern. Durch den pharmakologischen Fortschritt in den letzten Jahren ergaben sich viele positive Veränderungen in der antiretroviralen Therapie: geringere Nebenwirkungen, längere Halbwertszeiten, weniger diätetische Vorgaben und niedrigere Dosierungsfrequenzen.

Deswegen galt es in der vorliegenden Arbeit zu klären, ob oder inwieweit die Ergebnisse der oben angeführten Studien zum Thema Adhärenz bei PLWH noch aktuell und für die heutige Versorgung relevant sind. Zudem stand zur Diskussion, ob die Schlussfolgerungen der im Ausland durchgeführten Studien auf in Deutschland lebende PLWH übertragbar sind. Des Weiteren sollten in der klinischen Praxis einfach einsetzbare Methoden zur Einschätzung der Adhärenz und Erfragung von Gründen inadhärenten Verhaltens überprüft werden.

Die hier dargestellte Studie wurde entwickelt und durchgeführt, um insbesondere folgende Fragestellungen anhand eines deutschen Studienkollektivs zu untersuchen:

- Wie häufig berichten Probanden inadhärentes Verhalten und wie stark ist dieses ausgeprägt? Wie häufig schätzen Behandler die Adhärenz ihrer Probanden als gering oder schwankend ein? Bei wie vielen Probanden ist eine erhöhte HIV-1 RNA-Viruslast nachweisbar?
- Wie hoch ist die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung? Wie hoch ist die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Höhe der Viruslast?
- Gibt es sozioökonomische, Patienten-, HIV- und ART-assoziierte Faktoren, die mit Inadhärenz assoziiert sind und die möglicherweise Einflussfaktoren auf die Adhärenz darstellen?
- Welche Gründe inadhärenten Verhaltens werden von Probanden angegeben? Gibt es spezielle Gründe, die von Probanden mit schwankender oder geringer Adhärenz häufiger angegeben werden?

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Therapiezufriedenheit und Adhärenz?
- Wie kann in der klinischen Praxis die Adhärenz eingeschätzt werden? Wie können Gründe inadhärenten Verhaltens abgefragt werden? Muss der Behandler damit rechnen, dass sein Patient Adhärenzprobleme nicht mit ihm bespricht?

2. Probanden und Methoden

2.1. Studiendesign

In einer multizentrischen, nicht-interventionellen, deskriptiven Querschnittsstudie wurden die in der Einleitung aufgezeigten Fragestellungen mit Hilfe von zwei Fragebögen untersucht. Aufgrund des Pilotstudiencharakters wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt, dennoch wurde der Einschluss von 200 bis 250 Probanden angestrebt. Es wurde erwartet, dass der Großteil der Probanden adhärent sein würde. Um ausreichend Daten zur Untersuchung des Verhaltens inadhärenter PLWH zu erlangen, wurden zusätzlich zur nicht-selektiven Rekrutierung gezielt Probanden mit erwarteten Adhärenz-Problemen eingeschlossen. Eine Aufwandsentschädigung erhielten die Studienteilnehmer nicht.

Zwischen September 2014 und April 2015 wurden männliche und weibliche Probanden vom Interdisziplinären HIV Zentrum am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und dem Medizinischen Versorgungszentrum Karlsplatz in Kooperation mit zwei weiteren Studienzentren rekrutiert. Die Studienzentren sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Darstellung der Studienzentren mit Adresse und verantwortlichem Studienarzt

Studienzentrum	Adresse	Studienarzt
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II Univ.-Prof. Dr. Roland Schmid	Ismaninger Straße 22, 81675 München	PD Dr. Christoph Spinner
Medizinisches Versorgungszentrum Karlsplatz Dres. Jäger und Jaegel-Guedes	Karlsplatz 8, 80335 München	Dr. Carmen Wiese
Zentrum für Infektiologie München Dres. Meurer und Eger	Ainmillerstraße 26, 80801 München	Dr. Anja Meurer
Zentrum für Infektiologie Prenzlauer Berg Dres. Dupke, Baumgarten, Carganico und Berg	Driesener Straße 20, 10439 Berlin	Dr. Ivanka Krznic

Abkürzungen: Univ.-Prof., Universitätsprofessor; Dr., Doktor; PD, Privatdozent; Dres., Doktoren

Im Jahr 2014 wurde die Studie der Ethik-Kommission der Technischen Universität München mit der Nummer 240/10 zur Beratung vorgelegt. Seitens der Kommission wurden keine Einwände vorgebracht. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Statuten der Helsinki-Deklaration durchgeführt.

Nach Aushändigung und mündlicher Erklärung der Probandeninformation wurde von allen Probanden eine schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung eingeholt und archiviert.

Die im Rahmen der Studie gewonnenen Daten wurden ausschließlich pseudonymisiert an das Studienzentrum am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München oder an die MUC Research GmbH gemeldet und pseudonymisiert verarbeitet.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Nur Menschen mit einer bekannten HIV-Erkrankung (PLWH) mit einer antiretroviralen Therapie (ART) wurden in die Studie eingeschlossen. Wie oben erläutert wurde der Einschluss von Probanden mit erwarteten oder bekannten Adhärenz-Problemen bevorzugt.

Personen mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Fehlendes schriftliches Einverständnis des Probanden oder fehlende Einwilligungsfähigkeit
- ART seit weniger als sechs Monaten und Viruslast > 50 Kopien/ml
- Bekannte ART-Pause
- Alter unter 18 Jahren

Ein Proband konnte nachträglich von der Studie ausgeschlossen werden, wenn er eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllte:

- Nachträgliche Erfüllung von Ausschlusskriterien
- Nachträglicher Entzug der Studieneinwilligung
- Sonstige Umstände, die gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen

2.3. Studienablauf

Vor der Studienteilnahme wurde den Probanden eine ausführliche, schriftliche Patienteninformation über die Studie ausgehändigt. Zusätzlich erfolgte eine mündliche Aufklärung durch das Studienpersonal. Nachdem die Probanden schriftlich ihr Einverständnis gegeben hatten, füllten sie einen pseudonymisierten Patientenfragebogen aus.

Anschließend wurden biomedizinische Daten des Probanden, die aus den Patientenakten erhoben wurden, in die sogenannten Behandlerfragebögen eingetragen. Außerdem schätzten die behandelnden Ärzte die Adhärenz der Probanden ein.

Nach vollendeter Rekrutierung aller Probanden wurden die Daten mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, United States of America) digitalisiert und anschließend mit IBM SPSS Statistics Version 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States of America) verarbeitet.

Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

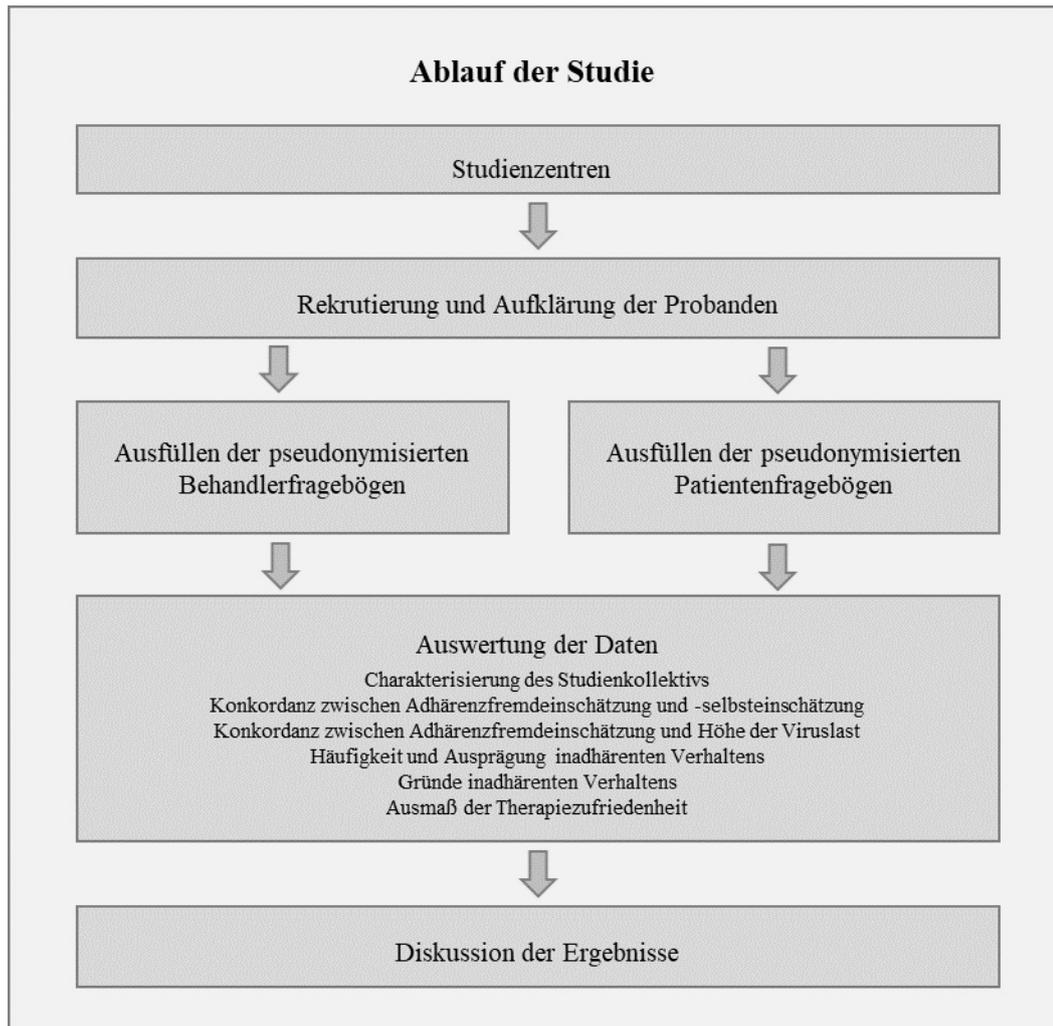


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufes

2.4. Behandler- und Patientenfragebogen

Eine Gruppe von in der HIV-Therapie erfahrenen Ärzten und Statistikern, namentlich PD Dr. Christoph Spinner, Dr. Carmen Wiese, Dr. Hans Jäger, Dr. Eva Wolf und Annamaria Balogh, entwickelten für die Studie einen Behandlerfragebogen und einen Patientenfragebogen auf Grundlage von bestehenden Fragebögen. Der Behandlerfragebogen und der Patientenfragebogen werden nachstehend weiter ausgeführt und sind im Anhang als Originale zu finden (siehe Seite 88ff). Ziel der Fragebögen war es, Arzt und Proband getrennt zu befragen und damit das Adhärenzverhalten des Probanden zu protokollieren sowie biomedizinische Daten über den Probanden zu sammeln.

Im *Behandlerfragebogen* wurden zur Charakterisierung des Studienkollektivs vor allem biomedizinische Daten erfragt: Datum der Erstdiagnose, Datum des Therapiestartes, aktuelle Laborwerte (RNA-Viruslast, CD4-Zellanzahl absolut, CD4-Zellanteil in Prozent), aktuelles ART-Regime, Begleiterkrankungen, -medikation und HIV-Transmissionsroute.

Zudem sollte der behandelnde Arzt zur Einschätzung der Adhärenz seines Probanden *gute Adhärenz*, *stark schwankende Adhärenz* oder *schlechte Adhärenz* auswählen. Probanden mit einer in der Gegenwart und Vergangenheit einwandfreien Adhärenz wurden als Probanden mit *guter Adhärenz* eingestuft. Probanden, die in der Gegenwart adhärent waren, in der Vergangenheit aber Phasen von Inadhärenz durchlebt hatten, wurden als Probanden mit *stark schwankender Adhärenz* eingestuft. Probanden, die über die meiste Zeit ihrer ART hin nicht adhärent waren, wurden als Probanden mit *schlechter Adhärenz* eingestuft.

Zudem wurden Geschlecht und Alter aus den Patientenakten zum Datensatz hinzugefügt.

Im ersten Teil des *Patientenfragebogens* wurde vor allem die Anzahl verpasster Einnahmen in drei verschiedenen langen Zeiträumen abgefragt. Grundlage hierfür bildete der Deutsch-SMAQ-MASRI-Hybrid, der in den *Leitlinien der DAGNÄ¹ zur Unterstützung der Adhärenz im Rahmen einer antiretroviralen Therapie bei HIV-Infektion* veröffentlicht wurde (Kuhlmann & Liess, 2004). Wie schon im Name angedeutet besteht dieser Fragebogen aus zwei älteren, wissenschaftlich untersuchten Fragebögen: dem MASRI-Fragebogen² (Walsh et al., 2002) und dem SMAQ-Fragebogen³ (Knobel et al., 2002). Für die Studie wurden nur aus dem SMAQ-Fragebogen stammende Fragen und von Kuhlmann und Liess neu gestellte Fragen verwendet.

Im zweiten Teil des *Patientenfragebogens* wurden Gründe inadhärenten Verhaltens mit einer neu entwickelten Liste und die Zufriedenheit mit verschiedenen Aspekten der antiretroviralen Therapie abgefragt.

¹ Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter

² MASRI: Medication Adherence Self-Report Inventory (Walsh et al., 2002)

³ SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire (Knobel et al., 2002). Er wurde aus dem MMAS4-Fragebogen (Morisky, Green, & Levine, 1986), einem der ersten getesteten Adhärenz-Fragebögen, entwickelt.

Zur besseren Auswertbarkeit und Darstellbarkeit wurden einige Fragen und Antwortmöglichkeiten umformuliert. In Tabelle 3 sind die Fragen des Patientenfragebogens so aufgeführt, wie sie im Folgenden behandelt werden. Die wörtlichen Fragen und Antwortmöglichkeiten sind in den Originalfragebögen im Anhang zu finden. Die Einschätzung *stark schwankende Adhärenz* wird im Folgenden als *schwankende Adhärenz* und die Einschätzung *schlechte Adhärenz* als *geringe Adhärenz* wiedergegeben.

Tabelle 3: Überblick über die Fragen des Patientenfragebogens

Frage	Antwortmöglichkeiten
Anzahl verpasster Einnahmen	
- im letzten Monat	- keine, circa 2 - 3/Monat, circa 1 - 2/Woche, circa 1/Tag
- in der letzten Woche	- keine, 1, mindestens 2
- am letzten Wochenende	- keine, 1, mindestens 2
Gründe inadhärenten Verhaltens	
- Weglassen von Medikamenten, wenn man sich schlecht/traurig fühlt	
- Heute Feiern/Angst vor Interaktionen mit Alkohol/ Partydrogen	
- Erinnerung an die Krankheit	
- Alles hat keinen Sinn mehr	- ja, nein
- Schädlichkeit der Medikamente	
- Erfindung von HIV durch Pharmafirmen zum Geld Verdienen	
- Angst vor Beobachtung bei der Tabletteneinnahme	
- Zu hohe Dosis	
- Finanzielle Gründe	
- Sonstige Gründe	- freies Textfeld
The rapie zufriedenheit bezüglich	
- Beeinträchtigung des Tagesablaufes durch die Arzneimittelaufnahme	- 1 - 2 = gering, 3 - 5 = mittelmäßig, 6 - 7 = stark
- Wirksamkeit	- 1 - 2 = stark, 3 - 5 = mittelmäßig, 6 - 7 = gering
- Annehmbarkeit und Einfachheit	- 1 - 2 = hoch, 3 - 5 = mittelmäßig, 6 - 7 = gering
- Verträglichkeit	- 1 - 2 = gut, 3 - 5 = mittelmäßig, 6 - 7 = schlecht
Andere Fragen	
- Rolle der Medikamenteneinnahme	- freies Textfeld
- Bedeutung der regelmäßigen ART-Einnahme	- keine/wenig/kaum, wichtig aber es gibt Wichtigeres, sehr wichtig
- Probleme bei der Medikamenteneinnahme	- ja, nein
- Welche Probleme	- freies Textfeld
- Besprechen der Probleme mit HIV-Behandler	- ja, nein
- Gründe für ein Nicht-Besprechen der Probleme	- freies Textfeld

Anmerkung: Die Fragen wurden teilweise zur besseren Auswertbarkeit und Darstellbarkeit umformuliert. Die wörtlichen Fragen und Antwortmöglichkeiten sind in den Originalfragebögen im Anhang zu finden (siehe Seite 88ff).

2.5. Datenerfassung und statistische Analysen

Die Daten der auf Papier ausgefüllten Behandler- und Patientenfragebögen wurden in eine eigens für die Studie angelegte Datenbank (Microsoft Excel 2013 von

Microsoft Corporation, Redmond, Washington, United States of America) eingegeben und auf ihre Validität geprüft. Im Falle von Unstimmigkeiten wurden die betroffenen Daten korrigiert. Falls Daten fehlten, wurde je nach Art der fehlenden Variable entschieden, ob der Proband von der Studie ausgeschlossen werden musste: Der Proband musste von der Studie ausgeschlossen werden, wenn die Höhe der Viruslast oder die Adhärenzeinschätzung durch den Behandler fehlte. Der Proband musste nicht ausgeschlossen werden, wenn andere biomedizinische Daten fehlten oder Fragen des Patientenfragebogens nicht beantwortet waren. Anschließend wurden die Daten mit IBM SPSS Statistics Version 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States of America) statistisch ausgewertet.

Frau Dr. Eva Wolf und Frau Annamaria Balogh (MUC Research GmbH, Karlsplatz 8, 80335 München) unterstützten die statistischen Auswertungen.

Qualitative Daten wurden als absolute Häufigkeiten mit Anzahl (n) und als relative Häufigkeiten mit Prozent (%) beschrieben. In den Abbildungen wurden keine Nachkommastellen der relativen Häufigkeiten angegeben. Das führte dazu, dass in einigen Abbildungen die Gesamtsumme der angegebenen Prozentwerte nicht genau 100% ergibt.

Quantitative Daten wurden als Median, Interquartilsabstand (IQR; 25%-Quartil – 75%-Quartil), Minimum und Maximum angegeben. Beim Vergleich der quantitativen Daten zwischen den Adhärenzgruppen wurden diese in Box-Whisker-Plots (Kastengrafiken) dargestellt. In Abbildung 6 ist ein Box-Whisker-Plot dargestellt: Der Median wird durch den Strich in der Mitte der Box dargestellt, das 25%- und 75%-Quartil werden durch die untere beziehungsweise (bzw.) obere Begrenzung der Box dargestellt. Damit wird der IQR durch die Höhe der Box dargestellt. Werte, die maximal um den 1,5fachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden von den sogenannten Whiskern (Antennen) dargestellt. Der jeweils letzte Wert in diesem Bereich wird mit dem Ende des Whiskers dargestellt. Werte, die um den 1,5fachen bis dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und mit einem „o“ dargestellt. Werte, die um mehr als den dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Extreme Werte genannt und mit einem „*“ dargestellt.

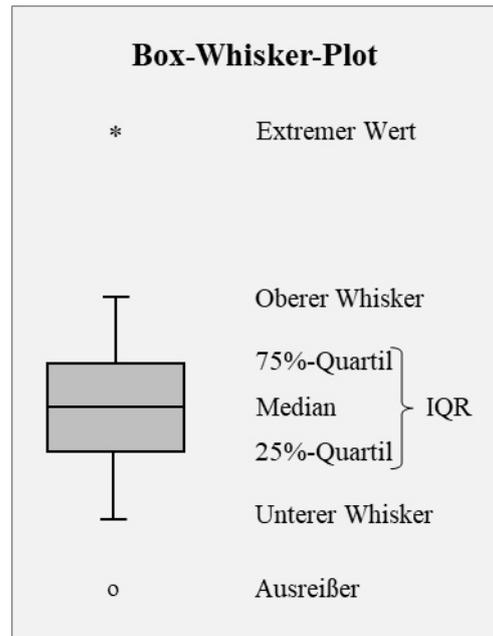


Abbildung 6: Darstellung eines Box-Whisker-Plots

Der Median wird durch den Strich in der Mitte der Box dargestellt, das 25%- und 75%-Quartil werden durch die untere bzw. obere Begrenzung der Box dargestellt. Damit wird der IQR durch die Höhe der Box dargestellt. Werte, die maximal um den 1,5fachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden von den sogenannten Whiskern (Antennen) dargestellt. Der jeweils letzte Wert in diesem Bereich wird mit dem Ende des Whiskers dargestellt. Werte, die um den 1,5fachen bis dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und mit einem „o“ dargestellt. Werte, die um mehr als den dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Extreme Werte genannt und mit einem „*“ dargestellt.

Die im Rahmen der logistischen Regression berechneten Werte wurden als Odds Ratio (OR; Quotenverhältnis) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) angegeben.

Für die statistischen Berechnungen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Der Kruskal-Wallis-Test wurde als nicht-parametrischer Test zum Vergleich der Mediane genutzt, da der Großteil der Daten nicht normalverteilt war und sich dieser Test zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen eignet. Für den Vergleich der relativen Häufigkeiten wurde der erweiterte Exakte Fisher-Test (Freeman-Halton-Test) verwendet, da dieser keine Stichprobenmindestgröße fordert und auch für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen geeignet ist. Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf einen Signifikanzwert (p-Wert) $<0,05$ festgelegt.

Zuerst wurden sozioökonomische und Patienten-spezifische Charakteristika (Geschlecht, Alter, HIV-Transmissionsroute, Begleiterkrankungen und -

medikation), HIV-spezifische Charakteristika (Zeit seit HIV-Erstdiagnose, RNA-Viruslast, CD4-Zellanzahl und -anteil, AIDS-definierende Erkrankung in der Historie) und ART-spezifische Charakteristika (aktuelles ART-Regime, Dosierungsfrequenz, Dauer der ART) des Studienkollektivs untersucht. Diese Charakteristika wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung und mit dem Kruskal-Wallis- und dem erweiterten Exakten Fisher-Test auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht.

Als Zweites wurde ausgehend von einer Vierfeldertafel die Konkordanz zwischen der Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler und der Adhärenzselbsteinschätzung durch die Probanden berechnet. Der Grenzwert für Inadhärenz bei der Selbsteinschätzung (keine vs. mindestens eine verpasste Einnahme in der letzten Woche) basiert auf der oben in Abbildung 3 dargestellten Formel: Wenn in der letzten Woche nur sechs der sieben verschriebenen Dosen eingenommen wurden, lässt sich daraus eine Adhärenzrate von 86% errechnen, was deutlich weniger als die oft geforderten 95% sind (Langness et al., 2014; Sax et al., 2012). Ein weiterer Grund für diesen Grenzwert ist die häufige Überschätzung der eigenen Adhärenz (Arnsten et al., 2001; Bangsberg et al., 2000; Haynes, McDonald, & Garg, 2002; Kozma, Dickson, Phillips, & Meletiche, 2013; Langebeek et al., 2014; Osterberg & Blaschke, 2005). Der Grenzwert bei der Viruslast wird auf eine Viruslast von 200 Kopien/ml festgesetzt, da dadurch - anders als bei einem Cut-off von 50 Kopien/ml - viele Probanden mit nur leicht erhöhter Viruslast nicht fälschlicherweise als inadherent eingestuft wurden. Zur Berechnung der Konkordanz wurden der Anteil der Probanden, der von beiden Seiten als adhärent eingeschätzt wurde (Adhärenzfremdeinschätzung: gute Adhärenz, Adhärenzselbsteinschätzung: keine verpasste Einnahme in der letzten Woche) und der Anteil der Probanden, der von beiden Seiten als inadherent eingeschätzt wurde (Adhärenzfremdeinschätzung: erniedrigte Adhärenz, definiert als schwankend oder gering, Adhärenzselbsteinschätzung: mindestens eine verpasste Einnahme in der letzten Woche), addiert. Dieser Wert mit 100% multipliziert beschreibt die Höhe der Konkordanz zwischen den zwei Adhärenzeinschätzungen. In Abbildung 7 ist dargestellt, wie mit den Vierfeldertafeln die Konkordanz berechnet wurde. Außerdem wurde die Konkordanz zwischen der Adhärenzfremdeinschätzung (gute versus (vs.) erniedrigte Adhärenz) und der Höhe der Viruslast berechnet (VL < 200 Kopien/ml vs. \geq 200 Kopien/ml). Zusätzlich wurde der Cohens-Kappa-Koeffizient errechnet, um

die Interrater-Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Adhärenzeinschätzungen zu berechnen.

Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung ausgehend von einer Vierfeldertafel				
		Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler		
		Gute Adhärenz	Erniedrigte Adhärenz	
Adhärenzselbsteinschätzung	Keine Verpasste Einnahmen der letzten Woche	n_1	n_2	$n_{1+} \ n_2$
	Mind. 1 Verpasste Einnahmen der letzten Woche	n_3	n_4	$n_{3+} \ n_4$
		$n_{1+} \ n_3$	$n_{2+} \ n_4$	n_{ges}

		Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler		
		Gute Adhärenz	Erniedrigte Adhärenz	
Adhärenzselbsteinschätzung	Keine Verpasste Einnahmen der letzten Woche	$\frac{n_1}{n_{ges}}$	$\frac{n_2}{n_{ges}}$	$\frac{n_{1+} \ n_2}{n_{ges}}$
	Mind. 1 Verpasste Einnahmen der letzten Woche	$\frac{n_3}{n_{ges}}$	$\frac{n_4}{n_{ges}}$	$\frac{n_{3+} \ n_4}{n_{ges}}$
		$\frac{n_{1+} \ n_3}{n_{ges}}$	$\frac{n_{2+} \ n_4}{n_{ges}}$	$\frac{n_{ges}}{n_{ges}}$

$$Konkordanz = \left(\frac{n_1}{n_{ges}} + \frac{n_4}{n_{ges}} \right) \times 100\%$$

Abbildung 7: Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung anhand der Vierfeldertafel

Die Konkordanz zwischen der Adhärenzfremdeinschätzung (gute vs. erniedrigte Adhärenz) und der Adhärenzselbsteinschätzung (keine vs. mindestens eine verpasste Einnahme in der letzten Woche) wird folgendermaßen berechnet: Der Anteil des Studienkollektivs, der durch beide Einschätzungen - das bedeutet konkordant - als adhärenz eingeschätzt wird, wird mit dem Anteil des Studienkollektivs, das konkordant als inadhärenz eingeschätzt wird, summiert. Dieser Wert mit 100% multipliziert beschreibt die Höhe der Konkordanz zwischen den zwei Adhärenzeinschätzungen.

Abkürzungen: n, Anzahl; n_{ges} , Gesamtanzahl; mind., mindestens; %, Prozent; vs., versus

Als Nächstes wurden die Probanden nach der Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler in drei Adhärenzgruppen eingeteilt: A: *gute Adhärenz*, B: *schwankende Adhärenz* und C: *geringe Adhärenz*.

In deskriptiven Analysen wurde die Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens in drei verschiedenen langen Zeiträumen (letzter *Monat*, letzte *Woche*, letztes *Wochenende*) zwischen den drei Gruppen verglichen.

Darauffolgend wurden in weiteren univariaten Analysen die sozioökonomischen, Patienten-, HIV- und ART-spezifischen Charakteristika zwischen den Adhärenzgruppen verglichen, um mit Inadhärenz assoziierte Faktoren zu finden. Zusätzlich wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt, um die Stärke der Assoziation zwischen guter bzw. erniedrigter Adhärenz, definiert als schwankende oder geringe Adhärenz, und folgenden sozioökonomischen, Patienten-spezifischen, HIV-spezifischen und ART-spezifischen Charakteristika zu untersuchen: Geschlecht, Alter, HIV-Transmissionsroute, AIDS-definierende Erkrankung in der Historie, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Zeit seit Erstdiagnose und Dauer der ART. Die quantitativen Variablen wurden hierfür umgewandelt: Alter: < 30 Jahre vs. \geq 30 Jahre; Zeit seit Erstdiagnose: < 1 Jahr vs. 1 – 10 Jahre vs. > 10 Jahre; Dauer der ART: < 1 Jahr vs. 1 – 10 Jahre vs. > 10 Jahre. Die Variablen aktuelles ART-Regime, CD4-Zellanzahl, -anteil und Viruslast wurden nicht in das Modell eingeschlossen, da sie als mögliche Folge von Inadhärenz gesehen wurden. Bei einer Rückwärtsselektion wurde schrittweise jeweils die Variable mit dem höchsten p-Wert aus dem Modell entfernt, bis nur noch Variablen mit einem p-Wert < 0,05 im Modell verblieben. Das Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall dieser verbliebenen Variablen wurden beschrieben.

Anschließend wurden die selbstberichteten Gründe inadhärenten Verhaltens und der Zusammenhang zwischen Therapiezufriedenheit und Adhärenz analysiert. Zuerst wurde nach den Gründen inadhärenten Verhaltens gesucht, die vom Studienkollektiv insgesamt am häufigsten genannt wurden. Daraufhin wurde analysiert, ob und welche Gründe speziell von Probanden der Gruppe B und C genannt wurden. Die Therapiezufriedenheit bezüglich der Kategorien *Beeinträchtigung des Tagesablaufes*, *Wirksamkeit*, *Annehmbarkeit/Einfachheit* und *Verträglichkeit* wurde zwischen den Adhärenzgruppen verglichen. Die Probanden sollten auf einer Lickert-Skala eine Zahl zwischen eins und sieben wählen. Zur besseren Auswertbarkeit wurden jeweils 1 – 2, 3 – 5 und 6 -7 zu einer Kategorie zusammengeführt.

Als Letztes wurden Fragen zu weiteren, die Adhärenz betreffenden Aspekten gestellt. Es wurde die Rolle der ART und die Bedeutung der regelmäßigen ART-Einnahme zwischen den Adhärenzgruppen verglichen. Da bei der offenen Frage nach der persönlichen Rolle der ART zumeist Stichwörter angegeben wurden, wurden die Antworten zur besseren Auswertbarkeit primär in *positiv*, *indifferent* und *ambivalent/negativ* und sekundär nach Themen kategorisiert.

Außerdem wurde analysiert, welche Probleme die Probanden bei der Medikamenteneinnahme beschrieben und ob sie mit ihren Behandlern über diese Probleme sprachen.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum September 2014 bis März 2015 wurden 221 Probanden an vier Zentren auf eine mögliche Studienteilnahme hin gescreent und zur Rückgabe ausgefüllter Fragebögen eingeladen. Die Probandenrekrutierung ist in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

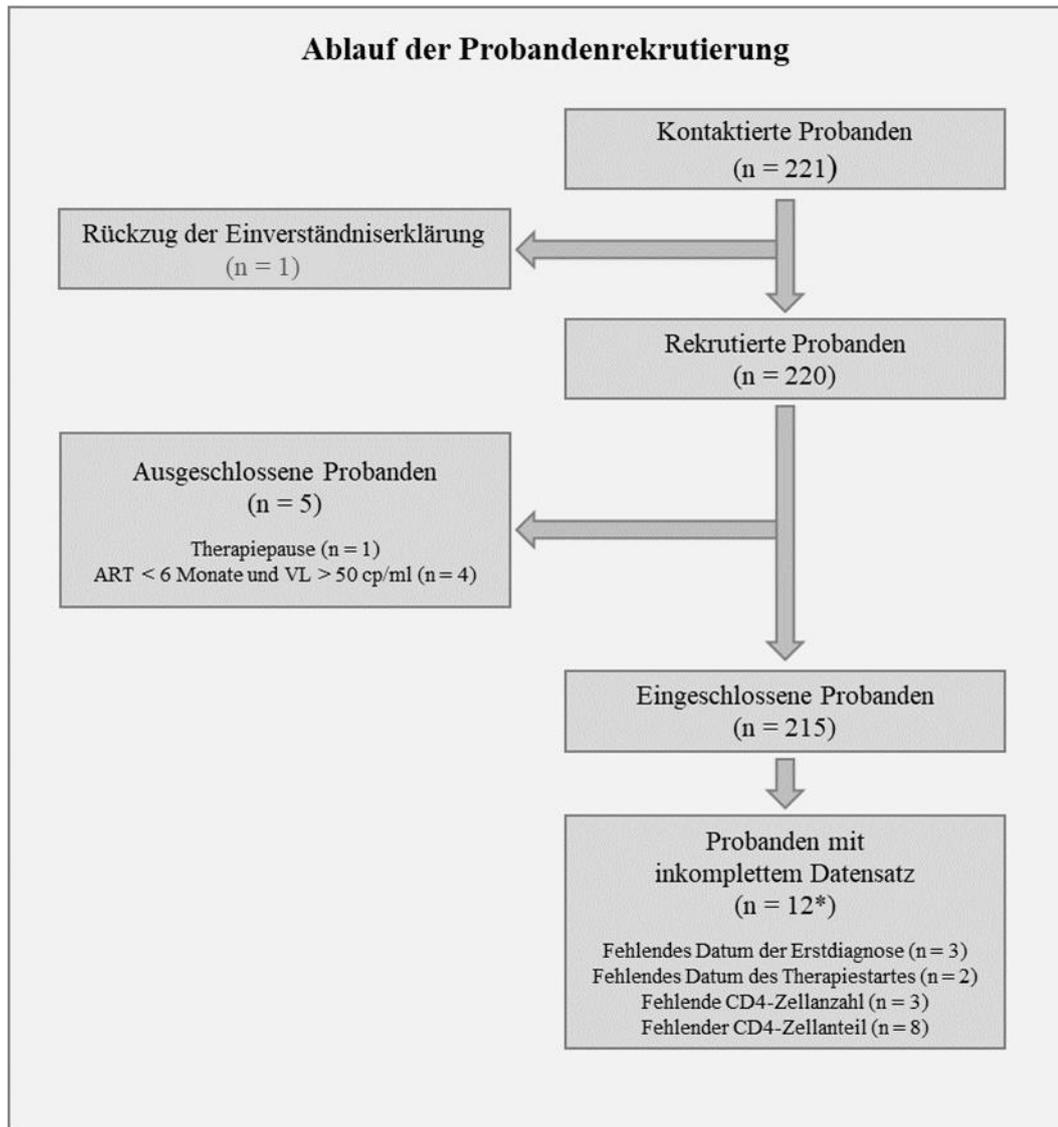


Abbildung 8: Darstellung des Prozesses der Probandenrekrutierung

Anmerkung: * Mehrfachnennung von fehlenden Variablen möglich, Abkürzungen: n, Anzahl; ART, antiretrovirale Therapie; VL, Viruslast; cp, Kopien; ml, Milliliter

Ein Proband widerrief nach dem Ausfüllen des Patientenfragebogens seine Einwilligung, fünf Probanden wurden aufgrund von Studienprotokollverletzungen nachträglich ausgeschlossen. Bei zwölf der 215 eingeschlossenen Probanden ergaben sich bei der Prüfung der Daten einzelne fehlende Variablen, wie im unteren Bereich der Abbildung 8 dargestellt ist. Diese Probanden verblieben dennoch im Studienkollektiv, da die Analyse der Daten durch diese fehlenden Variablen nicht relevant beeinflusst wurde.

Die quantitativen Daten wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung getestet. Wie in Tabelle 4 gezeigt waren von den getesteten Variablen nur das Alter ($p = 0,056$) und der CD4-Zellanteil ($p = 0,050$) annähernd normalverteilt.

Tabelle 4: Darstellung der quantitativen Variablen in Median, Interquartilsabstand und p-Wert

Variable		Median	(IQR)	p-Wert
Alter	(Jahre)	47	(37 - 54)	0,056
Zeit seit Erstdiagnose	(Jahre)	9	(4 - 18)	< 0,001
Dauer der ART	(Jahre)	6	(3 - 14)	< 0,001
Anzahl der Substanzklassen		0	(0 - 1)	< 0,001
RNA-Viruslast	(cp/ml)	19	(19 - 49)	< 0,001
CD4-Zellanzahl	(n/ μ l)	607	(410 - 850)	< 0,001
CD4-Zellanteil	(%)	32	(24 - 40)	0,050

Abkürzungen: IQR, Interquartilsabstand; ART, antiretrovirale Therapie; cp, Kopien; ml, Milliliter; n, Anzahl; μ l, Mikroliter; %, Prozent

Mithilfe des erweiterten Exakten Fisher-Testes und des Kruskal-Wallis-Testes wurden alle Basischarakteristika des Studienkollektivs auf Unterschiede bezüglich des Geschlechts getestet. Nur bei der HIV-Transmissionsroute wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt ($p < 0,01$). Dieses Ergebnis ist stark durch das Bestehen der geschlechterabhängigen HIV-Transmissionsroute Männer mit homo- oder bisexuellen Sexualkontakten (men having sex with men, MSM) beeinflusst. Aufgrund der sonst fehlenden geschlechterspezifischen Unterschiede wurde bei den weiteren Analysen keine geschlechterspezifische Auswertung durchgeführt.

3.1. Charakterisierung des Studienkollektivs

Zur Charakterisierung des Studienkollektivs wurden die mit dem Behandlerfragebogen erhobenen biomedizinischen Daten ausgewertet, die im Folgenden dargestellt werden.

3.1.1. Sozioökonomische und Patienten-spezifische Charakteristika

80% der Probanden (n = 172) waren männlich, die übrigen Probanden (n = 43) waren weiblich.

Im Median waren die Probanden zum Zeitpunkt der Befragung 47 Jahre (IQR 37 – 54 Jahre) alt. Der jüngste Proband war 21 Jahre alt, der älteste Proband war 70 Jahre alt.

Abbildung 9 bietet einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen HIV-Transmissionsrouten im Studienkollektiv. Die HIV-Transmission erfolgte bei 50% der Probanden (n = 108) über homo- oder bisexuelle Sexualkontakte bei Männern. Weitere Transmissionswege waren Herkunft aus Hochprävalenzländern (HPC) (n = 29), andere Übertragungswege wie iatrogene Transmission und heterosexuelle Sexualkontakte (n = 27) und intravenöser Drogenabusus (IVDU) (n = 15). Bei 18% der Probanden (n = 39) war die Transmissionsursache nicht dokumentiert oder nicht bekannt.

Bei 75% der Probanden (n = 161) waren Begleiterkrankungen dokumentiert: Häufig waren psychiatrische Erkrankungen (n = 63) und hierbei vor allem depressive Erkrankungen (n = 40) dokumentiert. Bei einem Viertel der Probanden (n = 51) war mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und/oder Hyperlipidämie dokumentiert. Eine kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease, CVD) waren nur bei einer Minderheit der Probanden (n = 11) bis zum Zeitpunkt der Erhebung dokumentiert. Als CVD gelten unter anderem Schlaganfall, Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) war nur bei wenigen Probanden dokumentiert (HBV: n = 10, HCV: n = 13).

Eine weitere hier nicht klassifizierte Begleiterkrankung war bei 50% der Probanden (n = 108) dokumentiert. Am häufigsten wurden chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n = 9), Schilddrüsenerkrankungen (n = 6), Anämie (n = 5) und Refluxösophagitis/Gastritis (n = 7) genannt.

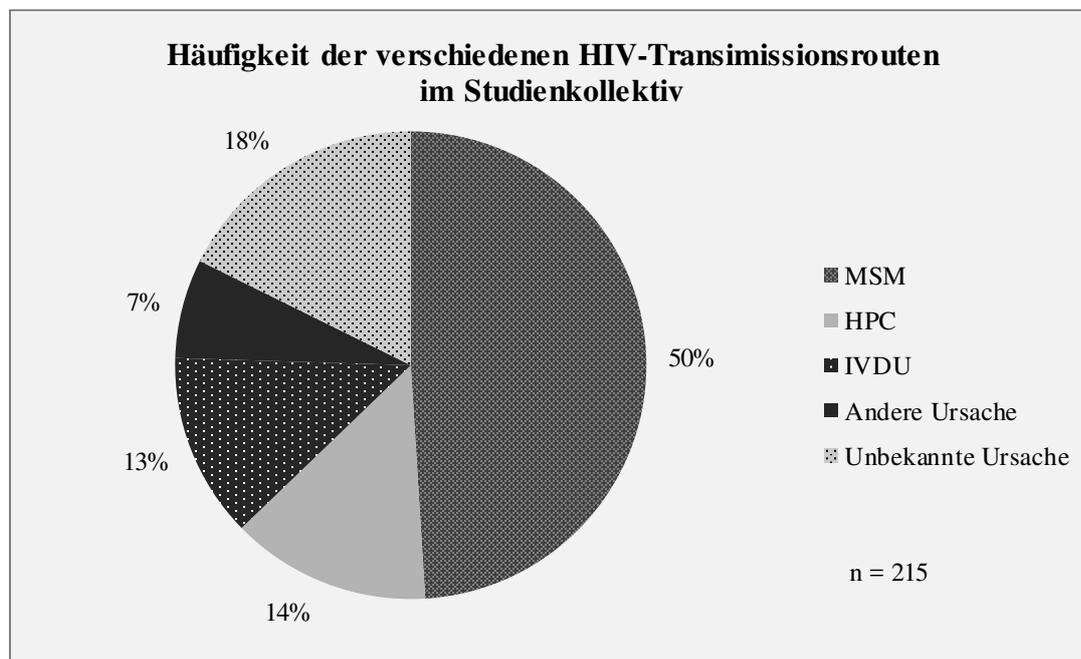


Abbildung 9: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen HIV-Transmissionsrouten im Studienkollektiv

Abkürzungen: MSM, Männer mit homo- oder bisexuellen Sexualkontakten; HPC, Herkunft aus Hochprävalenzländern; IVDU, intravenöser Drogenabusus; n, Anzahl; %, Prozent

Obwohl bei 75% der Probanden mindestens eine dokumentierte Begleiterkrankung vorlag, war bei nur 43% der Probanden (n = 93) eine Begleitmedikation dokumentiert. Die mediane Anzahl der Substanzklassen der Begleitmedikation lag bei 0 (IQR 0 - 1).

Laut Patientenakten nahmen 23% der Probanden (n = 50) eine Medikation aufgrund CVD oder zur Prophylaxe einer selbigen ein. Seltener wurde eine psychiatrische Medikation (n = 24) oder eine antiinfektiöse Prophylaxe mit

Sulfomethaxol/Trimetoprim (n = 16) eingenommen. 22% der Probanden (n = 48) erhielten andere Medikamente, die hier nicht klassifiziert wurden.

3.1.2. HIV-spezifische Charakteristika

Wie in Abbildung 10 dargestellt ist, waren bei der Mehrheit der Probanden Laborwerte dokumentiert, die für eine gut kontrollierte HIV-Infektion mit supprimierter HIV-1 RNA-Viruslast sprachen: Bei 80% der Probanden (n = 172) war eine Viruslast < 50 Kopien/ml dokumentiert. Bei 12% der Probanden (n = 25) war eine Viruslast zwischen 50 – 200 Kopien/ml dokumentiert. Bei 0,9% der Probanden (n = 2) war eine Viruslast zwischen 201 – 400 Kopien/ml dokumentiert. Bei 0,5% der Probanden (n = 1) war eine Viruslast zwischen 401 – 1000 Kopien/ml dokumentiert. Bei 7% der Probanden (n = 15) war eine Viruslast > 1.000 Kopien/ml dokumentiert. Der Median der dokumentierten Viruslast lag bei 19 Kopien/ml (IQR 19 – 49 Kopien/ml). Die höchste dokumentierte Viruslast lag bei 405.689 Kopien/ml.

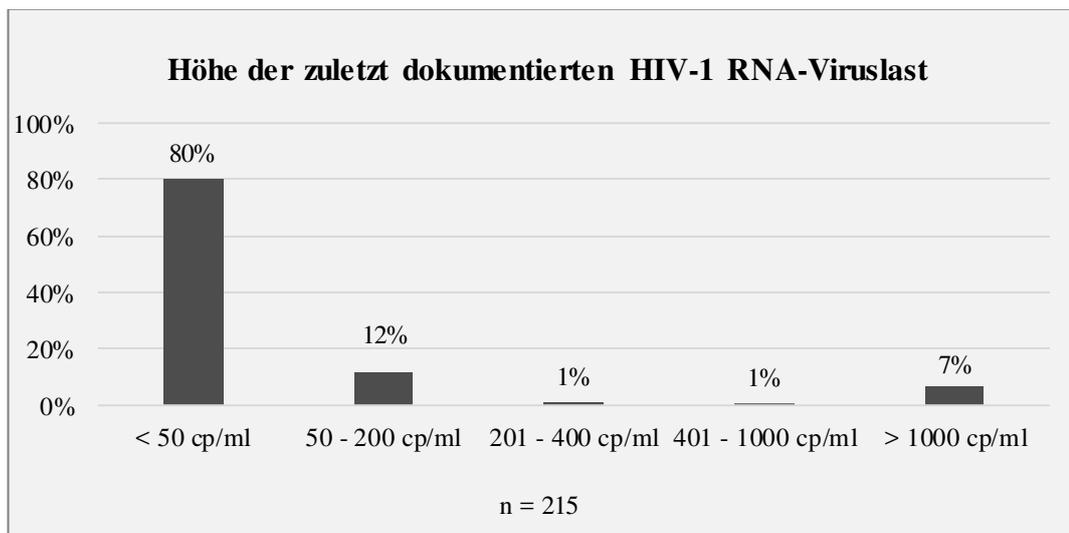


Abbildung 10: Überblick über die Höhe der zuletzt dokumentierten HIV-1 RNA-Viruslast im Studienkollektiv

Abkürzungen: cp, Kopien; ml, Milliliter; %, Prozent; n, Anzahl

Der Median der zuletzt dokumentierten CD4-Zellanzahl lag bei 607 CD4-Zellen/ μ l (IQR 410 – 850 CD4-Zellen/ μ l). Bei 65% der Probanden (n = 138) war eine CD4-Zellanzahl > 500 CD4-Zellen/ μ l, bei 27% der Probanden (n = 58) war eine CD4-Zellanzahl zwischen 200 und 500 CD4-Zellen/ μ l und bei 7,5% der Probanden (n =

16) war eine CD4-Zellanzahl < 200 CD4-Zellen/ μ l dokumentiert. Die niedrigste Anzahl von CD4-Zellen lag bei 8/ μ l.

Der Median des zuletzt dokumentierten CD4-Zellanteils lag bei 32% (IQR 24 – 40%). Bei 64% der Probanden ($n = 132$) war ein CD4-Zellanteil von $> 28\%$, bei 25% der Probanden ($n = 52$) war ein CD4-Zellanteil zwischen 28% und 15% und bei 11% der Probanden ($n = 23$) war ein CD4-Zellanteil $< 15\%$ dokumentiert. Der niedrigste Anteil von CD4-Zellen lag bei 1%.

Zum Zeitpunkt der Befragung war die HIV-Erkrankung der Probanden im Median seit 9 Jahren (IQR 4 – 18 Jahre) diagnostiziert. Die längste individuelle Zeit seit HIV-Erstdiagnose betrug 31 Jahre.

Bei 11% der Probanden ($n = 24$) war in der Akte eine vergangene AIDS-definierende Erkrankung dokumentiert. Am häufigsten war Pneumocystis-Pneumonie ($n = 11$), Tuberkulose ($n = 4$) und Kaposi-Sarkom ($n = 3$) dokumentiert.

3.1.3. ART-spezifische Charakteristika

Zum Zeitpunkt der Befragung nahmen die Probanden im Median seit 6 Jahren (IQR 3 – 14 Jahre) eine antiretrovirale Therapie (ART) ein. Die längste individuelle Zeit seit ART-Beginn betrug 24 Jahre.

Die linke Seite der Abbildung 11 bietet einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen ART-Dosierungsfrequenzen im Studienkollektiv. 48% der Probanden (n = 103) nahmen die ART einmal täglich als *Multi-Tablet-Regimen* (MTR, Regime mit mehreren Tabletten täglich) ein. 30% der Probanden (n = 65) nahmen die ART als *Single-Tablet-Regimen* (STR, Regime mit einer Tablette täglich) ein. 22% der Probanden (n = 47) nahmen die ART als MTR zweimal täglich ein.

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) waren bei 89% der Probanden (n = 192) das Rückgrat der Therapie. Häufig wurden außerdem nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) (n = 90), Protease-Inhibitoren (PIs) (n = 75) und Integrase-Inhibitoren (INIs) (n = 69) als dritte Substanz eingenommen. Der Entry-Inhibitor Maraviroc wurde von zwei Probanden eingenommen.

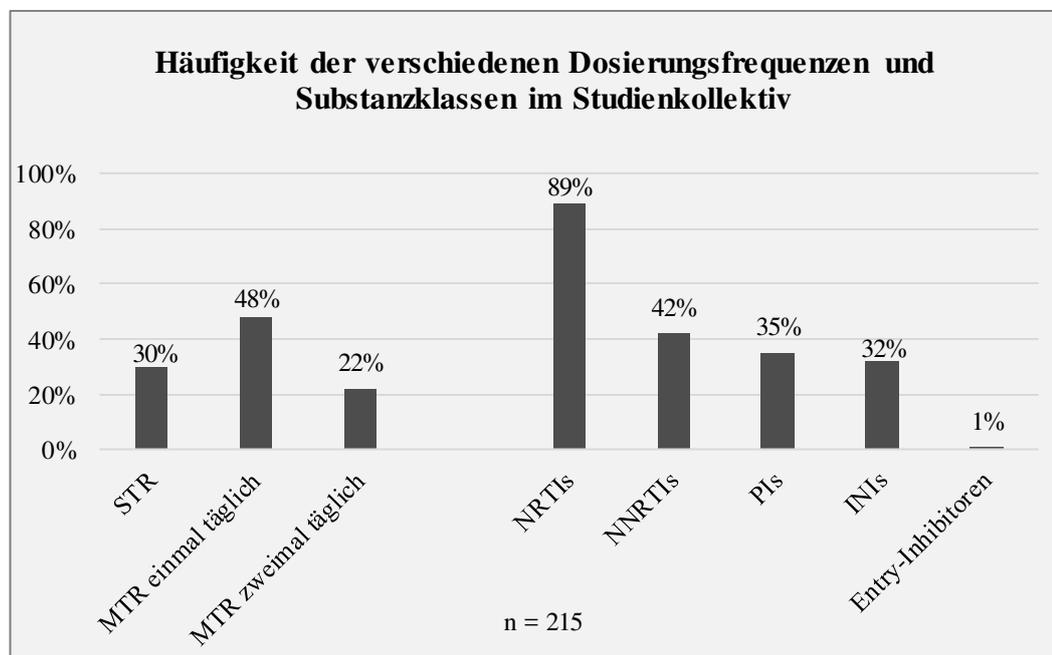


Abbildung 11: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Dosierungsfrequenzen und Substanzklassen der antiretroviralen Therapie im Studienkollektiv

Abkürzungen: STR, Single-Tablet-Regimen; MTR, Multi-Tablet-Regimen; NRTIs, nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NNRTIs, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PIs, Protease-Inhibitoren; INIs, Integrase-Inhibitoren; %, Prozent; n, Anzahl

Dem Studienprotokoll entsprechend wurde die Adhärenz der Probanden von den Behandlern eingeschätzt: Wie Abbildung 12 zeigt, wurde die Adhärenz von 75% der Probanden (n = 162) als *gut*, die Adhärenz von 17% der Probanden (n = 36) als *schwankend* und die Adhärenz von 7,9% der Probanden (n = 17) als *gering* durch den behandelnden Arzt eingeschätzt.

