

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

Untersuchungen zum Therapeutischen Drug Monitoring von
Nevirapin, Efavirenz und Lopinavir im Rahmen der
antiretroviralen Kombinationstherapie bei Patienten mit HIV-
Infektion in Mwanza/Tansania

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Annika Oberhagemann
aus Würzburg

Würzburg, Juli 2014

Referent: APL - Prof. Dr. H. Klinker

Koreferent: Univ. - Prof. Dr. M. Klein

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2015

Die Promovendin ist Ärztin

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie von HIV (Humanes Immundefizienz Virus) und AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)	1
1.2 HI-Virus.....	2
1.2.1 Typen und Aufbau	2
1.2.2 Replikation	4
1.3 Übertragungswege	4
1.4 Verlauf der Infektion	4
1.4.1 CDC-Klassifikation (1993)	5
1.4.2 WHO-Klassifikation HIV/AIDS für Erwachsene und Jugendliche mit bestätigter HIV-Infektion	6
1.5 Antiretrovirale Therapie (ART).....	7
1.5.1 Therapieziel der ART	7
1.5.2 Substanzklassen	8
1.5.3 Antiretrovirale Therapie in Tansania.....	10
1.5.4 Therapiemonitoring	11
1.6 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	12
1.6.1 Pharmakokinetik.....	12
1.6.2 Grundlagen des TDM antiretroviraler Medikamente	12
1.6.3 Cytochrom-P (CYP)	14
1.6.3.1 Funktion von CYP und die Bedeutung für Serumspiegel antiretroviraler Medikamente	14
1.6.3.2 Genpolymorphismen	14
1.6.3.3 Induktion und Inhibition von CYP-Enzymen.....	15
1.6.4 Pharmakokinetische Kenngrößen von Nevirapin (NVP), Efavirenz (EFV) und Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	16
1.7 Fragestellung	19
2. Patienten und Methodik.....	22
2.1 Patienten	22
2.2 Methodik.....	22
2.2.1 Nachweisverfahren zur Quantifizierung antiretroviraler Medikamente im Serum.....	22

2.2.1.1 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von NVP im Serum	23
2.2.1.2 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von EFV im Serum	24
2.2.1.3 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von LPV im Serum	24
2.2.2 Statistische Methoden.....	25
3. Ergebnisse.....	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Nevirapinserumspiegel	29
3.2.1 NVP-Serumspiegel und Geschlecht	29
3.2.2 NVP-Serumspiegel und Alter	30
3.2.3 NVP-Serumspiegel und WHO-Stadium der HIV-Infektion.....	30
3.2.4 NVP-Serumspiegel und CD4-Zellzahl	30
3.2.5 NVP-Serumspiegel und Dauer der ART	31
3.2.6 NVP-Serumspiegel und Therapieadhärenz	31
3.2.7 NVP-Serumspiegel und Begleiterkrankungen	34
3.2.7.1 NVP- Serumspiegel bei Tuberkulosekoinfektion.....	36
3.2.7.2 NVP- Serumspiegel bei Malariakoinfektion	36
3.2.7.3 NVP-Serumspiegel bei Hepatitiskoinfektion	37
3.2.7.4 NVP-Serumspiegel der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen, opportunistischen Erkrankungen oder Nebenwirkungen	37
3.2.8 NVP-Serumspiegel und Zeitintervall zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme	37
3.2.9 Patienten mit auffällig niedrigen NVP-Serumspiegeln	40
3.2.10 Patienten mit auffällig hohen NVP-Serumspiegeln	40
3.2.11 NVP-Serumspiegel und Körpergewicht	41
3.3 Efavirenzserumspiegel.....	41
3.3.1 EFV-Serumspiegel und Geschlecht.....	42
3.3.2 EFV-Serumspiegel und Alter	43
3.3.3 EFV-Serumspiegel und WHO-Stadium der HIV-Infektion	43
3.3.4 EFV-Serumspiegel und CD4-Zellzahl	43
3.3.5 EFV-Serumspiegel und Dauer der ART.....	44
3.3.6 EFV-Serumspiegel und Therapieadhärenz	44
3.3.7 EFV-Serumspiegel und Begleiterkrankungen	44
3.3.7.1 EFV- Serumspiegel bei Tuberkulosekoinfektion	45
3.3.7.2 EFV- Serumspiegel bei Malariakoinfektion.....	46
3.3.7.3 EFV-Serumspiegel bei Hepatitis-Koinfektion.....	47

3.3.7.4 EFV-Serumspiegel der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen.....	47
3.3.8 EFV-Serumspiegel und Zeitintervall zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme	48
3.3.9 Patienten mit auffällig niedrigen oder hohen EFV-Serumspiegel.....	48
3.3.9.1 Patienten mit EFV-Serumspiegeln < 1.000 ng/ml.....	48
3.3.9.2 Patienten mit EFV-Serumspiegeln > 4.000 ng/ml.....	49
3.3.9.3 EFV-Serumspiegel und Körpergewicht.....	50
3.4 Lopinavir – Serumspiegel.....	51
3.4.1 LPV-Serumspiegel und Geschlecht.....	52
3.4.2 LPV - Serumspiegel und Alter	52
3.4.3 LPV-Serumspiegel und WHO-Stadium der HIV-Infektion	53
3.4.4 LPV-Serumspiegel und CD4-Zellzahl	53
3.4.5 LPV-Serumspiegel und Dauer der ART.....	53
3.4.6 LPV-Serumspiegel und Therapieadhärenz	54
3.4.7 LPV-Serumspiegel und Begleiterkrankungen	55
3.4.8 LPV-Serumspiegel und Zeitintervall zwischen LPV-Einnahme und Blutabnahme	55
3.4.9 Patienten mit auffällig niedrigen LPV-Serumspiegeln.....	56
3.4.10 LPV-Serumspiegel und Körpergewicht	57
4. Diskussion	58
4.1 Anzustrebender Bereich für NVP-/EFV- und LPV-Serumspiegel.....	58
4.1.1 Erreichte Serumspiegel von NVP, EFV und LPV im untersuchten Patientenkollektiv	59
4.1.2 Patienten mit auffällig niedrigen NVP-/EFV-/LPV-Serumspiegeln	60
4.1.3 Patienten mit auffällig hohen NVP-/EFV-/LPV-Spiegeln	62
4.2 Mögliche Einflussfaktoren auf die Serumspiegel antiretroviraler Medikamente. 63	
4.2.1 Geschlecht und Gewicht.....	63
4.2.2 Alter	64
4.2.3 WHO-Stadium der HIV-Infektion.....	65
4.2.4 CD4-Zellzahl	66
4.2.5 Dauer der ART	66
4.2.6 Therapieadhärenz.....	67
4.2.7 Begleiterkrankungen, opportunistische Infektionen und Nebenwirkungen sowie Komedikation	68
4.2.7.1 Tuberkulosebehandlung mit Rifampicin und Isoniazid	69
4.2.7.2 Malaria-Koinfektion	71

4.2.7.3 Hepatitis-Koinfektion	72
4.2.8 Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme.....	73
5. Zusammenfassung	75
6. Literatur	77
7. Anhang	87

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
AIDS	Aquired immunodeficiency syndrom
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD 4	Cluster of differentiation 4
CRI	Co-receptor inhibitor/Korezeptorantagonist
CYP	Cytochrom P
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EFV	Efavirenz
FI	Fusionsinhibitoren
FTC	Emtricitabin
GC	Gaschromatographie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Gp	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPLC	High-performance liquid chromatography/ Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HWZ	Halbwertszeit
INI	Integrase-Inhibitor
ISTD	Interner Standard
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir + Ritonavir

max	höchster gemessener Serumspiegel
MeOH	Methanol
min	niedrigster gemessener Serumspiegel
MSM	Men having sex with men
NW	Nebenwirkung
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NPD	Nitrogen-Phosphor-Detektor
NRTI	Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren, Nukleosid-/ Nukleotianaloga
NVP	Nevirapin
NW	Nebenwirkung
PI	Proteaseinhibitoren
RNA	Ribonucleic acid
RNS	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofovir
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
WHO	World Health Organization
3TC	Lamivudin

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von HIV (Humanes Immundefizienz Virus) und AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)

Im Jahr 1981 traten bei Männern in den USA gehäuft ungewöhnliche Krankheiten wie das Kaposi-Sarkom und die Pneumocystis jiroveci- (früher Pneumocystis carinii-) Pneumonie auf. 1983 gelang es den Virologen Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi das HI-Virus zu isolieren, welches die Ursache für die Immunschwäche AIDS ist ¹.

30 Jahre danach, im Jahr 2011, lebten weltweit 34 Millionen HIV-positive Menschen, es kam in diesem Jahr zu 2,5 Millionen Neuinfektionen und 1,7 Millionen Todesfällen im Zusammenhang mit HIV-Infektionen. Im Vergleich zum Jahr 2001 nahm die Anzahl an Neuinfektionen um 20 % ab, auch die Anzahl an Menschen, die an Folgen von HIV und AIDS verstarben, sank im Vergleich zum Jahr 2005 um 24 % ².

In Deutschland lebten 2011 73.000 HIV-positive Menschen. Es kam zu 2.900 Neuinfektionen und weniger als 500 Todesfällen im Zusammenhang mit HIV-Infektionen. Die Prävalenz war mit 0,1 % eine der niedrigsten Europas ³.

Besonders schwer betroffen von der HIV-Epidemie ist der afrikanische Kontinent. 2011 konnte man in Ländern südlich der Sahara in Afrika 70 % der weltweiten AIDS Todesfälle zählen. Ca. 23,5 Millionen Menschen lebten dort mit der HIV-Infektion oder AIDS ².

In Tansania lebten 2011 1,6 Millionen HIV-positive Menschen, was einer Prävalenz von 5,1 % entspricht. Es kam zu 150.000 Neuinfektionen und 84.000 Todesfällen im Zusammenhang mit AIDS. 6,2 % der tansanischen Frauen und 3,8 % der Männer waren HIV-positiv. Der Anteil an Frauen unter den HIV-Infizierten in Tansania lag wesentlich höher als in Deutschland, wo lediglich 15 % der HIV-Infizierten Frauen waren (absolut 11.000). Auch Kinder unter 15 Jahren machten in Tansania mit 19 % (absolut: 300.000) einen wesentlich größeren Anteil der HIV-Infizierten als in Deutschland aus, wo nur 0,3 % der mit HIV-Infizierten Kinder waren (im Jahr 2012: 200) ³⁻⁵.

Ein weiterer epidemiologischer Unterschied zu Deutschland ist die hohe Anzahl von HIV-Infizierten, die an einer opportunistischen Tuberkuloseinfektion leiden. In Tansania erkrankten im Jahr 2010 59.400 Menschen an einer Tuberkulose, 35 % dieser

Patienten waren HIV-positiv. Dahingegen wurde in Deutschland im selben Jahr nur bei 4.330 Menschen eine Tuberkuloseinfektion diagnostiziert ⁶. Es lagen allerdings keine Daten dazu vor, wie viele Patienten darunter auch HIV-positiv waren. Die Prävalenz der HIV-Infizierten mit Tuberkulose-Koinfektion lag in Deutschland zwischen den Jahren 2002 und 2009 bei circa 4,5 % ^{4,7}.

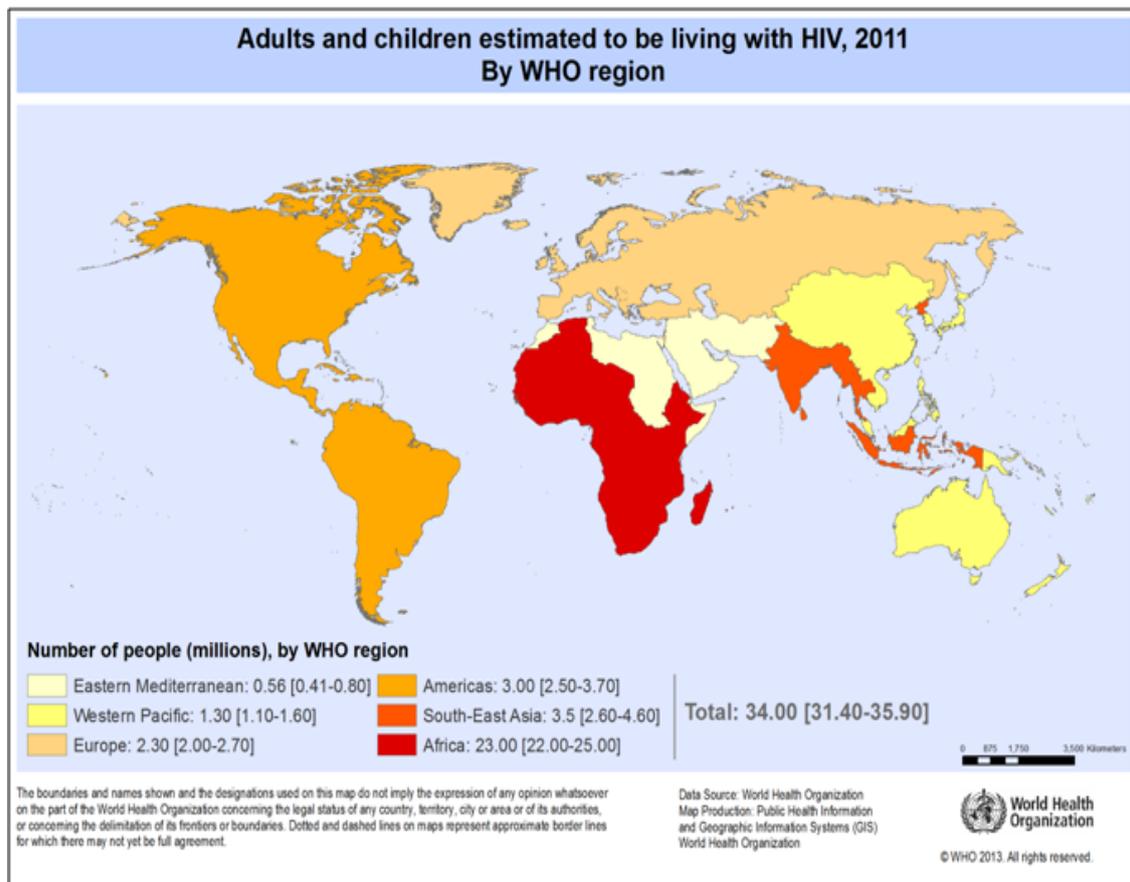


Abbildung 1: HIV-Prävalenz weltweit im Jahr 2011 ⁸

1.2 HI-Virus

1.2.1 Typen und Aufbau

Das HI-Virus gehört zu den Retroviren und besitzt Ribonukleinsäure (RNS) und eine Reverse Transkriptase, um RNS in Desoxyribonukleinsäure (DNS) umschreiben zu können. Weitere Strukturenzyme, die wie die Reverse Transkriptase Angriffspunkte für antiretrovirale Medikamente darstellen, sind die Protease und die Integrase ⁹.

Das Hüllprotein Glykoprotein (Gp) 120, welches die Fusion von Virus und Zellmembran bewerkstelligt ¹⁰, wird durch Gp 41 in der Membran verankert. Gp 120 und Gp 41 lassen sich durch Korezeptorantagonisten (CRI) und sogenannte Fusionsinhibitoren (FI) hemmen.

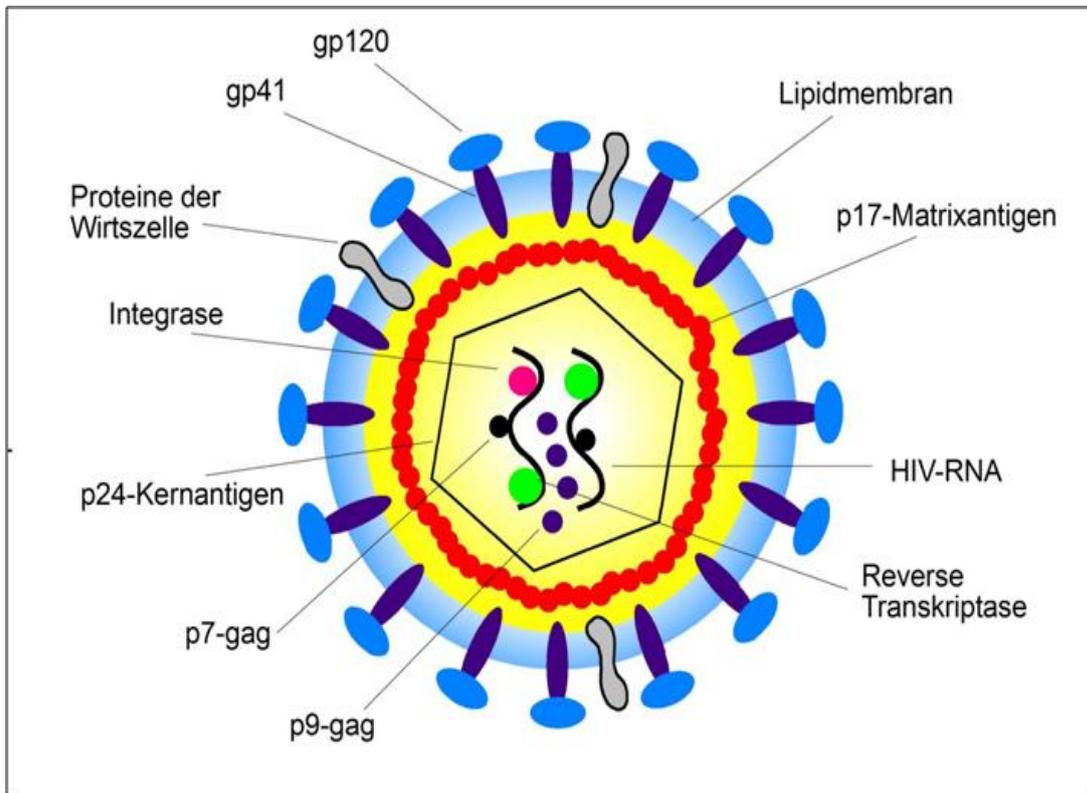


Abbildung 2: Aufbau eines HI-Virionpartikels ¹¹

HIV-1 Viren werden eingeteilt in die Gruppen M (major), O (outlier) und non-M-and-non-O ¹². In der Gruppe M, die für circa 90 % aller HIV-Infektionen weltweit verantwortlich ist, existieren 9 Subtypen (A - D, F - H, J, K), 6 Subsubtypen (F1 - 2, A1 - 4) und mindestens 36 zirkulierende Rekombinanten (CRF01-CRF36).

Weltweit dominiert Subtyp C, in Westeuropa vor allem Subtyp B ^{13,14}. In Tansania zirkulieren vor allem die HIV-1 Subtypen A, C und D, von denen Subtyp D scheinbar mit dem schnellsten Krankheitsverlauf assoziiert ist ^{12,15}.

HIV 2, von dem 8 Gruppen bekannt sind (A-H), ist vor allem in Westafrika prävalent und bisher in Europa eine Seltenheit ¹⁶.

1.2.2 Replikation

Nachdem ein HI-Virus über das Oberflächenprotein Gp 120 an eine CD4- (cluster of differentiation 4) Zelle andockt hat, ändert sich seine räumliche Struktur, die nun auch eine Bindung über die Korezeptoren (CXCR4 und CCR5) möglich macht. Daraufhin kommt es zu einer erneuten Änderung der Konformation und die Virusmembran kann mit der Zellmembran fusionieren¹⁷. Die jetzt freigesetzte RNS wird durch die Reverse Transkriptase in DNS umgeschrieben, um durch die Integrase in das Genom des Wirtes integriert werden zu können. Nun wird das virale Genom transkribiert und unter Einfluss verschiedener Regulatorgene bzw. -proteine, unter anderem durch die Protease, prozessiert und in Virushüllen verpackt. Das derart gereifte Virus ist im Stande, wiederum andere Zellen zu infizieren^{18,19}.

1.3 Übertragungswege

Mögliche Übertragungswege für HIV sind ungeschützter Geschlechtsverkehr, gemeinsamer Gebrauch von kontaminierten Nadeln und Spritzen, Nadelstichverletzungen, offene Hautwunden und Schleimhautkontakte, Schwangerschaft, Geburt und Stillen, Gabe von Blut- oder Blutprodukten sowie die Transplantation infizierter Organe. Der weltweit häufigste Übertragungsweg ist der Sexualkontakt²⁰. Die Infektion in Deutschland erfolgt zum größten Teil durch Geschlechtsverkehr zwischen homosexuellen Männern (72 %), durch heterosexuelle Kontakte (20 %) und intravenösen Drogengebrauch (8 %), sowie sehr selten durch Mutter-zu-Kind-Transmissionen (< 1 %)²¹. Der Hauptübertragungsweg der Infektion in Tansania ist der heterosexuelle Geschlechtsverkehr, gefolgt von der Transmission der Infektion während der Schwangerschaft bzw. der Geburt²².

1.4 Verlauf der Infektion

Die akute Infektion und anfängliche Virusvermehrung verläuft häufig asymptomatisch, es sind aber auch grippeähnliche Symptome und eine Lymphknotenschwellung möglich. Im Krankheitsverlauf kommt es durch die zunehmende Zerstörung von

Helferzellen und das dadurch geschwächte Immunsystem zu Erkrankungen, die nicht AIDS-definierend, jedoch der HIV-Infektion zuzuordnen sind. Dazu zählen zum Beispiel die orale Haarleukoplakie oder ein Herpes Zoster. Eine weitere Abnahme der CD4-Zellzahl ist mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert²³. Im Krankheitsverlauf kommt es bei Zunahme der Virämie und weiterem CD4-Zellzahlabfall zum Vollbild AIDS. Bestimmte opportunistische Infektionen wie die Pneumocystis jiroveci-Pneumonie oder das Kaposi-Sarkom stellen AIDS-definierende Infektionen dar.

Am weitesten verbreitet sind zwei Klassifikationen zur Einteilung der HIV-Infektion. Die amerikanische CDC- (Centers for Disease Control and Prevention) und die WHO- (World Health Organization) Klassifikation, die nach immunologischen und klinischen Kriterien einteilen.

1.4.1 CDC-Klassifikation (1993)

Kategorie A

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Beispiele hierfür sind eine oropharyngeale Candida-Infektion oder ein Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder mit Rezidiven in einem Dermatome.

Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)

AIDS-definierend sind beispielsweise die Pneumocystis jiroveci-Pneumonie, die Tuberkulose, das Kaposi-Sarkom oder maligne Lymphome wie das Burkitt-Lymphom²⁴.

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion ²⁴

<i>Laborkategorie</i>	<i>A</i> <i>asymptomatisch</i>	<i>B</i> <i>symptomatisch,</i> <i>kein AIDS</i>	<i>C</i> <i>AIDS</i>
<i>CD 4-Zellen /μL</i>			
1. ≥ 500 Zellen / μ L	A1	B1	C1
2. 200 - 499 Zellen/ μ L	A2	B2	C2
3. < 200 Zellen / μ L	A3	B3	C3

1.4.2 WHO-Klassifikation HIV/AIDS für Erwachsene und Jugendliche mit bestätigter HIV-Infektion

Klinisches Stadium 1

- Asymptomatisch
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Klinisches Stadium 2 (milde Symptome)

Erkrankungen und Symptome, die charakteristisch für das Stadium 2 sind, sind beispielsweise ein Herpes Zoster oder ein moderater Gewichtsverlust (< 10 % des vermuteten oder gemessenen Körpergewichtes), für den keine andere Ursache gefunden werden konnte.

Klinisches Stadium 3 (fortgeschrittene Symptome)

Definierend für Stadium 3 sind beispielsweise ein schwerwiegender Gewichtsverlust (> 10 % des vermuteten oder gemessenen Körpergewichtes), für den keine andere Ursache gefunden werden konnte, eine persistierende orale Candidiasis oder eine orale Haarleukoplakie.

Klinisches Stadium 4 (schwerwiegende Symptome)

Definierend für das Stadium 4 sind beispielsweise die Pneumocystis-Pneumonie, das Kaposi-Sarkom oder eine HIV-Enzephalopathie ²⁵.

Tabelle 2: Immunologische Klassifikation für eine bestehende HIV-Infektion ²⁵

<i>HIV-assoziiertes Immundefekt</i>	<i>Altersabhängige CD4-Werte bei einem Alter von > 5 Jahren (absolute Zahl/mm³)</i>
Keiner oder nicht signifikant	> 500
Mild	350-499
Fortgeschritten	200-349
Schwerwiegend	< 200

1.5 Antiretrovirale Therapie (ART)

1.5.1 Therapieziel der ART

Der wichtigste prognostische Faktor für das Fortschreiten der HIV-Erkrankung ist die Höhe der Viruslast. Dabei korreliert eine höhere Viruslast stark mit einer niedrigeren CD4-Zellzahl und einer Progression zu AIDS bzw. dem Tod. Daher sind die Viruslast und die CD4-Zellzahl sehr gute prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf ²⁶.

Primäres Therapieziel ist die Senkung der Viruslast, um damit eine Erhöhung der CD4-Zellzahl zu ermöglichen und schließlich die Morbidität und Mortalität zu senken ^{27,28}. In Abbildung 3 wird graphisch dargestellt, wie es durch die ART zu einer Abnahme der Viruslast und einer Abnahme der langlebigen Zellen, die replikationskompetente HI-Viren enthalten kommt, und wie die Hemmung der HIV-Replikation mit einer Zunahme der peripheren und mukosalen CD4-Zellzahl assoziiert ist ²⁹

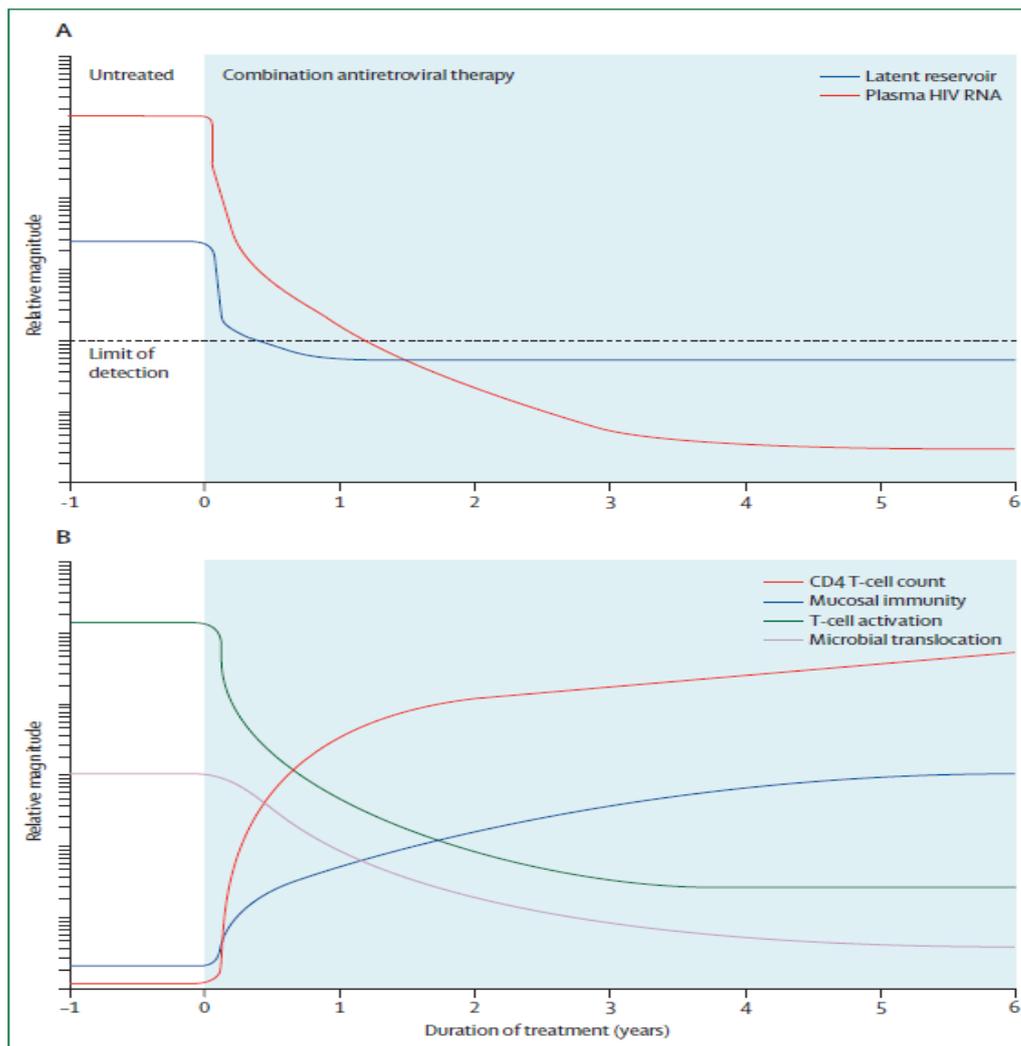


Abbildung 3: Rückgang der Virämie und Anstieg der CD4-Zellzahl unter ART ²⁹

1.5.2 Substanzklassen

Nachdem das HI-Virus als Verursacher der Immunschwäche AIDS identifiziert worden war, gab es noch keine Möglichkeiten zur gezielten Behandlung der Infektion. Das änderte sich durch die Einführung des Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitors (NRTI) Zidovudin ³⁰. Allerdings setzten sich *in vivo* durch die Monotherapie schnell Resistenzen durch und durch den Einsatz mehrerer antiviraler Substanzen konnte die Selektion von Resistenzen lediglich verzögert werden ³¹. Zu einer erheblichen Senkung sowohl von Morbidität als auch von Mortalität führte die Einführung von

Proteaseinhibitoren (PI) und Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) und deren Einsatz im Rahmen der Hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), die aus einer Dreifachkombination antiretroviraler Medikamente verschiedener Substanzklassen besteht ^{27,32-35}. Trotz der guten Wirksamkeit der ART kann eine unregelmäßige oder ungenügende Einnahme rasch zu Resistenzen und damit Therapieversagen führen ^{36,37}. Derzeit (2011) sind sechs verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung von HIV verfügbar: NRTI, NNRTI, PI, Entryinhibitoren/Fusionsinhibitoren, Korezeptorantagonisten und Integraseinhibitoren (INI).

NRTI, NNRTI, PI und INI wirken über die Hemmung von viralen Enzymen, FI verhindern die Fusion von Virus und Wirtszelle und CRI wirken als CCR5-Korezeptorantagonisten.

NRTI und NNRTI hemmen die Reverse Transkriptase, das Enzym, welches zum Umschreiben der viralen RNS in DNS notwendig ist. NRTI wirken als kompetitiver Inhibitor am katalytischen Zentrum der Reversen Transkriptase. Sie verhindern den Einbau der korrekten Nukleoside und ihr Einbau in die entstehende DNS führt zum Kettenabbruch ^{38,39}. NNRTI hemmen die Reverse Transkriptase, indem sie allosterisch binden, wodurch sich die Tertiärstruktur des Proteins ändert, und somit keine RNS mehr umgeschrieben werden kann ⁴⁰.

PI hemmen kompetitiv die HIV-Protease, die zur Zusammensetzung neuer Viruspartikel benötigt wird.

Als neue Wirksubstanzen wurden Fusions- und Integraseinhibitoren sowie CCR5-Korezeptorantagonisten zur Behandlung zugelassen. Durch Interaktion des FI mit dem Glykoprotein gp41 wird die Fusion des HI-Virus mit der Wirtszelle verhindert. CRI verhindern die Bindung des Virus an den Korezeptor, die für den Eintritt des Virus in die Wirtszelle notwendig ist ⁴¹. INI wirken über die Hemmung der Integrase, welche für den Einbau des viralen Genoms in die Wirts-DNS benötigt wird ⁴².

1.5.3 Antiretrovirale Therapie in Tansania

Von den verfügbaren Klassen an HIV-Medikamenten werden derzeit (2011) in Tansania NRTI (Zidovudin [AZT], Stavudin [d4T], Lamivudin [3TC], Abacavir [ABC], Emtricitabin [FTC], Didanosin [ddI], Tenofovir [TDF]), NNRTI (Nevirapin [NVP], Efavirenz [EFV]) und PI (Lopinavir [LPV], Ritonavir [RTV], Atazanavir [ATV]) eingesetzt. FI, CRI und INI werden nicht verwendet.

Indiziert ist der Beginn einer ART in Tansania bei Patienten in WHO Stadium 4, Patienten in WHO Stadium 3 mit weniger als 350 CD4-Zellen/mm³ und allen Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 200/mm³, unabhängig von den klinischen Symptomen ⁴³.

Üblicherweise wird eine Dreifachtherapie verwendet, die sich aus diesen Wirkstoffkombinationen zusammensetzt: 2 NRTI und 1 NNRTI oder 2 NRTI und 1 PI oder 3 NRTI. Zur Erstlinientherapie werden folgende Substanzen eingesetzt: ZDV/AZT, d4T, 3TC, FTC, TDF, NVP, EFV. Nicht tolerierbare Nebenwirkungen oder eine neu aufgetretene Schwangerschaft können eine Therapieumstellung erfordern. Aber auch auf klinisches oder immunologisches Versagen sollte therapeutisch reagiert werden. Zur Zweitlinientherapie werden ABC, ddI, TDF+3TC oder FTC, LPV mit Ritonavir (LPV/r) und ATV mit Ritonavir (ATV/r) eingesetzt ⁴³. RTV wird in fixer Kombination mit den PI LPV und ATV eingesetzt, da es das Enzym CYP3A4 hemmt, über welches die PI abgebaut werden. Auf diesem Wege können durch den Booster RTV höhere Spiegel von LPV und ATV erreicht werden.

Tabelle 3: Dosierung der antiretroviralen Therapeutika in Tansania ⁴³

<i>Medikament</i>	<i>Dosierung</i>
Abacavir (ABC)	300 mg 2x/d oder 600 mg 1x/d
Zidovudin (AZT)	250 - 300 mg 2x/d
Emtricitabin (FTC)	200 mg 1x/d
Didanosin (ddI)	> 60kg: 400 mg 1x/d < 60kg: 250 mg 1x/d
Lamivudin (3TC)	150 mg 2x/d oder 300 mg 1x/d
Stavudin (d4T)	30 mg 2x/d
Tenofovir	300 mg 1x/d
Efavirenz (EFV)	600 mg 1x/d
Nevirapin (NVP)	200 mg 1x/d 14 Tage lang, dann 200 mg 2x/d
Atazanavir + Ritonavir (ATV/r)	300 mg+100 mg 1x/d
Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)	Nicht vorbehandelte Patienten: 400/100 mg 2x/d Vorbehandelte Patienten, die auch NVP oder EFV einnehmen: 600/150 mg/d 2x/d

1.5.4 Therapiemonitoring

Primäres Ziel der HIV-Therapie ist die Viruslastsenkung ²⁷. Der Therapieerfolg wird durch die Bestimmung der Viruslast im Blut des Patienten gemessen. Auf diese Weise lässt sich feststellen, wie stark die Replikation der Viren durch die ART gehemmt wird. Außerdem wird standardmäßig die CD4-Helferzahl gemessen, um einen Parameter für die Funktionstüchtigkeit des Immunsystems zu erhalten ²⁹. Besteht bei unzureichender Wirksamkeit der antiretroviralen Medikamente der Verdacht auf Resistenzen durch Mutationen im viralen Erbgut, kann dies durch eine Resistenztestung abgeklärt werden.