Die Probanden mit *guter* Adhärenz wurden als *Gruppe A* definiert. Die Probanden mit *schwankender* Adhärenz wurden als *Gruppe B* definiert. Die Probanden mit *geringer* Adhärenz wurden als *Gruppe C* definiert.

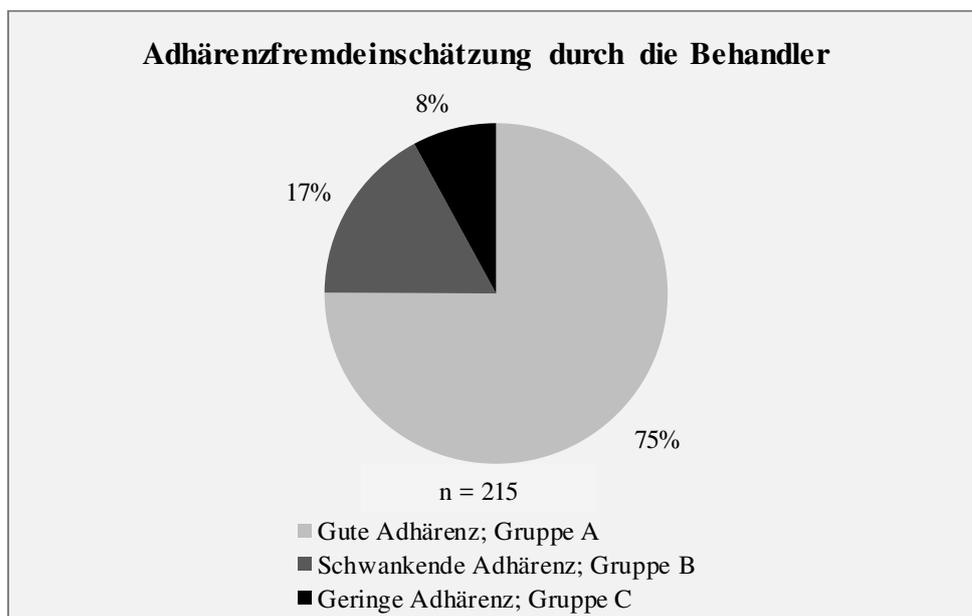


Abbildung 12: Überblick über die Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

3.2. Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung sowie Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Höhe der HIV Plasma-Viruslast

Die Behandler hatten die Adhärenz von 162 Probanden als *gut* und die von 53 Probanden als *erniedrigt* eingestuft (*schwankend* n = 36, *gering* n = 17). 170 Probanden berichteten *keine verpasste Einnahme in der letzten Woche* und 44 Probanden berichteten *mindestens eine verpasste Einnahme in der letzten Woche*; 1 Antwort fehlte.

Wie sich Tabelle 5 entnehmen lässt, wurden 68% des Studienkollektivs (n = 145) sowohl von ihren Ärzten als auch von sich selbst - das bedeutet konkordant - als *adhärent* eingeschätzt. 13% des Studienkollektivs (n = 27) wurden konkordant als *inadhärent* eingeschätzt. Die Summe der Anteile der konkordant eingeschätzten Probanden und damit die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und -selbsteinschätzung lag bei 80%.

Zu einer Diskordanz der Adhärenzeinschätzungen kam es vor allem bei der Einschätzung der Inadhärenz: Von den als *erniedrigt adhärent* eingeschätzten Patienten (n = 53) berichtete knapp die Hälfte (n = 25), in der letzten Woche *keine* Einnahme verpasst zu haben.

Die Berechnung des Cohens-Kappa-Koeffizienten gab einen sehr niedrigen κ -Wert von -0,09 und spricht damit für eine geringe Übereinstimmung zwischen den zwei Adhärenzeinschätzungen. Dieser niedrige Wert spiegelt die starke Diskordanz der Inadhärenz-Einschätzung wieder.

Tabelle 5: Darstellung der Vierfeldertafel zur Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler und Adhärenzselbsteinschätzung durch die Probanden

		Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler					
		Gute Adhärenz		Erniedrigte Adhärenz			
		n	(% von n _{ges})	n*	(% von n _{ges})		
Adhärenzselbsteinschätzung	Keine	145	(67,8%)	25	(11,7%)	170	(79,5%)
	Verpasste Einnahmen der letzten Woche	17	(7,9%)	27	(12,6%)	44	(20,5%)
	Mind. 1	162	(75,7%)	52	(24,3%)	214*	(100%)

Die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung (gute vs. erniedrigte Adhärenz) und Adhärenzselbsteinschätzung (keine vs. mindestens eine verpasste Einnahme in der letzten Woche) wird folgenderweise berechnet: 68% des Studienkollektivs wurden durch beide Einschätzungen - das bedeutet konkordant - als adhärenz eingeschätzt. 13% des Studienkollektivs wurden konkordant als inadhärenz eingeschätzt. Die Summe der beiden Werte liegt bei 80% und beschreibt die Höhe der Konkordanz zwischen den zwei Adhärenzeinschätzungen. 20% des Studienkollektivs wurden nicht konkordant eingeschätzt.

Anmerkung: *1 Antwort fehlt

Abkürzungen: n, Anzahl; n_{ges}, Gesamtanzahl; %, Prozent; mind., mindestens; vs., versus

Die Ergebnisse der Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler und Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei 197 Probanden lag die Viruslast in der letzten Messung unter 200 Kopien/ml und bei 18 Probanden lag sie bei 200 Kopien/ml oder mehr.

74% des Studienkollektivs (n = 160) wurden von ihren Ärzten adhärenz eingeschätzt und zeigten eine Viruslast < 200 Kopien/ml. 7,4% des Studienkollektivs (n = 16) wurden von ihren Ärzten als inadhärenz eingeschätzt und zeigten eine Viruslast ≥ 200 Kopien/ml. Somit lag die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Höhe der Viruslast bei 82%.

Zu einer Diskordanz der Adhärenzeinschätzungen kam es auch hier vor allem bei der Einschätzung der Inadhärenz: Bei den als *erniedrigt adhärenz* eingeschätzten Patienten (n = 53) wurde bei Dreivierteln (n = 37) eine Viruslast < 200 cp/ml gemessen.

Tabelle 6: Darstellung der Vierfeldertafel zur Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler und Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast

		Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler					
		Gute Adhärenz		Erniedrigte Adhärenz			
		n	(% von n _{ges})	n	(% von n _{ges})		
HIV-1 RNA-Viruslast	< 200 cp/ml	160	(74,4%)	37	(17,2%)	197	(81,6%)
	≥ 200 cp/ml	2	(0,9%)	16	(7,4%)	18	(8,3%)
		162	(75,3%)	53	(24,6%)	215	(100%)

Die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung (gute vs. erniedrigte Adhärenz) und Höhe der Viruslast (< 200 cp/ml vs. ≥ 200 cp/ml) wird folgendermaßen berechnet: 74% des Studienkollektivs wurden durch beide Seiten - das bedeutet konkordant - als adhärenz eingeschätzt. 7,4% des Studienkollektivs wurden konkordant als inadhärenz eingeschätzt. Die Summe der beiden Werte liegt bei 82% und beschreibt die Höhe der Konkordanz zwischen den zwei Adhärenzeinschätzungen. 18% des Studienkollektivs wurden nicht konkordant eingeschätzt.

Abkürzungen: n, Anzahl; n_{ges}, Gesamtanzahl; cp, Kopien; ml, Milliliter; %, Prozent; vs., versus

Die Berechnung des Cohens-Kappa-Koeffizienten ergab einen niedrigen κ -Wert von 0,37 und spricht damit für eine ausreichende Übereinstimmung der zwei Einschätzungen.

3.3. Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens

Im Patientenfragebogen wurden die Probanden zur Häufigkeit der verpassten Medikamenteneinnahme in drei verschiedenen Zeiträumen (letzter *Monat*, letzte *Woche*, letztes *Wochenende*) befragt. In Abbildung 13 und Abbildung 14 wird die Anzahl der verpassten Einnahmen in den verschiedenen Zeiträumen zwischen den drei Adhärenzgruppen verglichen.

Die erste Frage zielte auf die verpassten Einnahmen des *gesamten letzten Monats* ab. Insgesamt gaben 78% des Studienkollektivs (n = 171) an, keine Einnahme verpasst zu haben. 14% des Studienkollektivs (n = 31) gaben an, circa zwei bis drei Einnahmen verpasst zu haben. 4,1% des Studienkollektivs (n = 9) gaben an, eine bis zwei Einnahmen pro Woche verpasst zu haben und 0,9% des Studienkollektivs (n = 2) gab an, fast täglich ihre Einnahme verpasst zu haben. Zwei Antworten fehlten.

Wie in der unten dargestellten Abbildung 13 zu sehen ist, gaben Probanden der Gruppe B und C seltener an, keine Einnahme im letzten Monat verpasst zu haben (A: 90% vs. B: 56% vs. C: 35%, $p < 0,001$). Dementsprechend gaben sie häufiger an, Einnahmen verpasst zu haben. Zwei Probanden der Gruppe C gaben sogar an, ihre Einnahme fast täglich verpasst zu haben.

Als Zweites wurde erfragt, wie viele Einnahmen die Probanden in der *zurückliegenden Woche* verpasst hatten. Insgesamt gaben 78% des Studienkollektivs (n = 170) an, keine Einnahme verpasst zu haben. 9,6% des Studienkollektivs (n = 21) berichteten, eine Einnahme verpasst zu haben. 5,5% des Studienkollektivs (n = 12) gaben an, zwei Einnahmen verpasst zu haben. 5,0% des Studienkollektivs (n = 11) berichteten, mindestens drei Einnahmen verpasst zu haben. Eine Antwort fehlte.

Wieder gaben Probanden der Gruppe B und C seltener an, keine Einnahme in der letzten Woche verpasst zu haben (A: 90% vs. B: 53% vs. C: 38%, $p < 0,001$). Auch gaben sie häufiger an, einen Teil ihrer Einnahmen verpasst zu haben. Fast die Hälfte der Probanden der Gruppe C berichtete, mindestens zwei Einnahmen in der letzten Woche verpasst zu haben (A: 4,9% vs. B: 19% vs. C: 44%, $p < 0,001$).

Als Drittes wurde die Anzahl der verpassten Einnahmen des *letzten Wochenendes* erfragt. 90% des Studienkollektivs (n = 196) gaben an, keine Einnahme verpasst zu haben. 7,3% des Studienkollektivs (n = 16) gaben an, eine Einnahme verpasst zu haben. 0,9% des Studienkollektivs (n = 2) gaben an, mindestens zwei Einnahmen verpasst zu haben. Eine Antwort fehlte.

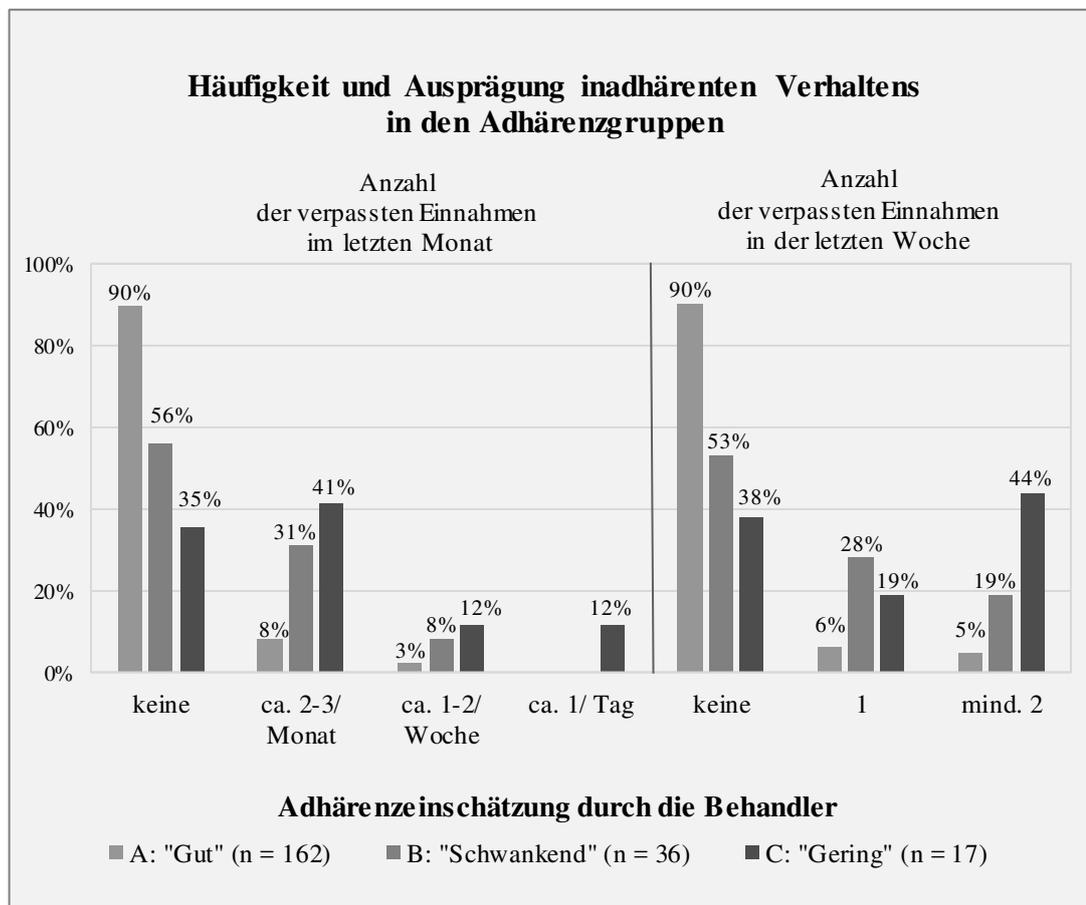


Abbildung 13: Überblick über die Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens im letzten Monat und in der letzten Woche in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: n, Anzahl; %, Prozent; ca. circa; mind., mindestens

Wie der nachfolgenden Abbildung 14 zu entnehmen ist, gaben wie bei den vorigen Fragen Probanden der Gruppe B und C seltener an, keine Einnahme am letzten Wochenende verpasst zu haben (A: 97% vs. B: 78% vs. C: 69%, $p < 0,001$). Erneut gaben sie häufiger an, einen Teil ihrer Einnahmen verpasst zu haben.

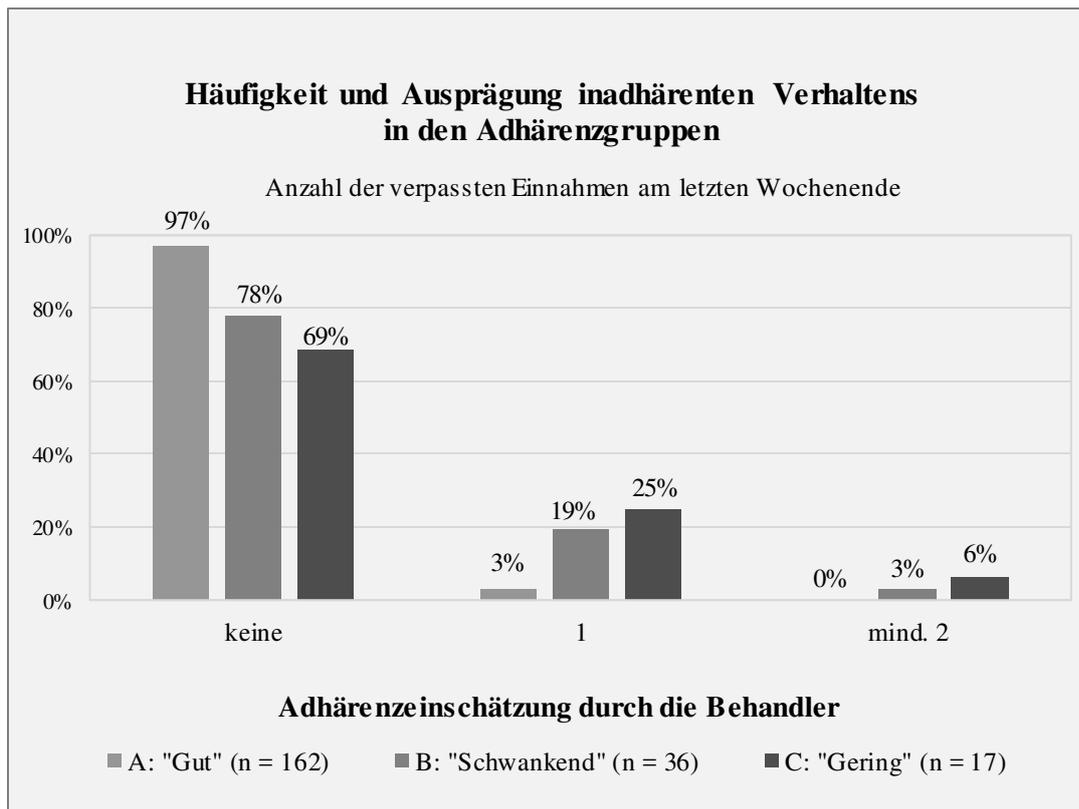


Abbildung 14: Überblick über die Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens am letzten Wochenende in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: n, Anzahl; %, Prozent; ca. circa; mind., mindestens

Es ist auffällig, dass bei der Frage nach den verpassten Einnahmen im *letzten Monat* elf Probanden angaben, mindestens eine Einnahme in der letzten Woche (1 – 2 vergessene Einnahmen/Woche oder fast 1 vergessene Einnahme/Tag) vergessen zu haben. Denn bei der Frage nach den verpassten Einnahmen in der *letzten Woche* gaben 44 Probanden an, mindestens eine Einnahme (1 oder mindestens zwei vergessene Einnahmen) vergessen zu haben.

Dieser Unterschied ist besonders in Gruppe B sichtbar: Drei Probanden (8%) gaben bei der Frage bezüglich des letzten *Monats* an, mindestens eine Einnahme in der letzten vergessen zu haben. Bei der Frage bezüglich der letzten *Woche* gaben 17 Probanden (47%) an, mindestens eine Einnahme in der letzten Woche Wenn als Zeitraum nur die letzte Woche genannt wurde, wurde folglich circa sechsmal häufiger berichtet, mindestens eine Medikamenteneinnahme pro Woche verpasst zu haben. Bei den Probanden der Gruppe C fiel dieser Unterschied weniger deutlich aus. Vier Probanden (24%) gaben bei der Frage nach dem letzten Monat an, mindestens eine Einnahme in der letzten Woche vergessen zu haben. Bei der Frage bezüglich der

letzten Woche gaben sieben Probanden an, mindestens eine Einnahme in der letzten Woche vergessen zu haben. Hier wurde folglich nur dreimal häufiger das Verpassen der Medikamente berichtet, wenn als Zeitraum die letzte Woche anstatt des letzten Monats genannt wurde.

3.4. Mit Inadhärenz assoziierte Faktoren

In univariaten Analysen wurden die vorher zur Charakterisierung des Studienkollektivs genutzten biomedizinischen Daten aus dem Behandlerfragebogen zwischen den drei Adhärenzgruppen (adhärent – Gruppe A, schwankend adhärent – Gruppe B und gering adhärent – Gruppe C) verglichen, um mit Inadhärenz assoziierte Faktoren zu finden. Zusätzlich wurde eine schrittweise binäre logistische Regression (gute vs. erniedrigte Adhärenz) mit den in Kapitel 2.5 spezifischen Charakteristika durchgeführt.

3.4.1. Sozioökonomische und Patienten-assoziierte Faktoren

Probanden der Gruppe B und C waren häufiger weiblich als Probanden der Gruppe A. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (A: 18% vs. B: 22% vs. C: 29%, $p = 0,479$).

Wie Abbildung 15 zeigt, waren unter den aus Hochprävalenzländern stammenden Probanden überproportional viele Probanden der Gruppe B und C vertreten ($p = 0,040$). Genauso waren unter den Probanden, die sich über intravenösen Drogenabusus mit HIV infiziert hatten, überproportional viele Probanden der Gruppe B und C vertreten ($p < 0,001$). Auch waren unter den Probanden, die sich über andere Wege mit HIV infiziert hatten, überproportional viele Probanden der Gruppe B und C vertreten, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,631$). Hingegen waren unter den Probanden, die sich via MSM infiziert hatten, überproportional viele Probanden der Gruppe A vertreten ($p = 0,007$). Außerdem unter den Probanden, bei denen die Transmissionsroute nicht dokumentiert oder unbekannt war, überproportional viele Probanden der Gruppe A vertreten, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,303$).

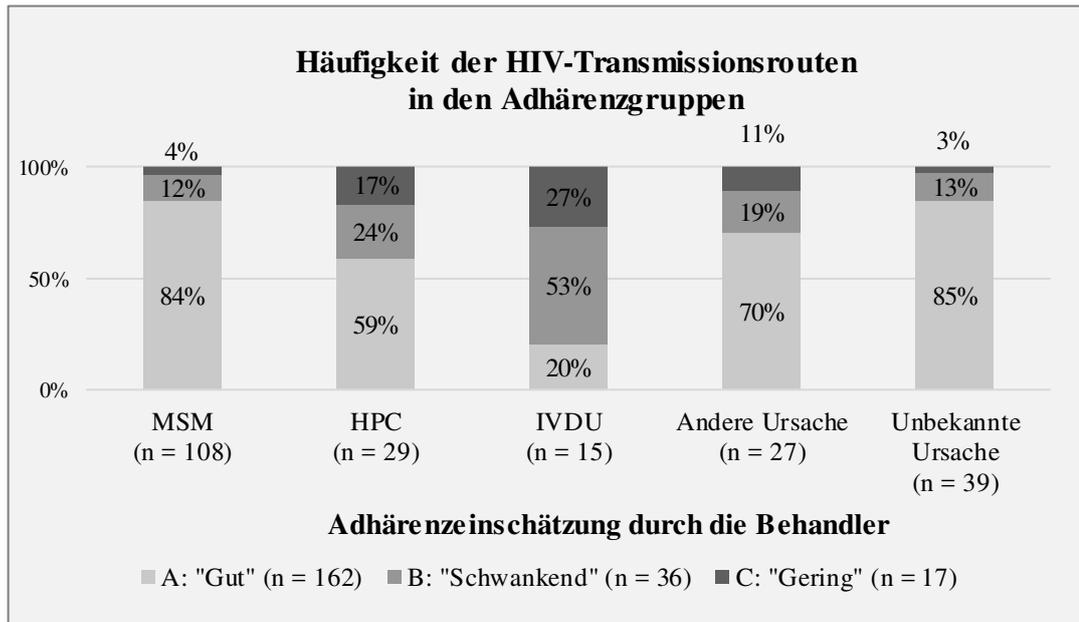


Abbildung 15: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen HIV-Transmissionsrouten in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: MSM, men having sex with men, Männer mit homo- oder bisexuellen Sexualkontakten; HPC, high prevalence countries, Herkunft aus Hochprävalenzländern; IVDU, intravenöser Drogenabusus; n, Anzahl; %, Prozent

Das mediane Alter war in der Gruppe B mit 42 Jahren (IQR 33 – 51 Jahre) am niedrigsten, in der Gruppe C mit 46 Jahren (IQR 44 – 48 Jahre) leicht höher und in der Gruppe A mit 48 Jahren (IQR 40 – 55 Jahre) am höchsten. Der beschriebene Altersunterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,020$).

Die genaue Altersspanne der Probanden in den drei Adhärenzgruppen ist in Abbildung 16 mithilfe eines Box-Whisker-Plots gezeigt.

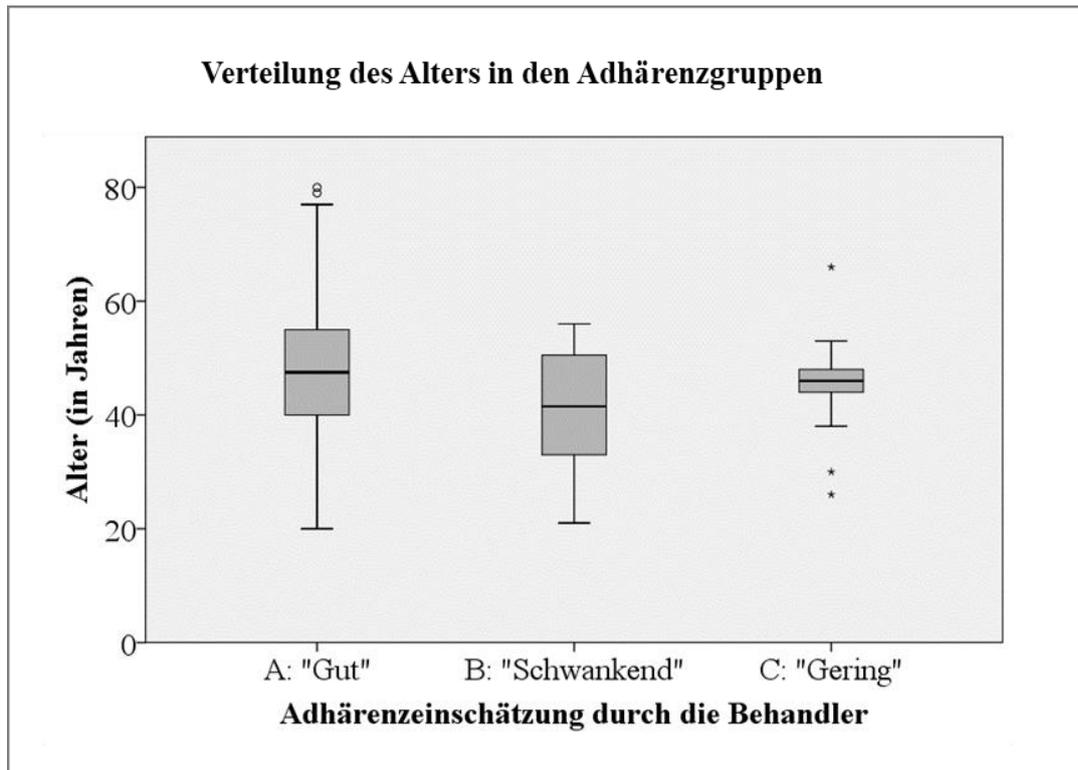


Abbildung 16: Überblick über die Verteilung des Alters in den Adhärenzgruppen

Darstellung des Alters in Median, 25%- und 75%-Perzentil, unterer und oberer Whisker, Ausreißer und extremer Wert. Der Median wird durch den Strich in der Mitte der Box dargestellt, das 25%- und 75%-Quartil werden durch die untere bzw. obere Begrenzung der Box dargestellt. Damit wird der IQR durch die Höhe der Box dargestellt. Werte, die maximal um den 1,5fachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden von den sogenannten Whiskern (Antennen) dargestellt. Der jeweils letzte Wert in diesem Bereich wird mit dem Ende des Whiskers dargestellt. Werte, die um den 1,5fachen bis dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und mit einem „o“ dargestellt. Werte, die um mehr als den dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Extreme Werte genannt und mit einem „*“ dargestellt.

Abkürzungen: %, Prozent; bzw. beziehungsweise

In Abbildung 17 wurde die Häufigkeit von verschiedenen Begleiterkrankungen zwischen den Adhärenzgruppen verglichen. Bei Probanden der Gruppe B und C waren statistisch signifikant häufiger psychiatrische Begleiterkrankungen dokumentiert ($p = 0,030$). Außerdem war bei diesen auch häufiger eine depressive Erkrankung dokumentiert, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,754$). Insbesondere bei Probanden der Gruppe B waren häufiger eine chronische Hepatitis B-Infektion ($p = 0,494$) und statistisch signifikant häufiger eine chronische Hepatitis C-Infektion ($p = 0,013$) dokumentiert. Bei Probanden der Gruppe B und C waren seltener kardiovaskuläre Risikofaktoren ($p = 0,527$) und weniger andere, nicht klassifizierte Erkrankungen ($p = 0,052$) dokumentiert. CVD

waren häufiger in Gruppe A und C als in Gruppe B dokumentiert, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,758$).

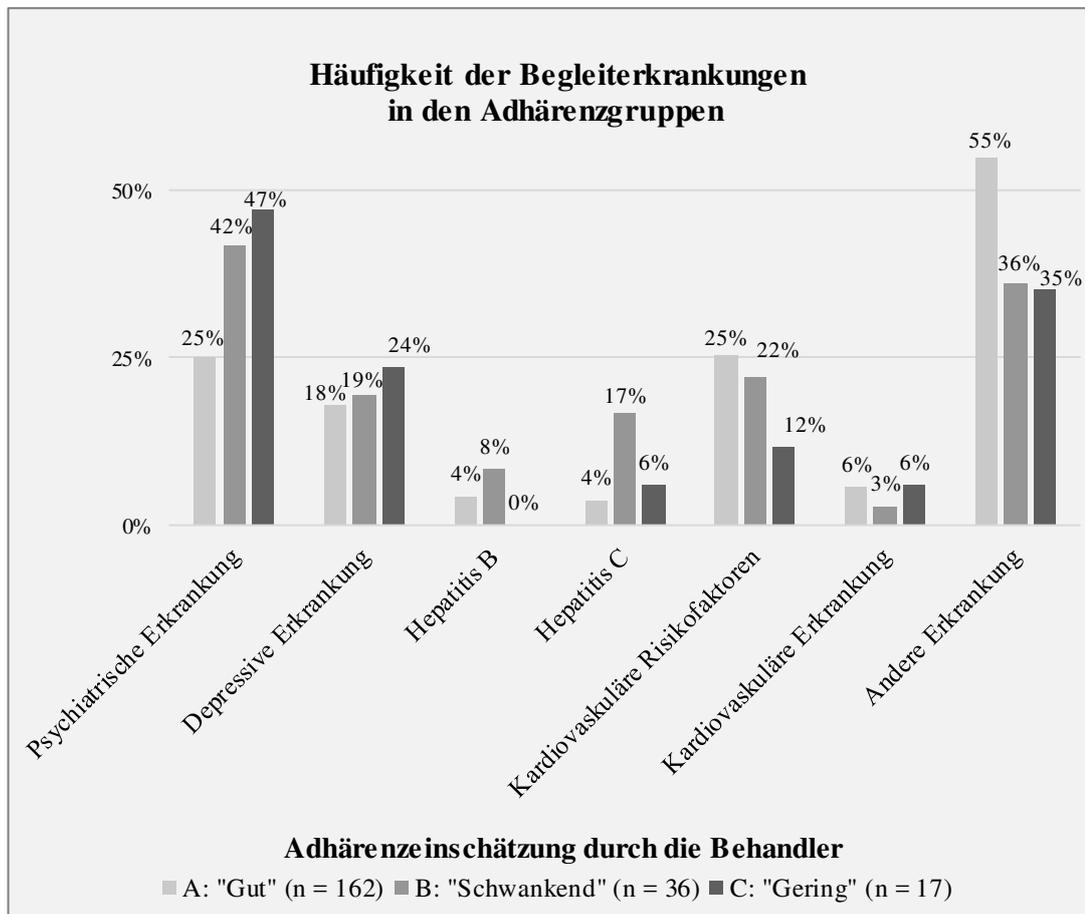


Abbildung 17: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Begleiterkrankungen in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: n, Anzahl; %, Prozent

Bei den meisten Probanden war keine Begleitmedikation dokumentiert. Bei Probanden der Gruppe B war das 75%-Perzentil bezüglich der Anzahl der Substanzklassen der Begleitmedikation höher als bei Probanden der Gruppe A und C (A: Median 0 (IQR 0 - 1) vs. B: 0 (0 - 3) vs. C: 0 (0 - 0), $p = 0,081$).

In Abbildung 18 wird ein Überblick über die Art der Begleitmedikation in den Adhärenzgruppen gezeigt. Bei Probanden der Gruppe B war am häufigsten eine psychiatrische Begleitmedikation dokumentiert, bei Probanden der Gruppe C war am seltensten eine psychiatrische Begleitmedikation dokumentiert ($p = 0,514$). Genauso war bei Probanden der Gruppe B am häufigsten eine andere, nicht klassifizierte Begleitmedikation dokumentiert, bei Probanden der Gruppe C war am seltensten eine

andere, nicht klassifizierte Begleitmedikation dokumentiert ($p = 0,687$). Bei Probanden der Gruppe C war deutlich seltener als bei Probanden der Gruppe B und C eine kardiovaskuläre Begleitmedikation dokumentiert ($p = 0,226$). Bei Probanden der Gruppe B waren häufiger als bei Probanden der Gruppe A oder C antiinfektiöse Prophylaxen dokumentiert ($p = 0,079$).

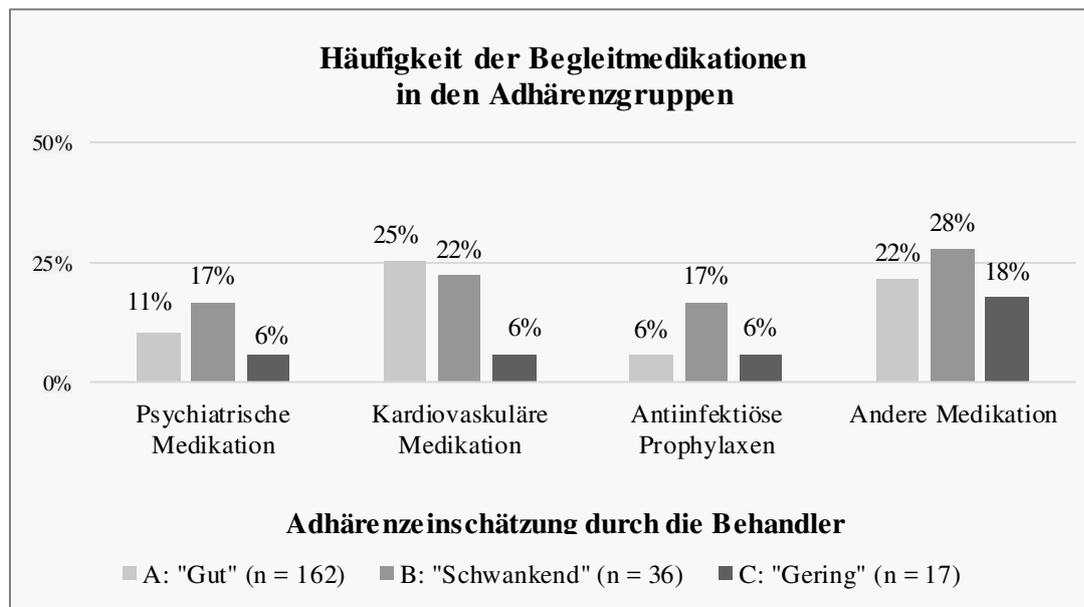


Abbildung 18: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Begleitmedikationen in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: n, Anzahl; %, Prozent

3.4.2. HIV-assoziierte Faktoren

In der Gruppe C war die mediane Zeit seit der HIV-Erstdiagnose deutlich länger als in den Gruppen A und B (A: 9 Jahre vs. B: 10 vs. C: 19, $p = 0,020$). In Abbildung 19 sind die genauen Ergebnisse des metrischen Vergleichs zwischen den Adhärenzgruppen in Median, 25%- und 75%-Perzentil, IQR, unterer und oberer Whisker und Ausreißern dargestellt.

Eine AIDS-definierende Erkrankung in der Vergangenheit war bei deutlich mehr Probanden der Gruppe B und C dokumentiert (A: 6,8% vs. B: 25% vs. C: 24%, $p = 0,002$).

Wie in Abbildung 20 zu erkennen ist, war bei weniger Probanden aus den Gruppen B und C in der letzten Laboruntersuchung eine HIV-1 RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml dokumentiert (A: 90% vs. B: 61% vs. C: 24%, $p < 0,001$). Dahingegen war besonders bei Probanden der Gruppe C eine hohe Viruslast dokumentiert: Eine Viruslast > 1.000 Kopien/ml war bei mehr als der Hälfte der Probanden der Gruppe C dokumentiert (A: 1% vs. B: 14% vs. C: 53%, $p < 0,001$).

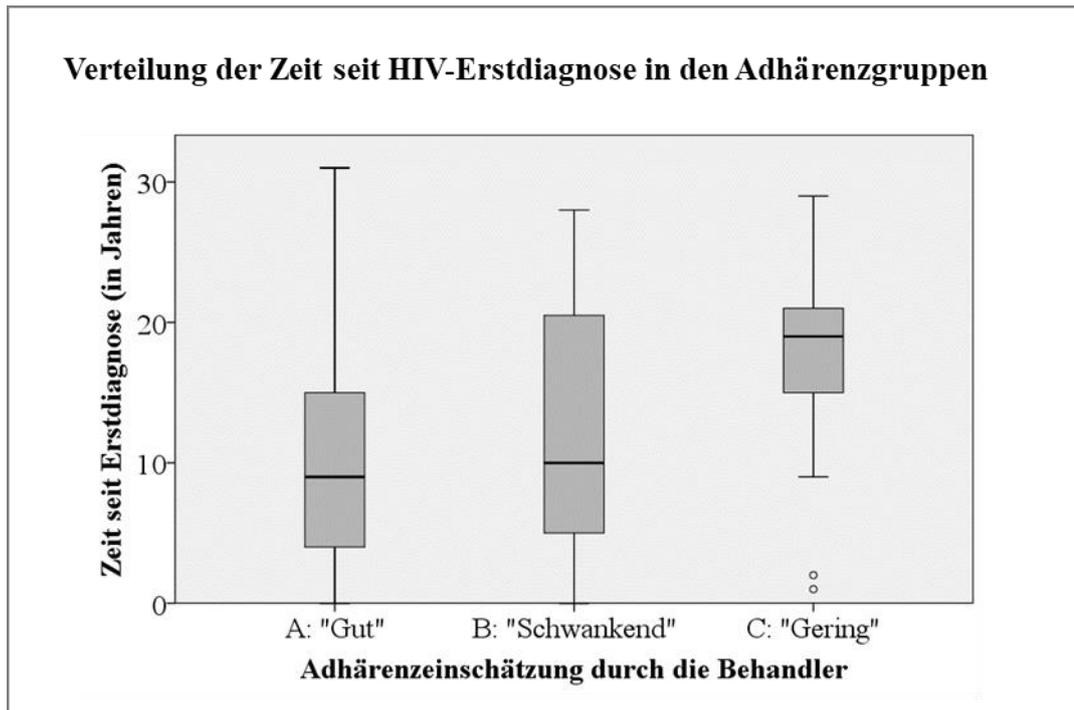


Abbildung 19: Überblick über die Verteilung der Zeit seit HIV-Erstdiagnose in den Adhärenzgruppen

Darstellung der Zeit seit HIV-Erstdiagnose in Median, 25%- und 75%-Perzentil, IQR, unterer und oberer Whisker und Ausreißer. Der Median wird durch den Strich in der Mitte der Box dargestellt, das 25%- und 75%-Quartil werden durch die untere bzw. obere Begrenzung der Box dargestellt. Damit wird der IQR durch die Höhe der Box dargestellt. Werte, die maximal um den 1,5fachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden von den sogenannten Whiskern (Antennen) dargestellt. Der jeweils letzte Wert in diesem Bereich wird mit dem Ende des Whiskers dargestellt. Werte, die um das 1,5fache bis 3fache des IQRs von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden von einem „o“ dargestellt und werden Ausreißer genannt.

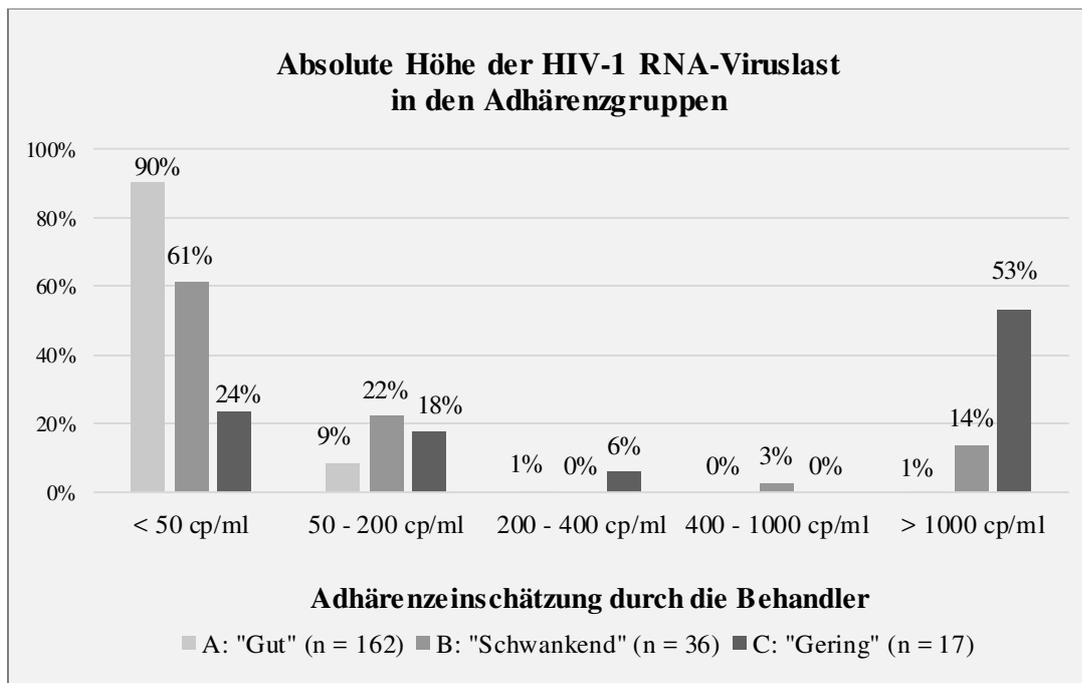


Abbildung 20: Überblick über die absolute Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: cp, Kopien; ml, Milliliter; %, Prozent; n, Anzahl

Auch die mediane Viruslast der letzten Laborkontrolle war bei den Probanden aus Gruppe B und C höher als bei den Probanden der Gruppe A (A: 19 cp/ml (IQR 19 – 39 cp/ml) vs. B: 49 (19 - 49) vs. C: 4.824 (60 - 17.542), $p < 0,001$). Die Höhe der unteren und oberen Whisker und der Ausreißer können der Abbildung 21 entnommen werden.

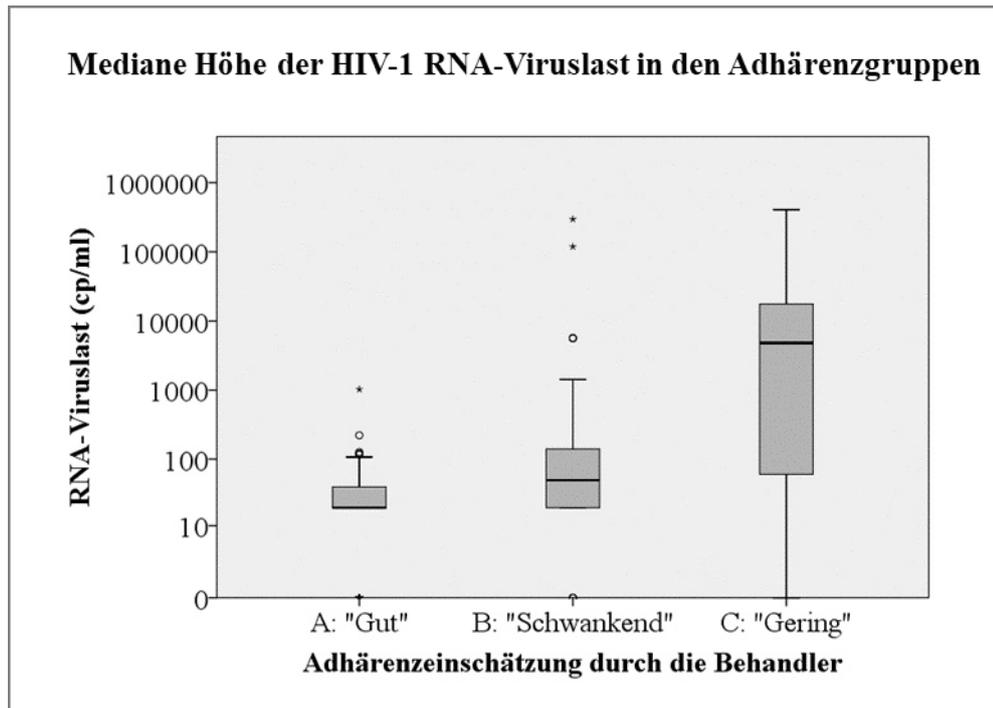


Abbildung 21: Überblick über die mediane Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast in den Adhärenzgruppen

Darstellung der Viruslast in Median, 25%- und 75%-Perzentil, unterer und oberer Whisker, Ausreißer und Extremer Wert. Der Median wird durch den Strich in der Mitte der Box dargestellt, das 25%- und 75%-Quartil werden durch die untere bzw. obere Begrenzung der Box dargestellt. Der IQR wird damit durch die Höhe der Box dargestellt. Werte, die maximal um den 1,5fachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden von den sogenannten Whiskern (Antennen) dargestellt. Der jeweils letzte Wert in diesem Bereich wird mit dem Ende des Whiskers dargestellt. Werte, die um den 1,5fachen bis dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und mit einem „o“ dargestellt. Werte, die um mehr als den dreifachen IQR von dem 25%- bzw. 75%-Quartil entfernt sind, werden Extreme Werte genannt und mit einem „*“ dargestellt.

Abkürzungen: cp, Kopien; ml, Mililiter; %, Prozent, bzw., beziehungsweise, IQR, Interquartilsabstand

Ein Überblick über den Vergleich der CD4-Zellanzahl und des CD4-Zellanteils zwischen den drei Adhärenzgruppen findet sich in Abbildung 22. Bei Probanden der Gruppe B und C war in der letzten Laboruntersuchung seltener eine CD4-Zellanzahl $> 500 \text{ n}/\mu\text{l}$ (A: 73% vs. B: 53% vs. C: 18%, $p < 0,001$) sowie seltener einen CD4-Zellanteil $> 28\%$ (A: 75% vs. B: 42% vs. C: 6%, $< 0,001$) dokumentiert. Bei 35% der Probanden der Gruppe C war eine CD4-Zellzahl $< 200 \text{ n}/\mu\text{l}$ dokumentiert, bei 41% der Probanden der Gruppe C war einen CD4-Zellanteil $< 15\%$ dokumentiert.

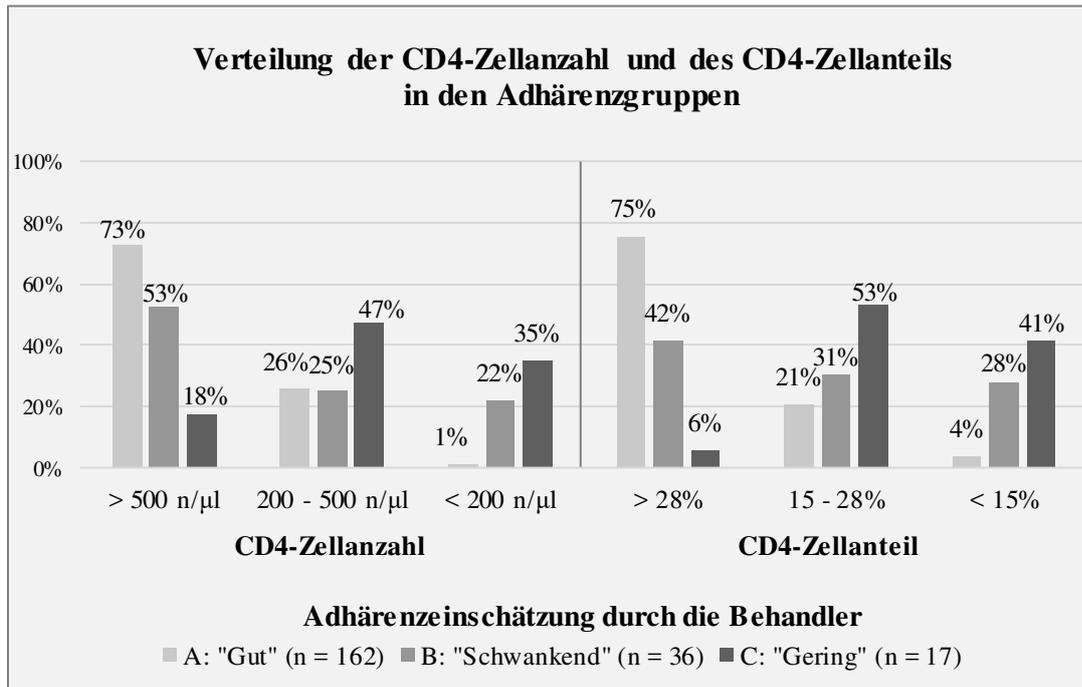


Abbildung 22: Überblick über die Verteilung der CD4-Zellanzahl und des CD4-Zellanteils in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: μl, Mikroliter; %, Prozent; n, Anzahl

Bei Probanden der Gruppe B und C war die mediane CD4-Zellanzahl bei der letzten Laborkontrolle geringer als bei Probanden der Gruppe A (A: 680 n/μl (IQR 487 - 887) vs. B: 503 (211 - 761) vs. C: 315 (86 - 426), $p < 0,001$). Genauso war der mediane CD4-Zellanteil bei Probanden der Gruppe B und C niedriger (A: 34% (IQR 29 - 40) vs. B: 26% (15 - 38) vs. C: 21% (7 - 25), $p < 0,001$).