1.6 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

1.6.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die relevanten Faktoren und Auswirkungen auf dem Weg eines Medikamentes von der Aufnahme im Organismus bis zur Ausscheidung, wie Absorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination ⁴⁴. Zur Beschreibung der Pharmakokinetik eines Medikamentes dienen unter anderem folgende Parameter:

AUC = area under the plasma concentration-time curve

c_{\max} = Maximale Plasmakonzentration im Dosisintervall

c_{trough} = Talspiegel = Konzentration vor erneuter Arzneimitteleinnahme

t_{\max} = Zeitpunkt des Erreichens der c_{\max}

$t_{1/2}$ = Halbwertszeit (HWZ)

c_{ss} = Durchschnittskonzentrationen unter steady-state Bedingungen

MIC = Minimale Hemmkonzentration der antiretroviralen Substanz

IC₅₀ = Halbmaximale inhibitorische Konzentration

IQ = c_{\min}/IC_{50} = Inhibitorischer Quotient

1.6.2 Grundlagen des TDM antiretroviraler Medikamente

Therapeutisches Drug Monitoring bezeichnet die Messung der Höhe von Serumspiegeln von Medikamenten mit dem Ziel der Dosisanpassung ⁴⁵. Mittels TDM lassen sich pharmakokinetische Parameter von Medikamenten überprüfen. Zu niedrige Serumkonzentrationen antiretroviraler Medikamente in der Therapie einer HIV-Infektion können zu einem Anstieg der Viruslast führen, wodurch eine Schädigung des Immunsystems und somit das Fortschreiten der Erkrankung wahrscheinlicher werden. Zu hohe Serumspiegel hingegen können unerwünschte Nebenwirkungen begünstigen und somit ein Grund für den Abbruch der Therapie durch den Patienten darstellen ^{29,45}. Gründe für veränderte Serumspiegel stellen ungenügende Therapieadhärenz, Medikamenteninteraktionen, Begleiterkrankungen, unzureichende intestinale Absorption oder Polymorphismen in Enzymen dar. Aber auch vermehrt oder vermindert exprimierte Transportproteine wie das P-Glykoprotein, welches vor allem in Geweben vorkommt, die der Aufnahme bzw. Elimination von Medikamenten dienen, beeinflussen

den Serumspiegel von Medikamenten. Eine wichtige Rolle bei der Medikamentenverstoffwechslung nehmen die Cytochrome ein. Diese sind eine Familie von Enzymen, die durch die Oxidation von Medikamenten den ersten Schritt des Abbaus bewältigen. Ihr Vorhandensein und Aktivitätsgrad haben einen starken Einfluss auf die Höhe der Serumspiegel von Medikamenten.

Für einen sinnvollen Einsatz von TDM sollten einige Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Medikamentenkonzentration und Wirkung sowie Nebenwirkungen.
- Für das Medikament wurde eine therapeutische Breite definiert. Die therapeutische Breite beschreibt den Serumspiegelbereich von Medikamenten mit dem optimalen Verhältnis von Wirksamkeit (hoch) zu Nebenwirkungen (unwahrscheinlich).
- Die interindividuellen pharmakokinetischen Unterschiede sind größer als die intraindividuellen.
- Spezifische, akkurate Methoden zur Messung der Serumspiegel sind vorhanden ^{45,46}.

Da von den antiretroviralen Medikamenten bei PI und NNRTI ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumspiegel und der Wirksamkeit bzw. Toxizität besteht, sind diese Medikamente für TDM geeignet ⁴⁷. NRTI hingegen müssen zuerst intrazellulär phosphoryliert werden, um wirken zu können. Daher zeigen die Serumspiegel keinen ausreichenden Zusammenhang mit der Wirksamkeit ⁴⁸.

Durch zahlreiche Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von TDM für gewisse Patienten während der antiretroviralen Therapie von Nutzen sein kann ⁴⁹⁻⁵³.

Die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion geben eine Empfehlung dazu, wann in der HIV-Therapie Serumspiegelbestimmungen vorgenommen werden sollten ⁵⁴:

- Multimedikation (Interaktionen)/komplexe Booster-Therapien
- Erheblich unter- oder übergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD Resistenz)
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme/ungenügende Therapieadhärenz
- Intestinale Resorptionsstörungen

- Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern
- Therapie in der Schwangerschaft
- Einmal tägliche Medikamentengabe
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

1.6.3 Cytochrom-P (CYP)

1.6.3.1 Funktion von CYP und die Bedeutung für Serumspiegel antiretroviraler Medikamente

Cytochrome sind Enzyme, die in Leber und Magen-Darm-Trakt lokalisiert sind, und die durch die Oxidation von Medikamenten den ersten Schritt des Abbaus bewerkstelligen. Die CYP-Enzyme können primär unterschiedlich stark exprimiert sein, aber auch durch eine Vielzahl von Medikamenten inhibiert oder induziert werden ^{55,56}. Das kann wiederum zu Veränderungen der Serumspiegel von Medikamenten führen. Aber auch Begleiterkrankungen können die Ausprägung der CYP-Enzyme beeinflussen. Entzündungen führen beispielsweise zu einer verminderten Expression von CYP450 ⁵⁷. Auch bei Patienten, die an einer Leberinsuffizienz leiden, kann es zu einer verminderten Biotransformation von Medikamenten kommen ⁵⁸.

Die Metabolisierung von PI und NNRTI erfolgt hauptsächlich über die Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 in Leber und Magen-Darm-Trakt, die zur Familie der CYP450-Enzyme gehören ^{59,60}.

1.6.3.2 Genpolymorphismen

Es ist bekannt, dass das Gen, welches für CYP2B6 codiert, äußerst polymorph ist. Diese Polymorphismen können zu höheren oder niedrigeren Spiegeln von Medikamenten führen, die über CYP2B6 metabolisiert werden ⁶¹. Bei Vorliegen von Polymorphismen, die zu einer langsameren Verstoffwechslung von Medikamenten führen, spricht man von slow metabolizern; bei Vorliegen von Polymorphismen, die zu einer schnelleren Verstoffwechslung führen, von rapid metabolizern.

So ist beispielsweise der CYP2B6 51 G→T Genotyp signifikant mit niedrigeren EFV-Konzentrationen assoziiert. Dahingegen wurden bei Vorliegen des Genotyps CYP2B6 516 TT fünfmal höhere EFV-Spiegel als bei Vorliegen des CYP2B6 516 GT und 516 GG Genotyps gefunden. Bekannt sind unter anderem auch slow metabolizer mit dem Genotyp CYP2A6*9B und CYP2A6*17, welche höhere EFV-Spiegel vorweisen als Patienten ohne diesen Polymorphismus⁶².

1.6.3.3 Induktion und Inhibition von CYP-Enzymen

Da CYP-Enzyme durch Medikamente inhibiert oder induziert werden können, sollen hier Beispiele aufgeführt werden, die für die HIV-Therapie relevant sind.

Das Tuberkulostatikum Rifampicin ist ein starker Induktor von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und HIV-Medikamenten, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wie PI und NNRTI, kann es zu einer geringeren Verfügbarkeit dieser kommen^{63,64}. Da HIV-Erkrankte in afrikanischen Ländern häufig zusätzlich an Tuberkulose leiden, werden HIV-Patienten oft auch mit Rifampicin behandelt⁶⁵. Die geringere Verfügbarkeit von antiretroviralen Medikamenten durch Induktion von CYP3A4 kann zu einem Wirkverlust der Therapie und einer Selektion von Resistenzen führen, weshalb die HIV-Therapie sehr genau auf die tuberkulostatische abgestimmt werden sollte^{66,67}.

Ritonavir (PI), das zur HIV-Therapie eingesetzt wird, wird vorrangig von CYP3A4 metabolisiert, ist aber auch imstande, dieses Enzym zu hemmen. Es wird als Booster verwendet, indem durch die Inhibition von CYP3A4 höhere Spiegel von ebenso über CYP3A4 verstoffwechselten Proteasinhhibitoren wie z. B. Lopinavir erreicht werden. Dadurch können diese PI in geringeren Dosen verabreicht und die Nebenwirkungen eingeschränkt werden. Mit Lopinavir ist Ritonavir in einer festen Koformulierung erhältlich⁶⁸.

EFV und NVP beschleunigen durch die Induktion von CYP3A4, über das sie auch verstoffwechselt werden, ihren eigenen Metabolismus⁷¹⁻⁷³. Auch von LPV ist bekannt, dass es in der festen Koformulierung mit Ritonavir seinen eigenen Metabolismus induzieren kann^{71-73,79}. Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung geprüft, ob

zwischen der Therapiedauer und der Höhe der Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente ein Zusammenhang bestand.

1.6.4 Pharmakokinetische Kenngrößen von Nevirapin (NVP), Efavirenz (EFV) und Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

Talspiegel (c_{trough}) sind Konzentrationen, die sich am Ende eines Dosierungsintervalls einstellen. Sie werden kurz vor der nächsten Medikamenteneinnahme bestimmt und dienen der Beurteilung der Wirksamkeit. Minimalspiegel (c_{min}) stellen die niedrigsten gemessenen Serumspiegel dar. Spitzenspiegel (c_{max}) dienen der Einschätzung des Toxizitätsrisikos und stellen sich, je nach Resorption, circa zwei bis vier Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme ein ^{49,69}. Die inhibitorische Konzentration IC_{50} beschreibt die Serumkonzentration eines Medikamentes, die nötig ist, um die Virusreplikation um 50 % zu senken. Der inhibitorische Quotient (IQ) wird gebildet aus c_{min}/IC_{50} . Überschreitet der c_{min} den IC_{50} um ein Vielfaches, so steigt die Wahrscheinlichkeit für eine suffiziente virale Suppression. Die Anwendbarkeit des IQ ist allerdings umstritten, da es keine standardisierten Zielwerte gibt und der IC_{50} je nach angewandter Methode zur Bestimmung sehr unterschiedlich ausfällt. Außerdem wird der IC_{50} *in vitro* bestimmt und ist - unter anderem aufgrund der Proteinbindung *in vivo* - nur begrenzt übertragbar ⁷⁰.

Um die untersuchten Serumspiegel einordnen zu können, werden folgende Werte hinzugezogen:

Für EFV lässt sich ein anzustrebender Bereich von 1.000 - 4.000 ng/ml angeben, da in diesem Bereich bei ausreichender viraler Suppression die Häufigkeit von Nebenwirkungen noch akzeptabel ist ⁶⁹. Vom Hersteller werden folgende pharmakokinetischen Werte angegeben: $t_{\text{max}} = 3-5$ Stunden, $t_{1/2} = 40-55$ Stunden (nach Mehrfachdosen) ⁷¹. Sowohl EFV als auch NVP führen durch Induktion von CYP450-Enzymen, über die sie auch abgebaut werden, zu einer Verkürzung ihrer eigenen Halbwertszeit ⁷¹⁻⁷³.

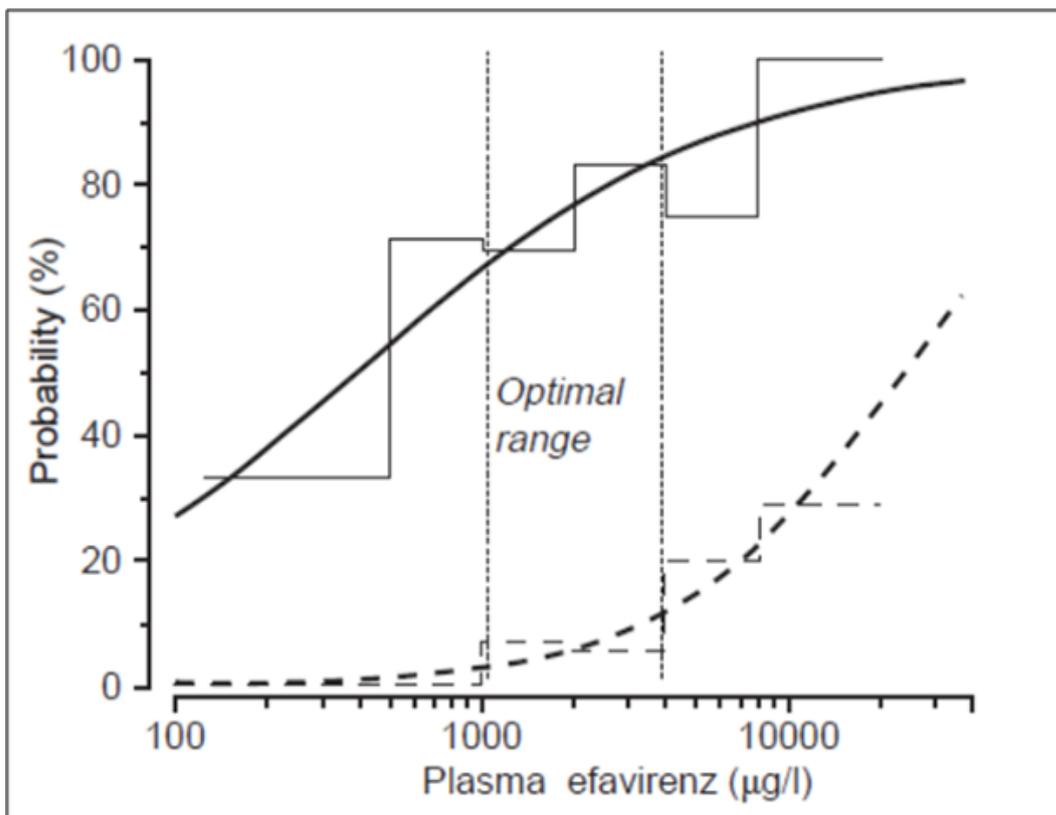


Abbildung 4: Efavirenzkonzentration und die Wahrscheinlichkeit einer viralen Suppression, sowie des Auftretens von Nebenwirkungen im Bereich des ZNS ⁶⁹

—— Wahrscheinlichkeit, dass bei einer zugehörigen EFV-Konzentration eine virale Suppression stattfindet

- - - - Wahrscheinlichkeit, dass bei einer zugehörigen EFV-Konzentration Nebenwirkungen im Bereich des ZNS auftreten (logistische Regression)

Stufen: beobachtete Häufigkeit

Die Daten- und Studienlage für den therapeutischen Bereich von Nevirapin deutet darauf hin, dass c_{trough} über 3.000 ng/ml oder über 3.500 ng/ml empfohlen werden können.

Eine Studie (n=189) beschreibt, dass das Risiko für virologisches Versagen fünffach erhöht ist, wenn $c_{\text{trough}} < 3.000$ ng/ml liegt ⁷⁴. Bei einem c_{trough} von 3.000 ng/ml liegt der Serumspiegel 15-fach höher als die IC_{95} von 710 nM Wildvirus ⁷⁵. Auch die US-amerikanischen Leitlinien empfehlen einen $c_{\text{trough}} > 3.000$ ng/ml ⁴⁶. In der INCAS-Studie (n=51) konnte gezeigt werden, dass für eine Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze nach 52 Wochen Therapie ein NVP-Serumspiegel > 3.400 ng/ml effektiv ist ⁷⁶.

Vom Hersteller wird für eine langfristige Wirksamkeit ein c_{trough} von $> 3.500 \text{ ng/ml}$ empfohlen. t_{max} für NVP liegt bei 4 Stunden, $t_{1/2}$ bei 25-30 Stunden, c_{max} bei 5.740 ng/ml ⁷³. Als Nebenwirkungen von NVP werden Hautveränderungen, ein Transaminasenanstieg und eine Lebertoxizität beschrieben ⁷³. Es ist kein exakter cut-off-Wert bekannt, ab dem diese häufiger auftreten. Es wurde jedoch in einer Studie gezeigt, dass bei NVP-Spiegeln $> 6.000 \text{ ng/ml}$ die Transaminasen stärker zunehmen ⁷⁷, was in einer anderen Studie jedoch nicht belegt werden konnte ⁷⁸. Aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage soll untersucht werden, ob sich die Transaminasen der Patienten mit NVP-Spiegeln $>$ und $< 6.000 \text{ ng/ml}$ unterscheiden.

Die Datenlage zum therapeutischen Bereich von LPV ist nicht eindeutig. Der Hersteller gibt für LPV folgende pharmakokinetischen Daten an: $c_{\text{trough}} = 8.100 \pm 5.700 \text{ ng/ml}$, $c_{\text{max}} = 12.300 \pm 5.400 \text{ ng/ml}$, $t_{\text{max}} = 4 \text{ Stunden}$, $t_{1/2} = 5-6 \text{ Stunden}$ ⁷⁹.

In einer Studie (n=19) konnte gezeigt werden, dass mit einer LPV/r-Dosierung von 400 mg zweimal täglich, c_{trough} Werte von $7.130 \pm 2.930 \text{ ng/ml}$ erreicht werden können. Diese Werte liegen 84 mal höher als der durch Proteinbindung korrigierte IC_{50} und damit konnte bei 79 % der nicht vorbehandelten Patienten die HIV-RNA-Anzahl auf $< 50 \text{ Kopien/ml}$ gesenkt werden ⁸⁰.

Die US-amerikanischen Leitlinien geben als Richtwert einen c_{trough} von 1000 ng/ml an, der für behandlungsnaive Patienten ohne Resistenzen ausreichend erscheint. Für vorbehandelte Patienten wird lediglich angegeben, dass höhere c_{trough} Werte sinnvoll sein könnten ^{81,82}. Bei behandlingserfahrenen Patienten führten c_{trough} Werte von 4.000 ng/ml in einer Studie (n=38) zu einer suffizienten viralen Suppression ⁸³.

Unter LPV-Therapie wurden gastrointestinale Beschwerden wie beispielsweise Durchfall, ein Transaminasenanstieg oder eine Hyperlipidämie beschrieben ⁸⁴. Jedoch konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen erhöhten LPV-Spiegeln und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden werden ⁸⁵⁻⁸⁷.

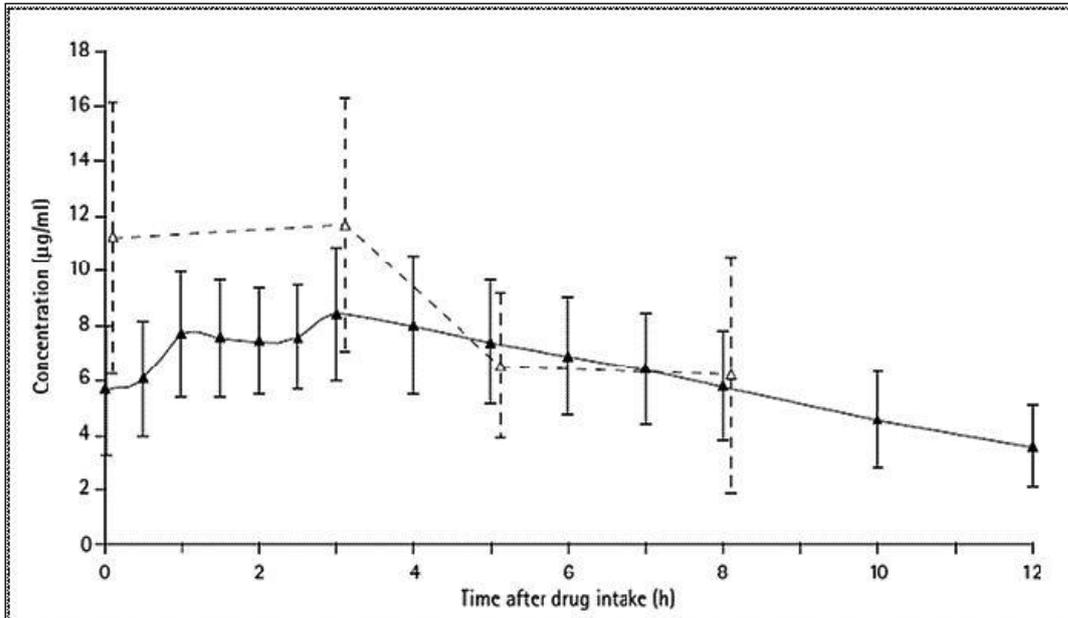


Abbildung: 5: LPV-Konzentration in Plasma (n=11) (▲) und Lymphozyten (△) während eines 12 Stunden Dosierungsintervalls bei HIV-1-infizierten Patienten, die LPV/r 400 mg/100 mg zweimal täglich einnehmen⁸⁸

1.7 Fragestellung

Patienten in Tansania weisen hinsichtlich der HIV-Infektionen einige spezielle Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik auf, vor allem im Vergleich zu Patienten in europäischen oder nordamerikanischen, aber auch in anderen afrikanischen Ländern. Ebendiese Unterschiede können dazu beitragen, dass die Serumspiegel der HIV-Medikamente tansanischer Patienten sich von denen der Patienten anderer Regionen unterscheiden.

Im Gegensatz zu Europa und den USA sind in Tansania absolut und prozentual wesentlich mehr Frauen und Kinder HIV-infiziert. In klinischen Studien, die weit überwiegend in den USA und Europa durchgeführt wurden und werden, sind sie jedoch unterrepräsentiert⁸⁹.

Eine häufige opportunistische Infektion von HIV-Patienten in Tansania ist die Tuberkulose, die mit Rifampicin behandelt wird, wodurch die Serumspiegel von HIV-Medikamenten stark beeinflusst werden können.

Der Zugang zu Therapiemöglichkeiten wird durch die infrastrukturellen Gegebenheiten, aber auch durch den erschwerten Zugang zu Bildung um ein Vielfaches erschwert, was sich negativ auf die Therapieadhärenz auswirken kann.

Durch die Einführung eines für Patienten kostenfreien HIV-Behandlungskonzeptes im Jahre 2004 wurde für die Patienten der Zugang zu Therapiemöglichkeiten zwar erleichtert, allerdings werden im Vergleich zu europäischen Ländern weniger Präparate eingesetzt, was die Selektion von Resistenzen begünstigen kann. Bei der tansanischen HIV-infizierten Bevölkerung über 25 Jahren in der Viktoriaregion liegen die primären Resistenzraten nicht vorbehandelter HIV-Patienten bei circa 19 %⁹⁰. Zu untersuchen bleibt, ob durch die ethnische Herkunft der Tansanier möglicherweise die Wirksamkeit der HIV-Therapie oder der Krankheitsverlauf beeinflusst werden.

In Tansania wird TDM bislang selten angewandt, weshalb von dort aktuell nur wenige TDM-Daten vorliegen. Die genannten epidemiologischen, infrastrukturellen und ethnischen Gegebenheiten vor Ort wirken sich auf die HIV-Therapie aus, was sich in den TDM-Daten widerspiegeln könnte.

Daher ist das Ziel dieser Arbeit, zu untersuchen, welche Serumspiegel antiretroviraler Medikamente sich bei tansanischen Patienten einer HIV-Ambulanz einstellen, die zu einem zufällig gewählten Zeitpunkt untersucht werden.

Auf der Basis der erhobenen pharmakokinetischen sowie klinischen Daten sollen darüber hinaus folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Welche Ursachen liegen subtherapeutischen oder sehr hohen Serumspiegeln von Nevirapin, Efavirenz und Lopinavir tansanischer HIV-Patienten bei Routinemessung zugrunde?
- Welche Korrelation besteht zwischen Lebensalter und den Serumspiegeln?
- Welche Korrelation besteht zwischen Körpergewicht und den Serumspiegeln?
- Wie wirken sich unterschiedliche Zeitintervalle zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme auf die Serumspiegel aus?
- In welcher Weise verändern Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen die Serumspiegel?
- In welcher Weise wirkt sich die Dauer der ART auf die Serumspiegel aus?
- Wie wirken sich eine gute oder eine eingeschränkte Therapieadhärenz auf die Serumspiegel aus?

- Welche Korrelation besteht zwischen dem WHO-Stadium der HIV-Infektion und den Serumspiegeln?
- Welche Korrelation besteht zwischen der CD4-Zellzahl und den Serumspiegeln?

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Vor Beginn der Untersuchung wurde vom Bugando Medical Center Research Ethical Committee ein Ethik-Votum eingeholt. Alle Patienten, die untersucht wurden, waren ambulante Patienten des Care-and-Treatment-Center des Bugando Hospitals Mwanza in Tansania, welches auf die Versorgung HIV-positiver Patienten spezialisiert ist. Sie wurden im Rahmen ihrer regelmäßigen Kontrollbesuche in der HIV-Ambulanz (Care-and-Treatment-Center) über die Untersuchung aufgeklärt. 124 Patienten erklärten im Februar und März 2010 ihr Einverständnis zur Teilnahme und es wurden im Rahmen ihres routinemäßigen Ambulanzbesuchs folgende Parameter erfasst: Größe, Gewicht zu Therapiebeginn und aktuelles Gewicht, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Begleitmedikation, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Dauer der ART, WHO-Stadium der HIV-Infektion, Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme und CD4-Zellzahl zu Beginn der Therapie. Anschließend wurde den Patienten 8 ml Vollblut im Rahmen einer routinemäßigen Blutentnahme im Februar und März 2010 abgenommen.

2.2 Methodik

2.2.1 Nachweisverfahren zur Quantifizierung antiretroviraler Medikamente im Serum

Im Labor des Bugando Hospitals wurden die CD4- und CD8-Zellzahlen bestimmt. Die Proben wurden in einem Rotafix 32 A bei 3.000 Umdrehungen pro Minute 5 Minuten lang zentrifugiert. Jeweils ca. 2 ml Plasma sowie Serum wurden in Probenröhrchen bei -20 Grad Celsius eingefroren und im Sommer 2010 ohne Unterbrechung der Kühlkette in das wissenschaftliche Labor des Schwerpunktes Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg transportiert. Dort erfolgte durch die Mitarbeiter des Labors die Bestimmung der Nevirapinserumspiegel per Gaschromatographie (GC), die der Efavirenz - und Lopinavirserumspiegel per Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC).

2.2.1.1 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von NVP im Serum

Für die Gaschromatographie wurde eine Gaschromatograph Agilent Technologies 6890N verwendet, der mit einem Autoinjektor der Serie 7683 und einem Stickstoffselektiven Detektor (Nitrogen-Phosphor-Detektor (NPD)) ausgestattet ist. Durchgeführt wurde die Chromatographie mit einer RTX-5 Amine Säule (15 m x 0,32 µm) (Restek), die zu 95 % mit Dimethyl- und zu 5 % mit Diphenyl-Polysiloxane beschichtet ist (1 µm Dicke). Als Trägergas für die Säule wurde Helium (5.0) mit einer Flußgeschwindigkeit von 1,7 ml/min verwendet. Synthetische Luft (80 % N, 20 % O₂) mit einer Flussrate von 60 ml/min und Wasserstoff (H₂), mit einer Flussrate von 1 ml/min wurden als Brenngas für den Detektor eingesetzt. Die Temperatur des Säulenofens lag initial für eine Minute bei 180°C, wurde mit 15°C/Minute bis auf 300°C aufgeheizt und die Temperatur für 2 Minuten bei 300°C gehalten. Die Injection Port Temperatur betrug 300°C und die des Detektors 320°C.

Als interner Standard (ISTD) wurde 1 % Scandicain (4 mg Scandicain/100ml H₂O) der Firma Astra Zeneca verwendet. Die Eichkonzentrationen wurden aus einer NVP-Stammlösung hergestellt, die aus 5 mg NVP ad 100 ml Dimethylsulfoxid (DMSO)/Methanol (MeOH) (1:1 v/v) besteht. Aus dieser Stammlösung wurden Lösungen hergestellt, um den Kalibrierungsbereich von 250 – 10.000 ng NVP/ml Serum abzudecken (Working solution 1: 5 µg NVP/10ml DMSO/MeOH/1:1 v/v und Working solution 2: 50 µg NVP/10ml DMSO/MeOH (1:1 v/v)). Das lower limit of quantitation (LLQ) dieser Methode liegt bei 125 ng/ml, das upper limit of quantitation (ULQ) bei 20.000 ng/ml. Um die Patientenserumprobe im GC messen zu können, wurden 500 µl Na-Carbonat Puffer mit pH 9,4 zu 250 µl Patientenserum und 25 µl ISTD (4.000 ng Scandicain/ml Serum) gegeben. Diese Mischung wurde mit 2x 3ml Diethylether 5 Minuten lang extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, und bei 37°C im Stickstoffstrom abgedampft. Der Extrakt wurde in 300 µl Lösungsmittel (DMSO/MeOH (1:1 v/v)) gelöst, in Probenvials übergeführt und 1 ml davon in den GC injiziert⁹¹.

2.2.1.2 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von EFV im Serum

Efavirenz wurde mittels der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (high-performance liquid chromatography = HPLC) gemessen. Das HPLC Beckmann Gold System besteht aus dem Pumpenmodul 125, dem Autoinjektor 508 und dem Dioden Array - Detektor 168.

Die chromatographische Auftrennung erfolgte mit einer XTerra RP 18 Säule (2,1x150 mm, Partikelgröße 5 µm; Waters Corporation, Milford, MA, USA) mit einem Vorfilter C18 (4x2 mm; Phenomenex Inc., Hösbach, Deutschland).

Gemessen wurde bei den Wellenlängen von 245 und 255 nm.

Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus 70 % Laufmittel A (60 % 1/15m KH₂PO₄, 40 % Acetonitril) und 30 % Laufmittel B (30 % 1/15m KH₂PO₄, 70 % Acetonitril) bei einem pH von 6,3 verwendet. Die Flussrate des Laufmittels betrug 0,2 ml/min.

Die Eichkonzentrationen wurden aus einer Stammlösung (10 mg EFV/100ml MeOH: 1/15 KH₂PO₄ (1:1; v/v)) und einer daraus hergestellten Verdünnlösung (Working solution 1: 1mg EFV/100ml MeOH: KH₂PO₄ (1:1; v/v)) hergestellt. Mit diesen Lösungen wurde der Bereich von 250 - 10.000 ng EFV/ml Serum kalibriert. Das LLQ dieser Methode liegt bei 125 ng EFV/ml Serum, das ULQ bei 15.000 ng EFV/ml Serum.

Zur Messung der Patientenserumproben wurden 500 µl Sörensen-Phosphatpuffer pH 7,0, 200 µl Patientenserum und 25 µl interner Standard (10 mg (Abbott A86093)/100 ml MeOH/1/15 KH₂PO₄ (1:1; v/v)) vermischt. Dann wurden sie mit 2x 3 ml Diethylether 5 Minuten extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und bei 37°C im Stickstoffstrom abgedampft. Der Extrakt wurde in 300 µl Lösungsmittelgemisch (1 1/15 M KH₂PO₄ + 0,5 CH₃CN + 0,5 MeOH pH 6,3) gelöst, in Probenvials übergeführt und dann 50 µl der Probe injiziert ⁹².

2.2.1.3 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von LPV im Serum

Lopinavir wurde ebenso mit der HPLC gemessen. Das HPLC-System besteht ebenfalls aus dem Beckmann Gold System (32 Karat), dem Pumpenmodul 126, dem Autoinjektor 508 und dem Dioden Array - Detektor 168.

Die chromatographische Auftrennung erfolgte mit einer Phenomenex Luna C₁₈ Säule (100 x 2 mm, 5 µ) und einem Vorfilter C₁₈ (4 x 2 mm) (beide Phenomenex, Hösbach, Deutschland).

Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 220 nm.

Als mobile Phase wurde ein Laufmittelgemisch aus 65 % von Laufmittel A2 (80:20 KH₂PO₄:ACN pH 4,9) und 35 % von Laufmittel B2 (30:70 KH₂PO₄:ACN pH 4,9) mit einer Flussrate von 0,2 ml/min verwendet

Der Bereich von 250 – 6.000 ng LPV/ml Serum wurde geeicht. Das LLQ dieser Methode liegt bei 125 ng/ml, das ULQ bei 20.000 ng/ml. Um die Serumproben zu messen, wurden 25 µl interner Standard (10 mg (Abbott A86093)/100 ml MeOH/ 1/15 KH₂PO₄ (1:1; v/v)) mit 500 µl Na-Carbonatpuffer pH 9,4 und 500 µl Patientenserum vermischt und jeweils 2x mit 3 ml für 5 Minuten extrahiert und 5 Minuten zentrifugiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und bei 37°C im Stickstoffstrom abgedampft. Der Extrakt wurde mit 220µl 20 mmol KH₂PO₄:MeOH:CH₃CN (1:0,5:0,5 pH 4,9 v/v) gelöst, mit 1 ml n-Hexan gewaschen, 5 Minuten zentrifugiert, das n-Hexan dekantiert und verworfen. Der gewaschene Rückstand wurde in Probenvials übergeführt und 30 µl injiziert⁹³.

2.2.2 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden folgende Messwerte tabellarisch angegeben: Stichprobengröße, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median, 25 %- und 75 %-Quantil. Dargestellt wurden die Daten mittels Boxplots, an denen die Lage und Streuung, sowie eine eventuelle Schiefe der Daten abgelesen werden kann. Der Querstrich in der Box stellt den Median dar. Die Box deckt die mittleren 50 % der Beobachtungen ab. Die Whisker haben maximal die 1,5-fache Länge des Inter-Quartil-Abstands (Länge der Box) und enden an einer Beobachtung. Extreme Beobachtungen, die nicht von den Whiskern abgedeckt werden, wurden als Ausreißer markiert. Um die richtige Methode auswählen zu können, wurden die Daten zuvor gruppenweise auf Normalverteilung überprüft. Dies geschah graphisch mittels Normalverteilungsplots. Lagen die Punkte in diesem Plot nahe an der Geraden, so wurde Normalverteilung unterstellt, andernfalls abgelehnt. Zusätzlich wurde bei

Ablehnung einer Normalverteilung eine logarithmische Normalverteilung überprüft, indem die Daten logarithmisch transformiert und erneut graphisch mittels Normalverteilungsplots getestet wurden. Um den Unterschied einer numerischen Variablen zwischen zwei Gruppen zu untersuchen, wurde bei vorliegender Normalverteilung der t-Test verwendet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Um die Korrelation zwischen zwei numerischen Variablen zu untersuchen, wurde bei normalverteilten Variablen die Pearson-Korrelation berechnet. Bei nichtparametrischen Daten wurde die Spearman-Korrelation verwendet. Um einen Zusammenhang zwischen zwei kategoriellen Variablen zu untersuchen, wurden Kreuztabellen mittels des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Die Untersuchungen wurden mit dem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. War der p-Wert kleiner 0,05, so wurde die Nullhypothese abgelehnt und ein Unterschied bzw. Zusammenhang als signifikant nachgewiesen. War der p-Wert größer 0,05, so konnte kein signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang nachgewiesen werden. War der p-Wert größer als 0,05, aber kleiner als 0,1, wurde ein marginal signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang nachgewiesen. Wurden Serumspiegel bei der Messung kleiner als 125 ng/ml angegeben, wurden diese gleich 100 ng/ml gesetzt, da sie weder als 0 ng/ml, noch als 125 ng/ml zu werten waren und in die Berechnung eingehen sollten.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Serumspiegel von 124 erwachsenen HIV-positiven Patienten bestimmt. Vier Teilnehmer (Patientennummer 12, 65, 98, 116) wurden ausgeschlossen, da sie noch nicht seit mindestens 14 Tagen unter einer ART standen. Untersucht wurden bei 58 Patienten die Serumspiegel von Nevirapin, bei 45 Patienten die Serumspiegel von Efavirenz und bei 17 Patienten die Serumspiegel von Lopinavir. Zwei Patienten (Patientennummer 105 und 107) wiesen Serumspiegel von 0 ng/ml auf und werden weiter beschrieben, jedoch nicht in die Statistik einbezogen.

Das Patientenkollektiv bestand somit letztlich aus 118 Personen, davon 75 Frauen und 43 Männer. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Blutentnahme 42 Jahre, mit einer Spanne von 22 bis 72 Jahren. 16 Patienten (10 Frauen, 6 Männer) waren an Tuberkulose erkrankt und fünfzehn Patienten nahmen Rifampicin sowie - je nach Therapiezeitpunkt - noch weitere Tuberkulostatika ein. Keine der Frauen war bekanntermaßen schwanger. In der folgenden Abbildung wird eine Übersicht über die im Patientenkollektiv eingenommenen antiretroviralen Substanzen gegeben:

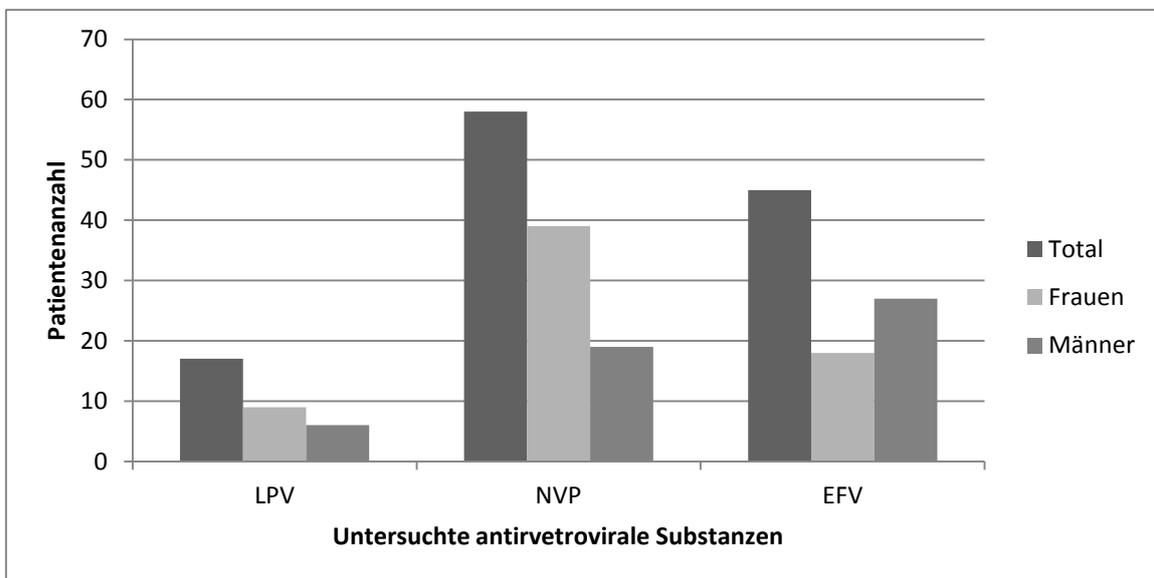


Abbildung 6: Übersicht über die eingesetzten antiretroviralen Substanzen, von denen im untersuchten Patientenkollektiv die Serumspiegel bestimmt wurden

Tabelle 4: Antiretrovirale Substanzkombinationen im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Regimen</i>	<i>Patientenanzahl</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>
NVP, 3TC, d4T	30	11	19
NVP, 3TC, ZDV	28	8	20
EFV, 3TC, ZDV	28	10	18
Atripla: EFV, TDF, FTC	17	8	9
LPV, ABC, ddI	13	6	7
LPV, AZT, 3TC	1	0	1
LPV, TDF, FCT	1	0	1

Bei 42 % der Patienten war die HIV-Erkrankung als WHO-Stadium 2 und bei 40 % als Stadium 3 kategorisiert. In WHO Stadium 1 waren 6 %, in WHO Stadium 4 12 % der Patienten, wie auch folgender Abbildung zu entnehmen:

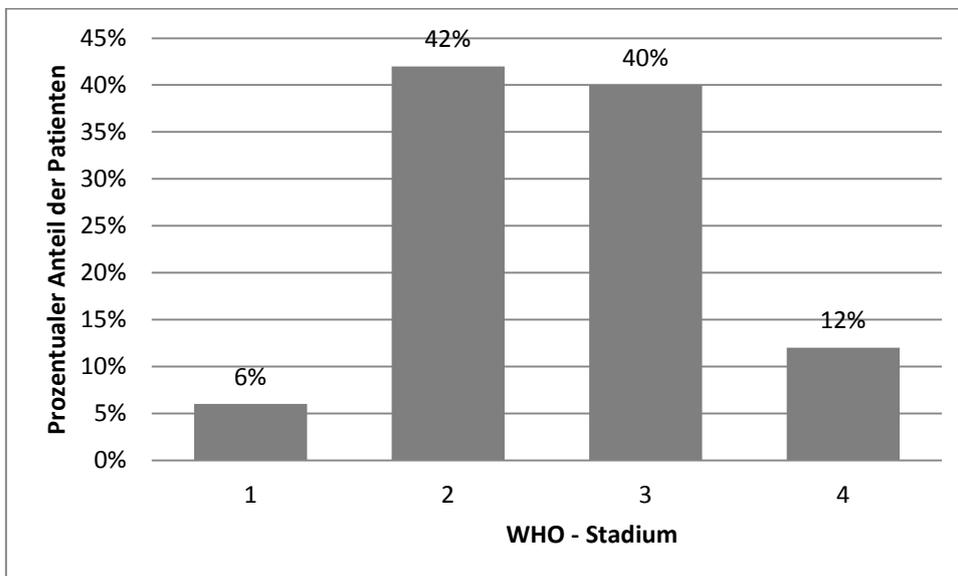


Abbildung 7: WHO-Stadien der HIV-Infektion der untersuchten Patienten

3.2 Nevirapinserumspiegel

Von 58 Patienten, die in ihrem Therapieregime NVP einnahmen, wurden die Serumspiegel zu einem zufälligen, den Patienten nicht vorher bekannten Zeitpunkt, während einer Routineuntersuchung bestimmt. Der Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Spiegel lag bei 6.320 ng/ml \pm 3.045 ng/ml. Der höchste gemessene Wert betrug 17.181 ng/ml, der niedrigste Wert lag bei < 125 ng/ml und wird im Folgenden gleich 100 ng/ml gesetzt. Sechs Serumspiegel lagen < 3.000 ng/ml, sieben < 3.500 ng/ml (12 %). 31 Patienten hatten Serumspiegel > 6.000 ng/ml (53 %). Die Verteilung der Höhe der NVP-Serumspiegel im Patientenkollektiv ist folgender Abbildung zu entnehmen:

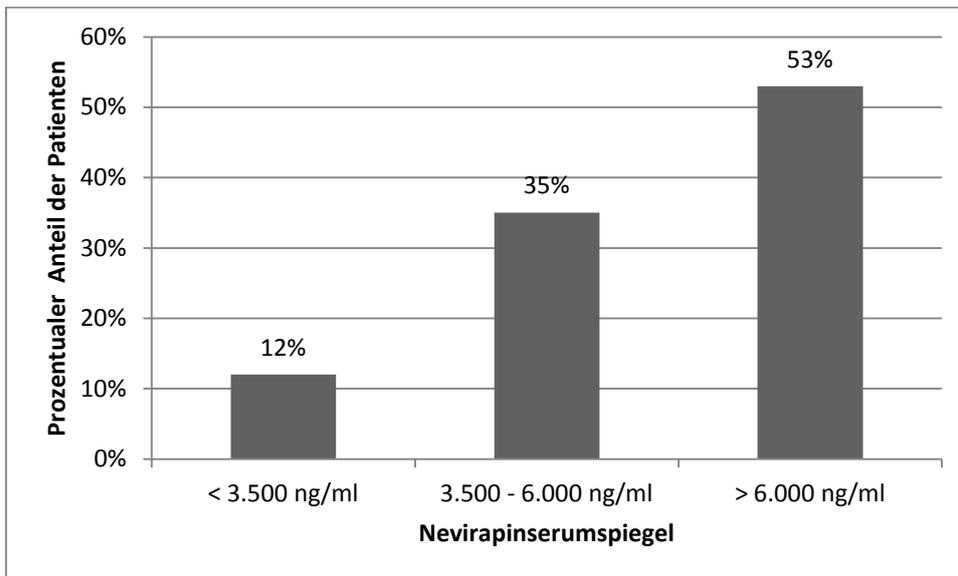


Abbildung 8: Übersicht über die Höhe der NVP-Serumspiegel im untersuchten Patientenkollektiv

3.2.1 NVP-Serumspiegel und Geschlecht

Bei 39 Frauen und 19 Männern, die NVP einnahmen wurden die Serumspiegel bestimmt. Der Wertebereich der Serumspiegel der Frauen reichte von 100 bis 13.600 ng/ml, der der Männer von 1.062 bis 17.181 ng/ml. Bei den Frauen ergab sich ein MW \pm SD von 5.897 \pm 2.737 ng/ml, bei den Männern 7.190 \pm 3.517 ng/ml. Das entsprach einer Differenz der Mittelwerte von 1.293 ng/ml, die sich im zugehörigen

Mann-Whitney-U-Test als nicht signifikant erwies ($U = 282$, $p = 0,143$). Auch das Körpergewicht der Männer und Frauen unterschied sich nicht signifikant ($U = 275$, $p = 0,113$).

3.2.2 NVP-Serumspiegel und Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten, die NVP einnahmen, betrug 41 ± 10 Jahre. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 72 Jahre. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den Serumspiegeln der Patienten festgestellt ($\rho = 0,006$, $p = 0,964$). Im zugehörigen Mann-Whitney-U-Test wurde gezeigt, dass ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln der jüngeren (21-40 Jahre) und der älteren (> 40 Jahre) Patienten bestand ($U = 398$, $p = 0,857$).

3.2.3 NVP-Serumspiegel und WHO-Stadium der HIV-Infektion

Sowohl die Höhe der mittleren NVP-Serumspiegel als auch die Höhe der SD nahmen mit jedem WHO-Stadium zu. Allerdings konnte im zugehörigen Pearson Chi²-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln der Patienten in WHO-Stadium 1 und 2 sowie denjenigen in WHO-Stadium 3 und 4 festgestellt werden ($\text{Chi}^2 = 2,945$, $p = 0,229$).

3.2.4 NVP-Serumspiegel und CD4-Zellzahl

Die niedrigste gemessene CD4-Zellzahl lag bei $73/\text{mm}^3$, die höchste bei $1.407/\text{mm}^3$. Der MW \pm SD lag bei $504 \pm 285/\text{mm}^3$. Bei einem Patienten konnte die CD4-Zellzahl aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht bestimmt werden. Zwischen CD4-Zellzahl und NVP-Serumspiegel bestand keine signifikante Korrelation ($\rho = -0,36$, $p = 0,792$).

3.2.5 NVP-Serumspiegel und Dauer der ART

Der Patient mit der kürzesten Therapiedauer der ART begann diese 14 Tage vor der Untersuchung. Der Patient mit der längsten Therapiedauer begann sie 8,5 Jahre (3.097 Tage) vor der Untersuchung. Im MW \pm SD standen die Patienten seit $2,7 \pm 1,8$ Jahren (972 ± 653 Tagen) unter einer ART. Bei drei der 58 Patienten (Pat.-Nr.2, 3, 4) konnten keine exakten Daten zum Anfangszeitpunkt der ART erhoben werden, weshalb sie in diese statistische Auswertung nicht einbezogen werden konnten. Es wurde jedoch durch den behandelnden Arzt bestätigt, dass der Therapiebeginn länger als 14 Tage zurücklag. Zwischen Dauer der ART und Höhe der Serumspiegel konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden ($\rho = -0,114$, $p = 0,408$).

3.2.6 NVP-Serumspiegel und Therapieadhärenz

Von den Patienten wurde erfragt, ob sie während der sieben Tage vor Blutabnahme die Einnahme von Nevirapin vergessen hatten. Im Folgenden wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, um zu untersuchen, ob sich eine eingeschränkte Therapieadhärenz in den Serumspiegeln widerspiegelte.

Gruppe 1: Patienten, die eingeschränkte Therapieadhärenz, also mindestens eine nicht durchgeführte Medikamenteneinnahme während der letzten sieben Tage vor Blutabnahme angaben.

Gruppe 2: Patienten, die gute Therapieadhärenz, also eine Einnahme aller Medikamente während der letzten sieben Tage vor Blutabnahme angaben.

Ein Patient konnte keine Angaben zur Therapieadhärenz machen und wurde deshalb nicht einbezogen. Die Werte wurden in den Tabellen 5 und 6 sowie der Abbildung 9 dargestellt.

Gruppe 1: Patienten, die eingeschränkte Therapieadhärenz angaben

Acht von 58 Patienten (14 %) gaben an, eine einzelne Einnahme von NVP während der letzten sieben Tage vor Blutabnahme versäumt zu haben, darunter drei Männer und fünf Frauen. Eine Patientin wollte keine Angabe zur Therapieadhärenz machen. Der

Wertebereich der Serumspiegel reichte von 100 – 8.359 ng/ml. Der MW \pm SD lag bei 3971 ng/ml \pm 2913 ng/ml.

Bei vier der acht Patienten (50 %), die eingeschränkte Therapieadhärenz angegeben hatten, lagen die NVP-Serumspiegel < 3500 ng/ml.

Gruppe 2: Patienten, die gute Therapieadhärenz angaben

49 Patienten (84 %) gaben an, keine Einnahme von NVP während der letzten sieben Tage vor Blutabnahme versäumt zu haben, darunter 16 Männer und 33 Frauen. Der Wertebereich der Serumspiegel reichte von 1.507 – 17.181 ng/ml. Der MW \pm SD der Serumspiegel lag bei 6.726 \pm 2.944 ng/ml.

Nur bei drei der 49 Patienten (6 %), die gute Therapieadhärenz angegeben hatten, lagen die NVP-Serumspiegel < 3.500 ng/ml.

Tabelle 5: NVP-Serumspiegel in ng/ml und angegebene Therapieadhärenz im untersuchten Patientenkollektiv.

Eingeschränkt therapieadhärent: mindestens eine NVP-Einnahme während der sieben Tage vor Blutabnahme vergessen.

Gut therapieadhärent: keine NVP-Einnahme während der sieben Tage vor Blutabnahme vergessen.

<i>Therapieadhärenz</i>	<i>eingeschränkt</i>	<i>gut</i>
n=Patientenanzahl	8	49
Mittelwert	3.971	6.726
Median	3.847	5.821
Standardabweichung	2.913	2.944
Minimum	100	1.507
Maximum	8.359	17.181
25 % Quantil	1.318	5.145
75% Quantil	6.661	8.045

Sowohl der MW als auch die SD der Serumspiegel der Patienten, die gute Adhärenz angegeben hatten, lagen höher, als bei jenen Patienten, die eine NVP-Einnahme vergessen hatten.

Im zugehörigen Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($U = 99$, $p = 0,026$) zwischen der Höhe der Serumspiegel gut therapieadhärenter Patienten und der Höhe der Serumspiegel eingeschränkt therapieadhärenter Patienten.

Patienten, die eine eingeschränkte Adhärenz angegeben hatten, wiesen signifikant häufiger subtherapeutische NVP- Serumspiegel von < 3.500 ng/ml auf als die Patienten, die gute Therapieadhärenz angegeben hatten ($p=0,005$).

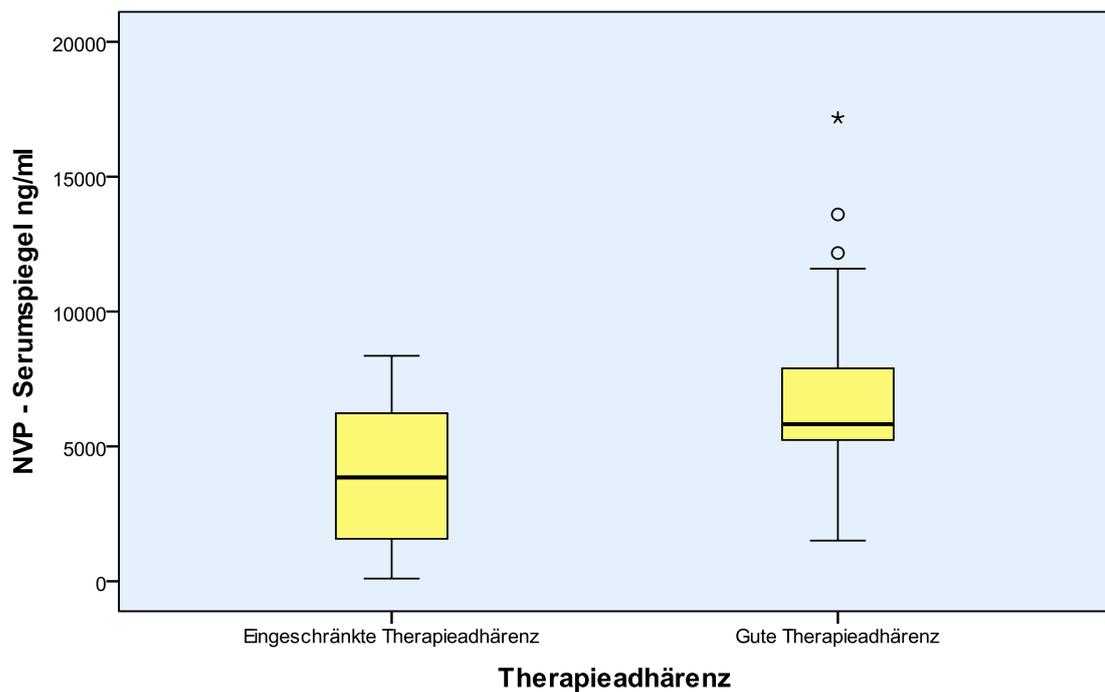


Abbildung 9: NVP-Serumspiegel in Bezug auf die angegebene Therapieadhärenz im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und Höhe der NVP-Serumspiegel im subtherapeutischen oder therapeutischen Bereich

		NVP-Serumspiegel		Total
		Subtherapeutisch (<3.500 ng/ml)	Im therapeutischen Zielbereich (> 3.500 ng/ml)	
Therapieadhärenz	Eingeschränkte Therapieadhärenz	4	4	8
	Gute Therapieadhärenz	3	46	49
Total		7	50	57

3.2.7 NVP-Serumspiegel und Begleiterkrankungen

13 Patienten gaben eine oder mehrere Begleiterkrankungen bzw. opportunistische Erkrankungen oder Nebenwirkungen der Medikamente an, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme bestanden oder bis zu zwei Wochen vor Blutabnahme bestanden hatten. Sie werden in der folgenden Tabelle einzeln aufgeführt.

Tabelle 7: Begleiterkrankungen, opportunistische Infektionen und Nebenwirkungen (NW), die bei Patienten mit NVP im Therapieregime im untersuchten Patientenkollektiv auftraten

<i>Begleiterkrankung /Nebenwirkung</i>	<i>Patientenanzahl</i>	<i>Serumspiegel in ng/ml</i>
Malaria	3	5.380, 6.380, 17.181
Tuberkulose	2	4.974, 5.490
Hepatitis B	1	1.062
Hepatitis C	1	7.090
Magenulkus	1	5.540
Diarrhoe	1	5.705
Harnwegsinfekt	1	6.846
Lipodystrophie	1	7.284
Periphere Neuropathie	1	9.857
Arterielle Hypertonie	1	11.589

Im Folgenden wurden die Tuberkulose-, Hepatitis- und Malariapatienten gesondert betrachtet. Es wurde die Höhe der Serumspiegel der Patienten mit diesen Begleiterkrankungen mit der Höhe der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen verglichen.

3.2.7.1 NVP- Serumspiegel bei Tuberkulosekoinfektion

Zwei Patienten, die NVP einnahmen, litten an einer Tuberkulosekoinfektion. Bei Patient Nummer 111, einem Mann, wurde 78 Tage vor der Untersuchung eine Tuberkulose diagnostiziert und seitdem mit 600 mg Rifampicin und 300 mg Isoniazid behandelt. Der Patient hatte einen NVP-Serumspiegel von 4.974 ng/ml, was 18 % unter dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Er hatte eine CD4-Helferzahl von 153/mm³ und befand sich in WHO-Stadium 3.

Bei Patientin Nummer 60 wurde 30 Tage vor der Untersuchung eine Tuberkulose diagnostiziert und seitdem mit 600 mg Rifampicin, 300 mg Isoniazid, 1.600 mg Pyrazinamid und 1.100 mg Ethambutol behandelt. Die Patientin hatte einen NVP-Serumspiegel von 5.490 ng/ml, was 9 % unter dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Sie hatte eine CD4-Helferzahl von 530/mm³ und befand sich in WHO-Stadium 1.

3.2.7.2 NVP- Serumspiegel bei Malariakoinfektion

Drei Patienten waren während der zwei Wochen vor Blutabnahme an Malaria erkrankt. Patientin Nummer 86 wurde bis sieben Tage vor der Blutabnahme mit Amodiaquin und Artesunat behandelt. Die Patientin hatte einen NVP-Serumspiegel von 5.380 ng/ml, was 11 % unter dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Sie hatte eine CD4-Helferzahl von 538/mm³ und befand sich in WHO-Stadium 3.

Patientin Nummer 91 wurde bis zwei Tage vor Blutabnahme mit Chinin behandelt. Die Patientin hatte einen NVP-Serumspiegel von 6.380 ng/ml, was 5 % über dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Sie hatte eine CD4-Helferzahl von 689/mm³ und befand sich in WHO-Stadium 2.

Patient Nummer 58 wurde bis circa 14 Tage vor Blutabnahme mit Artesunat und Lumefantrin behandelt. Der Patient hatte einen Serumspiegel von 17.181 ng/ml, was der höchste gemessene NVP-Serumspiegel des Patientenkollektives war und 184 % über dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Seine CD4-Helferzahl lag bei 73/mm³ und er befand sich in WHO-Stadium 4. Die Blutabnahme fand zwei Stunden nach der letzten Einnahme von NVP statt.

3.2.7.3 NVP-Serumspiegel bei Hepatitiskoinfektion

Ein Patient war koinfiziert mit Hepatitis B, einer mit Hepatitis C.

Patient Nummer 77, ein Mann, war seit ca. 2 Jahren mit Hepatitis B koinfiziert. Der Patient hatte einen NVP-Serumspiegel von 1.062 ng/ml, was 82 % unter dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Er hatte eine CD4-Helferzahl von 675/mm³ und befand sich in WHO-Stadium 3.

Patientin Nummer 55 konnte nicht angeben, seit wann sie an Hepatitis C erkrankt war. Die Patientin hatte einen Serumspiegel von 7.090 ng/ml, was 17 % über dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag. Sie hatte eine CD4-Helferzahl von 115/mm³ und befand sich in WHO-Stadium 2.

3.2.7.4 NVP-Serumspiegel der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen, opportunistischen Erkrankungen oder Nebenwirkungen

13 Patienten gaben 10 unterschiedliche Begleiterkrankungen an, die in Tabelle 7 aufgeführt sind. Unter den Patienten waren sechs Männer und sieben Frauen. Der Wertebereich der Serumspiegel reichte von 1.062 – 17.181 ng/ml. Die mittleren Serumspiegel lagen bei 7.260 ± 3.879 ng/ml.

45 Patienten gaben keine Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen von Medikamenten an. Unter den Patienten befanden sich 13 Männer und 32 Frauen. Der Wertebereich der Serumspiegel reichte von 100 – 13.600 ng/ml. Die mittleren Serumspiegel lagen bei 6.049 ± 2.752 ng/ml.

Die Serumspiegel der Patienten mit Begleiterkrankungen lagen um 1.211 ng/ml höher als diejenigen der Patienten ohne Begleiterkrankungen, was sich jedoch im zugehörigen Mann-Whitney-U-Test als nicht signifikant erwies ($U = 235$, $p = 0,284$).

3.2.8 NVP-Serumspiegel und Zeitintervall zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme

Von 56 der 58 Patienten lagen Angaben zur Einnahmeuhrzeit der antiretroviralen Medikamente vor. Die Patienten hatten NVP 210 ± 80 Minuten vor der Blutabnahme

eingegenommen. Ein Patient mit einem Serumspiegel von lediglich 1.062 ng/ml konnte keine Angabe dazu machen, wann er NVP eingenommen hatte.

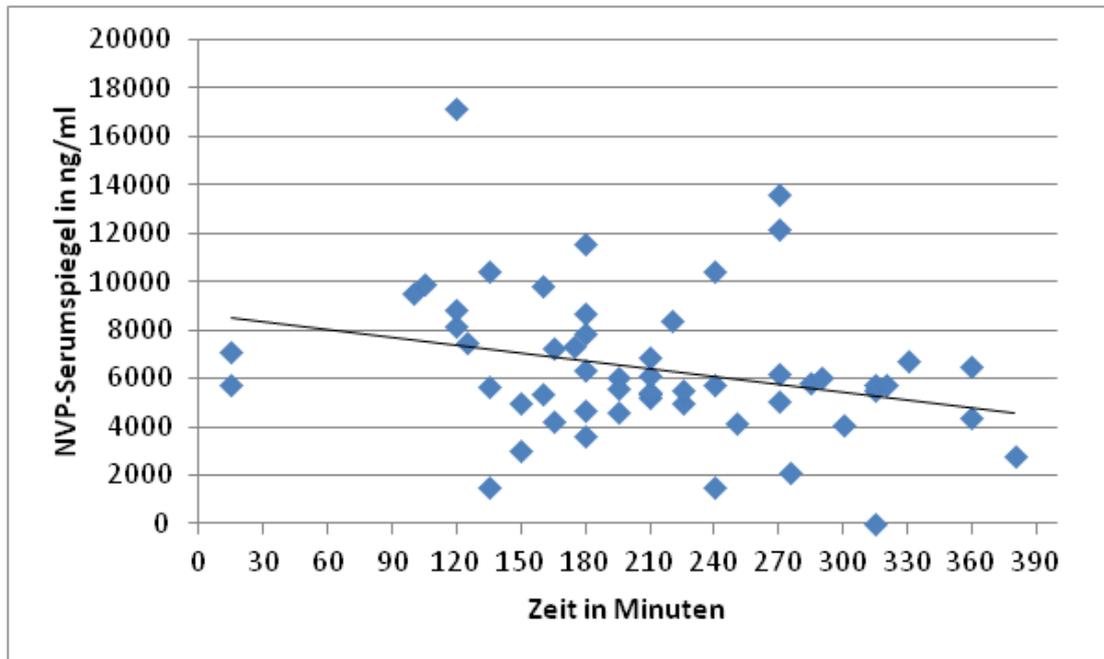


Abbildung 10: NVP-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme im untersuchten Patientenkollektiv

Zwischen dem NVP-Serumspiegel und dem Zeitintervall zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme bestand eine signifikant negative Korrelation ($\rho = -0,310$, $p = 0,02$), die in Abbildung 10 dargestellt wurde. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich beim Vergleich der Serumspiegel der Patienten, die NVP bis zu 190 Minuten vor Blutabnahme eingenommen hatten mit denjenigen, die NVP mehr als 190 Minuten vor Blutabnahme eingenommen hatten, ein signifikanter Unterschied ($U = 258$, $p = 0,037$). Die Werte sind Tabelle 8 zu entnehmen, sowie in Abbildung 11 dargestellt.

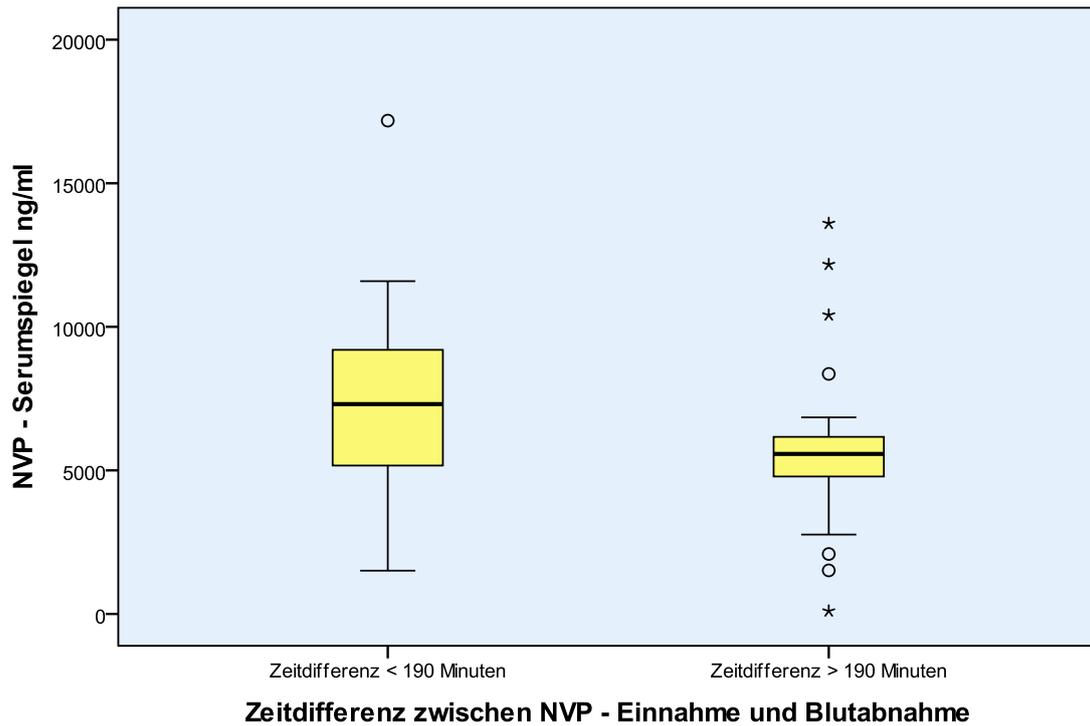


Abbildung 11: NVP-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 8: NVP-Serumspiegel in ng/ml und Zeitintervall in Minuten zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme im untersuchten Patientenkollektiv (* Einzelwert)

<i>Zeit in Minuten</i>						
<i>zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme</i>	<i>>1</i>	<i>>121 ≤ 180</i>	<i>>181 ≤ 240</i>	<i>>241 ≤ 300</i>	<i>>301 ≤ 360</i>	<i>380</i>
n=Patientenanzahl	7	17	15	9	7	1
Mittelwert	9.469	6.470	5.811	6.580	4.951	2.764*
Median	8.840	6.380	5.490	5.821	5.705	
Standardabweichung	3.681	2.736	1.899	3.810	2.271	
Minimum	5.728	1.507	1.516	2.087	100	
Maximum	17.181	11.589	10.409	13.600	6.714	
25 % Quantil	7.090	4.458	5.238	4.120	4.359	
75 % Quantil	9.880	8.288	6.137	9.183	6.517	

3.2.9 Patienten mit auffällig niedrigen NVP-Serumspiegeln

Sieben von insgesamt 58 Patienten (12 %), die NVP einnahmen hatten Serumspiegel < 3.500 ng/ml. Unter diesen Patienten befanden sich fünf Frauen und zwei Männer. Die NVP-Serumspiegel betragen im Mittel 1.721 ± 1.003 ng/ml. Vier dieser Patienten hatten während der sieben Tage vor Blutabnahme eine NVP-Einnahme vergessen. Eine einmalig vergessene Einnahme von NVP führte signifikant häufiger zu subtherapeutischen NPV-Serumspiegeln. Ein Patient nahm NVP zu unterschiedlichen Uhrzeiten ein und konnte keine Angabe dazu machen, um wie viel Uhr die letzte Einnahme erfolgt war. Ein Patient war mit Hepatitis B koinfiziert. Der BMI betrug im MW \pm SD 24 ± 3 , das Alter 39 ± 7 Jahre, die CD4-Zellzahl $405 \pm 201/\text{mm}^3$. Die Patienten standen seit $2,2 \pm 1,9$ Jahren unter ART. Der Zeitabstand zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme betrug im Mittel 249 ± 95 Minuten.

3.2.10 Patienten mit auffällig hohen NVP-Serumspiegeln

26 von 58 Patienten (45 %) wiesen NVP-Spiegel > 6.000 ng/ml auf. Es wurde getestet, ob ein Unterschied in der Höhe der Transaminasen zwischen den Patienten mit NVP-Spiegeln < 6.000 ng/ml und > 6.000 ng/ml auftrat. Während die Höhe der GOT sich im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied ($U=319$, $p = 0,259$), lag ein marginal signifikanter Unterschied in der Höhe der GPT zwischen den Gruppen vor ($U=279$, $p =0,072$), was in Abbildung 12 dargestellt wurde.

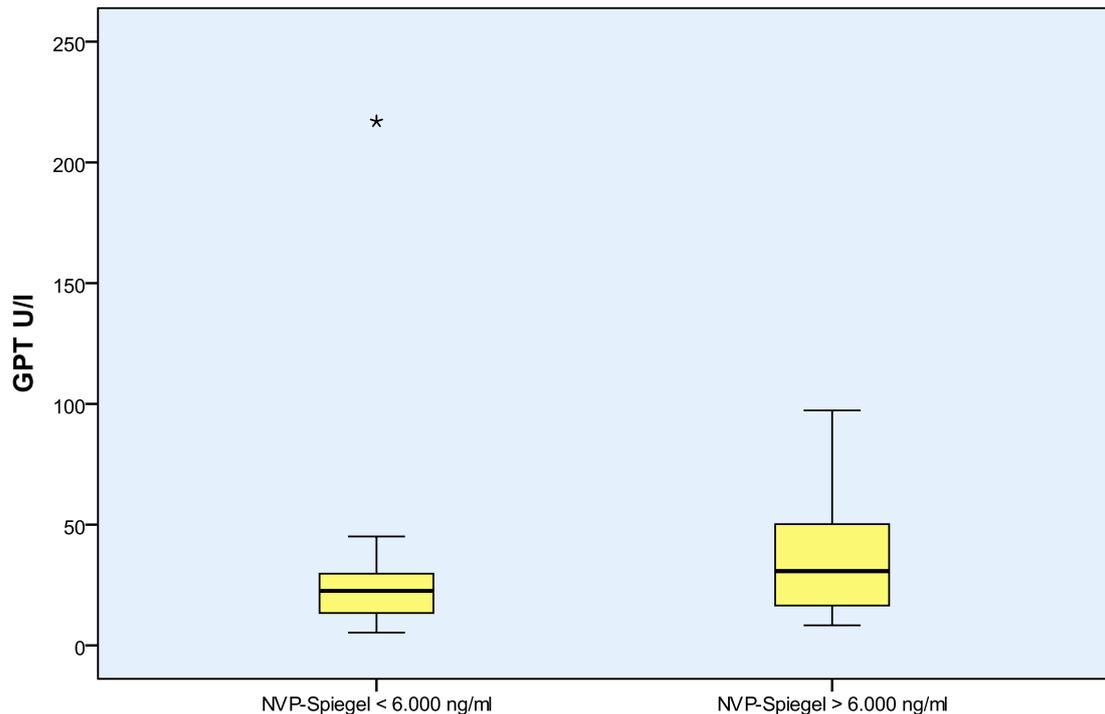


Abbildung 12: GPT in Abhängigkeit von der Höhe der NVP-Spiegel < oder > 6.000 ng/ml im untersuchten Patientenkollektiv

3.2.11 NVP-Serumspiegel und Körpergewicht

Die Patienten wogen zwischen 49 und 94 kg. Der MW des Gewichts lag bei 65 ± 10 kg, der BMI lag bei 24 ± 10 . Zwischen Körpergewicht und Serumspiegel zeigte sich keine signifikante Korrelation ($\rho = -0,035$, $p = 0,792$).

3.3 Efavirenzserumspiegel

Von 45 Patienten, die in ihrem Therapieregime Efavirenz einnahmen, wurden die EFV-Serumspiegel bestimmt. Zehn Männer und 18 Frauen nahmen die Kombination EFV (NNRTI), Zidovudin (NRTI), Lamivudin (NRTI), acht Männer und neun Frauen die Kombination Atripla: EFV, Tenofovir (NRTI), Emtricitabin (NRTI). Die gemessenen EFV-Serumspiegel wurden in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Der MW \pm SD der Spiegel lag bei 4.351 ± 5.918 ng/ml. Der höchste gemessene Wert betrug 34.833 ng/ml. Zwei Werte lagen unterhalb von 125 ng/ml und wurden im Folgenden gleich 100 ng/ml gesetzt.