3.4.3. ART-assozierte Faktoren

Die mediane Dauer der antiretroviralen Therapie war bei Probanden der Gruppe C am längsten (A: 6 Jahre (IQR 3 - 12 Jahre) vs. B: 5 (3 - 11) vs. C: 14 (9 - 17), $p = 0,020$).

Wie in Abbildung 23 gezeigt wird, nahmen Probanden aus Gruppe B und C seltener Regime mit nur einer Tablette pro Tag und häufiger Regime mit mehreren Tabletten pro Tag ein; dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,378$).

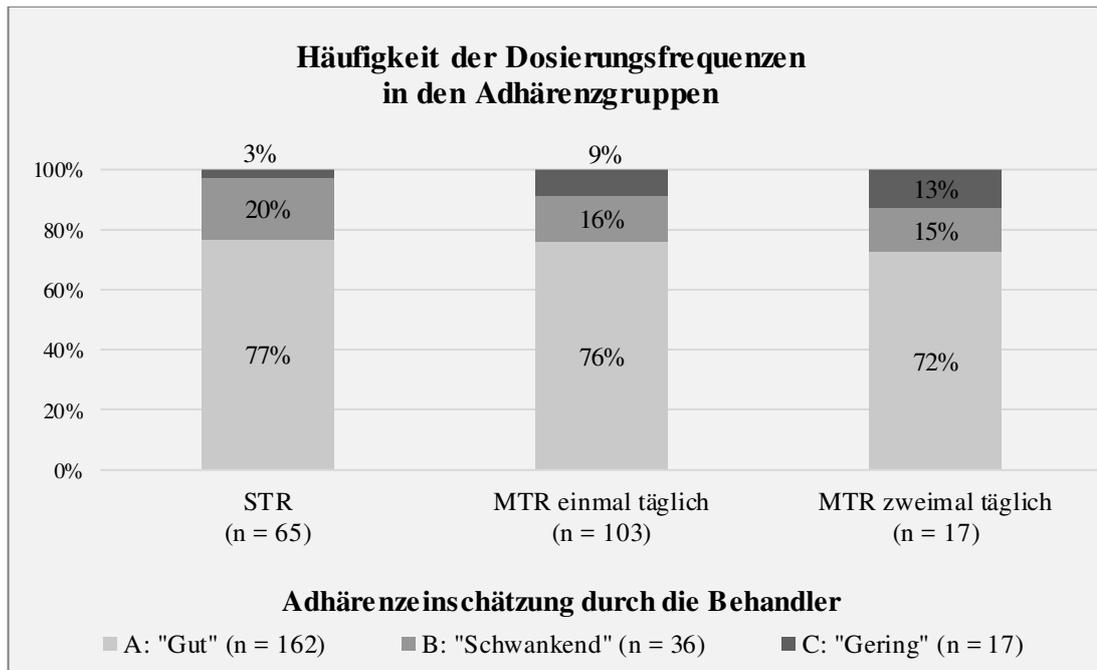


Abbildung 23: Überblick über die Häufigkeit der Dosierungsfrequenzen in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: STR, Single-Tablet-Regimen; MTR, Multi-Tablet-Regimen; %, Prozent; n, Anzahl

Die Verteilung der eingenommenen Substanzklassen zwischen den Adhärenzgruppen wird in Abbildung 24 dargestellt. Die meisten Probanden nahmen eine *NRTI*-basierte antiretrovirale Therapie ein. Probanden der Gruppen B und C nahmen häufiger *PIs* (A: 28% vs. B: 47% vs. C: 71%, $p = 0,001$) und seltener *NNRTIs* (A: 49% vs. B: 28% vs. C: 6%, $p < 0,001$) ein. Je ein Drittel der Probanden jeder Adhärenzgruppe nahm *INIs* ein. Die in zwei Fällen verordneten *Entry-Inhibitoren* wurden von zwei als gut adhärenz eingeschätzten Probanden eingenommen.

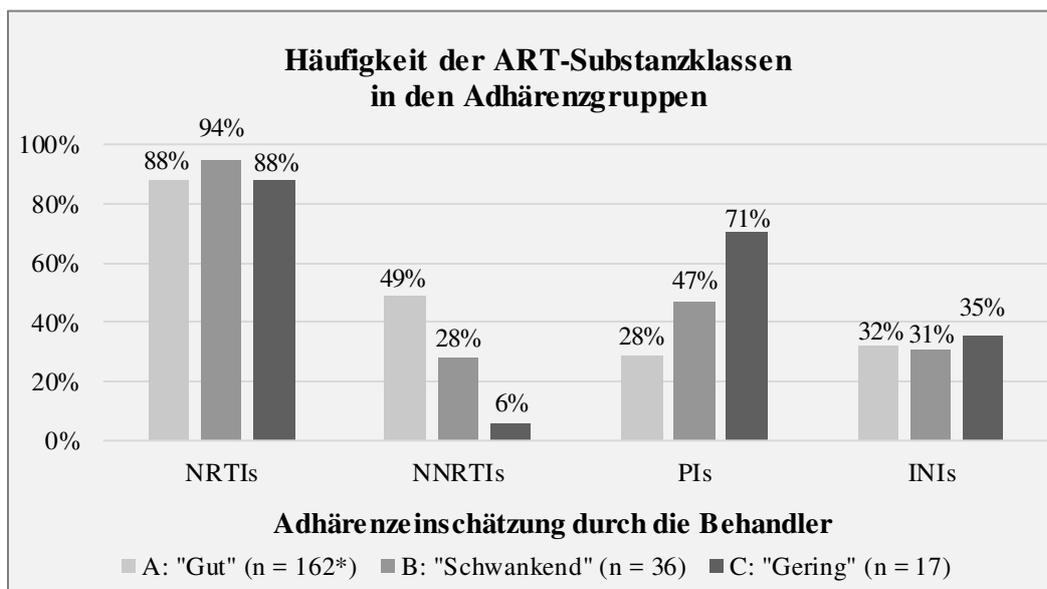


Abbildung 24: Überblick über die Häufigkeit der ART-Substanzklassen in den Adhärenzgruppen

Anmerkung: * Zwei gut adhärenente Probanden nahmen Entry-Inhibitoren ein und sind aufgrund der kleinen Entität nicht in der Abbildung aufgeführt.

Abkürzungen: NRTIs, nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NNRTIs, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PIs, Protease-Inhibitoren; INIs, Integrase-Inhibitoren; %, Prozent; n, Anzahl

3.4.4. Logistische Regression zur weiteren Analyse der mit erniedrigter Adhärenz assoziierten Faktoren

Anschließend wurde wie in Kapitel 2.5 beschrieben eine binäre logistische Regression mit den Charakteristika Alter (< 30 Jahre vs. \geq 30 Jahre), HIV-Transmissionsroute, Geschlecht, Begleitmedikation, Begleiterkrankungen, Dauer der ART (< 1 Jahr vs. 1 – 10 Jahre vs. > 10 Jahre) und Zeit seit Erstdiagnose (< 1 Jahr vs. 1 – 10 Jahre vs. > 10 Jahre) durchgeführt. Die Variablen aktuelles ART-Regime, CD4-Zellanzahl, -anteil und Viruslast wurden nicht in das Modell eingeschlossen, da sie als mögliche Folge von Inadhärenz gesehen wurden.

Bei der schrittweisen Rückwärtsselektion wurde solange jeweils die Variable mit dem höchsten p-Wert aus dem Modell genommen, bis nur noch Variablen mit einem p-Wert < 0,05 im Modell verblieben. Diese verbleibenden Variablen waren: Alter < 30 Jahre, HIV-Infektion via IVDU, AIDS-definierende Erkrankung in der Historie und psychiatrische Erkrankung. Die genauen Ergebnisse der binären logistischen Regression sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Darstellung der Variablen, die in der binären logistischen Regression nach der Rückwärtsselektion signifikant mit erniedrigter Adhärenz assoziiert blieben

	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Alter < 30 Jahre	4,2	1,4 - 12,6,	0,010
HIV-Transmission via IVDU	16,7	4,2 - 66,2	< 0,001
Z.n. AIDS-definierender Erkrankung	5,8	2,2 - 15,3	< 0,001
Psychiatrische Erkrankung	2,5	1,2 - 5,4	0,015

Abkürzungen: %, Prozent; 95% KI, 95% Konfidenzintervall; p-Wert, Signifikanzwert; IVDU, intravenöser Drogenabusus; Z.n., Zustand nach; AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome

3.5. Gründe inadhärenten Verhaltens

Um die Motivation inadhärenten Verhaltens besser zu verstehen, wurden im Patientenfragebogen deskriptive Fragen zu den Gründen inadhärenten Verhaltens gestellt. Diese werden im Folgenden erläutert:

Der Zusammenhang zwischen einer schlechten Stimmungslage und inadhärentem Verhalten wurde mittels folgender Frage untersucht: *Wenn Sie sich manchmal schlecht fühlen, lassen Sie alle/eines/einige Medikamente dann mal weg?* Probanden der Gruppe B und C bejahten diese Frage deutlich häufiger als Probanden der Gruppe A (A: 2% vs. B: 14% vs. C: 29%, $p < 0,001$).

Des Weiteren wurden die Probanden nach spezifischen Gründen für die unregelmäßige Einnahme oder das Weglassen ihrer Medikamente befragt. Wie in der oben dargestellten Tabelle 3 gezeigt wurde, konnten sie Gründe aus einer vorgefertigten Liste wählen und zusätzlich Gründe im Freitext nennen. Es werden die berichteten Gründe inadhärenten Verhaltens aufgelistet, sie sind nach ihrer Häufigkeit absteigend angeordnet. Die Gründe, die aus der vorgefertigten Liste stammen, sind mit einem * gekennzeichnet, bei den anderen Gründen handelt es sich um Freitextangaben. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, waren die am häufigsten genannten Gründe Einfach „Vergessen“, Erinnerung an die Krankheit, Stress/stressige Arbeit, Heute Feiern/Angst vor Interaktionen mit Alkohol/ Partydrogen, Anderer Tagesablauf und Angst vor Beobachtung bei der Tabletteneinnahme.

Da speziell das Verhalten von Probanden mit *schwankender* oder *geringer* Adhärenz analysiert werden sollte, wurde untersucht, ob diese Probanden häufiger Gründe inadhärenten Verhaltens genannt hatten. Außerdem wurde geprüft, ob es spezielle Gründe gab, die häufiger von speziell diesen Probanden berichtet wurden.

Deutlich mehr Probanden der Gruppe B und C gaben einen oder mehrere Gründe an, wieso sie die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einnehmen (A: 32% vs. B: 78% vs. C: 94%, $p < 0,001$).

Tabelle 8: Auflistung der selbstberichteten Gründe für das Vergessen der Medikamenteneinnahme

	n
Einfach "Vergessen"	16
* Erinnerung an die Krankheit	16
Stress/ stressige Arbeit	14
* Heute Feiern/Angst vor Interaktionen mit Alkohol und Partydrogen	12
Anderer Tagesablauf	10
* Angst vor Beobachtung bei der Tabletteneinnahme	10
* Zu hohe Dosis	8
* Finanzielle Gründe	6
Tabletten daheim Vergessen	6
Beim Reisen	4
* Schädlichkeit der Medikamente	3
* Alles hat keinen Sinn mehr	3
Aversion gegen Pillenschlucken	3
Körperliches Unwohlsein	3
Psychisches Unwohlsein	3
Exzessiver Drogenkonsum	2
Einschlafen vor der abendlichen Medikamenteneinnahme	1
Bevorstehende Untersuchung mit der Anweisung nüchtern zu bleiben	1
Fehlerhafte Annahme, dass man die Medikamente schon eingenommen habe	1
Erhaltung der Lebensqualität auch ohne Medikamente	1
Teilweise komplettes Vergessen	1
Keine Krankenversicherung	1
* Erfindung von HIV von Pharmafirmen zum Geld Verdienen	1

Abkürzung: n, Anzahl

Die Gründe wurden absteigend nach Häufigkeit geordnet. Die mit einem * gekennzeichneten Gründe waren Gründe aus der vorgefertigten Liste.

Die am häufigsten von Probanden der Gruppe B und C gewählten Gründe der vorgefertigten Liste sind in Abbildung 25 zusammengefasst: Probanden der Gruppe B und C gaben häufiger an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, weil die Einnahme sie an ihre Krankheit erinnerte ($p = 0,002$), weil sie ausgehen wollten oder sie Angst hatten, dass sich ihre Medikamente nicht mit Alkohol oder Partydrogen vertragen ($p < 0,001$) und weil sie Angst hatten, dass Andere sie bei der Medikamenteneinnahme beobachteten ($p = 0,019$). Außerdem gaben mehr Probanden der Gruppe C an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da die Medikamente für schädlich hielten ($p < 0,001$). Zusätzlich gaben mehr Probanden der Gruppe B und C an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da sie die Dosis für zu hoch hielten ($p = 0,037$). Einige Probanden der Gruppe A und C gaben an, die Medikamente unregelmäßig oder gar

nicht einzunehmen, da alles sowieso keinen Sinn mehr hatte ($p = 0,028$). Mehr Probanden aus der Gruppe B und C gaben an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da sie finanzielle Probleme hatten ($p = 0,037$). Ein Proband der Gruppe B gab an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da es HIV gar nicht gibt und die Pharmafirmen nur Geld mit ihnen verdienen wollen ($p = 0,247$).

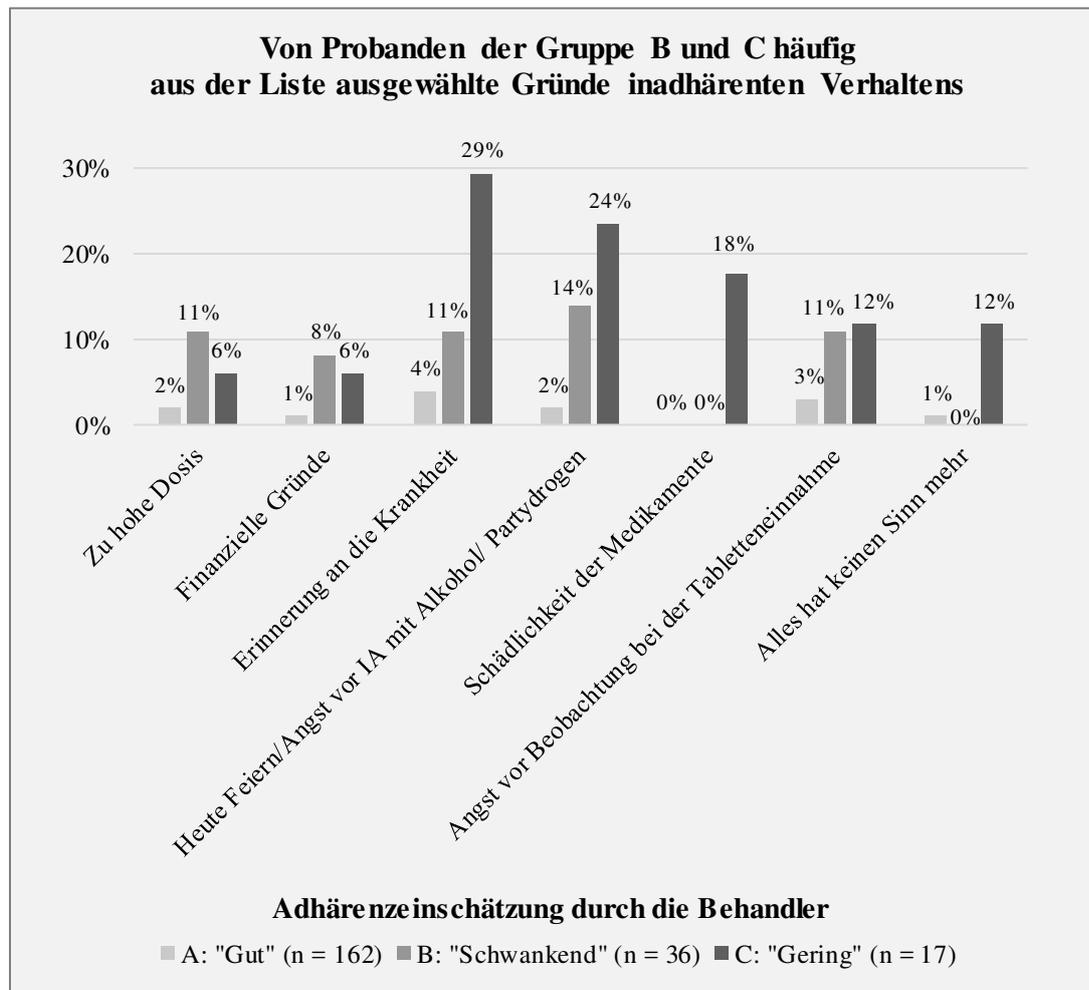


Abbildung 25: Überblick über die von Probanden der Gruppe B und C häufig gewählten Gründe inadhärenten Verhaltens, die aus der vorgefertigten Liste stammten

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl; IA, Interaktionen

Außerdem gaben mehr Probanden der Gruppe B und C im Freitext persönliche Gründe an, wieso sie die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einnehmen. Diese im Freitext genannten Gründe sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Bei keinem der selbst genannten Gründe gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Probanden aller Gruppen gaben an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da sie die Medikamente zu Hause vergessen hatten, da sie Stress oder stressige Arbeit hatten oder da sie einen anderen Tagesablauf hatten. Außerdem gaben einige Probanden der Gruppe A und B an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da sie es einfach „Vergessen“ hatten. Nur Probanden der Gruppe A gaben an, die Medikamente unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen, da sie auf Reisen gewesen waren.

Seltener genannte Gründe waren: Einschlafen vor der abendlichen Medikamenteneinnahme, Aversion gegen das Pillenschlucken, fehlerhafte Annahme, dass man die Medikamente schon eingenommen habe, exzessiver Drogenkonsum, Erhaltung der Lebensqualität ohne Medikamente, teilweise komplettes Vergessen, keine Krankenversicherung, psychisches Unwohlsein (Schizophrenie, Depression), körperliches Unwohlsein (Schmerzen, Gastrointestinal-Infekt, Magenschmerzen), bevorstehende Untersuchung mit der Anweisung nüchtern zu bleiben.

Tabelle 9: Überblick über die im Freitext genannten Gründe inadhärenten Verhaltens in den Adhärenzgruppen

	Adhärenzeinschätzung durch die Behandler					
	gut (n = 162)		schwankend (n = 36)		schlecht (n = 17)	
	n	%	n	%	n	%
- Anderer Tagesablauf	8	4,9%	2	5,6%	0	0,0%
- Einfach "Vergessen"	14	8,6%	2	5,6%	0	0,0%
- Tabletten daheim Vergessen	3	1,9%	2	5,6%	1	5,9%
- Beim Reisen	4	2,5%	0	0,0%	0	0,0%
- Stress/ stressige Arbeit	9	5,6%	4	11,1%	1	5,9%
- Einschlafen vor der abendlichen Medikamenteneinnahme	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
- Aversion gegen das Pillenschlucken	1	0,6%	1	2,8%	1	5,9%
- fehlerhafte Annahme, dass man die Medikation schon eingenommen habe	1	0,6%	0	0,0%	0	0,0%
- exzessiver Drogenkonsum	1	0,6%	1	2,8%	0	0,0%
- Erhaltung der Lebensqualität auch ohne Medikamente	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%
- teilweise komplettes Vergessen	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
- keine Krankenversicherung	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%
- psychisches Unwohlsein	2	1,2%	0	0,0%	1	5,9%
- körperliches Unwohlsein	1	0,6%	1	2,8%	1	5,9%
- bevorstehende Untersuchung mit der Anweisung nüchtern zu bleiben	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

3.6. Therapiezufriedenheit und Adhärenz

Die Probanden wurden aufgefordert, ihre Therapie bezüglich vier verschiedener Aspekte auf einer Lickert-Skala von eins bis sieben zu bewerten. Die sieben Antwortmöglichkeiten wurden wie in Kapitel 2.4 erläutert zu drei Kategorien zusammengeführt.

Die erste Frage zur Therapiezufriedenheit lautete: *Wie sehr beeinträchtigt die Arzneimitteleinnahme Ihren täglichen Ablauf?* Wie in Abbildung 26 zu sehen ist, gaben weniger Probanden aus Gruppe B und C an, dass die Medikamenteneinnahme ihren Tagesablauf nur gering beeinträchtigt (A: 86% vs. B: 72% vs. C: 53%, $p = 0,002$).

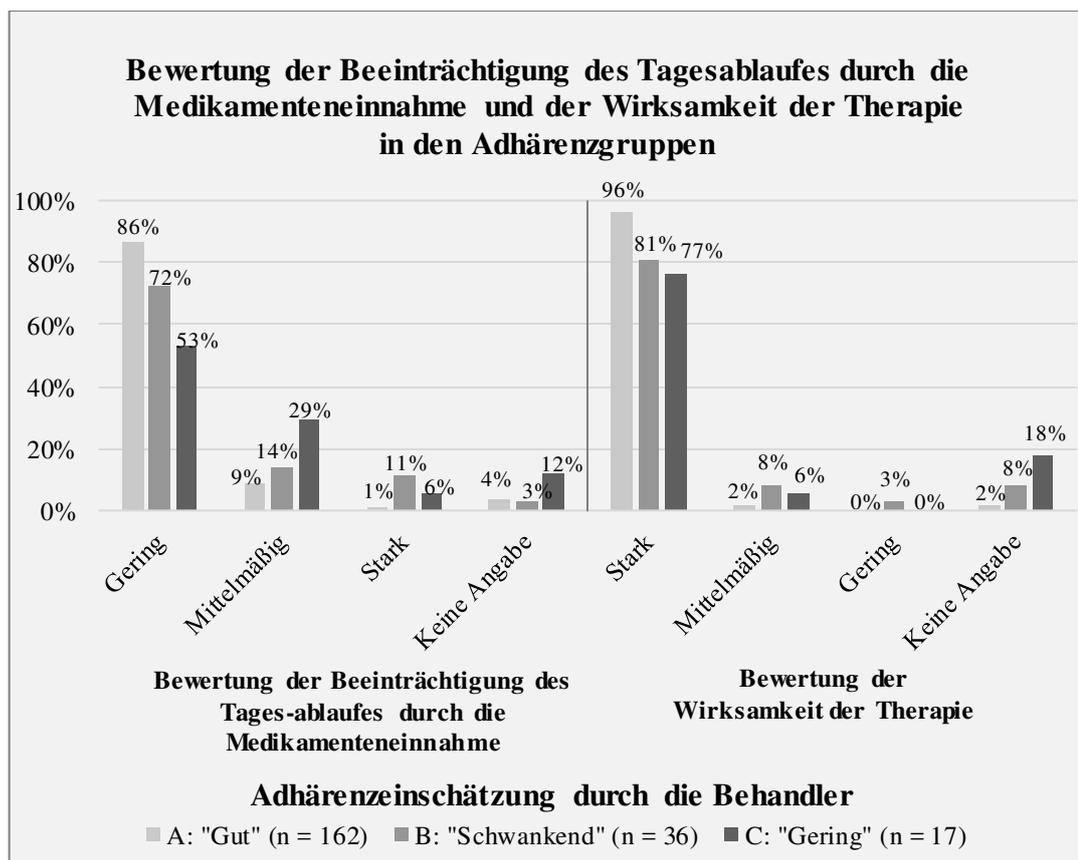


Abbildung 26: Überblick über die Bewertung der Beeinträchtigung des Tagesablaufes durch die Medikamenteneinnahme und der Wirksamkeit der Therapie in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

Als Zweites sollten die Probanden die Wirksamkeit ihrer Therapie bewerten. Probanden der Gruppe B und C schätzten die Wirksamkeit ihrer Therapie seltener als Probanden der Gruppe A als stark ein. (A: 96% vs. B: 81% vs. C: 77%, $p = 0,001$).

Als Drittes sollten die Probanden die Annehmbarkeit und Einfachheit ihrer Therapie bewerten. Wie in Abbildung 27 zu lesen ist, schrieben seltener Probanden der Gruppe B und C ihrer Therapie hohe Annehmbarkeit und Einfachheit zu (A: 92% vs. B: 75% vs. C: 82%, $p = 0,026$).

Als Letztes sollten die Probanden die Verträglichkeit ihrer Therapie bewerten. Im Vergleich zu den vorher abgefragten Aspekten wurde die Therapie hierin von allen Probanden am schlechtesten bewertet. Wie zuvor waren Probanden aus Gruppe B und C seltener als Probanden der Gruppe A mit dem Nebenwirkungsprofil ihrer Therapie zufrieden. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (A: 79% vs. B: 69% vs. C: 59%, $p = 0,097$).