Bei der Annahme eines optimalen Therapiebereichs von 1.000 – 4.000 ng/ml lagen sechs Serumspiegel (13 %) darunter und 13 (29 %) darüber. 26 Serumspiegel (58 %) lagen zwischen 1.000 und 4.000 ng/ml.

Die EFV-Spiegel zeigten sich log-normalverteilt, so dass bei einigen statistischen Untersuchungen parametrische Tests angewendet werden konnten.

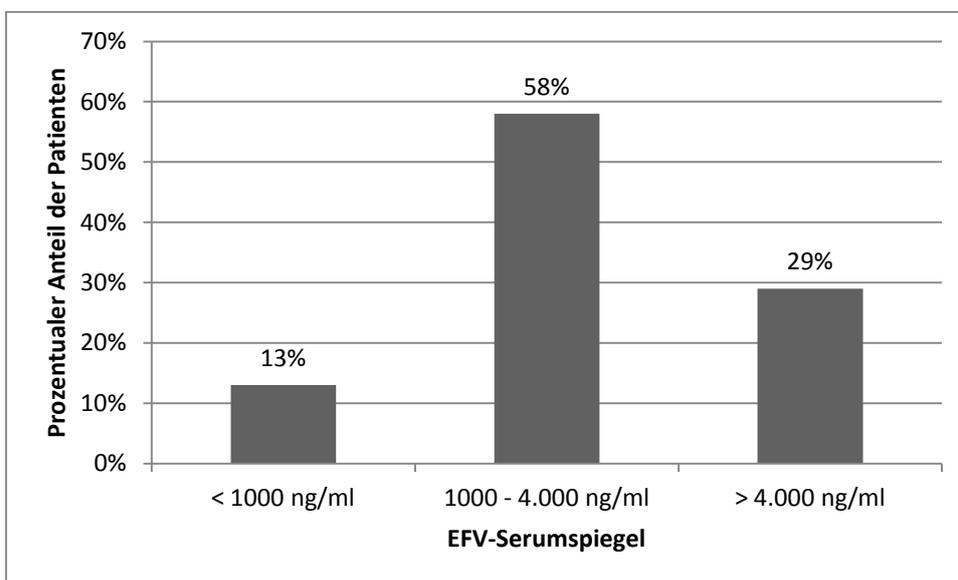


Abbildung 13: Übersicht über die Höhe der EFV-Serumspiegel im untersuchten Patientenkollektiv

3.3.1 EFV-Serumspiegel und Geschlecht

Bei 27 Frauen und 18 Männern, die EFV einnahmen, wurde der EFV-Serumspiegel zu einem zufälligen, den Patienten vorher nicht bekannten Zeitpunkt während einer Routineuntersuchung bestimmt. Der Wertebereich der Serumspiegel der Frauen reichte von 100 bis 34.833 ng/ml, der der Männer von 100 bis 12.934 ng/ml. Bei den Frauen ergab sich ein MW \pm SD von 4.680 ± 2.558 ng/ml, bei den Männern von 3.859 ± 2.325 ng/ml. Das entspricht einem Unterschied von 821 ng/ml, der sich im zugehörigen t-Test als nicht signifikant erwies ($t(43) = 0,386$, $p = 0,687$).

3.3.2 EFV-Serumspiegel und Alter

Das Alter der Patienten zeigte eine Normalverteilung. Das Durchschnittsalter der Patienten, die EFV einnahmen, betrug 43 ± 11 Jahre. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste 61 Jahre. Mit zunehmendem Alter nahmen sowohl MW als auch SD ab, nur bei den über 50-Jährigen gab es im Vergleich zu den 41 – 50-Jährigen wieder einen leichten Anstieg der MW. Höheres Alter korrelierte im Test nach Pearson allerdings nicht signifikant mit einem niedrigeren Serumspiegel ($r = -0,086$, $p = 0,573$). Bei der Untersuchung auf einen Unterschied zwischen der Höhe der Serumspiegel der Patienten über und unter 40 Jahren wurde im zugehörigen Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt ($U = 154$, $p = 0,063$).

3.3.3 EFV-Serumspiegel und WHO-Stadium der HIV-Infektion

Die Höhe der mittleren EFV-Serumspiegel nahm mit jedem WHO-Stadium ab. Allerdings konnte im zugehörigen Pearson Chi²-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln der Patienten in WHO-Stadium 1 und 2, sowie denjenigen in WHO-Stadium 3 und 4 festgestellt werden ($\text{Chi}^2 = 0,182$, $p = 0,913$). Auch im Mann-Whitney-U-Test konnte beim Vergleich der Serumspiegel der Patienten im WHO-Stadium 1 und 2 mit denen im WHO-Stadium 3 und 4 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($U = 209$, $p = 0,438$).

3.3.4 EFV-Serumspiegel und CD4-Zellzahl

Die CD4-Zellzahlwerte stellten sich logarithmisch-normalverteilt dar. Der niedrigste gemessene CD4-Zellzahlwert lag bei $72/\text{mm}^3$, der höchste bei $1.140/\text{mm}^3$. Der MW \pm SD betrug $369 \pm 238/\text{mm}^3$. Es konnte keine Korrelation zwischen den CD4-Zellzahlen und der EFV-Serumspiegelhöhe im Test nach Pearson festgestellt werden ($r = 0,013$, $p = 0,934$).

3.3.5 EFV-Serumspiegel und Dauer der ART

Der Patient mit der kürzesten Therapiedauer begann die ART 0,1 Jahre (23 Tage) vor der Untersuchung, der Patient mit der längsten Therapiedauer begann sie 5,1 Jahre (1.846 Tage) vor der Untersuchung. Im MW \pm SD standen die Patienten seit $2,0 \pm 1,6$ Jahren (712 ± 582 Tagen) unter ART. Bei fünf der 45 Patienten konnten keine Daten zum Anfangszeitpunkt der ART erhoben werden, weshalb sie nicht einbezogen werden konnten. Es wurde jedoch durch den behandelnden Arzt bestätigt, dass der Therapiebeginn länger als 14 Tage zurücklag. Zwischen der Dauer der ART und der Höhe der Serumspiegel konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($\rho = -0,028$, $p = 0,865$).

3.3.6 EFV-Serumspiegel und Therapieadhärenz

Von den Patienten, die EFV einnahmen, wurde erfragt, ob sie während der sieben Tage vor Blutabnahme die Einnahme von EFV vergessen hatten. Ein Patient von insgesamt 45 (2 %) gab an, eine einzelne Einnahme vergessen zu haben, während ein Patient keine Aussage zur Therapieadhärenz machen wollte.

Der Patient mit der versäumten Einnahme hatte einen Serumspiegel von 916 ng/ml und lag damit knapp unterhalb des anzustrebenden Bereiches. Der Patient, der keine Angabe zu Adhärenz gemacht hatte, hatte einen Serumspiegel von 1.238 ng/ml. 43 Patienten gaben an, während der sieben Tage vor Blutabnahme keine Medikamenteneinnahme vergessen zu haben.

3.3.7 EFV-Serumspiegel und Begleiterkrankungen

18 von 45 Patienten (40 %) gaben eine oder mehrere Begleiterkrankungen, opportunistische Infektionen oder Nebenwirkungen der Medikamente an, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme bestanden oder bis zu zwei Wochen vor Blutabnahme bestanden hatten. Sie werden in der folgenden Tabelle aufgeführt. Alle zwölf Tuberkulosepatienten wurden zum Zeitpunkt der Blutabnahme mit Rifampicin und Isoniazid behandelt.

Tabelle 9: Begleiterkrankungen/opportunistische Infektionen und Nebenwirkungen, die bis sieben Tage vor Blutabnahme oder bei Blutabnahme bestanden

<i>Begleiterkrankung/NW</i>	<i>Patientenanzahl</i>	<i>MW EFV in ng/ml</i>	<i>SD in ng/ml</i>	<i>Begleitmedikation</i>
Tuberkulose	12	6.772	9.499	Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Cotrimoxazol, Streptomycin, Omeprazol, Aminophyllin
Hepatitis B	2	5.257	3.583	Rifampicin, Isoniazid, Cotrimoxazol
Malaria	1	1.528		Cotrimoxazol
Periphere Neuropathie	2	2.560	780	Cotrimoxazol
Arterielle Hypertonie	2	4.721	2.131	Captopril, Aprinox, Cotrimoxazol

3.7.1 EFV- Serumspiegel bei Tuberkulosekoinfektion

Zwölf Patienten, die EFV einnahmen, waren mit Tuberkulose koinfiziert. Alle zwölf Patienten wurden zum Zeitpunkt der Blutabnahme mit Rifampicin und Isoniazid, vier zusätzlich mit Pyrazinamid, einer zusätzlich mit Pyrazinamid und Ethambutol therapiert. Außerdem wurde sieben Patienten zusätzlich Cotrimoxazol sowie einem Omeprazol und Aminophyllin verabreicht. Die Serumspiegel der mit Rifampicin behandelten Tuberkulosepatienten unterschieden sich nicht signifikant von denjenigen der Patienten ohne Begleiterkrankungen ($U = 137$, $p = 0,637$). Auch zwischen den Serumspiegeln der mit Rifampicin behandelten Patienten und denjenigen, der nicht mit Rifampicin behandelten Patienten, bestand kein signifikanter Unterschied ($U = 168$, $p = 0,626$). Patientin Nr.53 hatte einen Serumspiegel, der mit 954 ng/ml knapp unterhalb von 1.000 ng/ml lag. Zwischen der EFV-Einnahme und Blutabnahme lagen 13

Stunden und 30 Minuten Zur Behandlung der Tuberkulose bekam sie Rifampicin und Isoniazid. Zusätzlich nahm sie Cotrimoxazol ein. Sie nahm seit 0,3 Jahren antiretrovirale Medikamente, die CD4-Zellzahl war von anfänglich 97/mm³ auf 373/mm³ gestiegen. Sie hatte seit Beginn der HIV-Erkrankung 12 kg Gewicht zugenommen, so dass ihr BMI von 22 auf 27 gestiegen war.

Fünf Patienten hatten Serumspiegel zwischen 1.000 und 4.000 ng/ml (1.116 - 2.668 ng/ml).

Sechs Patienten hatten Serumspiegel über 4.000 ng/ml (4.709 - 34.833 ng/ml). Patientin Nr. 27 hatte einen EFV-Serumspiegel von 34.833 ng/ml. Zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme lagen 16 Stunden. Zur Behandlung der Tuberkulose erhielt sie Rifampicin und Isoniazid, zusätzlich nahm sie Cotrimoxazol ein. Sie nahm seit 1,1 Jahren antiretrovirale Medikamente. Die CD4-Zellzahl lag bei 417/mm³ (zu Beginn der Therapie 361/mm³), und sie hatte in den 1,4 Jahren 9 kg Gewicht verloren, so dass ihr BMI von 23 auf 20 gefallen war. Patient Nr. 40 hatte einen Serumspiegel von 12.135 ng/ml. Zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme lagen hier 14 Stunden und 45 Minuten. Zur Behandlung der Tuberkulose erhielt er Rifampicin und Isoniazid, zusätzlich nahm er Cotrimoxazol ein. Er nahm seit 2,2 Jahren antiretrovirale Medikamente. Die CD4-Zellzahl lag bei 73/mm³ und hatte am Anfang der HIV-Erkrankung bei 153/mm³ gelegen. Er hatte in den drei Jahren seit der HIV-Diagnose 15 kg an Gewicht verloren, so dass sein BMI von 23 auf 18 gefallen war.

3.3.7.2 EFV- Serumspiegel bei Malariakoinfektion

Patient Nr. 89 war an Malaria erkrankt, er hatte einen EFV-Serumspiegel von 1.528 ng/ml. Zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme lagen 12 Stunden und 30 Minuten. Er nahm seit 0,5 Jahren antiretrovirale Medikamente. Seit Beginn seiner Erkrankung hatte er 3 kg zugenommen, wodurch sein BMI von 18 auf 19 gestiegen war. Seit Beginn der HIV-Erkrankung war die CD4-Zellzahl von 161/mm³ auf 317/mm³ gestiegen. Zusätzlich zur antiretroviralen Medikation nahm er nur Cotrimoxazol ein.

3.3.7.3 EFV-Serumspiegel bei Hepatitis-Koinfektion

Patientin Nr. 101 und Patient Nr. 52 waren mit Hepatitis B koinfiziert.

Patientin Nr. 101 hatte einen Serumspiegel von 2.723 ng/ml. Zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme lagen 16 Stunden. Sie nahm seit 0,8 Jahren antiretrovirale Medikamente und als Begleitmedikation nur Cotrimoxazol ein. Ihre CD4-Zellzahl war von 192/mm³ zu Beginn der Therapie auf 400/mm³ gestiegen. Seit Beginn ihrer Erkrankung hatte sie 12 kg an Gewicht zugenommen, wodurch ihr BMI von 20 auf 25 angestiegen war.

Patient Nr. 52 hatte einen Serumspiegel von 7.790 ng/ml. Zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme lagen 15 Stunden. Er nahm seit 0,3 Jahren antiretrovirale Medikamente ein. Zusätzlich war der Patient mit Hepatitis B und Tuberkulose koinfiziert und nahm Rifampicin, Isoniazid und Cotrimoxazol ein. Seine CD4-Zellzahl war von anfangs 204/mm³ auf 260/mm³ gestiegen. Seit Beginn seiner Erkrankung hatte er 5 kg an Gewicht zugenommen, wodurch sein BMI von 20 auf 22 gestiegen war.

3.3.7.4 EFV-Serumspiegel der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen

Von den 45 Patienten hatten 18 (40 %) insgesamt fünf verschiedene Begleiterkrankungen bzw. opportunistische Infektionen oder Nebenwirkungen der Medikamente angegeben. Darunter befanden sich sechs Männer und 12 Frauen. Der Wertebereich der Serumspiegel reichte von 954 – 34.833 ng/ml. Die mittleren Serumspiegel lagen bei 5.560 ± 7.809 ng/ml.

27 Patienten (60 %) gaben keine Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen von Medikamenten an. Unter den Patienten befanden sich 12 Männer und 15 Frauen. Der Wertebereich der Serumspiegel reichte von 100 – 18.420 ng/ml. Die mittleren Serumspiegel lagen bei 3.546 ± 4.109 ng/ml.

Die Serumspiegel der Patienten mit Begleiterkrankungen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten ohne Begleiterkrankungen ($U = 192, p = 0,237$).

3.3.8 EFV-Serumspiegel und Zeitintervall zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme

Von 44 Patienten lagen Angaben darüber vor, wann sie EFV zuletzt eingenommen hatten. Die Einnahme erfolgte zwischen 750 bis 1.200 Minuten vor Blutabnahme, der MW des Zeitintervalls betrug 938 ± 104 Minuten. Zwischen dem Zeitintervall von EFV-Einnahme zu Blutabnahme und EFV-Serumspiegel bestand keine signifikante Korrelation ($\rho = -0,129$, $p = 0,402$). Dies wurde in Abbildung 14 graphisch dargestellt.

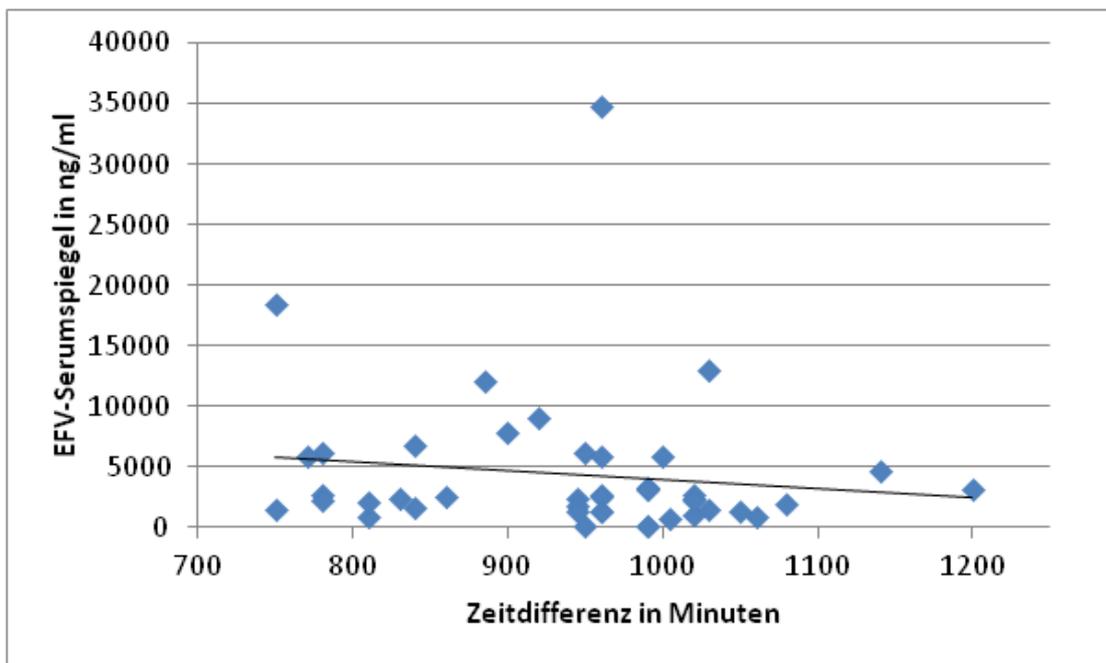


Abbildung 14: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit von dem Zeitintervall zwischen EFV-Einnahme und Blutabnahme im untersuchten Patientenkollektiv

3.3.9 Patienten mit auffällig niedrigen oder hohen EFV-Serumspiegel

3.3.9.1 Patienten mit EFV-Serumspiegeln < 1.000 ng/ml

Sechs von 45 Patienten (13 %) hatten EFV-Serumspiegel unter 1.000 ng/ml, darunter vier Frauen und zwei Männer. Zwei Patienten hatten während der sieben Tage vor Blutabnahme einmal die Einnahme von EFV vergessen, ein Patient war mit Tuberkulose koinfiziert. Die Patienten sind in der folgenden Tabelle genauer beschrieben.

Tabelle 10: 6 Patienten mit EFV-Serumspiegeln < 1000 ng/ml im untersuchten Patientenkollektiv

	<i>Mittelwert</i>	\pm <i>Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in Jahren	41	10	22	50
BMI in kg/m ²	25	4	20	30
ART in Jahren	1,1	1	0,3	2,6
CD4-Zellzahl/mm ³	327	106	134	423
Zeitintervall zw. EFV-Einnahme und Blutabnahme in Minuten	944	89	810	1.060

3.3.9.2 Patienten mit EFV-Serumspiegeln > 4.000 ng/ml

13 von 45 Patienten (29 %) hatten EFV-Serumspiegel > 4.000 ng/ml, darunter acht Frauen und fünf Männer. Sechs Patienten waren mit Tuberkulose koinfiziert, einer davon auch mit Hepatitis B. Alle Tuberkulosepatienten erhielten zum Zeitpunkt der Blutabnahme Rifampicin. Keiner der Patienten hatte während der sieben Tage vor Blutabnahme die Einnahme von EFV vergessen. Die Patienten werden in Tabelle 11 beschrieben.

Tabelle 11: Patienten mit EFV-Serumspiegeln > 4.000 ng/ml im untersuchten Patientenkollektiv

	<i>Mittelwert</i>	<i>±Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in Jahren	38	8	27	51
BMI in kg/m ²	20	4	12	28
ART in Jahren	1,6	1,2	0,1	3,5
CD4-Zellzahl/mm ³	368	246	72	962
Zeitintervall zw. EFV-Einnahme und Blutabnahme in Minuten	914	112	750	1.140

3.3.9.3 EFV-Serumspiegel und Körpergewicht

Die Patienten wogen zwischen 38 und 95 kg. Das Gewicht lag im MW bei 62 ± 13 kg, der BMI bei 23 ± 5 . Zwischen Körpergewicht und Serumspiegeln bestand eine marginal signifikante negative Korrelation ($\rho = -0,265$, $p = 0,085$), was in Abbildung 15 graphisch dargestellt wurde.

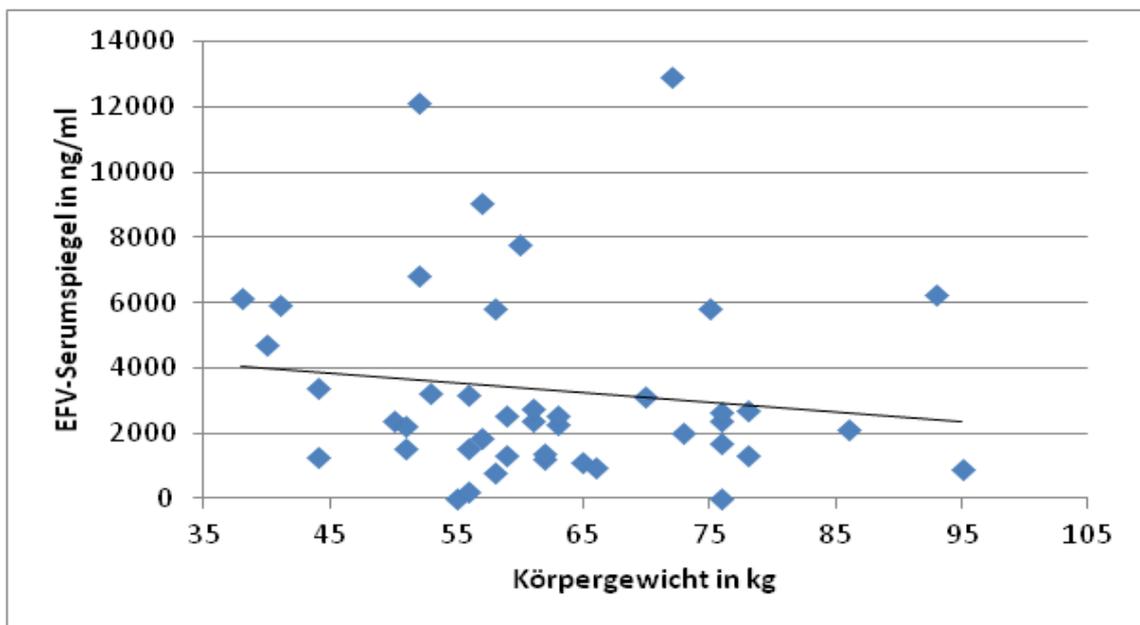


Abbildung 15: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Körpergewicht im untersuchten Patientenkollektiv

3.4 Lopinavir – Serumspiegel

Von 17 Patienten, die in ihrem Therapieregime LPV einnahmen, wurden die Serumspiegel bestimmt. Zwei Patienten, bei denen ein Serumspiegel von 0 ng/ml festgestellt wurde, werden im Folgenden zwar beschrieben, jedoch nicht in statistische Auswertungen einbezogen. 13 Patienten wurden mit der Kombination LPV/r (PI), Abacavir (NRTI) und Didanosin (NRTI), ein Patient mit der Kombination LPV/r, Tenofovir (NRTI) und Emtricitabin (NRTI) und ein anderer Patient mit LPV/r, Zidovudin (NRTI) und Lamivudin (NRTI) therapiert. Der MW \pm SD der Spiegel lag bei 7.953 ± 4.310 ng/ml. Der höchste gemessene Wert betrug 15.468 ng/ml, der niedrigste Wert 2.770 ng/ml. Tabelle 12 und Abbildung 16 geben einen Überblick über die gemessenen LPV-Serumspiegel.

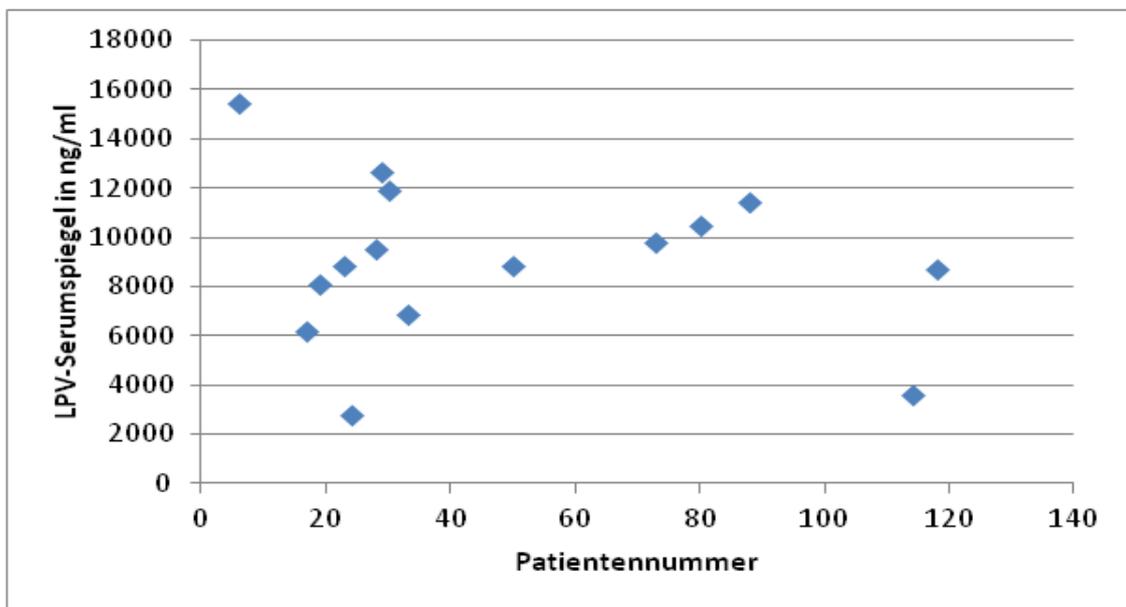


Abbildung 16: Übersicht über die Höhe der LPV-Serumspiegel des untersuchten Patientenkollektives

Tabelle 12: LPV-Serumspiegel in ng/ml bei 15 Patienten mit LPV-haltiger ART im untersuchten Patientenkollektiv

Mittelwert	9.013
Median	8.836
Standardabweichung	3.315
Minimum	2.770
Maximum	15.468
25 % Quantil	6.870
75% Quantil	11.439

3.4.1 LPV-Serumspiegel und Geschlecht

Bei neun Frauen und sechs Männern, die LPV einnahmen, wurde der LPV-Serumspiegel bestimmt. Der Wertebereich der Serumspiegel der Frauen reichte von 3.608 bis 15.468 ng/ml, der der Männer von 2.770 bis 10.497 ng/ml. Bei den Frauen ergab sich ein MW \pm SD von 9.723 ± 3.659 ng/ml, bei den Männern von 7.948 ± 2.662 ng/ml. Das entspricht einem Unterschied von 1.775 ng/ml, der sich im zugehörigen t-Test als nicht signifikant erwies ($t(13) = 1,017, p = 0,328$).

3.4.2 LPV - Serumspiegel und Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten, die LPV einnahmen, betrug 44 ± 8 Jahre. Der jüngste Patient war 33 Jahre alt, der älteste 60 Jahre. Zwischen Alter der Patienten und Höhe der LPV-Serumspiegel konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($r = 0,317, p = 0,250$).

3.4.3 LPV-Serumspiegel und WHO-Stadium der HIV-Infektion

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln der Patienten in WHO-Stadium 2 und denjenigen in WHO-Stadium 3 und 4 festgestellt werden ($t(13) = 0,582$, $p = 0,571$).

3.4.4 LPV-Serumspiegel und CD4-Zellzahl

Die niedrigste gemessene CD4-Zellzahl lag bei $41/\text{mm}^3$, die höchste bei $505/\text{mm}^3$. Der $\text{MW} \pm \text{SD}$ lag bei $318 \pm 149/\text{mm}^3$. Zwischen der Höhe der Serumspiegel und der Höhe der CD4-Zellzahlen der Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($r = 0,330$, $p = 0,230$).

3.4.5 LPV-Serumspiegel und Dauer der ART

Der Patient mit der kürzesten Therapiedauer begann die ART 0,04 Jahre (14 Tage) vor der Untersuchung, der Patient mit der längsten Therapiedauer, begann sie 7 Jahre (2550 Tage) vor der Untersuchung. Im $\text{MW} \pm \text{SD}$ standen die Patienten seit $3 \pm 2,2$ Jahren (1175 ± 795 Tagen) unter ART. Bei einem der Patienten konnten keine exakten Daten zum Anfangszeitpunkt der ART erhoben werden, weshalb er bei diesem Aspekt nicht einbezogen werden konnte. Es wurde jedoch von den behandelnden Ärzten bestätigt, dass der Therapiebeginn länger als 14 Tage zurücklag. Zwischen Dauer der ART und Höhe der LPV-Serumspiegel konnte ein marginal signifikanter positiver Zusammenhang nachgewiesen werden ($r = 0,476$, $p = 0,086$), was in Abbildung 17 graphisch dargestellt wurde.

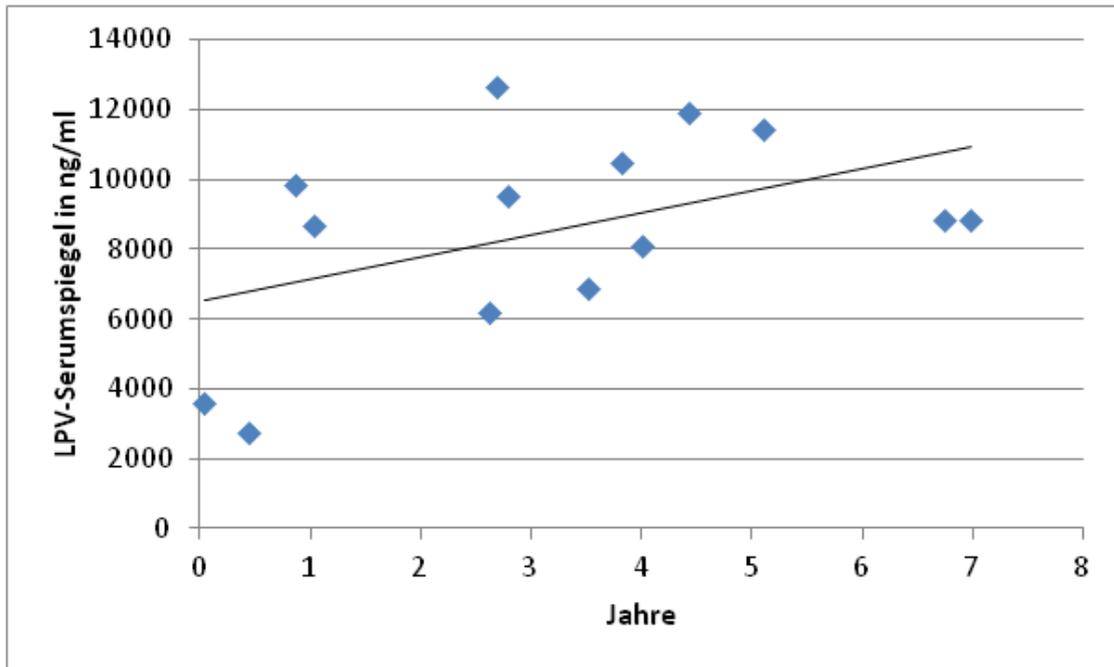


Abbildung 17: LPV-Serumspiegel in Abhängigkeit von der Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln der Patienten festgestellt werden, die seit weniger als drei Jahren unter einer ART standen und denjenigen, die seit über drei Jahren unter einer ART standen ($U = 17$, $p = 0,338$).

3.4.6 LPV-Serumspiegel und Therapieadhärenz

14 Patienten gaben an, während der letzten sieben Tage vor Blutabnahme keine Einnahme von LPV vergessen zu haben und wiesen im $MW \pm SD$ Serumspiegel von 8.908 ± 3.414 ng/ml auf. Ein Patient wollte keine Angaben zur Adhärenz machen, er wies einen Serumspiegel von 10.497 ng/ml auf. Zwei Patienten gaben an, keine Einnahme von LPV während der sieben Tage vor der Untersuchung vergessen zu haben, wiesen jedoch Serumspiegel von 0 ng/ml auf.

3.4.7 LPV-Serumspiegel und Begleiterkrankungen

Fünf Patienten gaben vier verschiedene Begleiterkrankungen bzw. opportunistische Erkrankungen an: Tuberkulose, Kaposi-Sarkom, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Zehn Patienten verneinten Begleiterkrankungen. Der MW \pm SD der Serumspiegel der Patienten mit Begleiterkrankungen lag bei 9.240 ± 3.487 ng/ml, der MW derer ohne Begleiterkrankungen nur geringfügig niedriger bei 8.900 ± 3.413 ng/ml. Im zugehörigen Mann-Whitney-U-Test erwies sich der Unterschied als nicht signifikant ($U = 21$, $p = 0,624$). Der an Tuberkulose und am Kaposi-Sarkom erkrankte Patient wurde mit Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid und Prednison behandelt und wies einen Serumspiegel von 3.608 ng/ml auf.

3.4.8 LPV-Serumspiegel und Zeitintervall zwischen LPV-Einnahme und Blutabnahme

Die Patienten hatten LPV 216 ± 75 Minuten vor der Blutabnahme eingenommen. Zwischen der Höhe der LPV-Serumspiegel und dem Zeitintervall zwischen der LPV-Einnahme und der Blutabnahme konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($\rho = -0,157$, $p = 0,575$). Die folgende Abbildung stellt die gemessenen LPV-Serumspiegel und das jeweils entsprechende Zeitintervall zwischen der LPV-Einnahme und Blutabnahme dar.

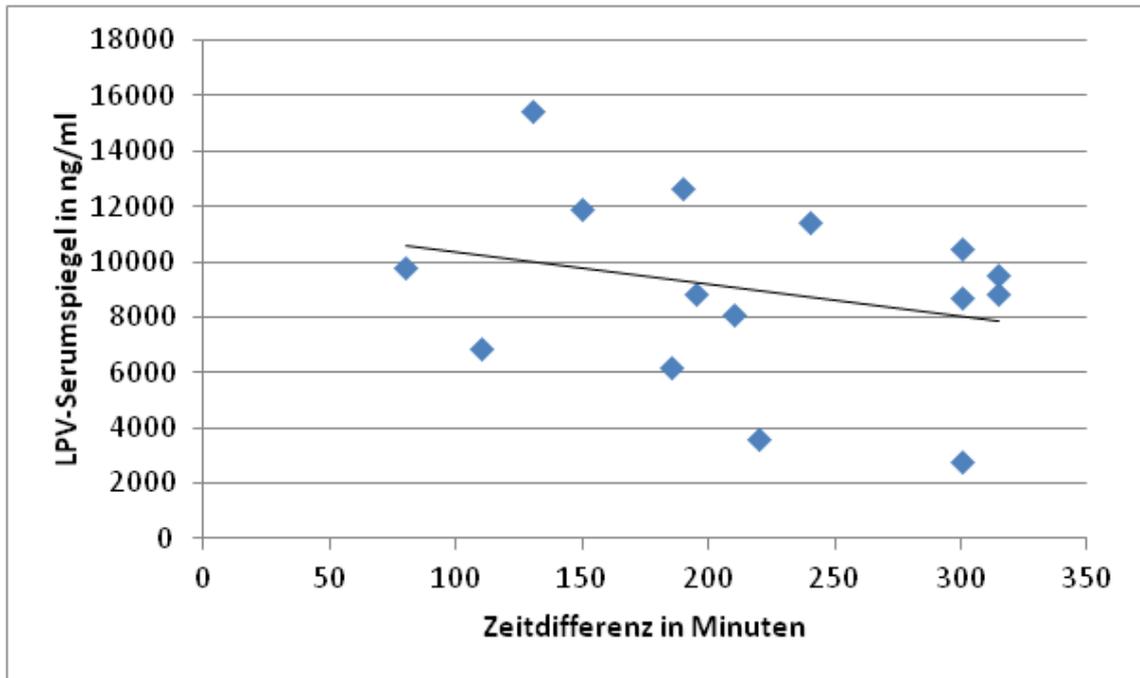


Abbildung 18: LPV-Serumspiegel in Abhängigkeit von dem Zeitintervall zwischen LPV-Einnahme und Blutabnahme im untersuchten Patientenkollektiv

3.4.9 Patienten mit auffällig niedrigen LPV-Serumspiegeln

Außer den beiden Patienten mit Serumspiegeln von 0 ng/ml, erreichten alle Patienten LPV-Serumspiegel über 1.000 ng/ml. Nur bei zwei Patienten, die allerdings noch nicht mit anderen antiretroviralen Medikamenten vorbehandelt waren, lagen die Serumspiegel unterhalb von 4.000 ng/ml. Bei einem Patient lag der Serumspiegel bei 2.770 ng/ml, dieser Patient gab eine gute Therapieadhärenz an, hatte keine Begleiterkrankungen und nahm keine Medikamente neben der antiretroviralen Therapie ein, seine CD4-Zellzahl lag bei 251/mm³ und das Zeitintervall zwischen der LPV-Einnahme und der Blutabnahme betrug 300 Minuten. Er nahm seit 162 Tagen antiretrovirale Medikamente. Eine Patientin hatte einen Serumspiegel von 3.660 ng/ml, sie gab eine gute Therapieadhärenz an, litt an einem Kaposi-Sarkom und Tuberkulose, wurde neben der antiretroviralen Medikation mit Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol und Prednisolon behandelt, ihre CD4-Zellzahl lag bei 50/mm³ und ihr BMI betrug 14. Der Abstand zwischen der LPV-Einnahme und der Blutabnahme betrug 220 Minuten. Sie stand erst seit 14 Tagen unter ART.