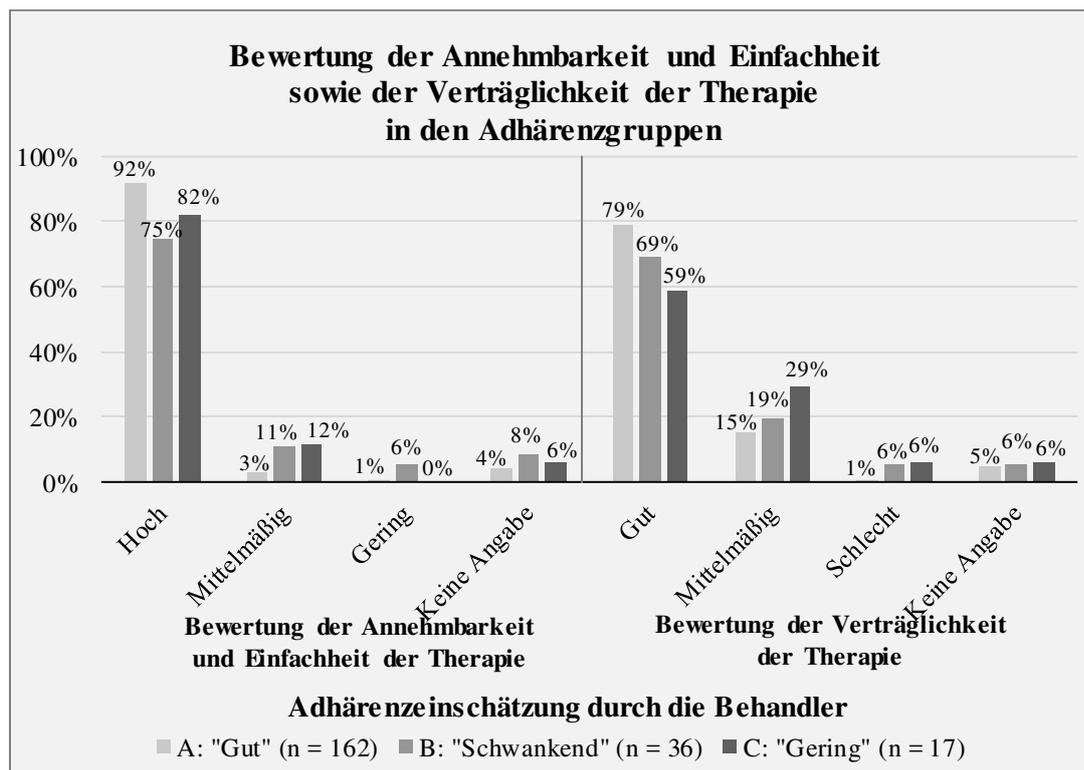


Abbildung 27: Überblick über die Bewertung der Annehmbarkeit und Einfachheit und der Verträglichkeit der Therapie in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

3.7. Weitere Aspekte der Adhärenz

Des Weiteren wurden die Probanden gefragt, welche Bedeutung die regelmäßige ART-Einnahme für sie hat. Probanden der Gruppe B und C gaben seltener an, dass ihnen die regelmäßige Einnahme ihrer Therapie *sehr wichtig* ist, wie Abbildung 28 zu entnehmen ist. Nur sehr wenige Probanden der Gruppe C gaben an, dass die regelmäßige Einnahme ihrer Therapie für sie *kaum* oder *keine Bedeutung* hat. Die beschriebenen Unterschiede zwischen Gruppe A, B und C waren stark signifikant ($p = 0,001$).

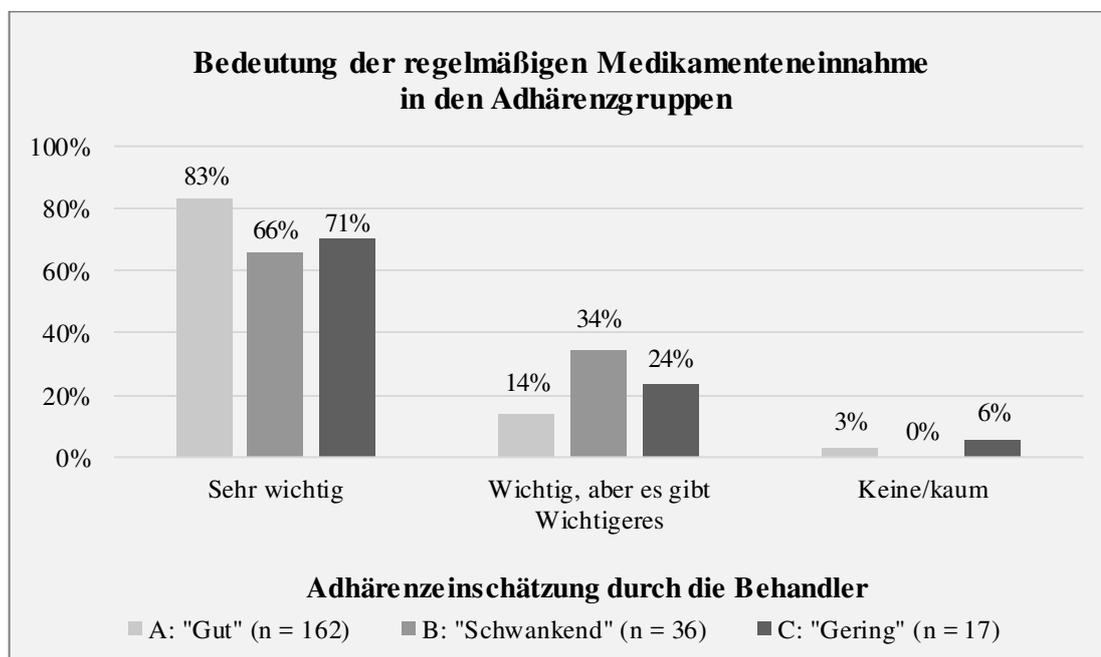


Abbildung 28: Überblick über die Bedeutung der regelmäßigen Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

Mit einer offenen Frage wurden die Probanden gefragt, welche Rolle die Medikamenteneinnahme für sie persönlich spielt. Wie in Kapitel 2.5 erläutert wurden die Stichwörter primär in *positiv*, *indifferent* und *ambivalent/negativ* und sekundär nach Themen kategorisiert.

Mehr als ein Drittel Probanden ($n = 75$) machte hier keine Angabe. Wie Abbildung 29 zeigt, erwähnten die Probanden am häufigsten positive Aspekte, gefolgt von indifferenten und ambivalenten oder negativen Aspekten. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

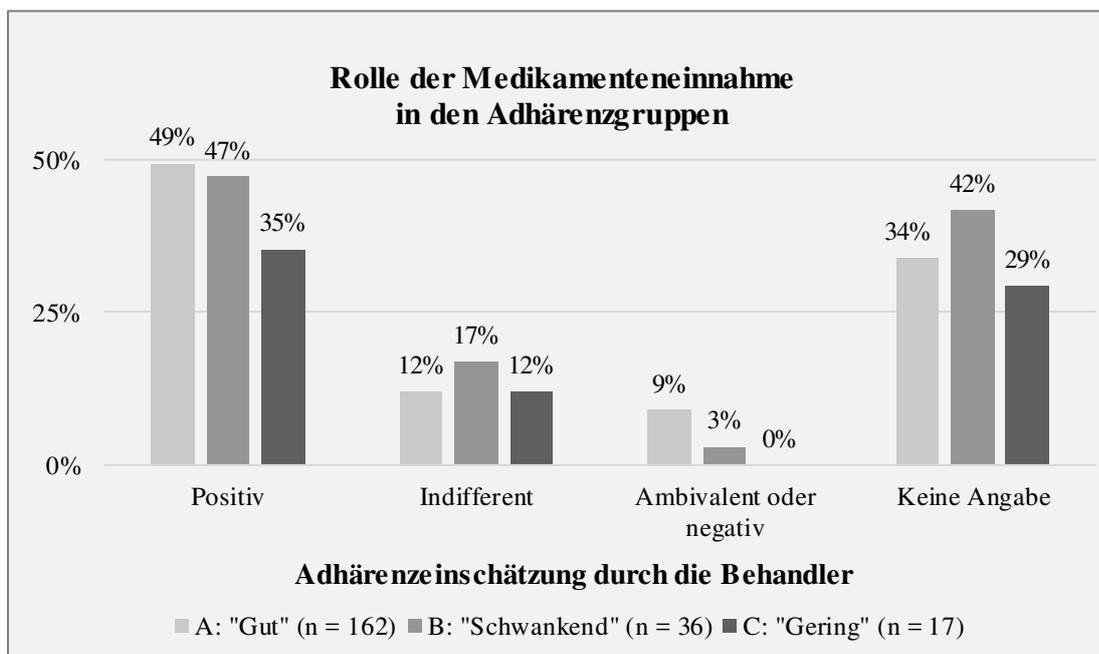


Abbildung 29: Überblick über die Rolle der Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

Als positive Aspekte der Medikamenteneinnahme wurden folgende Gesichtspunkte genannt: am Leben Bleiben, lange Leben, Erhaltung von Gesundheit, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit, Gefühl der Sicherheit, Dankbarkeit für Therapie, Zufriedenheit und Minimierung der Ansteckungsgefahr. Tabelle 10 kann die Häufigkeit der genannten positiven Aspekte entnommen werden.

Tabelle 10: Überblick über die positiven Aspekte der Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen

	Adhärenzeinschätzung durch die Behandler					
	gut		schwankend		schlecht	
	(n = 162)		(n = 36)		(n = 17)	
	n	%	n	%	n	%
- Lange Leben	19	12%	3	8%	3	18%
- Am Leben Bleiben	3	2%	2	6%	0	0%
- Gesundheit, Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit	10	6%	0	0%	0	0%
- Dankbarkeit für die Therapie, Zufriedenheit	4	3%	0	0%	0	0%
- Ansteckungsgefahr Minimieren	5	3%	1	3%	0	0%

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

Rollen, die als indifferent kategorisiert wurden, waren unter anderem: Alltag, keine besondere Rolle, nicht so wichtig. Diese indifferenten Aspekte wurden in den Adhärenzgruppen mit gleicher Häufigkeit genannt (A: 12% vs. B: 17% vs. C: 12%). Ambivalente oder negative Beschreibungen der Therapie lauteten: ein Muss (A: 2% vs. B: 0% vs. C: 0%), ein notwendiges Übel (A: 4% vs. B: 3% vs. C: 0%), durch Medikamenteneinnahme schmerzhaft Erinnerung an den HI-Virus (A: 1% vs. B: 0% vs. C: 0%), nervig und lästig (A: 1% vs. B: 0% vs. C: 0%).

Des Weiteren sollten die Probanden die Frage beantworten, ob sie Probleme bei der Medikamenteneinnahme haben. Der Großteil der Probanden (n = 186) verneinte, Probleme zu haben. Wie erwartet gaben Probanden der Gruppe B und C häufiger an, dass sie Probleme haben (A: 8,6% vs. B: 14% vs. C: 35%, p = 0,008). Außerdem fehlten einige Antworten (n = 4).

In einem Freitext konnten die Probleme spezifiziert werden. Genannte Gründe waren: Aversionen gegen das Pillenschlucken, Nebenwirkungen, Vergesslichkeit, unregelmäßiger Tagesablauf und Probleme mit diätetischen Vorgaben. Abbildung 30 liefert einen Überblick über die Häufigkeit der jeweiligen Probleme in den verschiedenen Adhärenzgruppen.

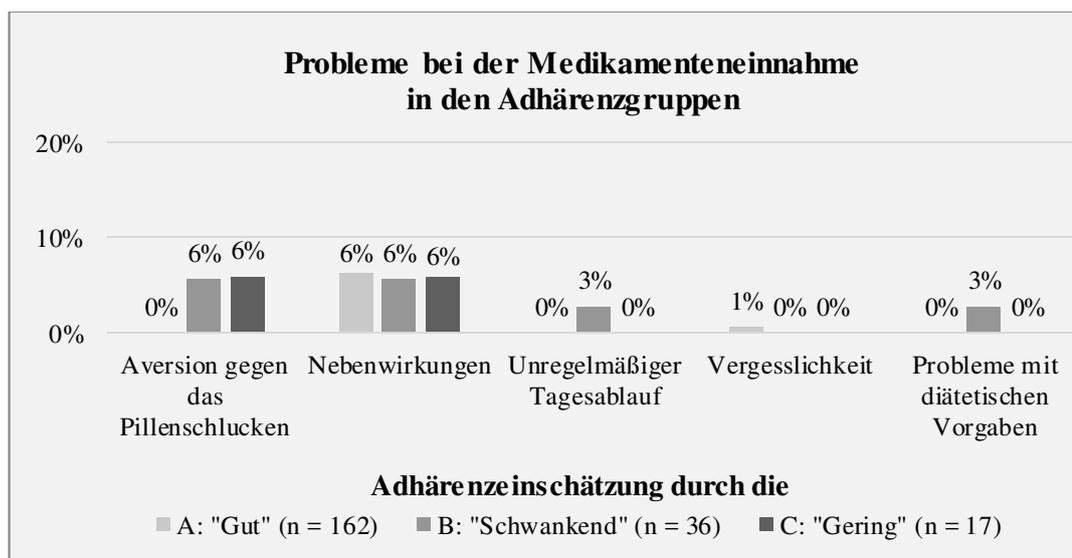


Abbildung 30: Überblick über die Probleme bei der Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen

Abkürzungen: %, Prozent; n, Anzahl

Als Vorletztes wurden die Probanden, die Probleme bei der Medikamenteneinnahme angegeben hatten, gefragt, ob sie über ihre Probleme mit ihrem Behandler sprechen. Dies bejahten am häufigsten Probanden der Gruppe B. Nur die Hälfte der Probanden der Gruppe C gab an, ihre Probleme mit ihrem Behandler zu besprechen (A: 67% vs. B: 100% vs. C: 50%).

Als Letztes wurden die Probanden, die ein „Nicht-Ansprechen“ ihrer Probleme gegenüber ihrem Behandler angeben hatte, gefragt, was die Gründe für dieses „Nicht-Ansprechen“ der Probleme sind. Es wurden nur wenige Gründe genannt: Angst vor einem Ausschimpfen durch den Behandler (n = 1), die Therapie ist mir egal (n = 1), kein Ansprechen von Adhärenzproblemen durch den Arzt und in letzter Zeit gute Laborergebnisse (n = 1), keine vorhandenen Probleme (n = 2), ich will nicht immer über Nebenwirkungen jammern (n = 1).

4. Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wurden klinische Aspekte der Adhärenz bei 215 deutschen PLWH unter einer antiretroviralen Therapie untersucht. Ziel war es, Ergebnisse älterer Studien zum Thema Adhärenz auf ihre Aktualität und Relevanz für die heutige Versorgung von deutschen PLWH zu testen. Außerdem sollte überprüft werden, wie Adhärenz in der klinischen Routine eingeschätzt werden kann und wie Gründe inadhärenten Verhaltens möglichst einfach erfragt werden können. Da in der vorliegenden Studie verstärkt Probanden mit Adhärenzproblemen eingeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der Inadhärenz des Studienkollektivs höher als die Prävalenz der Inadhärenz der deutschen PLWH ist. Aufgrund der selektiven Rekrutierung ist wahrscheinlich auch der Anteil der Probanden, die sich über MSM infizierten, niedriger und der Anteil der Probanden, die sich über IVDU und in HPC infizierten, höher als es das Robert-Koch-Institut in seinem aktuellen epidemiologischen Bulletin für deutsche PLWH schätzt (Robert Koch-Institut, 2017). Mutmaßlich wurde auch deshalb das von UNAIDS für das Jahr 2020 geforderte Ziel „90% of all people receiving antiretroviral therapy will have viral suppression“⁴ in dem vorliegenden Studienkollektiv nicht erreicht, obwohl laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts dieses Ziel bei 93% der sich in Behandlung befindenden deutschen PLWH erreicht wird (Robert Koch-Institut, 2017). Trotz der vermehrten Rekrutierung von inadhärenten Probanden gab die große Mehrheit der Probanden an, ihre Einnahme im letzten *Monat*, in der letzten *Woche* und am letzten *Wochenende* nie vergessen zu haben. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass mehr Probanden berichteten, in der letzten *Woche* die Einnahme *mindestens einmal* vergessen zu haben als im letzten *Monat* die Einnahme *mindestens einmal pro Woche* vergessen zu haben. Dieses Ergebnis ist vermutlich durch den sogenannten *recall bias*⁵ verursacht. Dieser Begriff beschreibt, dass Menschen aufgrund von Erinnerungsschwierigkeiten ihre vergangene Adhärenz höher einschätzen, als diese tatsächlich war (Chesney, Morin, & Sherr, 2000; Sabaté, 2003). Aufgrund dieses Erinnerungsfehlers sollte in der klinischen Praxis besser nach der Adhärenz der letzten *Woche* gefragt werden: Da dies ein kurzer, exakt umschriebener

⁴ 90% aller Personen, die mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden, werden eine virologische Suppression haben.

⁵ Erinnerungsfehler oder -verzerrung

Zeitraum in der nahen Vergangenheit ist, ist die Erinnerung an diesen Zeitraum meist besser und die Adhärenzselbsteinschätzung damit genauer. Weiterhin zeigte die Studie, dass auch am *Wochenende* die Medikation von einem Zehntel der Probanden vergessen wurde. Den Studienergebnissen kann nicht entnommen werden, ob dies aus anderen Gründen wie unter der Woche geschah. Durch den Vergleich von sozioökonomischen, HIV- und ART-assoziierten Faktoren zwischen den drei Adhärenzgruppen wurde untersucht, ob bestimmte Faktoren häufiger bei inadhärenten Probanden vorkamen. Das Wissen über das Bestehen dieser Faktoren sollte die Ärzte auf mehr Wachsamkeit bezüglich der Adhärenz ihres Patienten hinweisen. In den multivariaten Analysen waren die sozioökonomischen Faktoren jüngeres Alter, intravenöser Drogenabusus und psychiatrische Begleiterkrankung mit schwankender oder geringer Adhärenz statistisch signifikant assoziiert. Auch in früheren Studien wurde beobachtet, dass Inadhärenz sowohl bei jüngeren PWLH als auch bei PWLH mit einer Drogenabhängigkeit häufiger vorkommt (Cambiano et al., 2010; Cantudo-Cuenca, Jimenez-Galan, Almeida-Gonzalez, & Morillo-Verdugo, 2014; Cohn et al., 2011; Glass et al., 2006; Ledergerber et al., 2011; Mannheimer et al., 2002; Nahvi et al., 2012; Ortego et al., 2011; Raboud et al., 2011; Safren et al., 2014; Sax et al., 2012). Erwähnenswert ist der hohe Anteil von Probanden mit einer psychiatrischen Erkrankung und im Besonderen mit einer depressiven Erkrankung im Studienkollektiv, da bei diesen PWLH inadhärentes Verhalten bekanntermaßen häufiger vorkommt (Gonzalez, Batchelder, Psaros, & Safren, 2011; Mitzel et al., 2015; Wagner et al., 2011). Aus diesem Grund scheint es in der Versorgung von PLWH besonders wichtig, auf die Symptome einer Depression zu screenen und diese falls nötig fachspezifisch zu behandeln (Sikkema et al., 2010). Wieso in der vorliegenden Studie nur psychiatrische Erkrankung und nicht depressive Erkrankung mit Inadhärenz assoziiert war, bleibt offen. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei Probanden mit einer psychiatrischen Begleiterkrankung eine Depression als komorbide psychiatrische Störung nicht zusätzlich dokumentiert worden war. Des Weiteren wäre es denkbar, dass eine Depression bei diesen Probanden unterdiagnostiziert war. In univariaten Analysen war die Herkunft aus HPC mit Inadhärenz assoziiert. Passend postulieren Cambiano et al. (2010), dass bei Migranten häufiger Kommunikationsprobleme, Misstrauen gegenüber Ärzten sowie geringes Wissen über HIV vorkommen und diese Inadhärenz begünstigen können. Diese Ergebnisse untermauern, dass besonders diesen PWLH viel Zeit gewidmet und

im Gespräch das Vertrauen sowohl in den Arzt als auch in die Therapie gestärkt werden sollte. Neben sozioökonomischen Faktoren wurden auch HIV- und ART-assoziierte Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Adhärenz untersucht. Bei Probanden der Gruppe B und C lag statistisch signifikant häufiger eine höhere Viruslast und niedrigere CD4-Zellzahl und -anteil als bei Probanden der Gruppe A vor, was durch geringe Adhärenz bedingt sein kann. Des Weiteren wären als Ursache eine gestörte Resorption oder Metabolisierung, eine Arzneimittel-Resistenz oder eine durch eine Impfung oder einen Infekt ausgelöste Immunaktivierung mit Freisetzung von Viren aus infizierten Reservoiren denkbar (Department of Health and Human Services, 2015; Jones & Perelson, 2007; Kolber et al., 2002), welche in der Studie nicht dokumentiert wurden. Außerdem wird davon ausgegangen, dass viele der geringgradig erhöht gemessenen Viruslasten zufällige biologische und statistische Varianten darstellen, die klinisch nicht relevant sind (Nettles et al., 2005). Eine weitere statistisch signifikante Assoziation fand sich zwischen AIDS-definierender Erkrankung in der Historie und Inadhärenz. Es ist möglich, dass dies durch die bekannte Assoziation zwischen längerer Zeit seit HIV-Erstdiagnose sowie längerer Zeit seit ART-Beginn und Inadhärenz, der sich auch in der vorliegenden Studie beobachten ließ, bedingt ist (Glass et al., 2006; Lima et al., 2009; Liu et al., 2006; Wilson et al., 2013). Die Adhärenz kann im Verlauf einer Therapie abnehmen, weil über die Zeit für einige PWLH die Erkrankung an Bedrohung und gleichermaßen die Adhärenz an Bedeutung verliert. Außerdem haben die HIV-Erreger dieser PWLH eventuell häufiger virale Resistenzen entwickelt, weshalb komplexere antivirale Regime einzunehmen sind, bei denen hohe Adhärenz schwieriger als bei STR zu erreichen ist (Cohen, Meyers, & Davis, 2013; Langness et al., 2014; Raffi et al., 2015; Sax et al., 2012). Wie schon in früheren Studien beobachtet waren Probanden, die (geboosterte) Proteaseinhibitoren (PIs) einnahmen, häufiger als inadhärent eingeschätzt worden (Cantudo-Cuenca et al., 2014; Glass et al., 2006; Langebeek et al., 2014; Mannheimer et al., 2002). Das kann einerseits daran liegen, dass in den aktuellen europäischen Leitlinien empfohlen wird, PLWH mit Adhärenzproblemen aufgrund der hohen Resistenzbarriere PIs zu verordnen (European AIDS Clinical Society, 2017). Andererseits ist es denkbar, dass bei PLWH mit PIs aufgrund des spät im Vermehrungszyklus eingreifenden Wirkmechanismus‘ häufiger transiente Virämien auftreten. In der Annahme einer Viruslast < 50 cp/ml als Goldstandard des Therapiezieles kann beim Behandler so der Eindruck von Inadhärenz entstehen. Der