3.4.10 LPV-Serumspiegel und Körpergewicht

Die Patienten wogen zwischen 41 und 87 kg. Der BMI lag zwischen 14 und 34. Zwischen Körpergewicht und Höhe der Serumspiegel konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden ($\rho = 0,183$, $p = 0,514$).

4. Diskussion

Mehr als 30 Jahre nach der Entdeckung des HI-Virus ist die HIV-Infektion eine gut behandelbare Erkrankung geworden. AIDS gehört aber nach wie vor zu den zehn weltweit häufigsten Todesursachen. Um Morbidität und Mortalität effektiv zu senken, ist eine lebenslange Therapie mit antiretroviralen Medikamenten notwendig^{27,28}. Für eine dauerhafte Suppression der Virusreplikation sind eine gute Adhärenz und suffiziente Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente unabdingbar⁹⁴. Therapeutisches Drug Monitoring dient der Messung der Höhe von Serumspiegeln von Medikamenten mit dem Ziel der Dosisanpassung und kann bei gewissen Patienten während der antiretroviralen Therapie von Nutzen sein⁹⁵. Beispielsweise kann bei HIV-Patienten mit Nebenwirkungen der ART, virologischem Versagen oder der Gefahr von Medikamenteninteraktionen, durch Kontrolle der Serumspiegel und eine eventuelle Anpassung der Dosis, die Therapie optimiert werden^{53,96}.

Von tansanischen HIV-Patienten liegen im Gegensatz zu Patienten aus Industrienationen nur wenige TDM-Daten vor⁹⁷, weshalb es Gegenstand dieser Arbeit war, Serumspiegel von HIV-Patienten, die in einer HIV-Ambulanz in Mwanza betreut wurden, zu zufällig gewählten Zeitpunkten im Routinebetrieb zu bestimmen. Es wurde im Februar und März 2010 bei 124 tansanischen Patienten untersucht, welche Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente Nevirapin, Efavirenz und Lopinavir sich einstellten, und welche Einflussfaktoren auf die Höhe der Spiegel wirkten.

4.1 Anzustrebender Bereich für NVP-/EFV- und LPV-Serumspiegel

Therapeutisches Drug Monitoring setzt voraus, dass für die untersuchten Medikamente ein Konzentrationsbereich existiert, in dem eine möglichst hohe Wirksamkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen erreicht wird. Die anzustrebenden Bereiche für die untersuchten Medikamente werden bislang kontrovers diskutiert.

Die Daten- und Studienlage deutet daraufhin, dass für NVP ein $c_{\text{trough}} > 3.000$ ng/ml oder > 3.500 ng/ml für eine effiziente Viruslastsenkung empfohlen werden kann⁷³⁻⁷⁶. Es besteht keine Einigkeit darüber, ab welchen Spiegel die Nebenwirkungen von NVP signifikant zunehmen; allerdings wurde beschrieben, dass es bei Spiegel > 6.000 ng/ml

zu einer stärkeren Zunahme der Transaminasen kommt ⁷⁷, was jedoch in einer anderen Studie nicht bestätigt werden konnte ⁷⁸.

Bei EFV scheint der anzustrebende therapeutische Bereich zwischen 1.000 und 4.000 ng/ml zu liegen, da bei diesen Serumspiegeln einerseits eine suffiziente virale Suppression beobachtet wird, und andererseits weniger Nebenwirkungen, die das ZNS betreffen auftreten, als bei höheren Spiegeln ^{69,98,99}.

Die Datenlage zum therapeutischen Bereich von LPV ist nicht eindeutig. Für Patienten, die noch nicht mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wurden, scheinen c_{trough} von 1.000 ng/ml ausreichend. Man geht davon aus, dass bei Patienten, die schon mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wurden, häufiger Resistenzen selektioniert werden, die dazu führen, dass höhere Serumspiegel notwendig sind, um eine Hemmung der Virusreplikation zu erreichen ¹⁰⁹. Aus diesem Grunde werden bei behandlungserfahrenen Patienten c_{trough} von 4.000 ng/ml für eine suffiziente virale Suppression vorgeschlagen ^{74,83}.

4.1.1 Erreichte Serumspiegel von NVP, EFV und LPV im untersuchten Patientenkollektiv

Von den 58 untersuchten NVP-Serumspiegeln lagen 7 (12 %) im subtherapeutischen Bereich, 31 Patienten (53 %) wiesen Serumspiegel > 6.000 ng/ml auf.

Von 45 Patienten mit EFV in ihrem Therapieregime, erreichten 26 (58 %) EFV-Serumspiegel im therapeutischen Bereich, 6 (13 %) lagen darunter und 13 (29 %) darüber.

Alle 15 Patienten mit Lopinavirbehandlung wiesen LPV-Serumspiegel auf, die als suffizient erachtet werden dürfen.

Somit wiesen von den 118 Patienten 13 (11 %) subtherapeutische Spiegel auf. 13 Patienten (11%) wiesen Serumspiegel oberhalb des therapeutischen Bereiches auf. 31 Patienten (26 %) wiesen Spiegel auf, die als eher hoch einzustufen sind. Insgesamt lagen bei den untersuchten Patienten der HIV-Ambulanz in der Mehrzahl suffiziente Serumspiegel vor.

4.1.2 Patienten mit auffällig niedrigen NVP-/EFV-/LPV-Serumspiegeln

Grundsätzlich kommen als Ursachen für niedrige Medikamentenspiegel eine Malabsorption, Medikamenteninteraktionen, eine eingeschränkte Adhärenz oder ein gesteigerter Medikamentenmetabolismus, beispielsweise durch genetische Polymorphismen in Frage¹⁰⁰.

Sieben von 58 Patienten (12%), fünf Frauen und zwei Männer, hatten NVP-Serumspiegel < 3.500 ng/ml. Hatten die Patienten eine eingeschränkte Adhärenz angegeben, wurden sowohl signifikant niedrigere ($p=0,026$), als auch signifikant häufiger subtherapeutische ($p=0,005$) Spiegel nachgewiesen, als bei den Patienten, die eine gute Therapieadhärenz angegeben hatten. Von insgesamt vier der Patienten mit NVP im Therapieregime wurde angegeben, dass in der Woche vor der Untersuchung nicht alle antiretroviralen Medikamente genommen worden waren. Bekannt ist, dass durch die subjektiv angegebene Adhärenz die tatsächliche Adhärenz teilweise überschätzt wird¹⁰¹, sie aber dennoch ein erstaunlich akkurates Mittel zur Messung der Adhärenz ist¹⁰². Unabhängig voneinander wirken sich sowohl eine eingeschränkte Adhärenz, als auch suboptimale NVP-Serumspiegel, die aufgrund anderer Ursachen bestehen, negativ auf die virale Suppression aus¹⁰³.

Einer dieser vier Patienten konnte sich zudem nicht erinnern, wann die letzte Einnahme stattgefunden hatte und hatte eine Hepatitis B-Koinfektion. Die Ursachen für den erniedrigten Spiegel könnten eine eingeschränkte Adhärenz, aber auch ein möglicherweise sehr großes Zeitintervall zwischen der NVP-Einnahme und der Blutabnahme gewesen sein. Die anderen drei Patienten mit NVP-Spiegeln von < 3.500 ng/ml gaben an, alle antiretroviralen Medikamente in der Woche vor der Untersuchung genommen zu haben und hatten keine Begleiterkrankungen. Sie hatten NVP maximal 380 Minuten vor der Blutabnahme eingenommen, und da NVP eine HWZ von 25 bis 30 Stunden hat, kann dies keine Ursache für die niedrigen Spiegel gewesen sein. Sie nahmen außer Cotrimoxazol keine Begleitmedikation ein. Da zwischen Cotrimoxazol und NVP keine Interaktionen bekannt sind, die den NVP-Spiegel beeinflussen, konnte dies als Ursache für die erniedrigten Spiegel ausgeschlossen werden, und es blieb unklar, ob möglicherweise eine Malabsorption, eine nicht angegebene eingeschränkte Adhärenz oder eine schnellere Verstoffwechslung von NVP, beispielsweise durch Genpolymorphismen vorlag^{73,105}.

Es konnte allerdings in einer Studie gezeigt werden, dass schon ein einmalig niedrig gemessener Serumspiegel zu einem zufällig gewählten Zeitpunkt sensitiv dafür ist, eine eingeschränkte Adhärenz von $\leq 60\%$ während der drei bis fünf Wochen vor der Untersuchung anzuzeigen¹⁰⁶. Die Tatsache, dass die Patienten bei dieser Untersuchung vorher nicht wussten, dass am Tag der Untersuchung Medikamentenspiegel bestimmt werden würden, unterstützt die Annahme, dass eine eingeschränkte Adhärenz vorgelegen hatte.

Von den 45 Patienten, die EFV einnahmen, lagen die Serumspiegel nur bei sechs < 1.000 ng/ml (13%).

Von zwei Patienten wurde eine eingeschränkte Adhärenz angegeben, die den niedrigen Spiegel erklären kann. Einer der beiden Patienten wog 95 kg (BMI 30), was zusätzlich bei einer nicht gewichtsadaptierten Dosierung zu einem niedrigen Spiegel beigetragen haben könnte, da zwischen der Serumspiegelhöhe von EFV und dem Körpergewicht eine inverse Beziehung beschrieben wurde^{107,108}.

Ein Patient litt an Tuberkulose und wurde mit Rifampicin behandelt, welches CYP3A4 induziert und damit den Abbau von EFV beschleunigt¹⁰⁸.

Von den anderen drei Patienten wurde angegeben, dass alle antiretroviralen Medikamente in der Woche vor der Untersuchung eingenommen worden waren und es lagen keine Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen außer der Einnahme von Cotrimoxazol vor.

Da EFV eine HWZ von 40 - 55 Stunden hat, ist der Abstand zur letzten EFV-Einnahme von maximal 17 Stunden und 40 Minuten als Ursache der niedrigen Spiegel sehr unwahrscheinlich.

Außer den beiden Patienten mit Serumspiegeln von 0 ng/ml, bei denen davon ausgegangen werden muss, dass kein LPV eingenommen worden war, erreichten alle Patienten LPV-Serumspiegel über 1.000 ng/ml. Bei zwei Patienten lagen Spiegel von > 1.000 ng/ml aber < 4.000 ng/ml vor. Da diese jedoch nicht mit antiretroviralen Medikamenten vorbehandelt waren, waren die Spiegel wahrscheinlich ausreichend hoch, um eine virale Suppression zu erreichen. Eine Patientin mit einem Spiegel von 3.660 ng/ml wurde wegen einer opportunistischen Tuberkuloseinfektion mit Rifampicin behandelt und nahm LPV erst seit 14 Tagen ein, was beides Gründe für den etwas geringeren Spiegel gewesen sein können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nur bei insgesamt 13 Patienten (11 %; zwei Patienten mit 0 ng/ml LPV nicht einberechnet) suboptimale Serumspiegel von NVP, EFV oder LPV festgestellt wurden. Die häufigsten Ursachen waren wohl eine eingeschränkte Adhärenz und wahrscheinlich Medikamenteninteraktionen mit Rifampicin.

4.1.3 Patienten mit auffällig hohen NVP-/EFV-/LPV-Spiegeln

Hohe Serumspiegel antiretroviraler Medikamente können das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen^{110,111}. TDM hat sich als hilfreiches Mittel erwiesen, um bei Patienten mit Nebenwirkungen zu hohe Serumspiegel zu identifizieren und ausgehend davon eine Anpassung der Dosierung durchzuführen, um so die Therapie fortsetzen zu können⁵³. Es konnten bisher allerdings keine exakten cut-off-Werte definiert werden, ab denen Nebenwirkungen signifikant häufiger auftreten. Der bei EFV beschriebene Effekt, dass ab 4.000 ng/ml häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen auftreten, konnte teilweise nicht bestätigt werden¹¹². Auch bei dieser Untersuchung wurden von keinem der 13 Patienten mit Serumspiegeln > 4.000 ng/ml zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Schwindel oder Benommenheit berichtet. Interessanterweise befanden sich unter diesen 13 Patienten sechs Patienten mit Tuberkulose-Koinfektion, die mit Rifampicin und Isoniazid therapiert wurden, was eigentlich niedrigere EFV-Spiegel hätte erwarten lassen. Dieser Zusammenhang wird an anderer Stelle genauer beschrieben.

Es wurde von González de Requena et al. berichtet, dass bei Patienten mit NVP-Spiegeln > 6.000 ng/ml häufiger erhöhte Transaminasen auftreten⁷⁷.

31 Patienten der vorliegenden Untersuchung, die NVP eingenommen hatten, wiesen NVP-Spiegel > 6.000 ng/ml auf und 25 Patienten NVP-Spiegel < 6.000 ng/ml. Es konnte ein marginal signifikanter Unterschied in der Höhe der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) zwischen diesen Gruppen gezeigt werden, so dass auch diese Untersuchung darauf hinweist, dass ein Zusammenhang zwischen höheren NVP-Spiegeln und erhöhten Transaminasen besteht. Für die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) konnte allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden, was dafür spricht, dass die Leberschädigung nicht sehr ausgeprägt war.

Von den 15 Patienten, die LPV eingenommen hatten, wiesen zwei (13 %) Spiegel auf, die über dem vom Hersteller angegebenen c_{\max} lagen. Von ihnen wurden keinerlei Nebenwirkungen angegeben, was auch in anderen Studien beschrieben wurde, die keinen Zusammenhang zwischen hohen LPV-Serumspiegeln und dem Auftreten von Nebenwirkungen feststellen konnten⁸⁵⁻⁸⁷.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstreichen, dass keine exakten cut-off-Werte definiert werden können, ab denen Nebenwirkungen auftreten. Jedoch scheint TDM bei der Einnahme von NVP im Falle von auftretenden Nebenwirkungen ein hilfreiches Mittel zu sein, um sehr hohe Serumspiegel zu identifizieren und eine Dosisanpassung vorzunehmen⁵³.

4.2 Mögliche Einflussfaktoren auf die Serumspiegel antiretroviraler Medikamente

4.2.1 Geschlecht und Gewicht

NVP, LPV und EFV werden unabhängig von Geschlecht oder Gewicht in derselben Dosis verabreicht (siehe Tabelle 3). Aufgrund unterschiedlicher Körperfettanteile, abweichender Enzymausstattung der Leber, und divergierender hormoneller Lage sind Unterschiede in der Höhe von Serumspiegeln bei Männern und Frauen, sowie abhängig vom Körpergewicht denkbar und wurden in einigen Studien beschrieben^{113-115,74,101}, von anderen jedoch nicht bestätigt^{107,108,116-118}.

In der vorliegenden Untersuchung wurde zwischen den 19 Männern und 39 Frauen, die NVP eingenommen hatten, kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Serumspiegel festgestellt. Es wurden in Studien bei Frauen teilweise höhere NVP-Serumspiegel beschrieben, die durch das oftmals geringere Körpergewicht und den höheren Körperfettanteil bedingt zu sein scheinen^{113,114}. Außerdem scheint ein höheres Körpergewicht mit einer höheren Clearance für NVP assoziiert zu sein¹¹⁵. Da zwischen den untersuchten Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied im Körpergewicht festgestellt wurde, lassen sich die fehlenden Unterschiede bei den Serumspiegeln eventuell darauf zurückführen.

Es wurden allerdings auch Studien durchgeführt, in denen kein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Höhe der NVP-Serumspiegel nachgewiesen werden

konnte ¹⁰⁸. Ebenso konnte bei der jetzigen Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Körpergewicht und NVP-Serumspiegelhöhe festgestellt werden.

Zwischen den 27 Frauen und den 18 Männern, die EFV eingenommen hatten, sowie den neun Frauen und sechs Männern, die LPV eingenommen hatten, wurde ebenso kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Serumspiegel festgestellt, was auch in andern Studien gezeigt werden konnte ^{107,116,117}.

Zusammenfassend lag bei keinem der drei Medikamente ein geschlechtsabhängiger signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln bei Frauen und Männern vor.

Bei den Patienten, die EFV eingenommen hatten, konnte eine marginal signifikante negative Korrelation zwischen Körpergewicht und Serumspiegelhöhe von EFV gezeigt werden. Diese inverse Beziehung wurde teilweise in Studien nachgewiesen ^{107,108}, in anderen jedoch nicht bestätigt ¹¹⁸.

Bei den Patienten, die LPV eingenommen hatten, konnte keine signifikante Korrelation zwischen Körpergewicht und LPV-Serumspiegel festgestellt werden. Hier deuten Studien daraufhin, dass eine inverse Beziehung zwischen Körpergewicht und Serumspiegelhöhe besteht ^{81,117}. Möglicherweise war bei der jetzigen Untersuchung das Kollektiv, das LPV einnahm, zu homogen.

Zusammenfassend gibt es Hinweise darauf, dass der Einsatz von TDM bei sehr hohem oder sehr niedrigem Körpergewicht sinnvoll sein könnte, es sind aber noch weitere Untersuchungen zur Klärung des Nutzens von TDM bei über- oder unterdurchschnittlichem Gewicht notwendig.

4.2.2 Alter

Es ist bekannt, dass durch physiologische Alterungsprozesse Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen älteren und jüngeren Patienten entstehen können. Es kommt zu Veränderungen im Lebermetabolismus durch eine Abnahme der Lebergröße, des portalen Blutflusses und eventuell auch durch eine Verminderung der Enzymfunktion der Cytochrome. Die Nierenfunktion geht mit zunehmendem Alter zurück, was mit einer verminderten Clearance einhergeht und zu höheren Medikamentenspiegeln führen kann ¹¹⁹. Bei keinem der drei hier untersuchten Medikamente konnte zwischen dem

Lebensalter der Patienten und der Serumspiegelhöhe eine signifikante Korrelation festgestellt werden, oder bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Medikamentenspiegeln der jüngeren und älteren Patienten.

Diese Ergebnisse konnten auch in zahlreichen anderen Studien gezeigt werden^{81,62,108} und sprechen dafür, dass der Einsatz von TDM bei älteren Patienten nicht aufgrund des Alters sinnvoll ist.

Crawford et al. zeigten in ihrer Studie einen milden Anstieg von LPV mit zunehmendem Alter. Allerdings könnten diese Ergebnisse dadurch erklärt werden, dass die Patienten in dieser Studie mit zunehmendem Alter besser adhärent waren und zusätzlich die Blutabnahme der älteren Patienten etwas kürzer nach der LPV-Einnahme erfolgt war¹²⁰.

Eine andere Studie fand bei älteren Patienten häufiger subtherapeutische Spiegel von NNRTI und PI, aber auch hier war die Adhärenz ein ausschlaggebender Faktor, denn bei der Hälfte aller subtherapeutischen Spiegel konnte überhaupt kein Medikament nachgewiesen werden, was für eine eingeschränkte Adhärenz spricht⁵².

4.2.3 WHO-Stadium der HIV-Infektion

Bei keinem der drei untersuchten Medikamente konnte ein signifikanter Unterschied der Serumspiegelhöhe des jeweiligen Medikamentes zwischen den Patienten mit einer HIV-Infektion in den verschiedenen WHO-Stadien festgestellt werden.

Studien zu einem möglichen Zusammenhang zwischen WHO-Stadium und Höhe der Serumspiegel existieren kaum. Bei dieser Untersuchung konnte nicht gezeigt werden, dass Patienten in fortgeschrittenen WHO-Stadien signifikant höhere oder niedrigere Serumspiegel vorweisen, was auf eine gute medikamentöse Einstellung der Patienten auch bei Krankheitsprogression hinweist und gegen den routinemäßigen Einsatz von TDM aufgrund eines fortgeschrittenen WHO-Stadiums spricht.

4.2.4 CD4-Zellzahl

Ziel der ART ist die Virussuppression, um damit eine Rekonstitution des Immunsystems zu ermöglichen, da hierdurch opportunistische Infektionen vermieden werden können und die Mortalität gesenkt wird ^{121,122}. Die CD4-Zellzahl ist ein guter Marker, um die Funktionsfähigkeit des Immunsystems zu beurteilen.

Bei keinem der drei untersuchten Medikamente bestand in der vorliegenden Untersuchung eine Korrelation zwischen Serumspiegelhöhe des Medikamentes und der CD4-Zellzahl. In einer Studie von Loutfy et al. konnte eine positive Korrelation zwischen CD4-Zellzahl und Serumspiegeln antiretroviraler Medikamente gezeigt werden, was für eine bessere Rekonstitution des Immunsystems bei höheren Serumspiegeln sprechen könnte ¹²³. Da der Angriffspunkt der antiretroviralen Therapeutika nicht direkt die CD4-Helferzellen sind, sondern das HI-Virus, wäre es interessant gewesen, den Zusammenhang zwischen Serumspiegelhöhe und Viruslast zu untersuchen, vor allem vor dem Hintergrund, dass zwischen CD4-Zellzahlverlauf und Viruslastsenkung teilweise eine Diskrepanz besteht ¹²⁴.

4.2.5 Dauer der ART

Da die drei untersuchten antiretroviralen Medikamente, wie oben beschrieben, ihren eigenen Metabolismus durch die Induktion von CYP3A4 induzieren können ^{71-73,79}, wurde in der vorliegenden Untersuchung geprüft, ob zwischen der Therapiedauer und der Höhe der Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente ein Zusammenhang bestand.

Bei den Patienten, die NVP und EFV eingenommen hatten, konnte keine signifikante Korrelation zwischen Dauer der ART und Höhe der Serumspiegel festgestellt werden. Zwischen der Dauer der ART und der Höhe der LPV-Serumspiegel bestand eine marginal signifikante positive Korrelation.

Bekannt ist, dass das Risiko für ein virales Versagen umso geringer ist, je länger die virale Suppression unter ART bereits andauert ¹²⁵. Bei dieser Untersuchung wurde die Viruslast nicht bestimmt. Jedoch kann bei suffizienten Serumspiegeln antiretroviraler Medikamente mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von viraler Suppression

ausgegangen werden ⁹⁴. Da bei dieser Untersuchung die Patienten mit längerer Therapiedauer keine signifikant niedrigeren Spiegel hatten und im Falle von LPV sogar eine marginal signifikante positive Korrelation zwischen Therapiedauer und LPV-Spiegeln bestand, kann von einer guten medikamentösen Einstellung der Patienten ausgegangen werden, die schon langjährig unter Therapie standen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit längerer bestehender ART in ihrer Adhärenz stabil bleiben oder sogar therapieadhärenter werden ^{126,127}, was die marginal höheren LPV-Serumspiegel erklären könnte, in dieser Untersuchung allerdings nicht erfasst werden konnte. Aus diesen Gründen entsteht aus der Tatsache einer langjährigen antiretroviralen Therapie keine Indikation für den routinemäßigen Einsatz von TDM.

4.2.6 Therapieadhärenz

Bei einer Adhärenz von < 95 % ist das Risiko für virologisches Versagen und Resistenzen deutlich erhöht, weswegen eine gute Adhärenz im Rahmen der ART sehr wichtig für den Therapieerfolg ist ¹²⁸. Von zahlreichen Faktoren wie familiärer Unterstützung, Erreichbarkeit der Therapiezentren, Therapiekosten, Gesundheitsbewusstsein, Alkoholkonsum oder gesellschaftlicher Stigmatisierung konnte gezeigt werden, dass sie sich auf die Therapieadhärenz auswirken ^{129,130}. Es ist bekannt, dass die Patientenbefragung ein kostengünstiges und relativ akkurates Mittel ist, um die Therapieadhärenz zu beurteilen. Jedoch weiß man, dass mangelnde Adhärenz aus Gründen sozialer Unerwünschtheit gelegentlich verschwiegen wird ^{101,102}.

Daher scheint TDM ein hilfreiches Instrument zu sein, um zusätzlich zur Befragung ein objektives Mittel zur Einschätzung der Adhärenz einzusetzen. Die Befragung der Patienten und die zusätzliche Serumspiegelmessung erscheinen auch aus dem Grund sinnvoll, dass sowohl die Adhärenz, als auch Serummedikamentenspiegel unabhängig voneinander Faktoren sind, die Einfluss auf die virale Suppression haben ⁹⁴.

Von den 58 Patienten, die NVP eingenommen hatten, gaben acht eine eingeschränkte (eine Einnahme während der letzten sieben Tage vergessen) und 49 eine gute (keine Einnahme während der letzten sieben Tage vergessen) Adhärenz an. Die NVP-Serumspiegel der gut adhärennten Patienten waren signifikant höher, als die der eingeschränkt adhärennten Patienten ($p=0,026$). Darüber hinaus lagen bei den Patienten,

die eine eingeschränkte Therapieadhärenz angegeben hatten, signifikant häufiger subtherapeutische NVP-Spiegel vor ($p=0,005$).

Von den Patienten, die EFV eingenommen hatten, gab nur einer eine eingeschränkte und 43 eine gute Adhärenz an. Der Patient, der eine eingeschränkte Adhärenz angegeben hatte, hatte einen suboptimalen EFV-Serumspiegel.

Bei den Patienten, die LPV eingenommen hatten, gaben 16 an, gut therapieadhärent gewesen zu sein, bei zwei Patienten wurden jedoch Serumspiegel von 0 ng/ml festgestellt. Da sie nicht an Durchfall gelitten hatten, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie LPV nicht eingenommen hatten.

Aus diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass schon eine einmalig vergessene Einnahme zu niedrigeren und sogar suboptimalen Serumspiegeln führt. Allerdings ist bei einem einmaligen Vergessen von LPV, mit einer kurzen HWZ von fünf bis sechs Stunden, ein stärkerer Abfall der Serumspiegel zu erwarten, als bei einem einmaligen Vergessen von EFV, mit einer langen HWZ von 40 bis 55 Stunden, oder von NVP, mit einer HWZ von 25 bis 30 Stunden. Pasternak et al. konnten zeigen, dass auch schon eine mäßig eingeschränkte Adhärenz, zu einer zunehmenden viralen Replikation führt¹³¹. Die Patienten sollten über diesen Zusammenhang aufgeklärt werden, um die Adhärenz noch weiter zu verbessern. Außerdem hat sich das TDM bei den zwei Patienten, die Serumspiegel von 0 ng/ml hatten, als objektives Mittel zur Adhärenzermittlung erwiesen.

4.2.7 Begleiterkrankungen, opportunistische Infektionen und Nebenwirkungen sowie Komedikation

HIV-Patienten leiden häufig unter weiteren Erkrankungen, die oftmals auch medikamentös therapiert werden müssen. Dies wirkt sich in unterschiedlicher Weise auf den Verlauf der HIV-Erkrankung und der ART aus. Zum einen kann durch die höhere Anzahl an Tabletten für die Therapie von Komorbiditäten die Adhärenz beeinträchtigt sein^{132,133}. Eine zusätzliche Erkrankung kann sich aber auch direkt auf den Verlauf der Erkrankung auswirken, beispielsweise führt die HIV/Hepatitis-Koinfektion signifikant früher zu einer Leberzirrhose¹³⁴, was sich wiederum auf den Abbau der antiretroviralen Medikamente auswirken kann. Vor allem sind aber Medikamenteninteraktionen ein

gravierendes Problem, wie beispielsweise die Interaktionen zwischen Tuberkulostatika und antiretroviralen Therapeutika, die zu veränderten Serumspiegeln führen können¹³⁵. Insgesamt gaben 36 Patienten (30 %) in der vorliegenden Untersuchung Begleiterkrankungen, opportunistische Infektionen oder Nebenwirkungen der Medikamente an. Die Serumspiegel unterschieden sich jedoch bei keinem der drei untersuchten Medikamente signifikant von denjenigen der 82 Patienten, die keine Begleiterkrankungen angegeben hatten. Ein Grund dafür, dass keine Unterschiede vorlagen, kann gewesen sein, dass sich bei dieser Untersuchung die Adhärenz der Patienten mit Begleitmedikation nicht signifikant von derjenigen der Patienten ohne Begleitmedikation unterschied. Bei den Patienten die NVP in ihrem Therapieregime hatten, lag eine eingeschränkte Adhärenz bei 15 % der Patienten mit Begleiterkrankung und 13 % der Patienten ohne Begleiterkrankung vor. Bei den Patienten mit EFV in ihrem Therapieregime lag eine eingeschränkte Adhärenz bei keinem der Patienten mit Begleiterkrankungen sowie bei 7% der Patienten ohne Begleiterkrankung vor. Einer der Patienten mit LPV im Therapieregime ohne Begleiterkrankung wollte keine Angaben zur Adhärenz machen, die anderen 14 Patienten gaben eine gute Adhärenz an. Außerdem sind die Gründe, die sich im Falle von Begleiterkrankungen und zusätzlicher Medikation auf die Serumspiegel auswirken, so vielfältig, dass eine gesonderte Betrachtung der Patienten mit den einzelnen Erkrankungen und Medikamenten notwendig ist.

4.2.7.1 Tuberkulosebehandlung mit Rifampicin und Isoniazid

NNRTI und PI werden vor allem über die CYP450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2B6 abgebaut. Rifampicin induziert diese Enzyme und beschleunigt dadurch den Abbau von NVP, EFV und LPV, was zu erniedrigten und subtherapeutischen Spiegeln führen kann^{63,64,108}.

Unter den Patienten, die NVP einnahmen, waren zwei an Tuberkulose erkrankt und wurden mit 600 mg Rifampicin und 300 mg Isoniazid pro Tag behandelt.

Ihre Serumspiegel befanden sich zwar 9 % und 18 % unter dem Durchschnitt, dennoch lagen sie weit über dem suboptimalen Bereich.

Unter den Patienten, die EFV einnahmen, waren 12 Patienten an Tuberkulose erkrankt und wurden mit 600 mg oder 450 mg Rifampicin pro Tag behandelt. Eine Patientin wies einen EFV-Spiegel < 1.000 ng/ml, fünf Patienten Spiegel von $1.000 - 4.000$ ng/ml und sechs Patienten Spiegel > 4.000 ng/ml auf. Die Spiegel, der mit Rifampicin behandelten Patienten, unterschieden sich nicht signifikant von denjenigen, die nicht mit Rifampicin behandelt wurden.

EFV wird hauptsächlich über CYP2B6 abgebaut, welches durch Rifampicin induzierbar und höchst polymorph ist^{61,136}. Es zeigten einige Studien, dass paradoxerweise erhöhte EFV-Spiegel bei mit Rifampicin behandelten Patienten vorkommen. Der Grund scheint darin zu liegen, dass diese Patienten Polymorphismen aufweisen, den Genotyp CYP2B6 516 TT tragen und slow metabolizer sind^{137,138}. Möglicherweise lagen bei den Patienten mit EFV-Spiegeln > 4.000 ng/ml unter Rifampicinbehandlung ebendiese Polymorphismen vor.

Eine weitere Rolle scheint die Behandlung mit Isoniazid zu spielen, welches bei allen 12 Patienten, die EFV eingenommen hatten, im Rahmen der Vierfachtherapie der Tuberkulose, in Dosierungen von 225 mg oder 300 mg pro Tag eingesetzt wurde, und instande ist, CYP1A2, 2A6, 2C19 und 3A4 Isoformen zu inhibieren, was die Serumspiegel von EFV erhöhen kann¹³⁹.

Zusammenfassend lag bei den mit EFV, Rifampicin und Isoniazid behandelten Patienten eine große Variabilität von Serumspiegeln vor ($954 - 34.833$ ng/ml), und mehr als die Hälfte der Spiegel lagen außerhalb des anzustrebenden Bereiches von EFV. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten unter EFV-/Rifampicin- Komedikation trotz einer großen Variabilität in der Höhe der Serumspiegel gute klinische Ergebnisse mit niedriger Viruslast und adäquatem CD4-Zellzahlanstieg zeigen¹⁴⁰, wobei nicht klar ist, ob diese Aussage auf die Patienten dieser Untersuchung übertragbar ist, da der mittlere CD4-Zellzahlanstieg zwar bei $119/\text{mm}^3$ lag, die Viruslast aber nicht bestimmt wurde.

Ein Patient, der LPV seit 14 Tagen einnahm, war an Tuberkulose erkrankt und wurde mit 450 mg Rifampicin und 225 mg Isoniazid pro Tag behandelt. Er hatte einen LPV-Serumspiegel von 3.608 ng/ml, was für einen behandlungsnaiven Patienten ausreichend sein müsste. Seine CD4-Zellzahl war innerhalb von zwei Wochen von $11/\text{mm}^3$ auf $50/\text{mm}^3$ gestiegen.

4.2.7.2 Malaria-Koinfektion

Zwischen Präparaten, die zur Malariabehandlung eingesetzt werden und antiretroviralen Medikamenten sind einige Wechselwirkungen bekannt. Chinin wird über CYP3A4 metabolisiert, weswegen bei gleichzeitiger Gabe von NVP, welches CYP3A4 induziert, die Spiegel von Chinin erniedrigt sein können. Auch Lumefantrin wird über CYP3A4 verstoffwechselt, doch bei gleichzeitiger Gabe mit NVP waren in Studien auch die Spiegel von NVP vermindert^{141,142}. Artesunat ist ein Artemisinderivat. Zwischen Artemisinderivaten und NVP sind Wechselwirkungen gezeigt worden, die zu niedrigeren Spiegeln beider Medikamente bei Komedikation führen, beispielsweise hervorgerufen dadurch, dass Artesiminderivate CYP2B6, CYP3A und CYP2C19 induzieren¹⁴³. Amiodaquin demgegenüber wird über CYP2C8 metabolisiert, und da dieses durch NVP nicht in relevanter Weise beeinflusst wird, sind keine Wechselwirkungen zu erwarten¹⁴¹⁻¹⁴³.

Von den Patienten, die EFV eingenommen hatten, war ein Patient bis wenige Tage vor der Untersuchung an Malaria erkrankt, allerdings wurde er nicht medikamentös dagegen behandelt. Der Patient wies einen EFV-Spiegel von 1.528 ng/ml auf.