Schwerpunkt der Studie lag darin, selbstberichtete Gründe inadhärenten Verhaltens zu analysieren, da vermutet wird, dass durch das Verstehen dieser Gründe Ansatzpunkte für Adhärenzinterventionen geschaffen werden können. Es ist hervorzuheben, dass in der vorliegenden Studie untersucht wurde, welche spezifischen Gründe speziell von den Probanden der Gruppe B und C – PLWH mit Adhärenzproblemen - berichtet wurden. Bisher wurde dieser Ansatz, der in Hinblick auf Adhärenzinterventionen besonders sinnvoll erscheint, nur in wenigen Studien verfolgt (Ammassari et al., 2001; Orchard et al., 2015; Saberi et al., 2015). Wie in unserer Studie zählen die Aussagen *Einfach „Vergessen“* und *Anderer Tagesablauf* auch in anderen Studien zu den generell am häufigsten genannten Gründen für Inadhärenz (Mannheimer et al., 2002; Murphy et al., 2000; Pichon, Rossi, Ogg, Krull, & Griffin, 2015; Reynolds et al., 2004; Saberi et al., 2015; Samet et al., 1992). Allerdings korrelierten in der vorliegenden Studie diese häufig genannten Aussagen - wie auch bei Ammassari et al. (2001) und bei Saberi et al. (2015) - nicht mit schwankender oder geringer Adhärenz. Auch der in vielen Studien beschriebene Zusammenhang zwischen einem hohen Stresslevel und geringerer Adhärenz (Ammassari et al., 2001; Morisky, Ang, Krousel-Wood, & Ward, 2008; Murphy et al., 2000; Orchard et al., 2015; Reynolds et al., 2004) war in unserer Studie nicht nachweisbar. Dagegen war das Berichten von finanziellen Problemen übereinstimmend mit Studienergebnissen von Osterberg et al. (2005) und Langebeek et al. (2014) statistisch signifikant mit Inadhärenz assoziiert. Von Probanden mit schwankender oder geringer Adhärenz wurde häufig eine *Erinnerung an die Krankheit* berichtet. Bei Murphy et al. (2000) wird erwähnt, dass einige Probanden ihre Medikamente nicht einnehmen, weil sie am liebsten alles vergessen wollen, was mit der Krankheit zu tun hat. Diese Aussagen könnten durch ihre starke Negativität als depressives Symptom gedeutet werden – genauso wie die statistisch signifikant mit Inadhärenz assoziierte Aussage *Alles hat keinen Sinn mehr*. Aufgrund des beschriebenen Zusammenhangs zwischen Inadhärenz und einer depressiven Erkrankung sollten PWLH, die diese Gründe nennen, auf eine Depression gescreent und - wenn nötig - behandelt werden. Mehrfach wurde in Studien beschrieben, dass sogenannte *patients' beliefs*, spezielle negative Annahmen der Patienten bezüglich ihrer Therapie, stark mit Inadhärenz assoziiert sind (Rob Horne et al., 2013; Langebeek et al., 2014; Mannheimer et al., 2002; Reynolds et al., 2004; Saberi et al., 2015). Die häufig berichtete *Angst vor der Beobachtung bei der Einnahme* weist auf

eine befürchtete Stigmatisierung aufgrund der HIV-Erkrankung hin. Viele Studien beschreiben, dass durch Stigmatisierung die soziale Unterstützung abnimmt und sich die psychische Verfassung der PWLH verschlechtert und dadurch die Adhärenz abnimmt (Katz et al., 2013; Logie & Gadalla, 2009; Mak, Poon, Pun, & Cheung, 2007; Mitzel et al., 2015; Sayles, Wong, Kinsler, Martins, & Cunningham, 2009; Smith, Rossetto, & Peterson, 2008; Sweeney & Vanable, 2016). Deshalb könnte ein Abbau der Stigmatisierung von PLWH einen bedeutenden Einfluss haben, um die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen zu verhindern. Besonders häufig wurde als Grund inadhärenten Verhaltens eine *Angst vor Interaktionen der ART mit Alkohol oder Partydrogen* genannt. Es wurde schon zuvor beobachtet, dass PWLH Medikamente weglassen, wenn sie Alkohol trinken oder Drogen konsumieren wollen (Kalichman et al., 2009, 2015; Sankar, Wunderlich, Neufeld, & Luborsky, 2007). Es scheinen die unzutreffenden Annahmen verbreitet zu sein, dass Alkohol die Effektivität der ART vermindert und dass die ART-Einnahme zusammen mit Alkoholkonsum negative Folgen verursacht (Kalichman et al., 2009, 2012; Sankar et al., 2007). Solche Annahmen werden teils noch dadurch verstärkt, dass es einige Ärzte vermeiden, über Alkohol- und Drogenkonsum zu sprechen oder sogar ihren Patienten empfehlen, Alkohol und antiretrovirale Medikamente nicht zu mischen (Kalichman et al., 2012, 2013; Sankar et al., 2007). Es gibt zwar in den Europäischen HIV-Leitlinien die Empfehlung, den Alkoholkonsum auf ein geringes Maß zu begrenzen (European AIDS Clinical Society, 2017). Das sollte jedoch als Empfehlung eines gesunden Lebensstils und nicht als Hinweis auf schädliche Interaktionen zwischen antiretroviralen Medikamenten und Alkohol interpretiert und genauso mit PWLH erörtert werden. Weniger vielfältig ist die Studienlage bezüglich der Angst vor Interaktionen zwischen antiretroviralen Medikamenten und Drogen. Kalichman et al. (2015) zeigten, dass – ähnlich wie bei den Annahmen zum Alkohol – auch negativen Folgen von einer Kombination von antiretroviralen Medikamenten mit Drogen befürchtet werden. Ärzte, Therapeuten und Patienten können genaue Informationen zu Interaktionen zwischen diesen auf der Website <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (The University of Liverpool, 2018) finden. Auf Grundlage dieser Informationen sollten Ärzte ihre Patienten so gut wie möglich informieren und falls nötig einen Kollegen hinzuziehen, der auf dem Gebiet versierter ist. Da eine Assoziation von niedriger Adhärenz und geringer Zufriedenheit mit der Therapie erwartet wurde, wurden die Probanden befragt, wie sie mit der

Verträglichkeit, Komplexität und Effektivität ihrer Therapie zufrieden waren. Die Probanden der Gruppe B und C berichteten nicht häufiger als Probanden der Gruppe A, mit der Verträglichkeit der ART unzufrieden zu sein. Das war es erstaunlich, da in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen Inadhärenz und dem Auftreten von Nebenwirkungen beschrieben wurde (Ammassari et al., 2001; Ammassari, Trotta, & Murri, 2002; Mannheimer et al., 2002; Orchard et al., 2015; Saberi et al., 2015). Die Probanden der Gruppe B und C berichteten häufiger, ihre Medikamente nicht korrekt einzunehmen, da sie die Dosis für zu hoch oder die Medikamente im Allgemeinen für schädlich halten. Der Zusammenhang zwischen niedriger Adhärenz und Unzufriedenheit in den Bereichen *Beeinträchtigung des Tagesablaufes* und *Annehmbarkeit und Einfachheit* deckt sich mit früheren Studienergebnissen, die eine Assoziation von hoher Komplexität der Therapie und Inadhärenz beschreiben (Ammassari et al., 2002; Glass et al., 2006; Langebeek et al., 2014; Saberi et al., 2015). Dass häufiger Probanden der Gruppe B und C eine geringere Effektivität der Therapie erwarteten, kann als weitere Bestätigung des *Necessity-Concerns Frameworks* interpretiert werden. Gerade deshalb sollte bei PLWH mit Adhärenzproblemen nochmals ausführlich und verständlich erklärt werden, wie Inadhärenz zur Entwicklung von Resistenzen führen und welche negativen Auswirkungen dies für ihre Gesundheit haben kann. In Rahmen dieses Gesprächs sollte auch ein weiteres Mal erfragt werden, unter welchen Nebenwirkungen der Patient leidet, welche Nebenwirkungen er befürchtet und welche sonstigen negativen Aspekte er mit der Therapie verbindet. Denn auch bei der Frage nach der *Rolle der Medikamenteneinnahme* wurden neben vielen positiven Aspekten viele *concerns* genannt, durch die die Adhärenz gefährdet sein kann. Auch hier verdeutlicht wieder die Individualität der Antworten, wie wichtig ein wertfreies, offenes Gespräch ist, in dem auf den Patienten zugeschnittene Lösungsansätze gesucht werden. Von den letzten Fragen des Patientenfragebogens ist die abschließende Frage über das Ansprechen der Adhärenzprobleme gegenüber dem Behandler von besonderer Bedeutung. Dass die Hälfte der Probanden der Gruppe C die Probleme ihrem Behandler gegenüber nicht anspricht, verdeutlicht, dass Behandler bei PLWH mit Adhärenzproblemen oder bei PLWH mit Faktoren, die häufig mit Inadhärenz assoziiert sind, die Adhärenz regelmäßig aktiv von sich aus ansprechen sollten, um frühzeitig Probleme erkennen zu können.

In nachfolgenden Studien zu diesem Thema wäre ein prospektives und interventionelles Studiendesign wünschenswert, um zu zeigen, ob oder inwieweit durch das erworbene Wissen die Adhärenz der PWLH gesteigert werden kann. Für eine Pilotstudie erscheint die Zahl des Studienkollektivs mit 215 ausreichend, um die vorstehend erörterten Aspekte zur Adhärenz zu untersuchen. Allerdings konnten trotz selektiver Rekrutierung von Probanden mit erwarteten Adhärenzproblemen nur wenige inadhärente Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Grund dafür war vor allem die geringe Zahl von inadhärenten PWLH in den teilnehmenden Zentren, was auf eine generell gute Adhärenz in den teilnehmenden Behandlungszentren schließen lässt. Darüber hinaus lehnten einige PWLH mit bekannten Adhärenzproblemen die Teilnahme an der Studie ab. Um dennoch eine hohe Qualität der Ergebnisse zu erreichen, wurden entsprechend der kleinen Gruppengrößen spezielle Tests zur Signifikanztestung genutzt. Es besteht jedoch trotzdem die Möglichkeit, dass per Definition p-Werte zufällig entstanden sind, was durch multivariate Analysen versucht wurde zu reduzieren. Sollte es für weitere Studien wichtig sein, besonders viele inadhärente Probanden zu rekrutieren, könnte gezielt in als inadhärent beschriebenen Populationen rekrutiert werden: in Gefängnissen (Altice, Mostashari, & Friedland, 2001), Obdachlosen-Einrichtungen (Bangsberg et al., 2000; Moss et al., 2004) oder Beratungsstellen für Drogenabhängige (Kalichman et al., 2015; Saberi et al., 2015). Allerdings wären diese Ergebnisse dann nicht auf die Gesamtheit der PLWH übertragbar. Für weitere Studien besteht Potential für die Weiterentwicklung der Fragebögen: So könnte die Frage nach der Begleitmedikation gestrichen werden, da bereits Begleiterkrankungen abgefragt werden. Anstatt mit Freitextangaben könnten die Begleiterkrankungen mit den Kategorien kardiovaskuläre Risikofaktoren, schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen, Infektionskrankheiten, psychiatrische Erkrankungen, AIDS-definierende Erkrankungen in der Historie, andere Erkrankungen (mit Freitext) abgefragt werden, um eine zuverlässige Datenerhebung zu gewährleisten. Außerdem könnten Fragen nach vorhandenen Resistenzen, CDC-Stadium, Versicherungsstatus, aktuellem Drogenabusus beziehungsweise (Opioid)-Substitutionstherapie eingefügt werden. Des Weiteren wäre es für die Beschreibung der „Langzeit“-Adhärenz äußerst hilfreich, alle gemessenen Werte der Viruslast eines Jahres oder die Anzahl der erhöhten Viruslasten in einem bestimmten Zeitraum zu erheben. Zur Reduktion der Fragenanzahl könnte die Frage nach dem CD4-Zellanteil gestrichen werden. Auch

der in Anlehnung an validierte Fragebögen (Knobel et al., 2002; Kuhlmann & Liess, 2004) entstandene Patientenfragebogen könnte optimiert werden: Eine Erweiterung des Patientenfragebogens um die Aspekte Selbsteffizienz, Zufriedenheit mit dem Behandler, Lebensqualität, soziale Unterstützung und Beziehungsstatus wäre für nachfolgende Studien zu empfehlen, da in einer großen Metaanalyse von Langebeek et al. (2014) gezeigt werden konnte, dass auch diese Faktoren wichtige Einflussfaktoren auf die Adhärenz darstellen. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, das empfundene Stigma quantitativ zu erfragen. Außerdem könnten die von den Probanden kaum berichteten Aussagen *Erfindung von HIV durch Pharmafirmen zum Geld Verdienen* und *Alles hat keinen Sinn mehr* gestrichen werden. Des Weiteren könnten die Fragen nach der Beeinträchtigung des Tagesablaufes durch die Therapie und nach der Annehmbarkeit und Einfachheit der Therapie aufgrund der ähnlichen Fragestellung zu einer Frage zusammengefasst werden. Bei der Frage nach der Verträglichkeit der Therapie sollte erfragt werden, unter welchen spezifischen Nebenwirkungen der Patient leidet. Die Frage nach den Problemen bei der Medikamenteneinnahme könnte weggelassen werden, da sie redundant war. Außerdem empfiehlt es sich, zur die Formulierung *Welche Rolle spielt die Medikamenteneinnahme für Sie persönlich?* in *Was motiviert Sie, Ihre ART regelmäßig einzunehmen? Was stört Sie am meisten an Ihrer Medikamenteneinnahme?* umzuwandeln. Bei der Interpretation der Ergebnisse des Patientenfragebogens müssen folgende Aspekte beachtet werden: Einerseits füllten einige Probanden den Patientenfragebogen in Anwesenheit der Ärzte aus. Es ist deswegen möglich, dass bei Fragen zu „unerwünschten“ Verhaltensweisen (Häufigkeit und Gründe inadhärenten Verhaltens) und speziell bei der Frage nach dem Besprechen der Adhärenzprobleme mit dem Behandler untertrieben oder Informationen vollständig vorenthalten wurden. Bei weiteren Studien sollte darauf geachtet werden, dass alle Probanden die Fragen allein, zum Beispiel im geschützten Bereich im Wartezimmer, ausfüllen. Andererseits muss angemerkt werden, dass Patienten und PWLH bekanntermaßen ihre Adhärenz im Selbstbericht oft überschätzen (Arnsten et al., 2001; Bangsberg et al., 2000; Haynes et al., 2002; Kozma et al., 2013; Langebeek et al., 2014; Osterberg & Blaschke, 2005). Gründe dafür können die oben schon erwähnten Erinnerungsschwierigkeiten (recall bias), ein Gefallen-Wollen dem Arzt gegenüber (social desirability bias) und ein Vermeiden von Konflikten mit dem Behandler sein (Haynes et al., 2002; Sabaté, 2003). Die

Gruppeneinteilung in der vorliegenden Studie wurde über die Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler durchgeführt, da Ärzte eine multidimensionale Langzeitaussage bezüglich der Adhärenz treffen: Sie können die Laborwerte und Patientenaussagen, die sie in der gesamten Behandlungszeit ihres Patienten erhoben haben, zusammenbringen und interpretieren. Einige Studien berichten, dass die Einschätzung der Adhärenz durch die Behandler ungenau sein kann (Bangsberg, Hecht, Clague, Charlebois, & Ciccarone, 2001; Gross, Bilker, Friedman, Coyne, & Strom, 2002; Miller et al., 2002; Paterson et al., 2000). Deshalb wurde zur Validierung der Adhärenzfremdeinschätzung die Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung sowie Adhärenzfremdeinschätzung und Höhe der Viruslast berechnet. Da die Konkordanz bei jeweils $> 80\%$ lag, kann von einer korrekten Gruppeneinteilung der Probanden ausgegangen werden. Die Betrachtung der nicht-konkordant eingeschätzten Probanden trägt zu einem tieferen Verständnis der Adhärenzfremdeinschätzung und der niedrigen Cohens-Kappa-Koeffizienten bei. Im Studienkollektiv waren 25 Probanden, die sich selbst als adhärent beschrieben, von den Behandlern aber als inadhärent eingeschätzt wurden. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Adhärenzfremdeinschätzung strenger als die Adhärenzselbsteinschätzung ausfällt. Bei der Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Höhe der Viruslast fiel auf, dass nur zwei Probanden von den Behandlern als adhärent eingeschätzt wurden, die eine erhöhte Viruslast zeigten. Die Sensitivität der Adhärenzfremdeinschätzung in Bezug auf Virämien ist sehr hoch. In zukünftigen Studien kann die Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler noch optimiert werden, indem den Behandlern genaue Definitionen und Entscheidungslogarithmen zur Hand gegeben werden, wann ein Patient noch gut adhärent und ab wann dieser schwankend adhärent oder gering adhärent ist. Außerdem sollte ein klar definierter Zeitraum für die Adhärenzeinschätzung festgesetzt werden.

5. Zusammenfassung

Im hier untersuchten Patientenkollektiv von deutschen HIV-Patienten wurden mit Hilfe von zwei Fragebögen wichtige Aspekte der Adhärenz untersucht, um zu verstehen, ob die bestehenden Forschungsergebnisse zur Adhärenz noch aktuell sind und auf deutsche PWLH übertragen werden können. Außerdem sollten aus der Studie wichtige Folgerungen für die klinische Praxis gezogen werden. Es gelang trotz selektiver Rekrutierung nur bedingt, viele inadhärente PWLH einzuschließen. In Folge dessen war der Großteil der Probanden von den Behandlern als *gut* adhärent eingeschätzt worden, hatte keine erhöhte Viruslast in der letzten Laborkontrolle und berichtete, in der letzten Zeit keine Medikamentendosierung vergessen zu haben. Beim Selbstbericht der Adhärenz zeigte sich, dass PWLH präzisere Angaben machen, wenn sie nach einem kurzen Zeitraum gefragt werden. Deswegen empfiehlt es sich für die klinische Routine, nach der Adhärenz der letzten Woche zu fragen. In der aktuellen Studie konnte konkordant zu früheren Studien gezeigt werden, dass HIV-Transmission über IVDU, Alter < 30 Jahre, psychiatrische Erkrankung sowie AIDS-definierende Erkrankung in der Historie mit erniedrigter Adhärenz assoziiert sind. Das Vorliegen dieser Charakteristika bei PLWH sollte den Behandler daran erinnern, sich besonders intensiv mit der Adhärenz dieser Patienten zu beschäftigen. Da anders als in vielen Studien untersucht wurde, welche Gründe speziell von inadhärenten PWLH erwähnt wurden, war diese Analyse von besonderer Bedeutung: Einfach „Vergessen“ und anderer Tagesablauf waren zwar häufig genannte Antworten, aber sie waren nicht mit Inadhärenz assoziiert. Die von den inadhärenten PWLH häufig genannten Gründe waren deutlich spezifischer: Häufig wurde die Angst vor Beobachtung bei der Einnahme genannt. Das verdeutlicht den noch großen Aktionsbedarf bei der Reduzierung der Stigmatisierung von PLWH in unserer Gesellschaft. Angst vor Interaktionen vor allem mit Alkohol wurde sehr oft berichtet, auch wenn diese Angst medizinisch unbegründet ist. Außerdem wurde von inadhärenten PWLH häufiger berichtet, dass sie sich durch die Medikamenteneinnahme in ihrem Tagesablauf beeinträchtigt fühlen, dass sie die Medikamente für schädlich oder die Dosis für zu hoch halten und dass sie mit der Effektivität der Therapie unzufrieden sind. Bemerkenswert war der große Anteil an gering adhärennten Patienten, die ihre

Probleme nicht gegenüber den Behandlern ansprechen. Aufgrund der bei inadhärenten PLWH starken Verbreitung von negativen Gefühlen in Bezug auf die antiretrovirale Therapie sollten Ärzte die verschiedenen *concerns* aktiv in einem offenen Gespräch thematisieren und jegliche Befürchtungen und Ängste ernst nehmen. Diese negativen Annahmen müssen erkannt werden, da sie verändert werden können und damit mögliche Ansatzpunkte für Adhärenzinterventionen darstellen. Da Adhärenz eine zentrale Bedingung für den Erfolg der antiretroviralen Therapie ist, sollte weitere Forschung bezüglich der Frage betrieben werden, durch welche Adhärenzinterventionen Befürchtungen effektiv verringert werden können und dadurch die Adhärenz langfristig gesteigert werden kann. Durch dieses Wissen könnte einerseits eine Reduzierung der Neuerkrankungsrate erreicht und andererseits bei PLWH die Krankheitsprogression vermieden und eine hohe Lebensqualität erhalten werden.

Literaturverzeichnis

- Altice, F. L., Mostashari, F., & Friedland, G. H. (2001). Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 28(1), 47–58. <https://doi.org/10.1097/00126334-200109010-00008>
- Ammassari, A., Murri, R., Pezzotti, P., Trotta, M. P., Ravasio, L., De Longis, P., ... Antinori, A. (2001). Self reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 28, 445–449.
- Ammassari, A., Trotta, M. P., & Murri, R. (2002). Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 31(3), 123–127.
- Ammassari, A., Trotta, M. P., Shalev, N., Marconi, P., & Antinori, A. (2012). Beyond virological suppression: the role of adherence in the late HAART era. *Antiviral Therapy*, 17(5), 785–792. <https://doi.org/10.3851/IMP2084>
- Arnsten, J. H., Demas, P. a, Farzadegan, H., Grant, R. W., Gourevitch, M. N., Chang, C. J., ... Schoenbaum, E. E. (2001). Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clinical Infectious Diseases*, 33(8), 1417–1423. <https://doi.org/10.1086/323201>
- Bangsberg, D. R., Charlebois, E. D., Grant, R. M., Holodniy, M., Deeks, S. G., Perry, S., ... Moss, A. (2003). High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS*, 17(13), 1925–1932. <https://doi.org/10.1097/00002030-200309050-00011>
- Bangsberg, D. R., Hecht, F., Clague, H., Charlebois, E., & Ciccarone, D. (2001). Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 26(5), 435–442.
- Bangsberg, D. R., Hecht, F. M., Charlebois, E. D., Zolopa, a R., Holodniy, M., Sheiner, L., ... Moss, A. (2000). Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*, 14(4), 357–366.
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., ... Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*,

- 220(4599), 868–871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Cambiano, V., Lampe, F. C., Rodger, A. J., Smith, C. J., Geretti, A. M., Lodwick, R. K., ... Phillips, A. N. (2010). Long-term trends in adherence to antiretroviral therapy from start of HAART. *AIDS*, *24*, 1153–1162. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833847af>
- Cameron, D. W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., ... Leonard, J. (1998). Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, *351*(9102), 543–549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)04161-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)04161-5)
- Cantudo-Cuenca, M. R., Jimenez-Galan, R., Almeida-Gonzalez, C. V., & Morillo-Verdugo, R. (2014). Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, *20*(8), 844–850. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.8.844>
- Chesney, M. A., Morin, M., & Sherr, L. (2000). Adherence to HIV combination therapy. *Social Science and Medicine*, *50*(11), 1599–1605. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00468-2](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00468-2)
- Cohen, C. J., Meyers, J. L., & Davis, K. L. (2013). Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*, *3*, 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003028>
- Cohn, S. E., Jiang, H., McCutchan, J. A., Koletar, S. L., Murphy, R. L., Robertson, K. R., ... Williams, P. L. (2011). Association of ongoing drug and alcohol use with non-adherence to antiretroviral therapy and higher risk of AIDS and death: results from ACTG 362. *AIDS Care*, *23*(6), 775–785. <https://doi.org/10.1080/09540121.2010.525617>
- Concorde Coordinating Committee. (1994). Concorde: MRC / ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet*, *343*(8902), 871–81.
- Delta Coordinating Committee. (1996). Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet*, *348*(9023), 283–291. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)05387-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)05387-1)
- Department of Health and Human Services. (2015). Guidelines for the use of

- antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved September 16, 2018, from <https://doi.org/10.1037/e530922008-004>
- European AIDS Clinical Society. (2017). *EACS Leitlinien 9.0*. Retrieved September 16, 2018, from http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf
- Fischl, M. A., Parker, C. B., Pettinelli, C., Wulfsohn, M., Hirsch, M. S., Collier, A. C., ... Tsatis, A. (1990). A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England Journal of Medicine*, *323*(15), 1009–14. <https://doi.org/10.1056/NEJM199010113231501>
- Gallo, R., Sarin, P., Gelmann, E., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V., ... Popvic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome. *Science*, *220*(4599), 865–867.
- Glass, T. R., De Geest, S., Weber, R., Vernazza, P. L., Rickenbach, M., Furrer, H., ... Bucher, H. C. (2006). Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, *41*(3), 385–392. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000186371.95301.52>
- Gross, R., Bilker, W. B., Friedman, H. M., Coyne, J. C., & Strom, B. L. (2002). Provider inaccuracy in assessing adherence and outcomes with newly initiated antiretroviral therapy. *AIDS*, *16*(13), 1835–1837. <https://doi.org/10.1097/00002030-200209060-00021>
- Hammer, S., Katzenstein, D., Hughes, M., Gundacker, H., Schooley, R., Haubrich, R., ... Merigan, T. C. (1996). A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *The New England Journal of Medicine*, *335*(15), 1081–1090. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610103351501>
- Harrigan, P. R., Hogg, R. S., Dong, W. W. Y., Yip, B., Wynhoven, B., Woodward, J., ... Montaner, J. S. G. (2005). Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, *191*(3), 339–347. <https://doi.org/10.1086/427192>
- Haynes, R. B. (1979). Introduction. In R. B. Haynes, W. Taylor, & D. Sackett (Eds.), *Compliance in Health Care* (p. 516). Baltimore: Johns Hopkins University Press.