Von den Patienten, die NVP eingenommen hatten, waren drei Patienten an Malaria erkrankt und wurden bis wenige Tage vor der Untersuchung dagegen behandelt. Der Patient, der Amidodaquin und Artesunat eingenommen hatte, wies einen NVP-Spiegel von 5.380 ng/ml auf. Der Patient, der mit Chinin behandelt wurde, wies einen NVP-Spiegel von 6.380 ng/ml auf. Es war durch die Komedikation aber auch keine Veränderung des NVP-Spiegels sondern eher eine Verminderung des Chininspiegels durch NVP zu erwarten gewesen. Der Patient, der mit Artesunat und Lumefantrin behandelt wurde, wies einen NVP-Spiegel von 17.181 ng/ml auf. Aufgrund der bekannten Wechselwirkungen wäre ein verminderter NVP-Spiegel zu erwarten gewesen. Eine Ursache des sehr hohen NVP-Spiegels könnte der mit 18 sehr niedrige BMI des Patienten gewesen sein.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei der Mehrzahl der Patienten, die an Malaria erkrankt waren, Serumkonzentrationen erreicht wurden, die im anzustrebenden Bereich lagen. Eine Wechselwirkung der Malariamedikamente mit den antiretroviralen Medikamenten war unwahrscheinlich, da Artesunat mit einer sehr kurzen HWZ von wenigen Minuten, zehn und sieben Tage vor der Untersuchung abgesetzt wurde.

Amiodaquin hat zwar eine sehr lange HWZ von bis zu drei Wochen, zeigt jedoch keine Wechselwirkung mit antiretroviralen Medikamenten. Chinin mit einer HWZ von 14 Stunden wurde sieben Tage vor der Untersuchung abgesetzt und Lumefantrin mit einer HWZ von drei Tagen war bereits zehn Tage vor der Untersuchung abgesetzt worden.

4.2.7.3 Hepatitis-Koinfektion

NVP und EFV können hepatotoxisch wirken und es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass ihr Einsatz bei Hepatitisinfizierten häufiger mit einer Hepatotoxizität einhergeht¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Da die Hepatotoxizität bei höheren Serumspiegeln wahrscheinlicher wird, wird bei an Hepatitis erkrankten HIV-Patienten ein TDM empfohlen, um einer zusätzlichen Leberschädigung durch zu hohe Medikamentenspiegel vorzubeugen¹⁴⁸.

Im untersuchten Kollektiv waren lediglich vier Patienten mit Hepatitis B oder C koinfiziert. Ein Patient hatte subtherapeutische Serumspiegel, einer Serumspiegel im therapeutischen Bereich und zwei wiesen hohe Serumspiegel auf.

Ein Patient, der NVP eingenommen hatte, war an Hepatitis B erkrankt und hatte einen NVP-Serumspiegel, der 82 % unter dem MW der Serumspiegel der Patienten ohne Begleiterkrankungen lag (1.062ng/ml). Der Grund für den niedrigen Spiegel lag vermutlich in der von ihm angegebenen, eingeschränkten Adhärenz.

Eine Patientin mit Hepatitis C wies einen NVP-Serumspiegel von 7.090 ng/ml auf, was 17 % über dem MW der Spiegel der Patienten ohne Begleiterkrankung lag und zeigte erhöhte Transaminasen (GOT 86 U/l, GPT 45U/l). Bei dieser Patientin wäre eine Dosisanpassung überlegenswert, um eine Schädigung der Leber zu vermeiden. Beide Patienten nahmen außer Cotrimoxazol keine weiteren Medikamente ein.

Von den Patienten, die EFV eingenommen hatten, waren zwei an Hepatitis B erkrankt. Der EFV-Spiegel der einen mit Hepatitis B infizierten Patientin lag mit 2.723 ng/ml im therapeutischen Bereich. Der andere Patient war zusätzlich an Tuberkulose erkrankt, wurde mit Rifampicin, Isoniazid und Cotrimoxazol behandelt und wies einen EFV-Spiegel von 7.790 ng/ml auf. Bei diesem Patienten wäre durch die Rifampicinbehandlung eigentlich ein niedrigerer Spiegel von EFV zu erwarten gewesen. Als mögliche Ursache für den hohen EFV-Spiegel ist einerseits eine Leberschädigung durch die Virushepatitis und eine konsekutive Beeinträchtigung des

Abbaus von EFV zu diskutieren. Zusätzlich hat auch die antituberkulöse Therapie ein hepatotoxisches Potential^{149,150}. Diese Möglichkeit scheint allerdings, bei Transaminasen im oberen Normbereich und fehlenden Symptomen, eher unwahrscheinlich. Als weitere Möglichkeit wurde schon diskutiert, dass bei Patienten mit paradoxerweise erhöhten EFV-Spiegeln unter Rifampicin, ein slow-metabolizer Genotyp vorliegen könnte^{137,138}.

4.2.8 Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme

Zwischen den Serumspiegeln antiretroviraler Medikamente und dem Zeitabstand zwischen Einnahme und Blutabnahme besteht ein klarer Zusammenhang.

NVP hat eine HWZ von 25 - 30 Stunden und eine t_{max} von vier Stunden⁷³. NVP nahm in einer Studie (n=179) um circa 6 % pro zusätzlicher Stunde ab¹⁰⁸. Bei dieser Untersuchung zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Zeitabstand der NVP-Einnahme und der Blutabnahme einerseits und den NVP-Spiegeln andererseits. Die NVP-Spiegel von Patienten, die NVP > 190 Minuten vor Blutabnahme genommen hatten, unterschieden sich signifikant von denjenigen, die NVP < 190 Minuten vor Blutabnahme genommen hatten. Zum einen zeigen diese Ergebnisse, dass bei der Bewertung von untersuchten NVP-Serumspiegeln das Zeitintervall zwischen NVP-Einnahme und Blutabnahme berücksichtigt werden muss. Zum anderen wird gezeigt, dass eine regelmäßige Einnahme von NVP zu festen Zeitpunkten wichtig ist, um niedrige Serumspiegel zu vermeiden.

EFV hat eine HWZ von 40 bis 55 Stunden und eine t_{max} von drei bis fünf Stunden⁷¹. Der EFV-Serumspiegel nahm in einer Studie (n=339) pro zusätzlicher Stunde um circa 2 % ab¹⁰⁸. Bei dieser Untersuchung konnte dieser Zusammenhang nicht reproduziert werden. Zwischen den EFV-Spiegeln und der Dauer zwischen EFV-Einnahme und der Blutabnahme konnte keine signifikant negative Korrelation gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung dafür, dass keine signifikante Abnahme der EFV-Serumspiegel mit zunehmendem Zeitintervall zur Medikamenteneinnahme gezeigt werden konnte, ist die lange HWZ von EFV. LPV hat eine HWZ von fünf bis sechs Stunden und eine t_{max} von vier Stunden⁷⁹. Jedoch konnte auch zwischen den LPV-Spiegeln und der Dauer zwischen LPV-Einnahme und Blutabnahme keine signifikant negative Korrelation

gezeigt werden. Da aufgrund der kurzen HWZ von LPV eine deutliche Abnahme der Serumspiegel mit steigendem Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme zu erwarten gewesen wäre, überrascht dieses Ergebnis. Da die Patienten mit LPV-Einnahme das kleinste Kollektiv dieser Untersuchung darstellen, könnte eine ungenügende Anzahl an Serumproben die Ursache hierfür sein. Auch das Zeitintervall zwischen LPV-Einnahme und Blutabnahme, war von allen drei untersuchten Intervallen das kürzeste. Dies könnte ebenso dazu beigetragen haben, dass keine negative Korrelation zu zeigen war.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente Nevirapin, Efavirenz und Lopinavir bei 124 ambulanten HIV-Patienten der HIV-Ambulanz des Bugando Hospitals in Mwanza (Tansania) bestimmt. Sechs Patienten mussten ausgeschlossen werden, so dass letztlich bei 118 Patienten überprüft wurde, welche Serumspiegel sich zu zufällig gewählten Zeitpunkten während einer Routineuntersuchung einstellten und welche Einflussfaktoren sich auf die Serumspiegel auswirkten.

Insgesamt 11 % der Patienten, die NVP und EFV eingenommen hatten, wiesen Serumspiegel auf, die im subtherapeutischen Bereich lagen. 11 % der Patienten, die EFV eingenommen hatten, wiesen Spiegel auf, die oberhalb des therapeutischen Bereiches lagen. 26 % der Patienten wiesen hohe NVP-Spiegel > 6.000 ng/ml auf, die jedoch aufgrund fehlender Daten für einen oberen cut-off-Wert nicht eindeutig einzuordnen sind. Die Patienten, die LPV eingenommen hatten, wiesen suffiziente Serumspiegel auf. Der Großteil der Patienten lag somit in dem anzustrebenden Bereich der Serumspiegel.

Die häufigsten Gründe für Spiegel außerhalb des therapeutischen Bereiches waren eine eingeschränkte Adhärenz und wahrscheinlich Medikamenteninteraktionen mit Tuberkulostatika.

Die Serumspiegel von NVP waren bei subjektiv angegebener eingeschränkter Adhärenz signifikant niedriger ($p=0,026$) und auch signifikant häufiger subtherapeutisch ($p=0,005$) womit gezeigt werden konnte, dass schon eine einmalig vergessene Einnahme zu niedrigeren und sogar subtherapeutischen Spiegeln führen kann. Dieser Zusammenhang unterstreicht die ausgesprochene Wichtigkeit einer guten Adhärenz.

11 % der Patienten wiesen Medikamentenspiegel auf, die oberhalb des therapeutischen Bereiches lagen, welche aber nur selten mit Nebenwirkungen einhergingen. Im Falle von NVP konnte ein marginal signifikanter Zusammenhang zwischen hohen NVP-Spiegeln und erhöhten GPT-Werten gezeigt werden. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Schwierigkeit, einen klaren therapeutischen Bereich zu definieren, und zeigen, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um den Nutzen von TDM zur Vermeidung von Nebenwirkungen zu klären.

Zwischen höherem Körpergewicht und niedrigeren EFV-Serumspiegeln konnte eine marginal signifikante negative Korrelation gezeigt werden, so dass bei Patienten mit sehr hohem oder sehr niedrigem Körpergewicht TDM sinnvoll erscheint.

Zusammenfassend scheint der routinemäßige Einsatz von TDM auch bei tansanischen Patienten nicht notwendig zu sein. Bei gewissen Patienten kann TDM aber sinnvoll sein, vor allem um subtherapeutische oder toxische Spiegel zu vermeiden. Hilfreich scheint der Einsatz von TDM bei Patienten mit Adhärenzproblemen, einer Komedikation mit Rifampicin und Isoniazid und eventuell bei über- oder unterdurchschnittlichem Körpergewicht und EFV-Therapie sowie erhöhten Transaminasen unter NVP-Therapie.

Höheres Alter, Krankheitsprogression, auffällige CD4-Zellzahlen oder eine schon lange andauernde ART scheinen keine eigenständige Indikationen für ein TDM darzustellen, da die meisten Patienten mit diesen Kriterien suffiziente Serumspiegel aufwiesen.

Die signifikant niedrigeren Serumspiegel der eingeschränkt adhärennten Patienten in dieser Untersuchung im Vergleich zu Patienten, die gute Adhärenz angegeben hatten, unterstreichen die Wichtigkeit einer gründlichen Aufklärung der Patienten über die Notwendigkeit einer guten Adhärenz.

6. Literatur

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
2. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012. 2012. (Accessed 07.08.2013, at <http://www.unaids.org/en/resources/publications/2012/name,76121,en.asp>.)
3. HIV AND AIDS ESTIMATES (2011) Germany. (Accessed 07.08.2013, at <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/germany/>.)
4. HIV AND AIDS ESTIMATES (2011) United Republic of Tanzania. (Accessed 07.08.2013, at <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/unitedrepublicoftanzania/>.)
5. RKI. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland, Bericht zur Entwicklung im Jahr 2012 aus dem Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2013;24:213-32.
6. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2010. 2012. (Accessed 04.11.2013, at www.rki.de/tuberkulose.)
7. RKI. HIV/Tuberkulose-Komorbidität in Deutschland: Neue Zahlen und offene Fragen. *Epidemiologisches Bulletin* 2013;11:94-5.
8. Global Health Observatory Map Gallery, Adults and children estimated to be living with HIV, 2011, By WHO Region. 2013. (Accessed 07.08.2013, at http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV_all_2011.png.)
9. Hué S, Clewely JP, Cane PA, et al. HIV-1 pol gene variation is sufficient for reconstruction of transmissions in the era of antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:719-28.
10. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, et al. Structure of an HIV gp 120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998;393:648-59.
11. Hoffmann C, Rockstroh J. Medizin Fokus Verlag. HIV Buch, ed.; 2012.
12. Vasan A, Renjifo B, Hertzmark E, et al. Different Rates of Disease Progression of HIV Type 1 Infection in Tanzania Based on Infecting Subtype. *Clin Infect Dis* 2006;42:843-52.
13. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, et al. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS* 2006;20:W13-W23.
14. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *Journal of Medical Virology* 2006;78:S7-S12.
15. Hoelscher M, Kim B, Maboko L, et al. High proportion of unrelated HIV-1 intersubtype recombinants in the Mbeya region of southwest Tanzania. *AIDS* 2001;15:1461-70.
16. Barroso H, Borrego P, Bartolo I, et al. Evolutionary and Structural Features of the C2, V3 and C3 Envelope Regions Underlying the Difference in HIV-1 and HIV-2 Biology and Infection. *PLoS One* 2011;6:e14548.
17. Fantini J, Garmy N, Mahfoud R, et al. Lipid rafts: structure, function and role in HIV, Alzheimer`s and prion diseases. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2002;4:1-22.

18. Al-Mawsawi LQ, Neamati N. Blocking interactions between HIV-1 integrase and cellular cofactors: an emerging anti-retroviral strategy. *Trends in Pharmacological Sciences* 2007;28:526-35.
19. Nisole S, Saib A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology* 2004;1:9.
20. Royce RA, Sena A, Cates W, et al. Sexual Transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-8.
21. Germany - 2010 Country Progress Report. 2010. (Accessed 2011, at http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/2010progressreportssubmittedbycountries/germany_2010_country_progress_report_en.pdf.)
22. National Multi-Sectoral Strategic Framework on HIV/AIDS 2003 - 2007. 2003. (Accessed 21.02.2012, at <http://www.tanzania.go.tz/pdf/tacaidsnmf.pdf>.)
23. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003;17:1881-8.
24. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults *Clin Infect Dis* 1993;17:802-10.
25. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007. (Accessed 09.08.2013, at www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf.)
26. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Annals of Internal Medicine* 1997;126:946-54.
27. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
28. Maman D, Pujades-Rodriguez M, Nicholas S, et al. Response to antiretroviral therapy: improved survival associated with CD4 above 500 cells/ μ l. *AIDS* 2012;26:1393-8.
29. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet* 2010;376:49-62.
30. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
31. Schooley RT, Ramirez-Ronda C, Lange JM, et al. Virologic and immunologic benefits of initial combination therapy with zidovudine and zalcitabine or didanosine compared with zidovudine monotherapy. *J Infect Dis* 1996;173:1354-66.
32. Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med* 2005;353:1702-10.
33. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Quarterly Journal of Medicine, Oxford Journals* 2007;100: 97-105.
34. Schwarcz SK, Hsu LC, Vittinghoff E, et al. Impact of Protease Inhibitors and Other Antiretroviral Treatments on Acquired Immunodeficiency Syndrome Survival in San Francisco, California, 1987–1996. *American Journal of Epidemiology* 2000;152.
35. Miiro G, Todd J, Mpendo J, et al. Reduced morbidity and mortality in the first year after initiating highly active anti-retroviral therapy (HAART) among Ugandan adults

Réduction de la morbidité et de mortalité dans la première année après l'initiation de la Thérapie Anti-Rétrovirale Hautement Active (HAART) chez les adultes ougandais
Reducción de la morbilidad y mortalidad del primer año tras iniciar la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART) entre adultos en Uganda. *Tropical Medicine & International Health* 2009;14:556-63.

36. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for Adult HIV Infection, 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006;299:827-43.

37. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:1112-8.

38. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985;82:7096-100.

39. De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:307-20.

40. Esnouf J, Ren C, Ross Y, et al. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Struct Biol* 1995;2:303-8.

41. Dau B, Holodniy M. Novel targets for antiretroviral therapy: clinical progress to date. *Drugs* 2009;69:31-50.

42. Okeke NL, Hicks C. Role of raltegravir in the management of HIV-1 infection. *HIV AIDS* 2011;3:81-92.

43. Ministry of Health and Social Welfare, The United Republic of Tanzania, National AIDS Control Programme. National Guidelines for the management of HIV and AIDS. 2008.

44. Klinker H. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2005;23:80-8.

45. Acosta EP, Gerber JG. Position Paper on Therapeutic Drug Monitoring of Antiretroviral Agents. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2002;18:825-34.

46. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2013. (Accessed 27.08.2013, at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.)

47. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16:5-37.

48. Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. *AIDS* 2000;14:2137-44.

49. Durant J, Clevenbergh P, Garaffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000;14:1333-9.

50. Duong M, Golz A, Peytavin G, et al. Usefulness of Therapeutic Drug Monitoring of Antiretrovirals in Routine Clinical Practice. *HIV Clinical Trials* 2004;5: 216-23.

51. Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clinical Trials* 2005;7:59-69.

52. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, et al. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009;64:109-17.
53. Schoenenberger JA, Aragonés AM, Cano SM, et al. The Advantages of Therapeutic Drug Monitoring in Patients Receiving Antiretroviral Treatment and Experiencing Medication-Related Problems. *Therapeutic Drug Monitoring* 2013;35:71-7
54. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. ÖA-G. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1 Infektion 2010. (Accessed at <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>)
55. Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003;3:194-204.
56. Lakhman S, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics* 2009;10:1323-39.
57. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:123-49.
58. Jorke D, Hoffmann A, Machnik G, et al. Biotransformation in liver damage. *Gastroenterol J* 1990;50:16-23.
59. Cabrera SE, Santos D, Valverde MP, et al. Influence of the Cytochrome P450 2B6 Genotype on Population Pharmacokinetics of Efavirenz in Human Immunodeficiency Virus Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:2791-8.
60. Heil SG, van der Ende ME, Schenk PW, et al. Associations Between ABCB1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, and CYP3A5 Alleles in Relation to Efavirenz and Nevirapine Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. *Therapeutic Drug Monitoring* 2012;34:153-9
61. Zanger UM, Klein K, Saussele T, et al. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics* 2007;8:743-59.
62. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, et al. CYP2B6 (c.516G→T) and CYP2A6 (*9B and/or *17) polymorphisms are independent predictors of efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:427-36.
63. Cohen K, van Cutsem G, Boulle A, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:389-93.
64. L'homme R, Nijland H, Gras L, et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS* 2009;27:863-5.
65. Tuberculosis profile United Republic of Tanzania. 2010. (Accessed 22.02.2012, at https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=tz&outtype=pdf.)
66. Gorsk JC, Vannaprasaht S, Hamman MA, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;74:275-87.
67. Ribera E, Pou L, Lopez R, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Nevirapine and Rifampicin in HIV-Infected Patients With Tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: 2001;28:450-3.

68. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4:1023-33.
69. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-75.
70. Montaner J, Hill A, Acosta E. Practical implications for the interpretation of minimum plasma concentration/inhibitory concentration ratios. *Lancet* 2001;357:1438-40.
71. Squibb B-M. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels SUSTIVA 600 mg Filmtabletten. 2011.
72. Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi OM, et al. Long-Term Efavirenz Autoinduction and Its Effect on Plasma Exposure in HIV Patients. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:676-84.
73. Boehringer I. Fachinformation VIRAMUNE 200 mg Filmtablette. 2010.
74. de Vries-Sluijs TE, Dieleman JP, Arts D, et al. Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:599-605.
75. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antiviral Therapie* 2011;16:759-69.
76. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001;15:1089-95.
77. González de Requena D, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Changes in Nevirapine Plasma Concentrations Over Time and Its Relationship with Liver Enzyme Elevations *AIDS Research and Human Retroviruses* 2005;21:555-9.
78. Dailly E, Billaud E, Reliquet V, et al. No relationship between high nevirapine plasma concentration and hepatotoxicity in HIV-1-infected patients naïve of antiretroviral treatment or switched from protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:343-8.
79. Abbott. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtablette. 2011.
80. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-Daily versus Twice-Daily Lopinavir/Ritonavir in Antiretroviral-Naïve HIV-Positive Patients: A 48-Week Randomized Clinical Trial. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;189:265-72.
81. Stöhr W, Backs D, Dunn D, et al. Factors influencing lopinavir and atazanavir plasma concentration. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010;65:129–37.
82. Exposure-Response Relationship and Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for Antiretroviral Agents. 2011. (Accessed 06.02.2012, at <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/17/exposure-response-relationship-and-therapeutic-drug-monitoring--tdm--for-antiretroviral-agents>.)
83. Breilh D, Pellegrin I, Rouzès A, et al. Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR Study). *AIDS* 2004;18:1305-10.
84. Bongiovanni M, Cicconi P, Landonio S, et al. Predictive factors of lopinavir/ritonavir discontinuation for drug-related toxicity: results from a cohort of 416 multi-experienced HIV-infected individuals. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005;26:88-91.

85. Canta F, Marrone R, Bonora S, et al. Pharmacokinetics and hepatotoxicity of lopinavir/ritonavir in non-cirrhotic HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:280-1.
86. Casado J, Del Palacio M, Moya J, et al. Safety and Pharmacokinetics of Lopinavir in HIV/HCV Coinfected Patients with Advanced Liver Disease. *HIV Clinical Trials* 2011;12:235-43.
87. Calza L, Mosca L, Pocaterra D, et al. Assessing the impact of hepatitis C virus coinfection on lopinavir/ritonavir trough concentrations in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:143-9.
88. Crommentuyn KM, Mulder JW, Mairuhu AT, et al. The plasma and intracellular steady-state pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients. *Antiviral Therapy* 2004;9:779-85.
89. Sherman L, Temple R, Merkatz R. Women in Clinical Trials: An FDA Perspective. *Science* 1995;269:793-95.
90. Kasang C, Kalluvya S, Majinge C, et al. HIV Drug Resistance (HIVDR) in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients in Tanzania Not Eligible for WHO Threshold HIVDR Survey Is Dramatically High. *PLoS One* 2011;6:e23091.
91. Langmann P, Schirmer D, Vãth T, et al. Rapid determination of nevirapine in human plasma by gas chromatography. *Journal of Chromatography B* 2002;767:69-74.
92. Langmann P, Schirmer D, Vãth T, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *Journal of Chromatography B* 2001;755:151-61.
93. Langmann P, Klinker H, Schirmer D, et al. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 protease inhibitors indinavir, saquinavir and ritonavir in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *Journal of Chromatography B* 1999;735:41-50.
94. Quiros-Roldan E, Torti C, Lapaadula G, et al. Adherence and Plasma Drug Concentrations are Predictors of Confirmed Virologic Response After 24-Week Salvage Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care and STDs* 2007;21:92-9.
95. Justesen US. Therapeutic Drug Monitoring and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antiretroviral Therapy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006;98:20-31.
96. Rendón AL, Núñez M, Jiménez-Nácher I, et al. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Medicine* 2005;6:360-5.
97. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV (Review). *The Cochrane Library* 2009;3:1-61
98. Langmann P, Weissbrich B, Desch S, et al. Efavirenz plasma levels for the prediction of treatment failure in heavily pretreated HIV-1 infected patients. *Eur J Med Res* 2002;7:309-14.
99. Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, et al. Prediction of Neuropsychiatric Adverse Events Associated with Long-Term Efavirenz Therapy, Using Plasma Drug Level Monitoring. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1648-53.
100. Rakhmanina NY, van den Anker JN, Soldin SJ, et al. Can TDM Improve Pharmacotherapy of HIV Infection in Adolescents? *Therapeutic Drug Monitoring* 2010;32:273-81.

101. Bell DJ, Kapitaoy Y, Sikwese R, et al. Adherence to antiretroviral therapy in patients receiving free treatment from a government hospital in Blantyre, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:560-3.
102. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, et al. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Preventive Medicine* 2013;57:34-6.
103. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, et al. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antiviral Therapy* 2004;9:291-6.
104. Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, et al. Hepatitis B Virus Coinfection Negatively Impacts HIV Outcomes in HIV Seroconverters. *Journal of Infectious Diseases* 2012;205:185-93.
105. Wen X, Wang J-S, Backman JT, et al. Trimethoprim and Sulfamethoxazole are Selective Inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, Respectively. *Drug Metabolism & Disposition* 2002;30:631-5.
106. Liechty CA, Alexander CS, Harrigan PR, et al. Are untimed antiretroviral drug levels useful predictors of adherence behavior? *AIDS* 2004;18:127-9.
107. Poeta J, Linden R, Venzon Antunes M, et al. Plasma concentrations of efavirenz are associated with body weight in HIV-positive individuals. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66:2601-4.
108. Stöhr W, Back D, Dunn D, et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antiviral Therapy* 2008;13:675-85.
109. Podzamczar D, King M, Klein C, et al. High-Dose Lopinavir/Ritonavir in Highly Treatment-Experienced HIV-1 Patients: Efficacy, Safety, and Predictors of Response. *HIV Clinical Trials* 2007;8:193-204.
110. Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther* 2005;10:489-98.
111. Dong BJ, Zheng Y, Hughes MD, et al. Nevirapine (NVP) Pharmacokinetics (PK) and Risk of Rash and Hepatitis among HIV-Infected Sub-Saharan African Women. *AIDS* 2012;26:833-41.
112. van Luin M, Bannister WP, Mocroft A, et al. Absence of a relation between efavirenz plasma concentrations and toxicity-driven efavirenz discontinuations in the EuroSIDA study. *Antivir Ther* 2009;14:75-83.
113. Regazzia M, Villania P, Seminarib E, et al. Sex differences in nevirapine disposition in HIV-infected patients. *AIDS* 2003;17:2395-400.
114. La Porte C, Burger D, Gyssens I, et al. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, fact or fiction. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France; 2003.
 . (Accessed at <http://www.natap.org/2003/clinPharm/day1.htm>).
115. De Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, et al. Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002;54:378-85.
116. Umeh OC, Currier JS, Park J-G, et al. Sex Differences in Lopinavir and Ritonavir Pharmacokinetics Among HIV-Infected Women and Men. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2011;51:1665-73.

117. van der Leur MR, Burger DM, la Porte CJL, et al. A Retrospective TDM Database Analysis of Interpatient Variability in the Pharmacokinetics of Lopinavir in HIV-infected Adults. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006;28:650-3.
118. Csajka C, Marzolini C, Fattinger F, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:20-30.
119. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:274-302.
120. Crawford KW, Spritzler J, Kalayjian RC, et al. Age-Related Changes in Plasma Concentrations of the HIV Protease Inhibitor Lopinavir. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2010;26:635-43.
121. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003;163:2187-95.
122. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the international antiviral society–usa panel. *JAMA* 2012;308:387-402.
123. Loutfy M, Walmsley S, Klein M, et al. Factors affecting antiretroviral pharmacokinetics in HIV-infected women with virologic suppression on combination antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:256.
124. Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, et al. Immuno-virologic outcomes and immuno-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:113.
125. Lima VD, Bangsberg DR, Harrigan PR, et al. Risk of Viral Failure Declines with Duration of Suppression on HAART, Irrespective of Adherence Level. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 55:460-5.
126. Maqutu D, Zewotir T, North D, et al. Determinants of Optimal Adherence Over Time to Antiretroviral Therapy Amongst HIV Positive Adults in South Africa: A Longitudinal Study. *AIDS and Behavior* 2011;15:1465-74.
127. Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, et al. Long-term trends in adherence to antiretroviral therapy from start of HAART. *AIDS* 2010;24:1153-62.
128. Ekstrand ML, Shet A, Chandy S, et al. Suboptimal adherence associated with virological failure and resistance mutations to first-line highly active antiretroviral therapy (HAART) in Bangalore, India. *International Health* 2011;3:27-34.
129. Akhila JS, Arbind KC, Chandrashekar R, et al. Factors affecting adherence to highly active anti retroviral therapy in HIV positive patients - Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2010;4:2875-77.
130. Lyimo R, de Bruin M, van den Boogaard J, et al. Determinants of antiretroviral therapy adherence in northern Tanzania: a comprehensive picture from the patient perspective. *BMC Public Health* 2012;12:716.
131. Pasternak AO, de Bruin M, Jurriaans S, et al. Modest Nonadherence to Antiretroviral Therapy Promotes Residual HIV-1 Replication in the Absence of Virological Rebound in Plasma. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;206:1443-52.
132. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. 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* 2013;3:e003028

133. O'Connor JL, Gardner EM, Mannheimer SB, et al. Factors Associated With Adherence Amongst 5295 People Receiving Antiretroviral Therapy as Part of an International Trial. *Journal of Infectious Diseases* 2013;208:40-9.
134. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007;21:2209-16.
135. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, et al. Relationship Between Weight, Efavirenz Exposure, and Virologic Suppression in HIV-Infected Patients on Rifampin-Based Tuberculosis Treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clinical Infectious Diseases* 2013. (Accessed at <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/19/cid.cit246.full>)
136. Faucette SR, Wang H, Hamilton GA, et al. Regulation of CYP2B6 in primary human hepatocytes by prototypical inducers. *Drug Metabolism and Disposition* 2004;32:348-58.
137. Bertrand J, Verstuyft C, Chou M, et al. Dependence of Efavirenz- and Rifampicin-Isoniazid-Based Antituberculosis Treatment Drug-Drug Interaction on CYP2B6 and NAT2 Genetic Polymorphisms: ANRS 12154 Study in Cambodia. *Journal of Infectious Diseases* 2013. (Accessed at <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/16/infdis.jit466.full>)
138. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, et al. Paradoxically elevated efavirenz concentrations in HIV/tuberculosis-coinfected patients with CYP2B6 516TT genotype on rifampin-containing antituberculous therapy. *AIDS* 2011;25:388-90
139. Wen X, Wang J-S, Neuvonen P, et al. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P 450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:799-804.
140. Friedland G, Khoo S, Jack C, et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:1299-302.
141. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005;19:995-1005.
142. hiv drug interactions. (Accessed 04.09.2013, at <http://www.hiv-druginteractions.org>.)
143. Asimus S, Elsherbiny D, Hai TN, et al. Artemisinin antimalarials moderately affect cytochrome P450 enzyme activity in healthy subjects. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2007;21:307-16.
144. Fuping G, Wei L, Yang H, et al. Impact of Hepatitis C Virus Coinfection on HAART in HIV-Infected Individuals: Multicentric Observation Cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2010;54:137-42.
145. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2005;192:992-1002.
146. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe Hepatotoxicity Associated with Nevirapine Use in HIV-Infected Subjects. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;191:825-29.
147. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.

148. Katsounas A, Frank A, Klinker H, et al. Efavirenz-therapy in HIV-patients with underlying liver disease: importance of continuous TDM of EFV. *Eur J Med Res* 2007;12:331-6.
149. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Rasoolinejad M, et al. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009;17:163-7.
150. Metushi IG, Cai P, Zhu X, et al. A Fresh Look at the Mechanism of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:911-4.