- Haynes, R. B., McDonald, H. P., & Garg, A. X. (2002). Helping patients follow prescribed treatment. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 288(22), 2880–2883.
- Hogg, R. S., Heath, K. V., Yip, B., Craib, K. J. P., Shaughnessy, M. V. O., Schechter, M. T., & Montaner, J. S. G. (1998). Improved Survival Among HIV-Infected Individuals Following Initiation of Antiretroviral Therapy. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 279(6), 450–454.
- Horne, R. (1997). Representations of medication and treatment: advances in theory and measurement. In K. Petrie & Weinman J (Eds.), *Perceptions of health and illness: current research and applications* (Hawood, pp. 155–187). London.
- Horne, R., Chapman, S. C. E., Parham, R., Freemantle, N., Forbes, A., & Cooper, V. (2013). Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS ONE*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080633>
- Horne, R., Weinman, J., Barber, N., Elliott, R., & Morgan, M. (2005). *Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO)*. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_64584
- Jones, L., & Perelson, A. (2007). Transient Viremia, Plasma Viral Load, and Reservoir Replenishment in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 45(5), 483–493. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3180654836>
- Kalichman, S. C., Amaral, C. M., White, D., Swetsze, C., Kalichman, M. O., Cherry, C., & Eaton, L. (2012). Alcohol and adherence to antiretroviral medications: interactive toxicity beliefs among people living with HIV. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 23(6), 511–520. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2011.11.005>
- Kalichman, S. C., Amaral, C. M., White, D., Swetsze, C., Pope, H., Kalichman, M. O., ... Eaton, L. (2009). Prevalence and clinical implications of interactive toxicity beliefs regarding mixing alcohol and antiretroviral therapies among people living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and STDs*, 23(6), 449–54. <https://doi.org/10.1089/apc.2008.0184>
- Kalichman, S. C., Grebler, T., Amaral, C. M., McNerey, M., White, D., Kalichman,

- M. O., ... Eaton, L. (2013). Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *Journal of General Internal Medicine*, 28(3), 399–405. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2231-1>
- Kalichman, S. C., Kalichman, M. O., Cherry, C., Hoyt, G., Washington, C., Grebler, T., ... Merely, C. (2015). Intentional medication nonadherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 70(5), 503–509. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000776>
- Katz, I. T., Ryu, A. E., Onuegbu, A. G., Psaros, C., Weiser, S. D., Bangsberg, D. R., & Tsai, A. C. (2013). Impact of HIV-related stigma on treatment adherence: systematic review and meta-synthesis. *Journal of the International AIDS Society*, 16(2), 1–25. <https://doi.org/10.7448/ias.16.3.18640>
- Knobel, H., Alonso, J., Casado, J. L., Collazos, J., González, J., Ruiz, I., ... Ocampo, A. (2002). Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*, 16(4), 605–613. <https://doi.org/10.1097/00002030-200203080-00012>
- Kolber, M. A., Gabr, A. H., De la Rosa, A., Glock, J. A., Jayaweera, D., Miller, N., & Dickinson, G. M. (2002). Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*, 16(4), 537–542. <https://dx.doi.org/10.1097/00002030-200203080-00004>
- Kozma, C. M., Dickson, M., Phillips, A. L., & Meletiche, D. M. (2013). Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Preference and Adherence*, 7, 509–16. <https://doi.org/10.2147/PPA.S40736>
- Kuhlmann, B., & Liess, H. (2004). *Leitlinien der DAGNÄ zur Unterstützung der Adhärenz im Rahmen einer antiretroviralen Therapie bei HIV-Infektion.*
- Langebeek, N., Gisolf, E. H., Reiss, P., Vervoort, S. C., Hafsteinsdóttir, T. B., Richter, C., ... Nieuwkerk, P. T. (2014). Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Medicine*, 12(142), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0142-1>
- Langness, J., Cook, P. F., Gill, J., Boggs, R., & Netsanet, N. (2014). Comparison of

- adherence rates for antiretroviral, blood pressure, or mental health medications for HIV-positive patients at an academic medical center outpatient pharmacy. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*, 20(8), 809–814. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.8.809>
- Ledergerber, B., Cavassini, M., Battegay, M., Bernasconi, E., Vernazza, P., Hirschel, B., ... Weber, R. (2011). Trends over time of virological and immunological characteristics in the Swiss HIV cohort study. *HIV Medicine*, 12(5), 279–288. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00880.x>
- Lerner, B. H., Gulick, R. M., & Dubler, N. N. (1998). Rethinking nonadherence: Historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Annals of Internal Medicine*, 129(7), 573–578. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00012>
- Lima, V. D., Harrigan, R., Bangsberg, D. R., Hogg, R. S., Gross, R., Yip, B., & Montaner, J. S. G. (2009). The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 50(5), 529–536. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819675e9>
- Liu, H., Miller, L. G., Hays, R. D., Golin, C. E., Wu, T., Wenger, N. S., & Kaplan, A. H. (2006). Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 41(3), 315–322. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000197071.77482.6e>
- Logie, C., & Gadalla, T. (2009). Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV. *AIDS Care*, 21(6), 742–753. <https://doi.org/10.1080/09540120802511877>
- Mak, W. W. S., Poon, C. Y. M., Pun, L. Y. K., & Cheung, S. F. (2007). Meta-analysis of stigma and mental health. *Social Science and Medicine*, 65(2), 245–261. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.03.015>
- Mannheimer, S., Friedland, G., Matts, J., Child, C., & Chesney, M. (2002). The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 34(8), 1115–1121. <https://doi.org/10.1086/339074>
- May, M. T., Gompels, M., Delpech, V., Porter, K., Orkin, C., Kegg, S., ... Sabin, C. (2014). Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4 R cell

- count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*, 28, 1193–1202. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000243>
- Miller, L. G., Liu, H., Hays, R. D., Golin, C. E., Beck, C. K., Asch, S. M., ... Wenger, N. S. (2002). How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *Journal of General Internal Medicine*, 17(1), 1–11. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.09004.x>
- Mitzel, L. D., Venable, P. A., Brown, J. L., Bostwick, R. A., Sweeney, S. M., & Carey, M. P. (2015). Depressive symptoms mediate the effect of HIV-related stigmatization on medication adherence among HIV-infected men who have sex with men. *AIDS and Behavior*, 19(8), 1454–1459. <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1038-6>
- Mocroft, A., Ledergerber, B., Katlama, C., Kirk, O., Reiss, P., D'Arminio Monforte, A., ... Lundgren, J. D. (2003). Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Lancet*, 362(9377), 22–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13802-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13802-0)
- Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*, 10(5), 348–354.
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1), 67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
- Moss, A. R., Hahn, J. a, Perry, S., Charlebois, E. D., Guzman, D., Clark, R. a, & Bangsberg, D. R. (2004). Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(8), 1190–8. <https://doi.org/10.1086/424008>
- Murphy, D. A., Ph, D., Roberts, K. J., Martin, D. J., Marelich, W., & Hoffman, D. (2000). Barriers to Antiretroviral Adherence among HIV-Infected Adults. *AIDS Patient Care and STDs*, 14(1), 47–58. <https://doi.org/10.1089/108729100318127>
- Nahvi, S., Litwin, A. H., Heo, M., Berg, K. M., Li, X., & Arnsten, J. H. (2012). Directly observed antiretroviral therapy eliminates adverse effects of active drug use on adherence. *Drug and Alcohol Dependence*, 120(1–3), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.025>
- Nettles, R. E., Kieffer, T. L., Kwon, P., Cofrancesco, J., Gallant, J. E., Quinn, T. C.,

- ... Ray, S. (2005). Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 293(7), 817–829. <https://doi.org/10.1001/jama.293.7.817>
- O'Brien, T. R., Blattner, W. A., Waters, D., Eyster, M. E., Hilgartner, M. W., Cohen, A. R., ... Goedert, J. J. (1996). Serum HIV-1 RNA Levels and Time to Development of AIDS. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276(2), 105–110.
- Obel, N., Omland, L. H., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, C., Pedersen, G., ... Gerstoft, J. (2011). Impact of Non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-Infected patients on haart: A Population-Based nationwide cohort study. *PLoS ONE*, 6(7), 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022698>
- Orchard, T., Salters, K., Palmer, A., Michelow, Lepik, & Hogg, R. S. (2015). Vets, denialists and rememberers: social typologies of patient adherence and non-adherence to HAART from the perspective of HIV care providers. *AIDS Care*, (February), 37–41. <https://doi.org/10.1080/09540121.2015.1005003>
- Ortego, C., Huedo-Medina, T. B., Llorca, J., Sevilla, L., Santos, P., Rodriguez, E., ... Vejo, J. (2011). Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS and Behavior*, 15(7). <https://doi.org/10.1007/s10461-011-9942-x>
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 335(5), 487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Palella, F., Delaney, K., Moorman, A., Loveless, M., Fuhrer, J., Satten, G., ... HIV Outpatient Study Investigators. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 338(13), 853–860. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803263381301>
- Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E. N., Squier, C., ... Singh, N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 133(1), 21–30. Retrieved from <http://annals.ba0.biz/content/133/1/21.1.short>
- Pichon, L., Rossi, K., Ogg, S., Krull, L., & Griffin, D. (2015). Social Support, Stigma and Disclosure: Examining the Relationship with HIV Medication Adherence among Ryan White Program Clients in the Mid-South USA. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(6), 7073–7084.

<https://doi.org/10.3390/ijerph120607073>

- Raboud, J., Li, M., Walmsley, S., Cooper, C., Blitz, S., Bayoumi, A. M., ... Loutfy, M. R. (2011). Once daily dosing improves adherence to antiretroviral therapy. *AIDS and Behavior*, 15(7), 1397–1409. <https://doi.org/10.1007/s10461-010-9818-5>
- Raffi, F., Yazdanpanah, Y., Fagnani, F., Laurendeau, C., Lafuma, A., & Gourmele n, J. (2015). Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment : a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2121–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv083>
- Reynolds, N. R., Testa, M. A., Marc, L. G., Chesney, M. A., Neidig, J. L., Smith, S. R., ... Tams, P. (2004). Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS and Behavior*, 8(2), 141–150.
- Robert Koch-Institut. (2017). *Epidemiologisches Bulletin*. Berlin.
- Rockstroh, J. K. (2014). Einleitung. In C. Hoffmann & J. K. Rockstroh (Eds.), *HIV 2014/2015*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag.
- Ryscavage, P., Kelly, S., Li, J. Z., Richard Harrigan, P., & Taiwo, B. (2014). Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 3585–3598. <https://doi.org/10.1128/AAC.00076-14>
- Sabaté, E. (2003). Adherence to long-term therapies - Evidence for action. Retrieved February 25, 2016, from http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Saberi, P., Neilands, T. B., Vittinghoff, E., Johnson, M. O., Chesney, M., & Cohn, S. E. (2015). Barriers to antiretroviral therapy adherence and plasma HIV RNA suppression among AIDS clinical trials group study participants. *AIDS Patient Care and STDs*, 29(3), 111–116. <https://doi.org/10.1089/apc.2014.0255>
- Safren, S. A., Biello, K. B., Smeaton, L., Mimiaga, M. J., Walawander, A., Lama, J. R., ... Campbell, T. B. (2014). Psychosocial predictors of non-adherence and treatment failure in a large scale multi-national trial of antiretroviral therapy for HIV: Data from the ACTG A5175/PEARLS trial. *PLoS ONE*, 9(8), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104178>
- Samet, J. H., Libman, H., Steger, K. A., Dhawan, R. K., Chen, J., Shevitz, A. H., ...

- Craven, D. E. (1992). Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: A cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *The American Journal of Medicine*, 92(5), 495–502. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90746-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90746-X)
- Sankar, A., Wunderlich, T., Neufeld, S., & Luborsky, M. (2007). Sero-positive African Americans' beliefs about alcohol and their impact on antiretroviral adherence. *AIDS and Behavior*, 11(2), 195–203. <https://doi.org/10.1007/s10461-006-9144-0>
- Sax, P. E., Meyers, J. L., Mugavero, M., & Davis, K. L. (2012). Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS ONE*, 7(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031591>
- Sayles, J. N., Wong, M. D., Kinsler, J. J., Martins, D., & Cunningham, W. E. (2009). The association of stigma with self-reported access to medical care and antiretroviral therapy adherence in persons living with HIV/AIDS. *Journal of General Internal Medicine*, 24(10), 1101–1108. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-1068-8>
- Sethi, A. K., Celentano, D. D., Gange, S. J., Moore, R. D., & Gallant, J. E. (2003). Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 37(8), 1112–1118. <https://doi.org/10.1086/378301>
- Simoni, J., Kurth, A., Pearson, C., & Pantalone, D. (2006). Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS and Behavior*, 10(3), 227–245. <https://doi.org/10.1007/s10461-006-9078-6>
- Smith, R., Rossetto, K., & Peterson, B. L. (2008). A meta-analysis of disclosure of one's HIV-positive status, stigma and social support. *AIDS Care*, 20(10), 1266–1275. <https://doi.org/10.1080/09540120801926977>
- Steiner, J. F. (2012). Rethinking adherence. *Annals of Internal Medicine*, 157(15), 580–585. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00013>
- Sweeney, S., & Vanable, P. A. (2016). The Association of HIV-Related Stigma to HIV Medication Adherence: A Systematic Review and Synthesis of the Literature. *AIDS and Behavior*, 20(1). <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1164-1>

- The University of Liverpool. (2018). HIV drug interactions. Retrieved June 14, 2018, from <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- UNAIDS. (2017). UNAIDS Data 2017. Retrieved June 16, 2018, from http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
- Walsh, J. C., Mandalia, S., & Gazzard, B. G. (2002). Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS, 16*(2), 269–77
- Wilson, I. B., Bangsberg, D. R., Shen, J., Simoni, J. M., Reynolds, N. R., Goggin, K., ... Liu, H. (2013). Heterogeneity among studies in rates of decline of antiretroviral therapy adherence over time: results from the multisite adherence collaboration on HIV 14 study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 64*(5), 448–54. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000025>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der sozioökonomischen, Therapie-, Patienten-, Krankheits- und Gesundheitssystem-assoziierten Faktoren und deren gemeinsamen Einflusses auf die Adhärenz eines Patienten	4
Abbildung 2: Schematisierung des Necessity-Concerns Frameworks von Horne und Weinmann (1997)	6
Abbildung 3: Darstellung der Formel zur Berechnung der Adhärenzrate (taking adherence).....	6
Abbildung 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Möglichkeiten der Adhärenzbeschreibung	7
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufes	15
Abbildung 6: Darstellung eines Box-Whisker-Plots	20
Abbildung 7: Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung und Adhärenzselbsteinschätzung anhand der Vierfeldertafel	22
Abbildung 8: Darstellung des Prozesses der Probandenrekrutierung	25
Abbildung 9: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen HIV-Transmissionsrouten im Studienkollektiv	28
Abbildung 10: Überblick über die Höhe der zuletzt dokumentierten HIV-1 RNA-Viruslast im Studienkollektiv	29
Abbildung 11: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Dosierungsfrequenzen und Substanzklassen der antiretroviralen Therapie im Studienkollektiv	31
Abbildung 12: Überblick über die Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler	32
Abbildung 13: Überblick über die Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens im letzten Monat und in der letzten Woche in den Adhärenzgruppen...	37
Abbildung 14: Überblick über die Häufigkeit und Ausprägung inadhärenten Verhaltens am letzten Wochenende in den Adhärenzgruppen	38
Abbildung 15: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen HIV-Transmissionsrouten in den Adhärenzgruppen	41
Abbildung 16: Überblick über die Verteilung des Alters in den Adhärenzgruppen	42

Abbildung 17: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Begleiterkrankungen in den Adhärenzgruppen.....	43
Abbildung 18: Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Begleitmedikationen in den Adhärenzgruppen.....	44
Abbildung 19: Überblick über die Verteilung der Zeit seit HIV-Erstdiagnose in den Adhärenzgruppen.....	45
Abbildung 20: Überblick über die absolute Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast in den Adhärenzgruppen.....	46
Abbildung 21: Überblick über die mediane Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast in den Adhärenzgruppen.....	47
Abbildung 22: Überblick über die Verteilung der CD4-Zellanzahl und des CD4-Zellanteils in den Adhärenzgruppen	48
Abbildung 23: Überblick über die Häufigkeit der Dosierungsfrequenzen in den Adhärenzgruppen.....	49
Abbildung 24: Überblick über die Häufigkeit der ART-Substanzklassen in den Adhärenzgruppen.....	50
Abbildung 25: Überblick über die von Probanden der Gruppe B und C häufig gewählten Gründe inadhärenten Verhaltens	54
Abbildung 26: Überblick über die Bewertung der Beeinträchtigung des Tagesablaufes durch die Medikamenteneinnahme und der Wirksamkeit der Therapie in den Adhärenzgruppen.....	57
Abbildung 27: Überblick über die Bewertung der Annehmbarkeit und Einfachheit und der Verträglichkeit der Therapie in den Adhärenzgruppen	58
Abbildung 28: Überblick über die Bedeutung der regelmäßigen Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen.....	59
Abbildung 29: Überblick über die Rolle der Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen.....	60
Abbildung 30: Überblick über die Probleme bei der Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Methoden der Adhärenzeinschätzung sowie deren Vor- und Nachteile	9
Tabelle 2: Darstellung der Studienzentren mit Adresse und verantwortlichem Studienarzt	12
Tabelle 3: Überblick über die Fragen des Patientenfragebogens	18
Tabelle 4: Darstellung der quantitativen Variablen in Median, Interquartilsabstand und p-Wert	26
Tabelle 5: Darstellung der Vierfeldertafel zur Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler und Adhärenzselbsteinschätzung durch die Probanden	34
Tabelle 6: Darstellung der Vierfeldertafel zur Berechnung der Konkordanz zwischen Adhärenzfremdeinschätzung durch die Behandler und Höhe der HIV-1 RNA-Viruslast	35
Tabelle 7: Darstellung der Variablen, die in der binären logistischen Regression nach der Rückwärtsselektion signifikant mit erniedrigter Adhärenz assoziiert blieben	51
Tabelle 8: Auflistung der selbstberichteten Gründe für das Vergessen der Medikamenteneinnahme	53
Tabelle 9: Überblick über die im Freitext genannten Gründe inadhärenten Verhaltens in den Adhärenzgruppen	56
Tabelle 10: Überblick über die positiven Aspekte der Medikamenteneinnahme in den Adhärenzgruppen	60

Anhang

Patientenfragebogen

Projekt Adhärenz: *Eine Studie zur Untersuchung der Therapie-Adhärenz der Einnahme einer antiviralen Medikation bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten.*

Prüfzentrum:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pseudonym	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Lfd.-Nr.:
			Dritter Buchstabe Vorname + Anzahl Buchstaben Vorname sowie Dritter Buchstabe Name + Anzahl Buchstabe Name.	_ _ _

0. Erhebungsdatum	___ / ___ / _____ (TT/MM/JJJJ)
1. Wie lange nehmen Sie Ihre antivirale Medikation ein?	seit: ___ / _____ (MM/JJJJ)
2. Kommt es vor, dass Sie die Einnahme Ihrer Medikamente vergessen?	<input type="checkbox"/> weniger als 1x pro Monat <input type="checkbox"/> ca. 2-3x pro Monat <input type="checkbox"/> ca. 1-2x pro Woche <input type="checkbox"/> fast täglich
3. Welche Bedeutung hat die regelmäßige Einnahme der antiviralen Medikamente für Sie?	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> wenig/kaum <input type="checkbox"/> wichtig, aber es gibt wichtigeres <input type="checkbox"/> sehr wichtig
4. Wenn Sie sich manchmal schlecht fühlen, lassen Sie alle/eines/einige Medikamente dann mal weg?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
5. Denken Sie an die zurückliegende Woche. Wie oft haben Sie Ihre Medikamente nicht genommen?	<input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> mehr als 2x <input type="checkbox"/> ich habe keine ausgelassen
6. Haben Sie irgendwelche Medikamente am vergangenen Wochenende ausgelassen?	<input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> ich habe keine ausgelassen
7. Welche Gründe treffen bei Ihnen für die unregelmäßige Einnahme oder das Weglassen Ihres Medikamentes zu? Mehrere Antworten sind möglich.	<input type="checkbox"/> Ich will heute ausgehen <input type="checkbox"/> Ich glaube, meine Medikamente vertragen sich nicht mit Alkohol/ Partydrogen

	<input type="checkbox"/> Die Einnahme erinnert mich immer an meine Krankheit <input type="checkbox"/> Es hat doch sowieso alles keinen Sinn <input type="checkbox"/> Die Medikamente sind schädlich für mich <input type="checkbox"/> HIV gibt es doch gar nicht, die Pharmafirmen wollen bloß Geld an uns verdienen <input type="checkbox"/> Ich habe Angst, dass andere mich bei der Tabletteneinnahme beobachten <input type="checkbox"/> Ich denke, die Dosis ist zu hoch <input type="checkbox"/> Die Zuzahlungsgebühr ist manchmal einfach zu viel für mich/andere finanzielle Gründe <input type="checkbox"/> Sonstiges:
8. Denken Sie nun an den zurückliegenden Monat: Wie sehr beeinträchtigt die Arzneimitteleinnahme Ihren täglichen Ablauf?	<p style="text-align: center;">1----2----3----4----5----6----7</p> <p style="text-align: center;"><i>(1 gar nicht- 7 sehr hohe Beeinträchtigung)</i></p>
9. Wie werten Sie Ihre persönliche Therapie auf einer Skala von 1 (positiv) bis 7 (negativ)?	<p style="text-align: center;">Wirksamkeit 1----2----3----4----5----6----7</p> <p style="text-align: center;">Annehmbarkeit und Einfachheit 1----2----3----4----5----6----7</p> <p style="text-align: center;">Verträglichkeit 1----2----3----4----5----6----7</p>
10. Welche Rolle spielt die Medikamenteneinnahme persönlich für Sie?	
11. Haben Sie Beeinträchtigungen bei der Einnahme der Therapie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
12. Wenn Sie bei 11. ja angekreuzt haben, welche? Haben Sie mit Ihrem HIV-Behandler darüber gesprochen?	
13. Wenn Sie es nicht angesprochen haben, was war der Grund dafür?	

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Behandlerfragebogen

Projekt Adhärenz: *Eine Studie zur Untersuchung der Therapie-Adhärenz der Einnahme einer antiviralen Medikation bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten.*

Prüfzentrum:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pseudonym	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <small>Dritter Buchstabe Vorname + Anzahl Buchstaben Vorname sowie Dritter Buchstabe Name + Anzahl Buchstabe Name.</small>	Lfd.-Nr.: _ _ _
---------------------	--	------------------	--	---------------------------

0. Erhebungsdatum	___ / ___ / _____ (TT/MM/JJJJ)
1. Erstdiagnose der HIV-Infektion	___ / ___ / _____ (TT/MM/JJJJ)
2. Beginn antivirale Therapie	___ / ___ / _____ (TT/MM/JJJJ)
3. Letzte aktuelle Laborparameter	<input type="checkbox"/> HIV1-RNA _____ cp/ml <input type="checkbox"/> CD4-Zellzahl _____ / μ l (_____ %, CD4)
4. Aktuelles ART-Regime	
5. Adhärenzeinschätzung durch Behandler	<input type="checkbox"/> gute Adhärenz <input type="checkbox"/> stark schwankende Adhärenz <input type="checkbox"/> schlechte Adhärenz
6. Wahrscheinliche Ursache der HIV-Infektion	<input type="checkbox"/> MSM <input type="checkbox"/> Endemiegebiet <input type="checkbox"/> IVDU <input type="checkbox"/> andere Ursachen <input type="checkbox"/> nicht bekannt
7. Vorerkrankungen und relevante Begleiterkrankungen	
8. Wichtige Begleitmedikation	

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Roland M. Schmid, dem ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, herzlich für die Möglichkeit danken, meine Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu dürfen.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Christoph D. Spinner, für die Überlassung des Themas, für seinen fachlichen Rat und seine Unterstützung zu jeder Zeit. Er beriet mich geduldig und konstruktiv in allen erdenklichen Fragen und unterstützte mich sehr ausdauernd bei der Veröffentlichung unseres Papers.

Ganz herzlich danken möchte ich auch dem ganzen Team der AG Infektiologie und des MVZ Karlsplatz, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Im Besonderen möchte ich Herrn Markus Kosch und den Arzhelferinnen des MVZ für ihr Engagement danken.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der MUC Research GmbH, insbesondere Frau Dr. Wolf und Frau Balogh. Sie halfen mir stets bei Schwierigkeiten in der statistischen Auswertung und wirkten bei der Entstehung des Papers, einiger Poster und einem Vortrag mit.

Mein besonderer Dank gilt den Probanden, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Die Studie und somit meine Dissertation waren nur durch ihre Mithilfe möglich.

Veröffentlichungen

Peer-reviewed Paper

Highly specific reasons for nonadherence to antiretroviral therapy: results from the German adherence study, Patient Preference and Adherence, 2017, 11, 1897–1906.
Johanna Boretzki, Eva Wolf, Carmen Wiese, Sebastian Noe, Annamaria Balogh, Alexander Zink, Christian Lersch, Christoph D. Spinner

<https://www.dovepress.com/highly-specific-reasons-for-nonadherence-to-antiretroviral-therapy-res-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>

Vortrag

Ergebnisse der deutschen Adhärenz-Kohorten-Studie, 16. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tage am 12.3.2016

Poster

Differences in patients' and physicians' adherence evaluation – Results from the German Adherence Cohort Study, PE 23/12, präsentiert am 15th European AIDS Conference, 21.-24. Oktober 2015, Barcelona, Spanien

Inadhärenz bei PLWH hat differenzierte Gründe: Ergebnisse der deutschen Adhärenz-Kohorten-Studie, A 207, präsentiert am 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, 15.-18. Juni 2016, Würzburg, Deutschland

Nonadherence in HIV patients is caused by specific reasons - Results from the German adherence cohort study, P 060, präsentiert am HIV Drug Therapy Glasgow 2016, 23.-26. Oktober 2016, Glasgow, Großbritannien

Nonadherence in HIV patients is caused by specific reasons - Results from the German adherence cohort study, P 27, präsentiert am Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress, 14.-17. Juni 2017, Salzburg, Österreich