7. Anhang

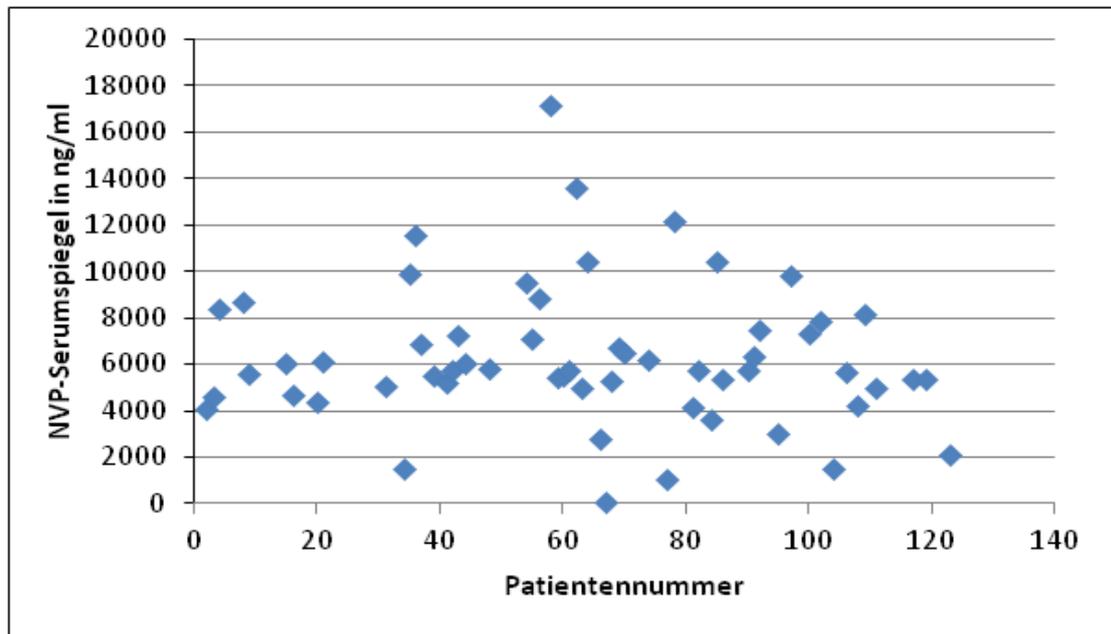


Abbildung 19: Übersicht über die Höhe der NVP-Serumspiegel im untersuchten Patientenkollektiv

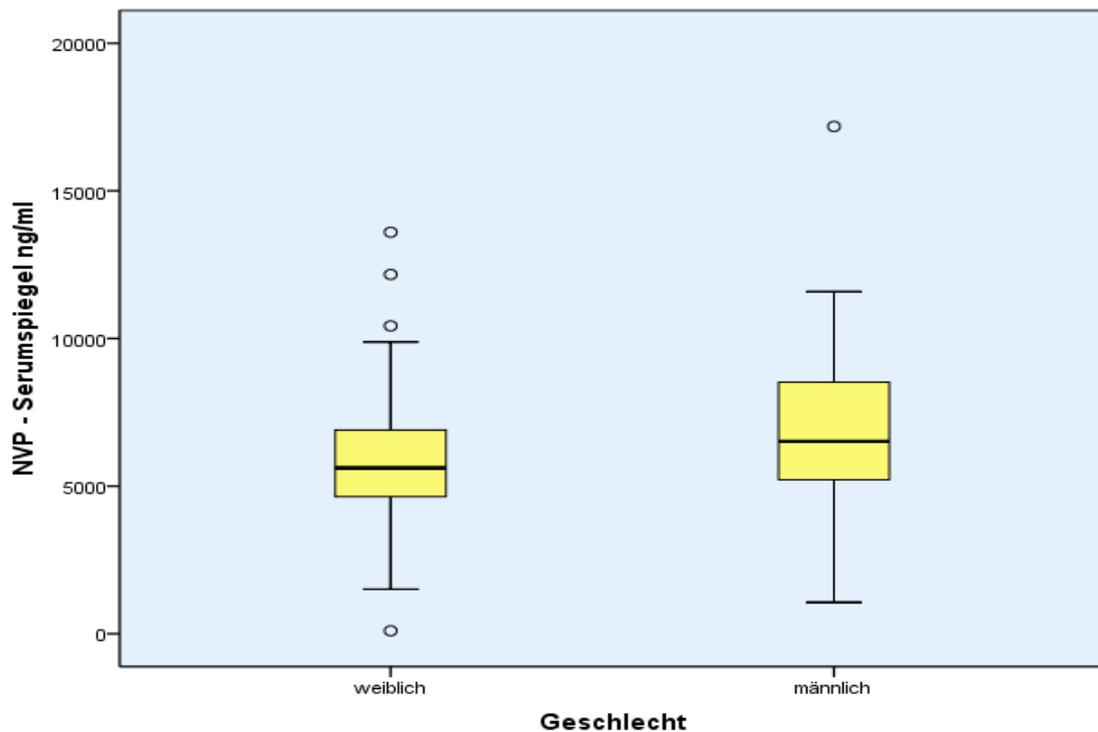


Abbildung 20: NVP-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tabelle 13 : NVP-Serumspiegel in ng/ml und Geschlechterverteilung im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Geschlecht</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>
<i>n=Patientenanzahl</i>	19	39
<i>Mittelwert</i>	7.190	5.897
<i>Median</i>	6.517	5.614
<i>Standardabweichung</i>	3.517	2.737
<i>Minimum</i>	1.062	100
<i>Maximum</i>	17.181	13.600
<i>25 % Quantil</i>	4.974	4.600
<i>75 % Quantil</i>	8.681	7.090

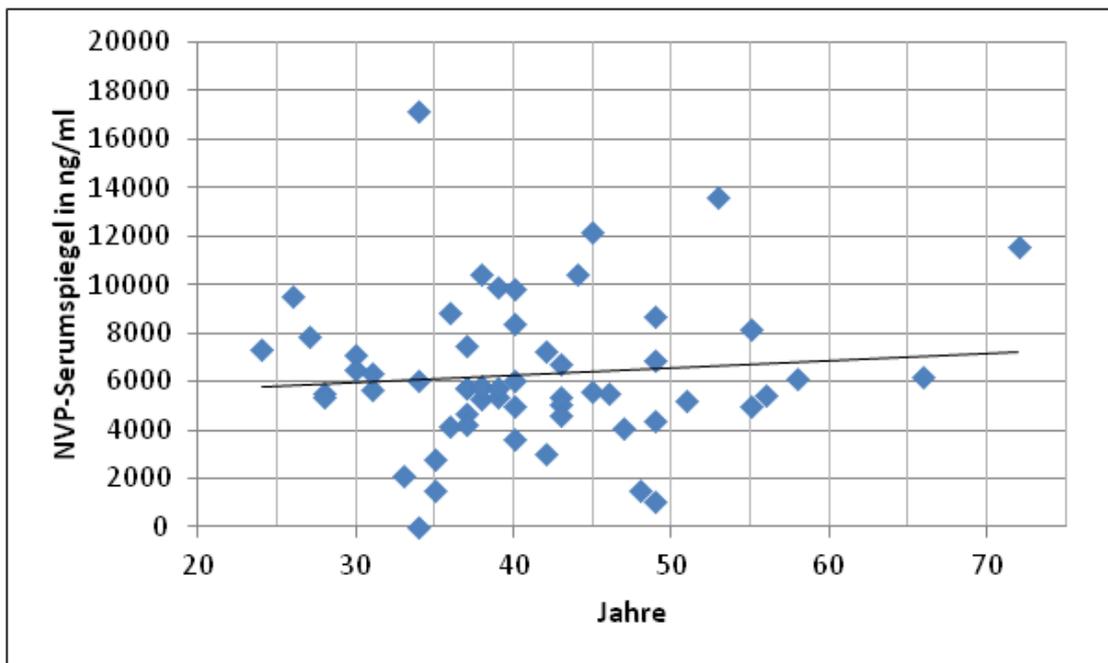


Abbildung 21: NVP- Serumspiegel im untersuchten Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 14: NVP-Serumspiegel in ng/ml im untersuchten Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Alter

<i>Alter in Jahren</i>	<i>21 - 40</i>	<i>> 40</i>
n=Patientenanzahl	34	24
Mittelwert	6.262	6.403
Median	5.733	5.577
Standardabweichung	3.042	3.113
Minimum	100	1.062
Maximum	17.181	13.600
25% Quantil	4.902	4.689
75 % Quantil	7.597	7.968

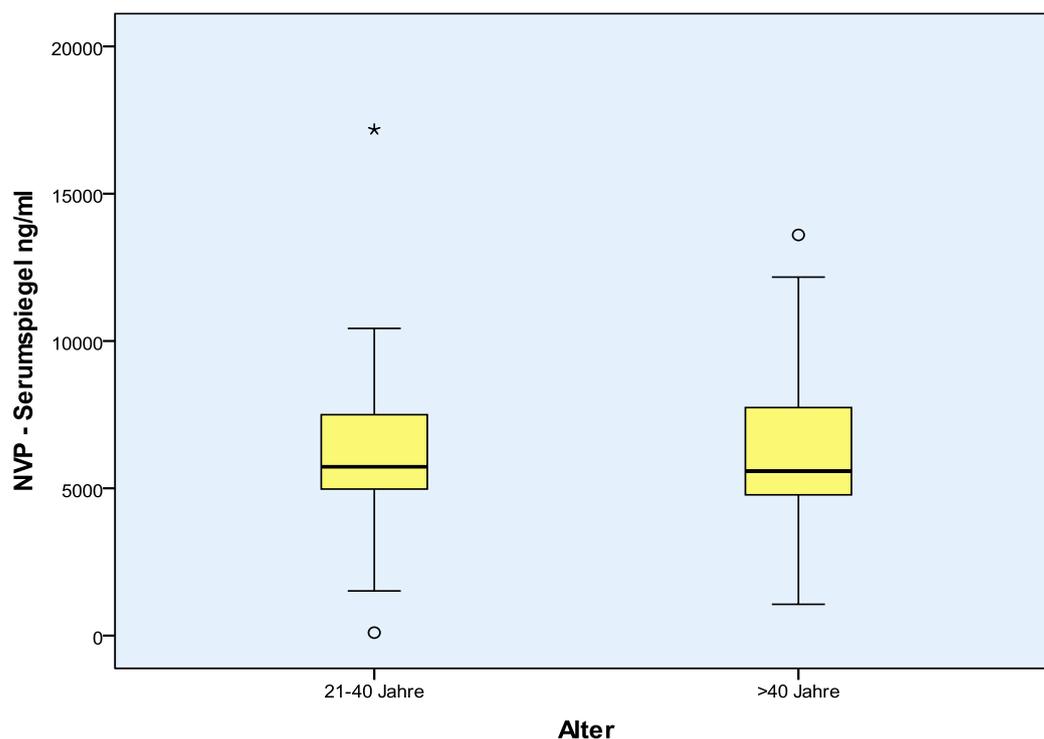


Abbildung 22: Vergleich der NVP-Serumspiegel von Patienten mit einem Alter von unter oder über 40 Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 15: Chi²-Test zur NVP- Serumspiegelhöhe in ng/ml und dem WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

	<i>WHO-Stadium</i>		<i>n</i>
	<i>1 + 2</i>	<i>3 + 4</i>	
<i>Serumspiegelhöhe</i> 100 – 5.400	15	7	22
5.401 – 8.000	13	10	23
> 8000	5	8	13
<i>n=Patientenanzahl</i>	33	25	58

Tabelle 16: NVP-Serumspiegel in ng/ml und WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

<i>WHO-Stadium</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
n=Patientenanzahl	4	29	20	5
Mittelwert	5.377	5.788	6.788	8.291
Median	5.364	5.705	5.937	6.052
Standardabweichung	295	2.424	3.200	5.779
Minimum	5.052	100	1.062	2.087
Maximum	5.728	10.428	13.600	17.181
25 % Quantil	5.099	4.253	5.367	3.906
75 % Quantil	5.668	7.313	8.679	13.795

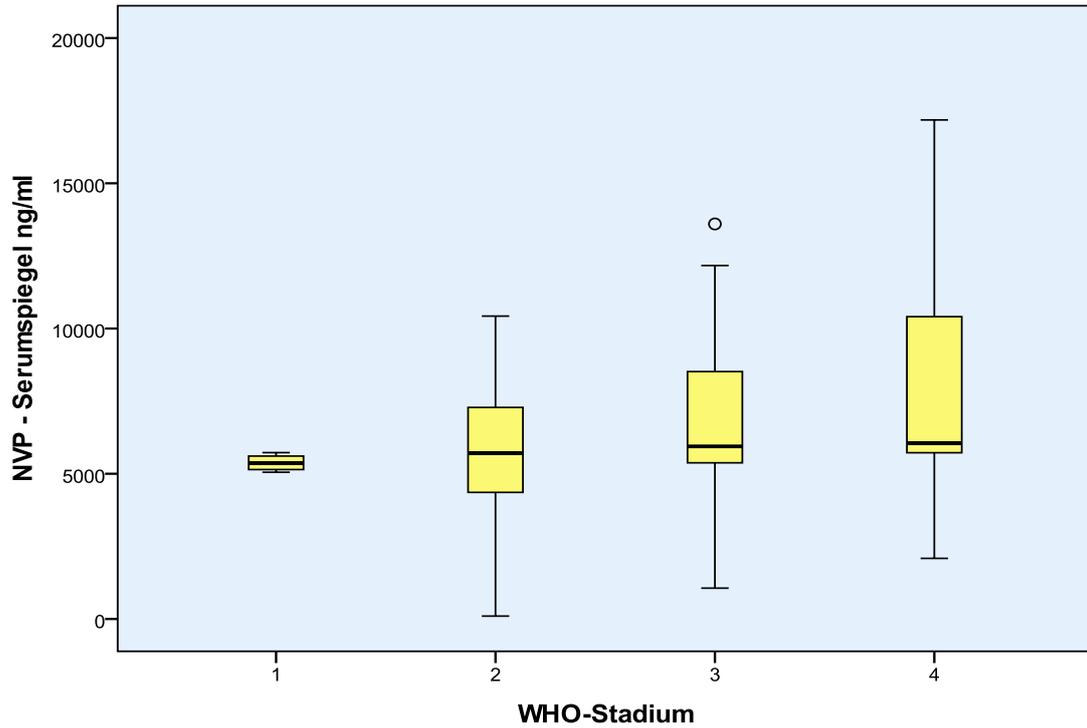


Abbildung 23: NVP-Serumspiegel in Bezug auf das WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

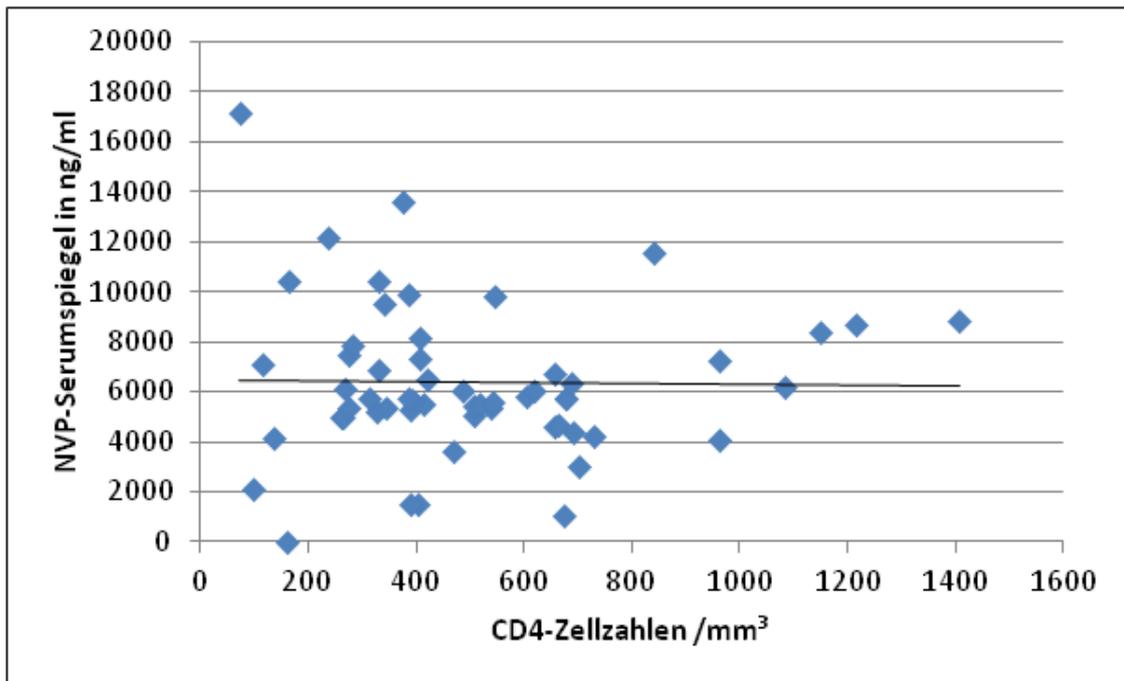


Abbildung 24: NVP-Serumspiegel in Bezug auf den CD4-Zellzahlwert im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 17: NVP–Serumspiegel in ng/ml und CD4-Zellzahl/mm³ im untersuchten Patientenkollektiv

<i>CD4-Zellzahl/mm³</i>	<i>0 - 200</i>	<i>201 - 400</i>	<i>401 - 600</i>	<i>601 - 800</i>	<i>> 800</i>
n= Patientenzahl	6	19	13	12	7
Mittelwert	6.839	7.040	5.817	4.865	7.863
Median	5.619	5.724	5.540	5.206	8.359
Standardabweichung	6.247	2.920	2.028	1.601	2.348
Minimum	100	1.516	1.507	1.062	4.092
Maximum	17.181	13.600	9.857	6.714	11.589
25 % Quantil	1.590	5.263	5.216	4.264	6.197
75 % Quantil	12.116	9.555	6.929	5.994	8.840

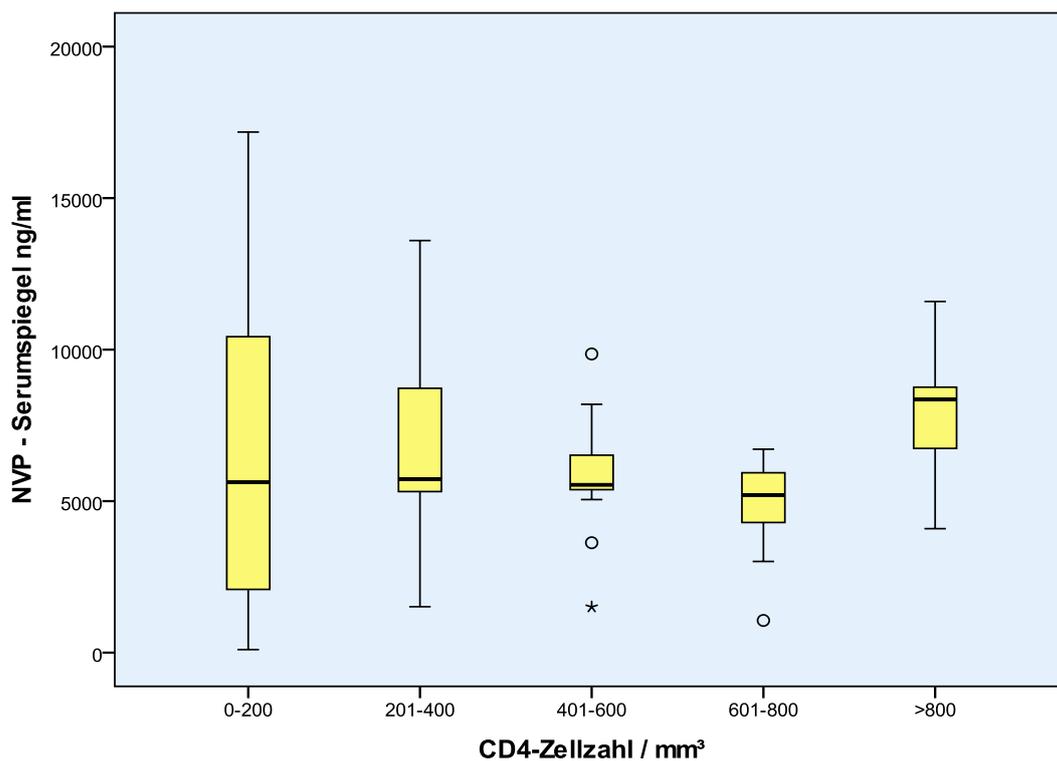


Abbildung 25: NVP-Serumspiegel in Bezug auf die gruppierten CD4-Zellzahlwerte im untersuchten Patientenkollektiv

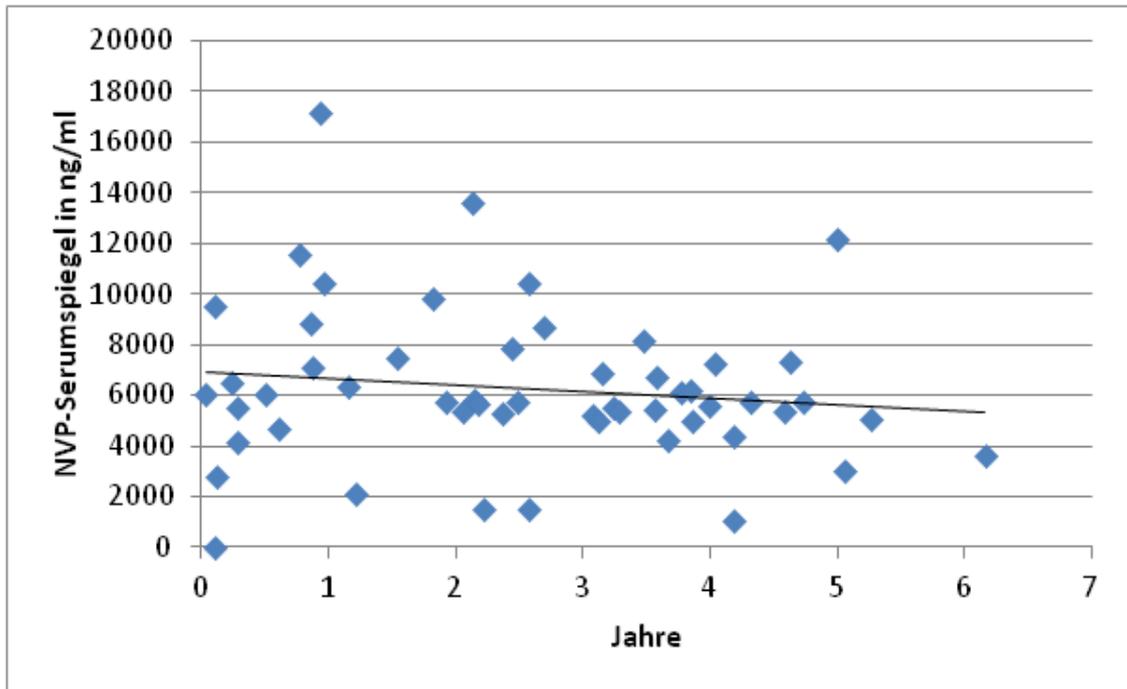


Abbildung 26: NVP-Serumspiegel in Bezug auf die Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne den folgenden Wert:

Patient Nr.35: Dauer der ART: 8,5 Jahre, NVP-Serumspiegel 9.880 ng/ml (

Tabelle 18: NVP-Serumspiegel in ng/ml und Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Dauer der ART in Jahren</i>	≤ 1	$>1 \leq 2$	$>2 \leq 3$	$>3 \leq 4$	$>4 \leq 5$	> 5
n=Patientenanzahl	14	5	11	13	8	4
Mittelwert	7.175	6.305	6.497	5.806	6.131	5.392
Median	6.285	6.380	5.728	5.540	5.731	4.340
Standardabweichung	4.199	2.837	3.562	1.021	3.139	3.112
Minimum	100	2087	1.507	4.232	1.062	3.009
Maximum	17.181	9.857	13.600	8.196	12.169	9.880
25 % Quantil	4.550	3.896	5.263	5.106	4.611	3.164
75 % Quantil	9.769	8.678	8.681	6.456	7.327	8.673

Tabelle 19: NVP-Serumspiegel in ng/ml und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen, opportunistischen Erkrankungen oder Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Begleiterkrankungen/ Nebenwirkungen</i>	<i>vorhanden</i>	<i>nicht vorhanden</i>
n=Patientenanzahl	13	45
Mittelwert	7.260	6.049
Median	6.386	5.724
Standardabweichung	3.879	2.752
Minimum	1.062	100
Maximum	17.181	13.600
25 % Quantil	5.435	4.480
75% Quantil	8.571	7.697

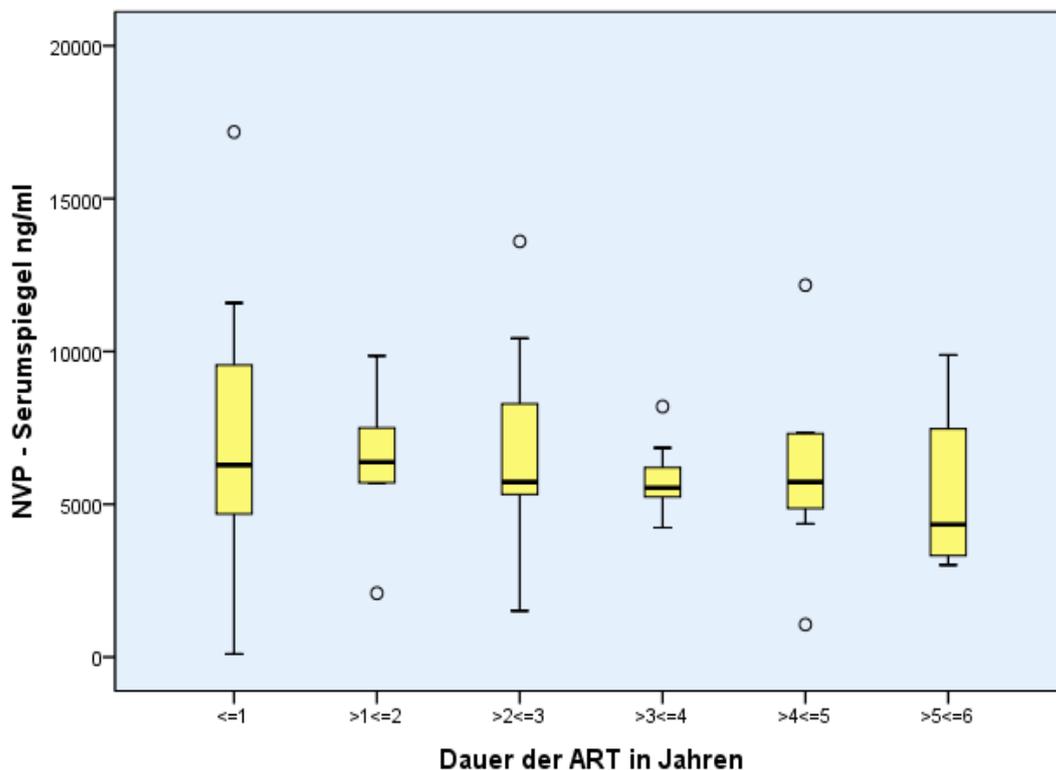


Abbildung 27: NVP-Serumspiegel in Bezug auf die Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

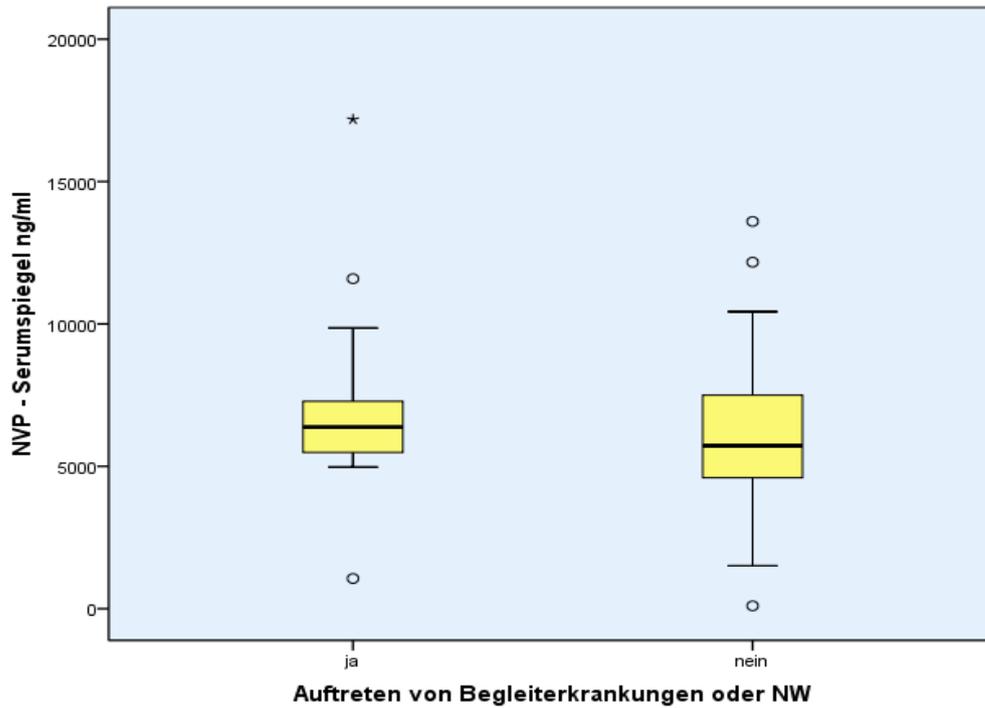


Abbildung 28: NVP-Serumspiegel bei HIV-Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen/opportunistischen Erkrankungen oder Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv

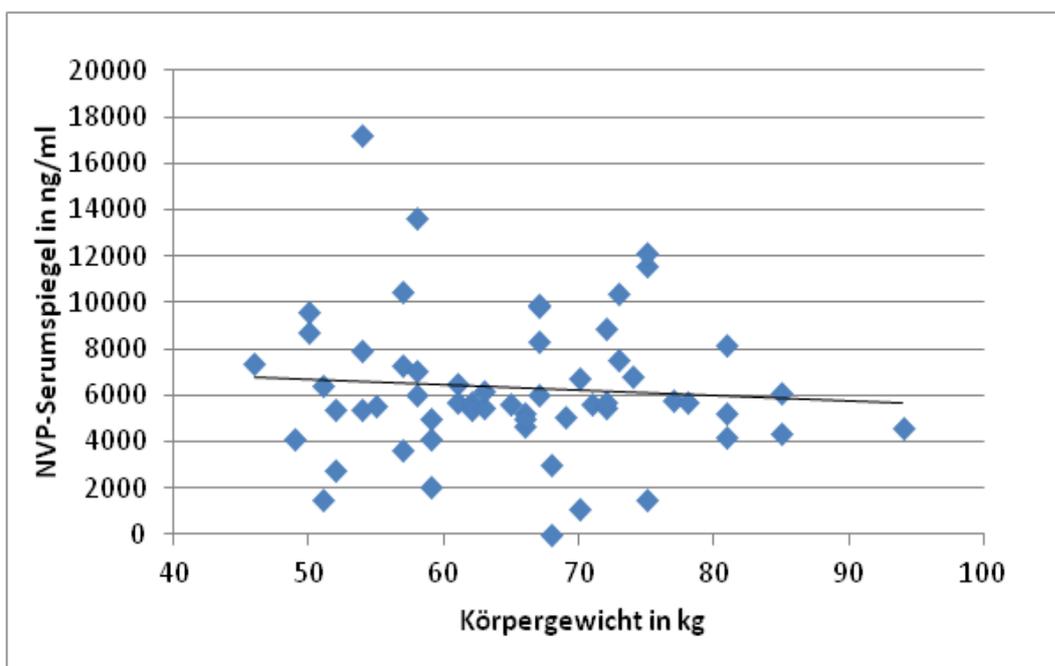


Abbildung 29: NVP-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Körpergewicht im untersuchten Patientenkollektiv

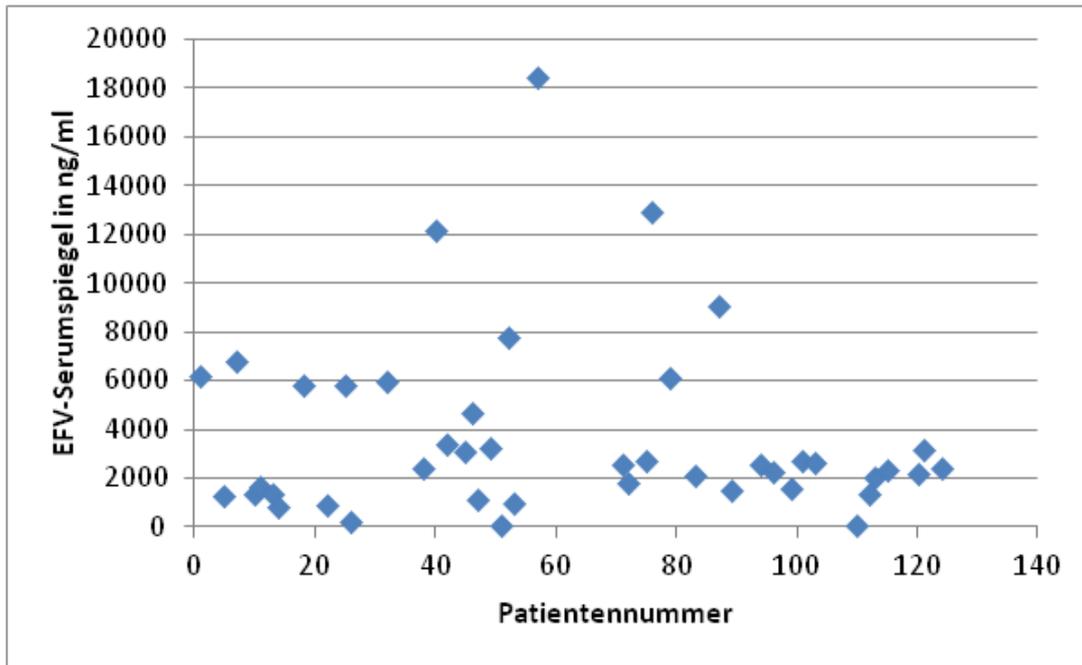


Abbildung 30: Übersicht über die Höhe der EFV-Serumspiegel im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 20: EFV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom Geschlecht im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Geschlecht</i>	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>
n=Patientenanzahl	18	27
Mittelwert	3.859	4.680
Median	2.325	2.558
Standardabweichung	3.811	7.036
Minimum	100	100
Maximum	12.934	34.833
25 % Quantil	1.481	1.279
75 % Quantil	6.380	5.824

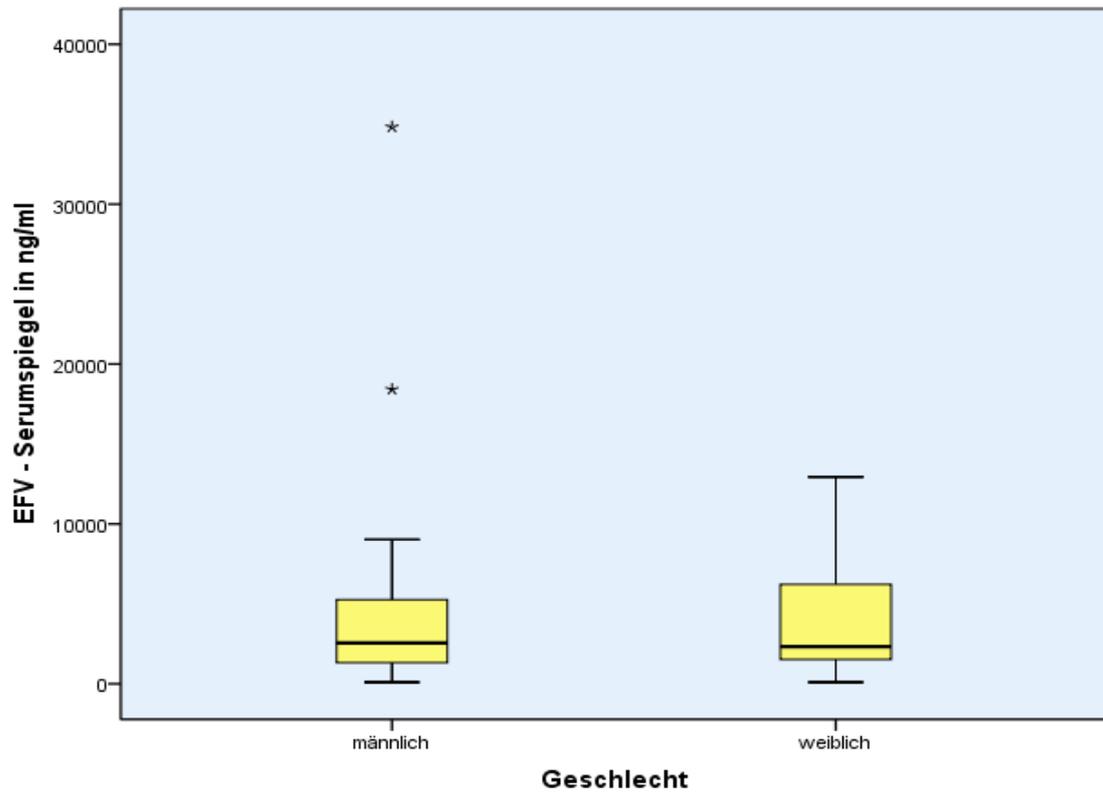


Abbildung 31: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht im untersuchten Patientenkollektiv

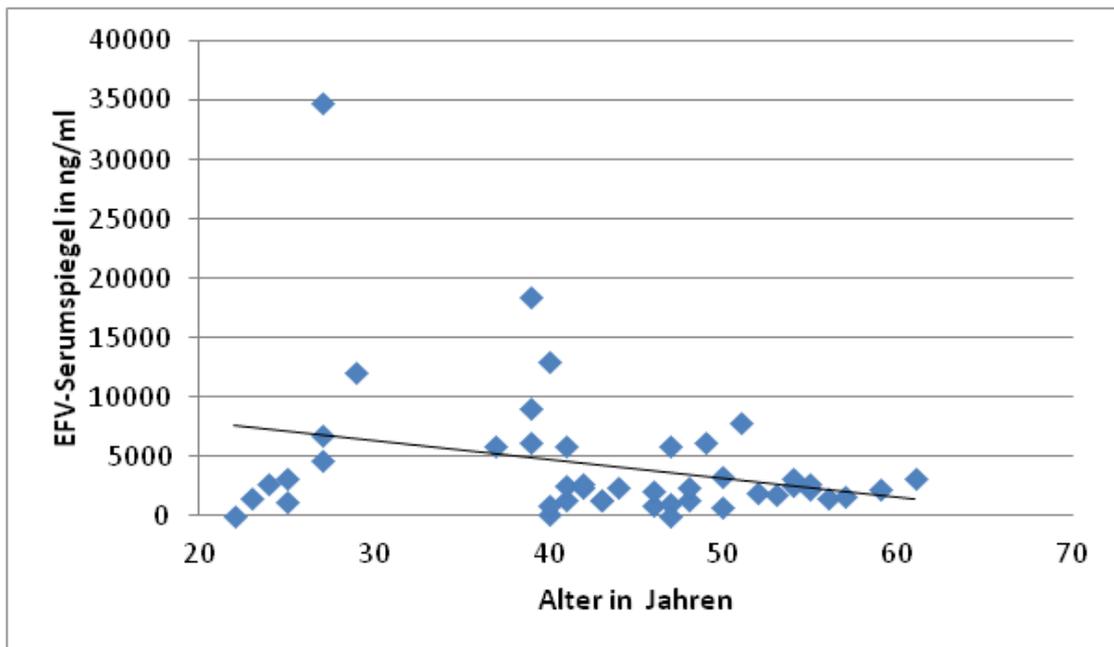


Abbildung 32: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Alter im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 21: EFV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom Alter \leq oder $>$ 40 Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Alter in Jahren</i>	≤ 40	> 40
n=Patientenanzahl	16	29
Mittelwert	7.548	2.588
Median	5.267	2.267
Standardabweichung	8.994	1.768
Minimum	100	100
Maximum	34.833	7.790
25 % Quantil	1.318	1.356
75 % Quantil	11.360	2.908

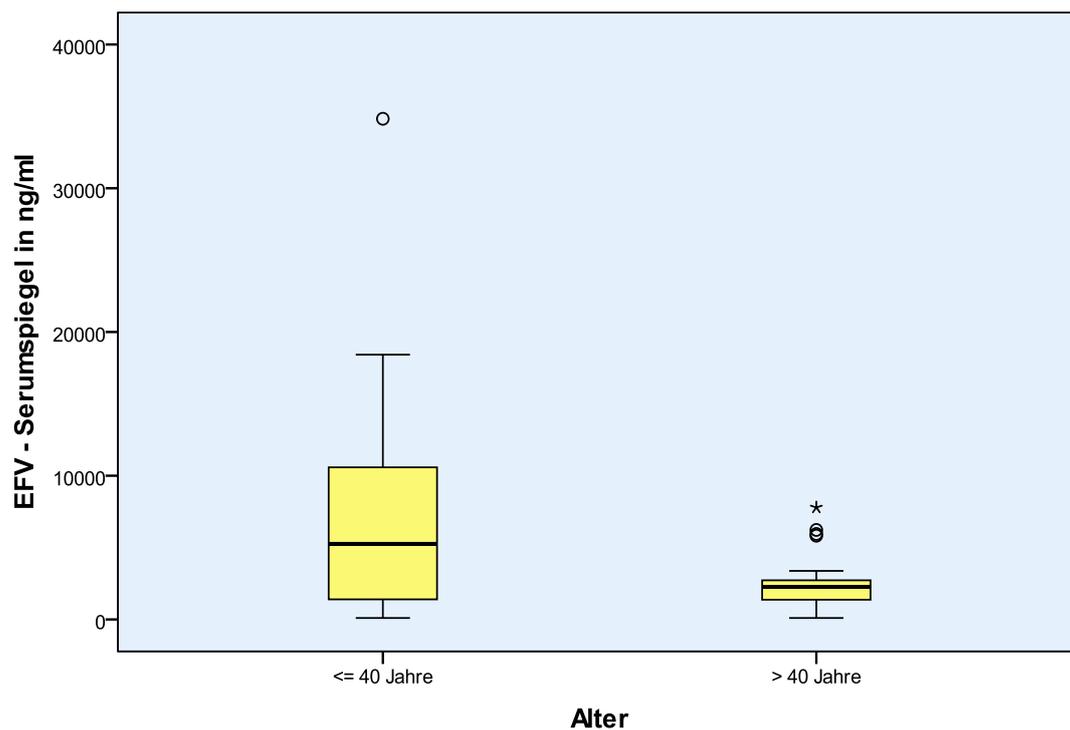


Abbildung 33: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Alter \leq 40 Jahren oder $>$ 40 Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 22: EFV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

WHO-Stadium	1	2	3	4
n=Patientenanzahl	3	15	22	5
Mittelwert	6.132	5.781	3.756	1.616
Median	3.093	2.383	2.642	1.672
Standardabweichung	5.902	9.155	33.151	1.021
Minimum	2.369	100	204	100
Maximum	12.934	34.833	12.135	2.668
25 % Quantil	2.369	1.832	1.318	669
75 % Quantil		5.826	5.997	2.536

Tabelle 23: Chi²-Test zur EFV- Serumspiegelhöhe in ng/ml und dem Zusammenhang mit dem WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

		WHO-Stadium		n
		1+2	3+4	
Serumspiegelhöhe	< 1000	2	4	6
	< 1000 & ≤ 4000	11	15	26
	>4000	5	8	13
n=Patientenanzahl		18	27	45

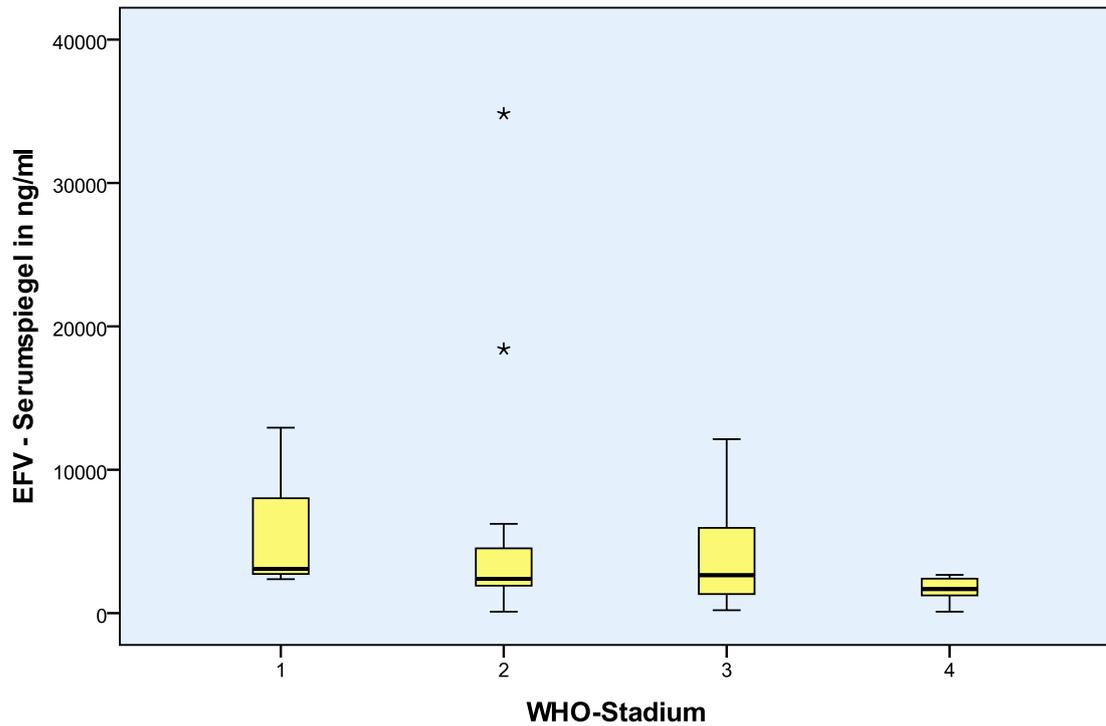


Abbildung 34: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

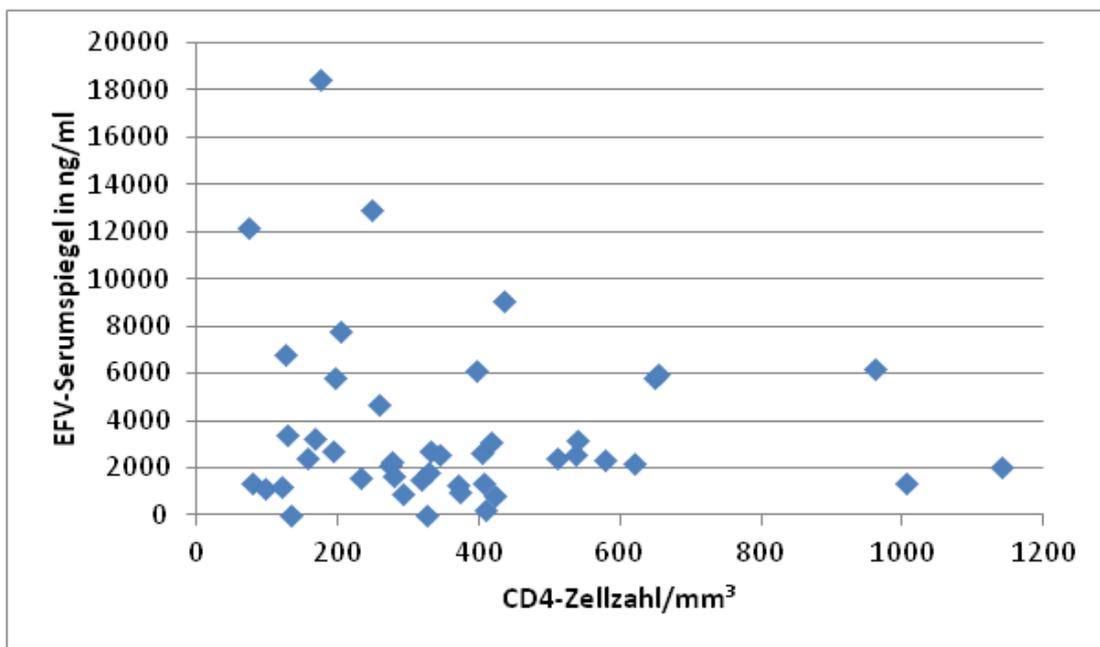


Abbildung 35: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 24: EFV– Serumspiegel in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl (gruppiert) im untersuchten Patientenkollektiv

<i>CD4-Zellzahl/mm³</i>	<i>0-200</i>	<i>201-400</i>	<i>401-600</i>	<i>>600</i>
n=Patientenanzahl	12	16	11	6
Mittelwert	4.892	3.190	5.681	3.931
Median	2.969	1.971	2.558	4.019
Standardabweichung	5.389	3.294	9.936	2.287
Minimum	100	100	204	1.373
Maximum	18.420	1.2934	34.833	6.227
25 % Quantil	1.261	1.341	1.339	1.843
75 % Quantil	6.584	4.203	3.181	6..017

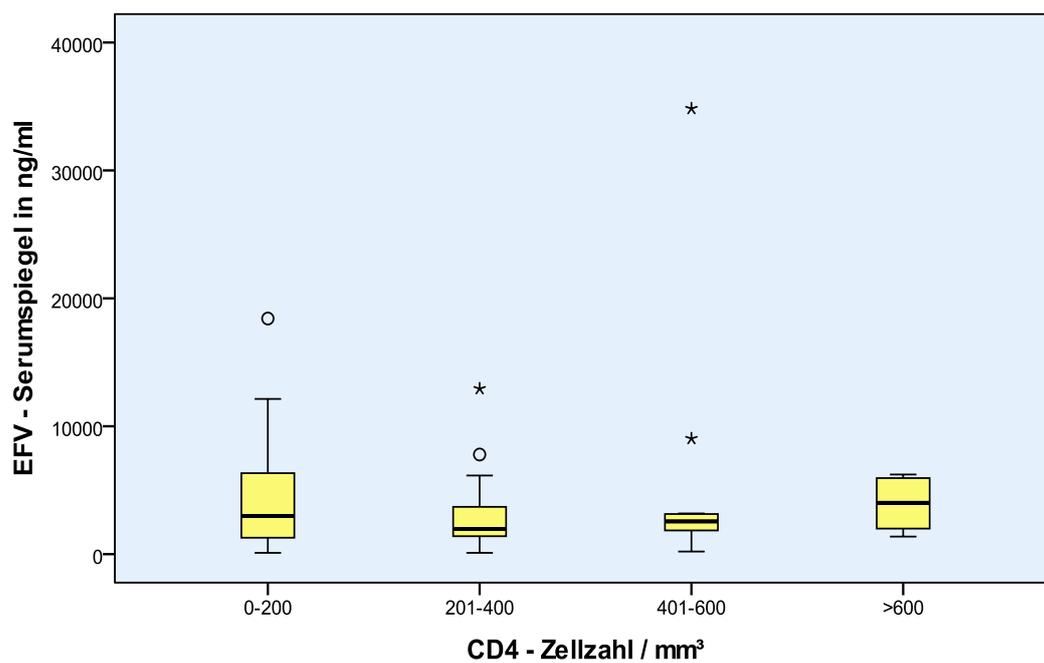


Abbildung 36: EFV-Serumspiegel in Bezug auf die gruppierten CD4-Zellzahlwerte im untersuchten Patientenkollektiv

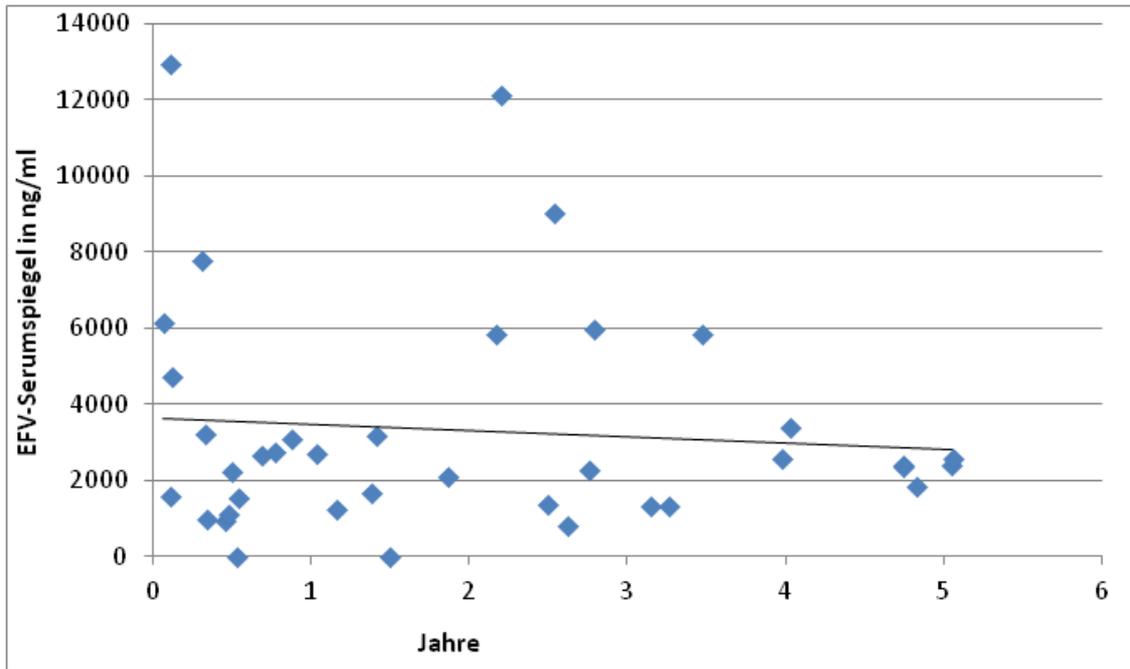


Abbildung 37: EFV-Serumspiegel in Bezug auf die Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne die folgenden Werte:

Dauer der ART: 1,1 Jahre, EFV-Serumspiegel 34.833 ng/ml (Pat.-Nr. 27)

Dauer der ART: 2,5 Jahre, EFV-Serumspiegel 18.420 ng/ml (Pat.-Nr.57)

Tabelle 25: EFV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit von der Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Dauer der ART in Jahren</i>	≤ 1	$> 1 \leq 2$	$> 2 \leq 3$	$> 3 \leq 4$	> 4
n=Patientenanzahl	15	7	8	4	6
Mittelwert	3.444	6.546	6.976	2.764	2.487
Median	2.668	2.110	5.887	1.950	2.394
SD	3.350	12.514	6.045	2.120	502
Minimum	100	100	809	1.331	1.832
Maximum	12.934	34.833	18.420	5.824	3.377
25 % Quantil	1.116	1.238	1.597	1.333	2.235
75 % Quantil	4.709	3.181	11.360	5.008	2.763

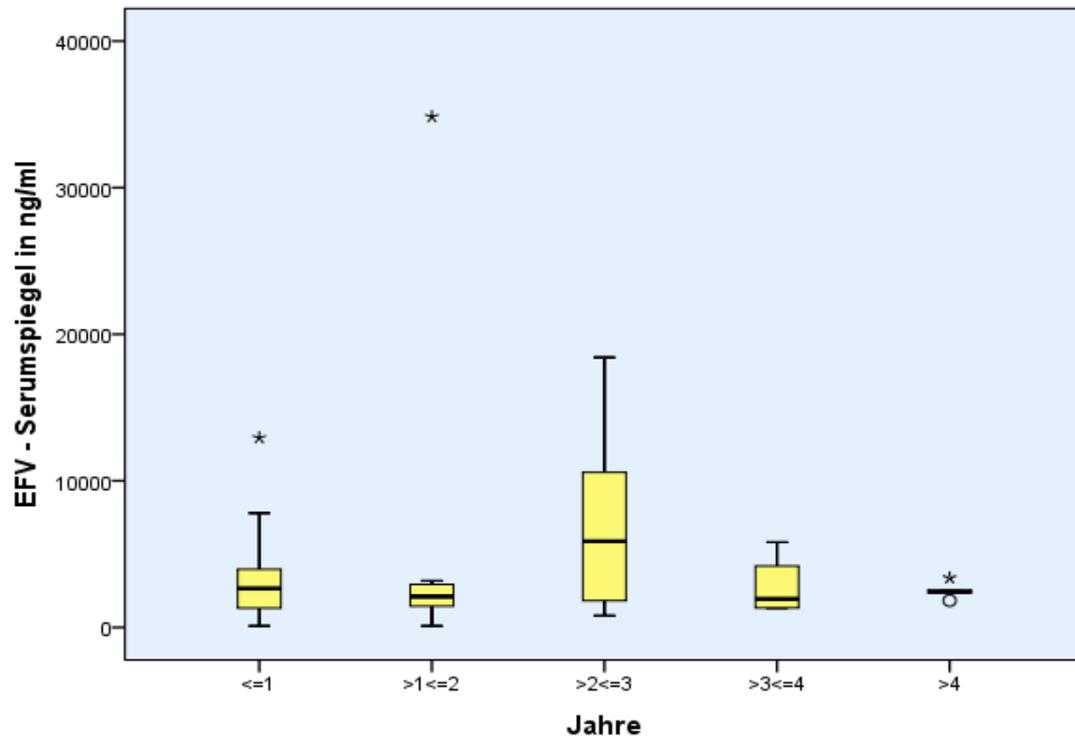


Abbildung 38: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit von der Dauer der ART in Jahren im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 26: EFV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen, opportunistischen Infektionen oder Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv

	<i>Patienten ohne Begleiterkrankung/NW</i>	<i>Patienten mit Begleiterkrankung/NW</i>
n=Patientenanzahl	27	18
Mittelwert	3.546	5.560
Median	2.267	2.696
Standardabweichung	4.190	7.809
Minimum	100	954
Maximum	18.420	34.833
25 % Quantil	1.339	1.466
75 % Quantil	3.377	6.380

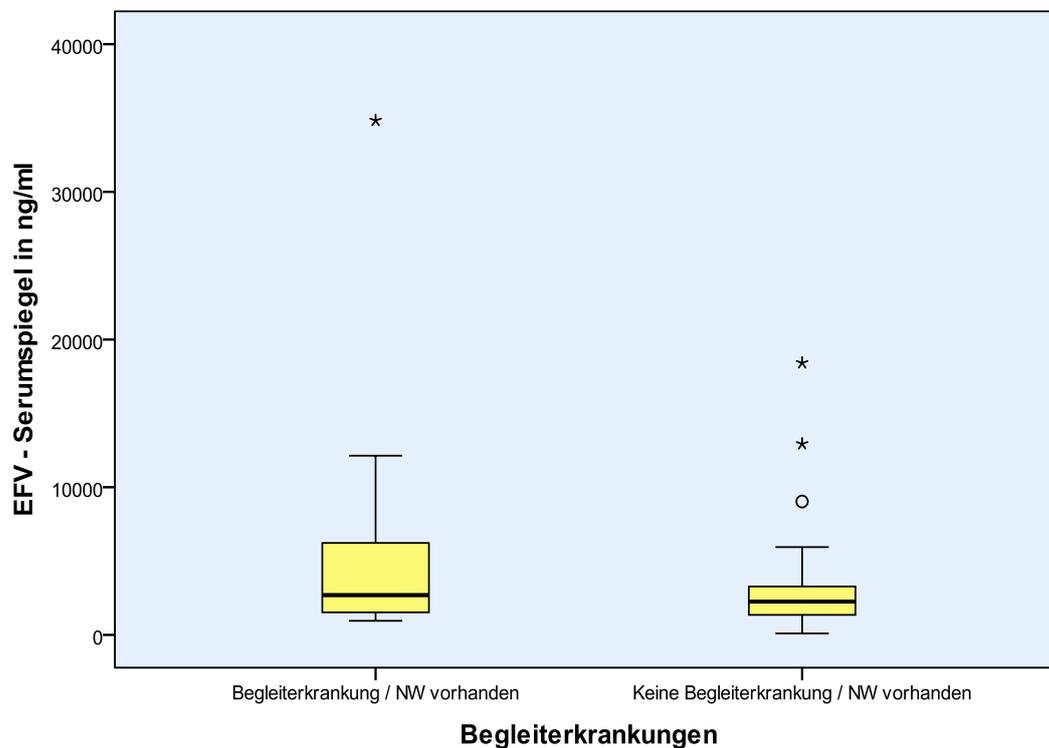


Abbildung 39: EFV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Auftreten von Begleiterkrankungen, opportunistischen Infektionen und Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 27: LPV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom Geschlecht im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Geschlecht</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>
n=Patientenanzahl	6	9
Mittelwert	7.948	9.723
Median	8.759	9.829
Standardabweichung	2.662	3.659
Minimum	2.770	3.606
Maximum	10.497	15.468
25 % Quantil	6.745	6.542
75% Quantil	9.251	12.274

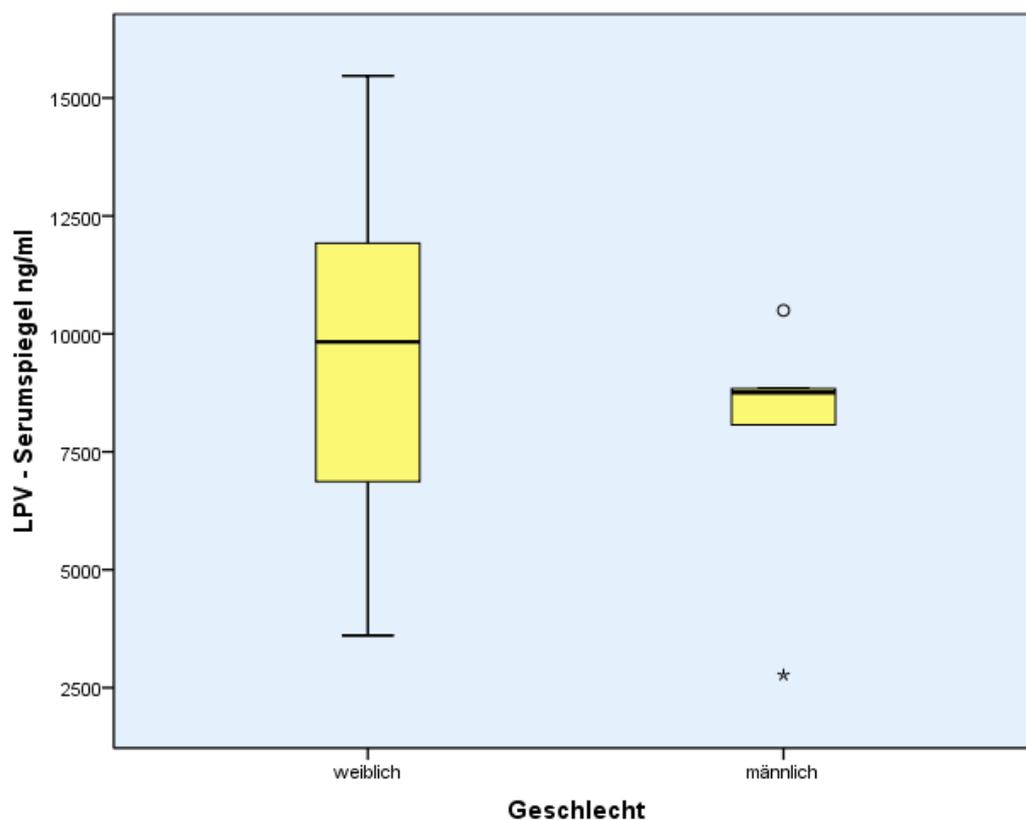


Abbildung 40: LPV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht im untersuchten Patientenkollektiv

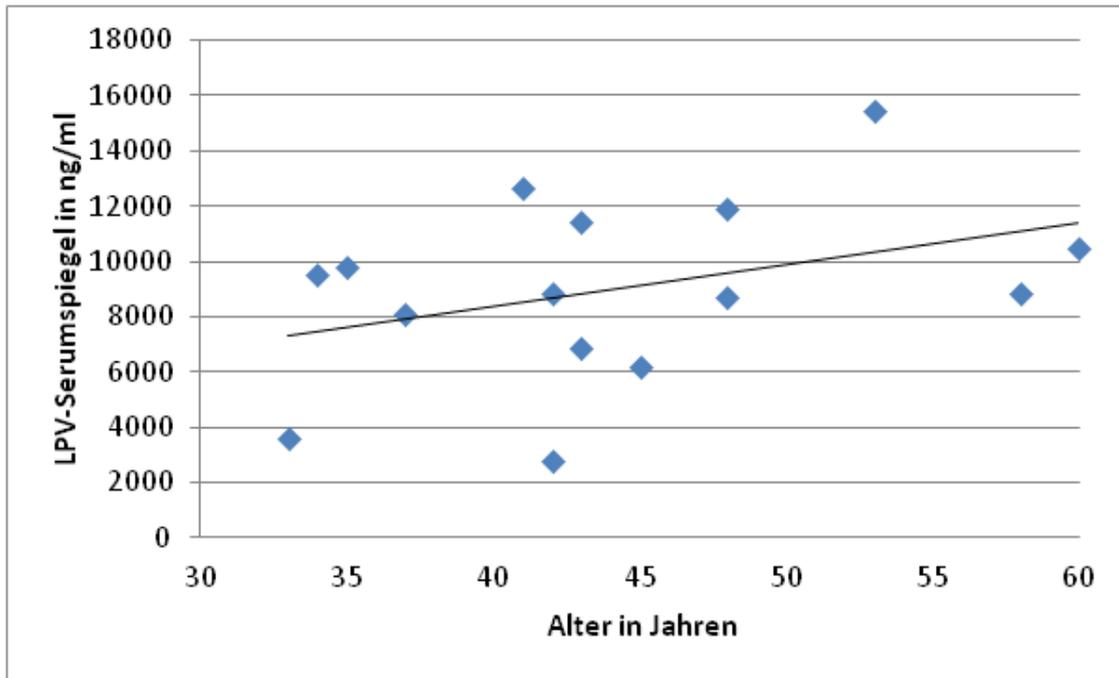


Abbildung 41: LPV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Alter im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 28: LPV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv

<i>WHO-Stadium</i>	<i>2</i>	<i>3 & 4</i>
n=Patientenanzahl	6	9
Mittelwert	9.637	8.597
Median	9.667	8.701
Standardabweichung	4.158	2.818
Minimum	2.770	3.608
Maximum	15.468	12.624
25 % Quantil	7.305	6.542
75 % Quantil	12.446	10.876

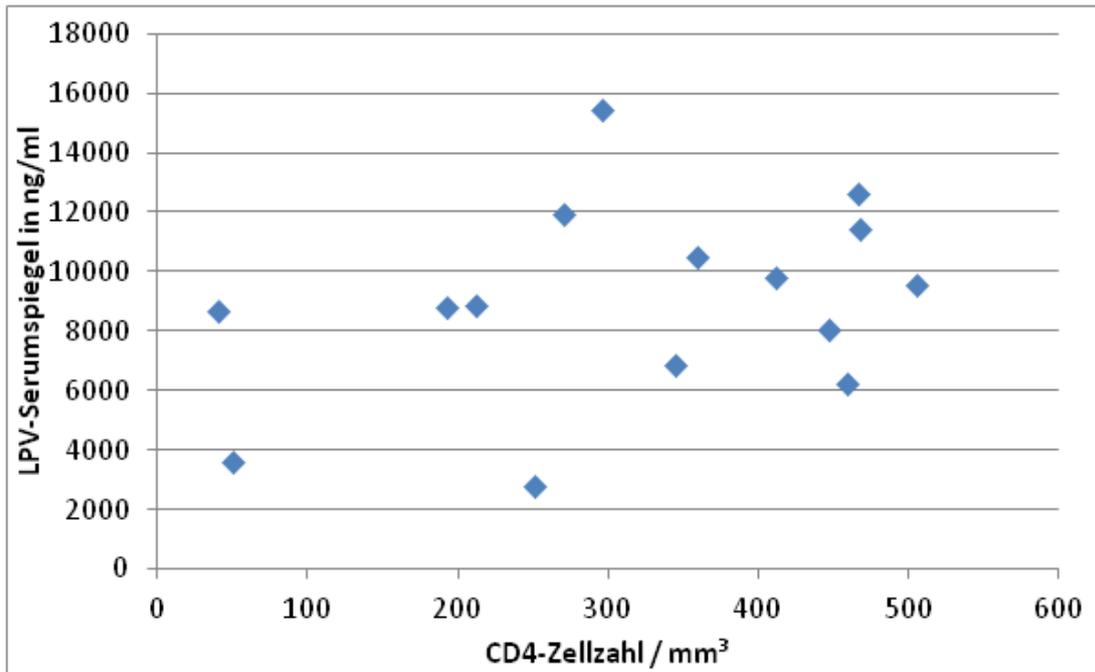


Abbildung 42: LPV-Serumspiegel in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 29: LPV – Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit von den CD4-Zellzahlen (gruppiert) im untersuchten Patientenkollektiv

<i>CD4-Zellzahl</i>	≤ 200	$> 200 \leq 400$	> 400
n=Patientenanzahl	3	6	6
Mittelwert	7.042	9.394	9.618
Median	8.701	9.667	9.681
Standardabweichung	2.974	4.360	2.298
Minimum	3.608	2.770	6.213
Maximum	8.816	15.468	12.624
25 % Quantil	3.608	5.845	7.606
75 % Quantil		12.809	11.735

Tabelle 30: LPV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit von der Dauer der ART in Jahren (≤ 3 oder > 3 Jahre) im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Dauer der ART in Jahren</i>	≤ 3	> 3
n=Patientenanzahl	7	7
Mittelwert	7.611	9.493
Median	8.701	8.836
Standardabweichung	3.567	1.848
Minimum	2.770	6.870
Maximum	12.624	11.923
25 % Quantil	3.608	8.080
75 % Quantil	9.829	11.439

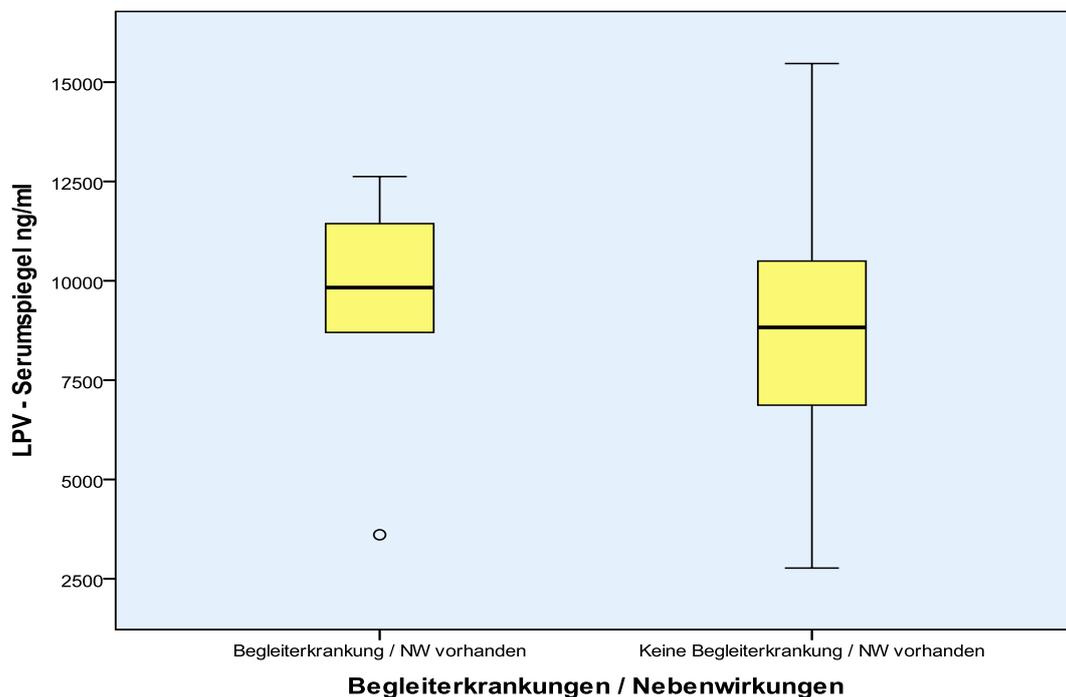


Abbildung 43: LPV-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen, opportunistischen Erkrankungen oder Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 31: LPV-Serumspiegel in ng/ml in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen/opportunistischen Erkrankungen oder Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Vorhandensein einer Begleiterkrankung/NW</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
n=Patientenanzahl	5	10
Mittelwert	9.240	8.900
Median	9.829	8.826
Standardabweichung	3.487	3.413
Minimum	3.608	2.770
Maximum	12.624	15.468
25 % Quantil	6.155	6.706
75 % Quantil	12.032	10.854

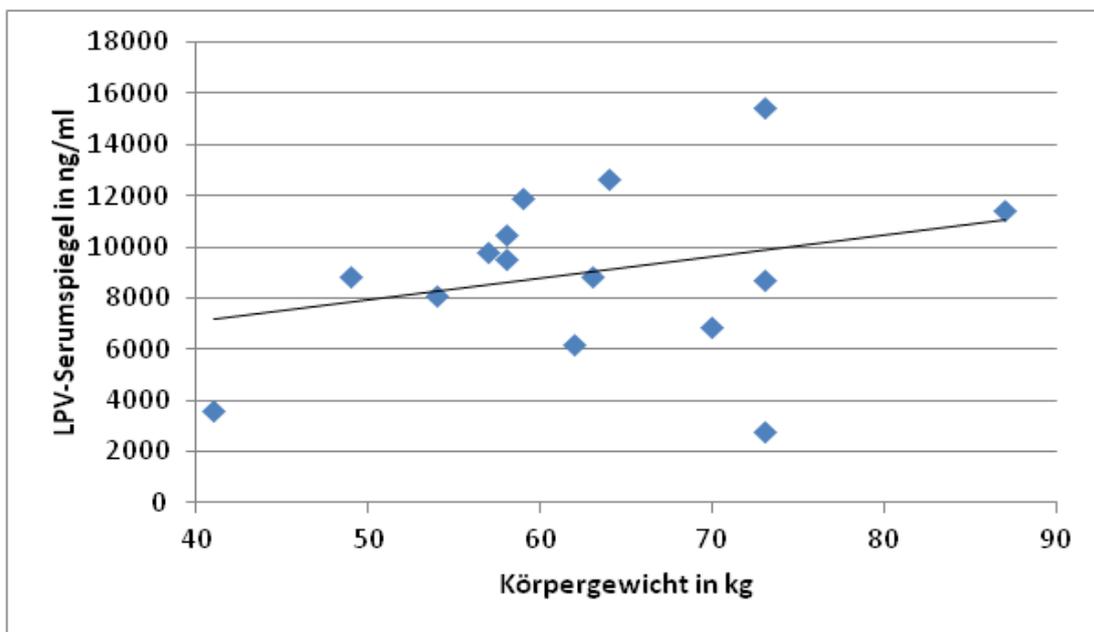


Abbildung 44: LPV-Serumspiegel in Bezug auf das Körpergewicht im untersuchten Patientenkollektiv

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Klinker für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken. Herrn Prof. Rethwilm danke ich sehr dafür, dass er meine Arbeit korrigierte.

Ein großer Dank auch an Frau Christa Kasang sowie Herrn Prof. Kalluvya und alle Mitarbeiter der HIV-Ambulanz in Mwanza, die mich bei der Probenerhebung sehr unterstützt haben.

Den Mitarbeitern des wissenschaftlichen Labors der Medizinischen Klinik und Poliklinik II danke ich für das Erklären der Untersuchungsmethoden und für die Durchführung der Messungen.

Bei Frau Daniela Keller möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Meinem Bruder Henning möchte ich für die gute Unterstützung bei technischen Fragen danken. Meinem Mann Philipp möchte ich für seine vielfältige Unterstützung danken.

Lebenslauf

Annika Oberhagemann
Geb. Moeller
