Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der

Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

Nevirapin- und Efavirenz-Serumkonzentrationen im Rahmen der antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten schwangeren Frauen in Südafrika

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Simon Daniel Clemens

aus Berlin

München September 2016

Referent: Prof. Dr. med. H. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Wöckel

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2017

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung ... 1
1.1. HIV ... 1
1.1.1 Klassifizierung ... 1
1.1.2 Struktur ... 3
1.1.3 Replikationszyklus ... 4
1.2 Geschichte ... 5
1.2.1 Entdeckung ... 5
1.2.2 Ursprung ... 6
1.2.3 Ausbreitung ... 6
1.3 Epidemiologie ... 7
1.3.1 Weltweit ... 7
1.3.2 Deutschland ... 7
1.3.3 Südafrika ... 8
1.4 Infektion ... 9
1.4.1 Transmission ... 9
1.4.2 Infektionsverlauf ... 11
1.5 Klassifikation ... 12
1.5.1 CDC-Klassifikation ... 12
1.5.2 WHO Clinical Staging ... 13
1.6 Therapie ... 14
1.6.1 Antiretrovirale Therapie (ART) ... 14
1.6.2 Antiretrovirale Therapie in Südafrika ... 16
1.6.3 Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren 17
1.6.4 Nevirapin ... 17
1.6.5 Efavirenz ... 19
1.7 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ... 20
1.7.1 Arzneimittelwechselwirkungen ... 23
1.8 ART und Schwangerschaft ... 24
***1.9 early infant diagnosis* (EID)** ... 26
1.10 Fragestellung ... 27

II. Material und Methoden ... 28
2.1. Studienbedingungen ... 28
2.2. Methodik ... 28
2.2.1 Patientenkollektiv und Studienort ... 28
2.2.2 Protokoll ... 29
2.2.3 Erfasste Parameter ... 29
2.2.4 Blutprobe ... 31
2.2.5 Datenschutz ... 31
2.2.6 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von NVP ... 32
2.2.7 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von EFV ... 34
2.2.8 Festlegung der NVP- und EFV-Serumspiegel-Bereiche ... 36
2.3 Statistik ... 36
III. Ergebnisse ... 38
3.1 Biometrische Daten ... 38
3.1.1 Alter ... 38
3.1.2 Gewicht, Größe und BMI ... 39
3.1.3 Ethnie ... 40
3.2 Klinische Daten ... 41
3.2.1 Schwangerschaft ... 41
3.2.2 WHO-Stadium ... 42
3.2.3 CD4-Helferzellen und Viruslast ... 42
3.2.4 Opportunistische Infektionen (OI) ... 44
3.2.5 Koinfektionen ... 45
3.2.6 Begleiterkrankungen ... 46
3.2.7 Laborparameter ... 47
3.3. Therapie ... 49
3.3.1 ART ... 49
3.3.2 Begleitmedikation ... 50
3.3.3 Nebenwirkungen der ART ... 51
3.4 NVP-Konzentrationen ... 52
3.4.1 Multivariate Regression ... 54

3.4.2 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und Körpergewicht bzw. BMI ... 54

3.4.3 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und Schwangerschaftsalter ... 57

3.4.4 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und CD4-Helferzellen ... 59

3.4.5 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und OI ... 60

3.4.6 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und der Begleitmedikation ... 60

3.4.7 Korrelation zwischen Viruslast und NVP-Konzentration ... 63

3.4.8 Nebenwirkungen unter einer NVP-Therapie ... 65

3.4.9 Vertikale Transmission ... 65

3.5 ART mit NVP - Einzelfalldarstellung ... 67

3.6 EFV-Konzentrationen ... 71

3.6.1 Multivariate Regression ... 73

3.6.2 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und Körpergewicht bzw. BMI ... 73

3.6.3 Korrelation zwischen EFV-Konzentration ... 76

und Schwangerschaftsalter ... 76

3.6.4 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und der Anzahl an CD4-Helferzellen ... 78

3.6.5 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und OI ... 79

3.6.6 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und der Begleitmedikation ... 79

3.6.7 Korrelation zwischen Viruslast und EFV-Konzentration ... 81

3.6.8 Nebenwirkungen unter EFV-Therapie ... 83

3.6.9 Vertikale Transmission ... 84

3.7 ART mit EFV - Einzelfalldarstellung ... 85

IV. Diskussion ... 87

4.1 NVP und EFV-Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs ... 88

4.1.1. Körpergewicht/BMI ... 90

4.1.2. Schwangerschaft ... 91

4.1.3. Opportunistische Infektionen ... 95

4.1.4. Begleitmedikation 95
4.1.5. Viruslast 101
4.1.6. Non-Compliance 102
4.1.7. Nebenwirkungen unter NVP-Therapie 104
4.1.8. Nebenwirkungen unter EFV-Therapie 105
4.1.9. Vertikale Transmission 106
4.2. *early infant diagnosis (EID)* 109
V. Zusammenfassung 111
VI. Literaturverzeichnis 113

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
ART	antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	area under the curve
AZT	Azidothymidin
BM	Begleitmedikation
CD4	cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control
Cl	Clearance
Cmax	Spitzenspiegel
CRF	Case Report Forms
CYP	Cytochrom P450
ddI	Didanosin
d4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
EID	early infant diagnosis
FTC	Emtricitabin
GC	Gaschromatographie
HAART	highly active antiretroviral therapy
HIV	Humane Immunodefizienz-Virus
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HWZ	Halbwertszeit
KG	Körpergewicht
LLQ	lower limit of quantitation
LPV	Lopinavir
LRV	Lersivirin
MW	Mittelwert
NFV	Nelfinavir

NNRTI	nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NVP	Nevirapin
OI	Opportunistische Infektion
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PI	Proteaseinhibitor
PPI	prä-und perinatale Infektionen
PMTCT	prevention of mother-to-child transmission
ULQ	upper limit of quantitation
RMP	Rifampicin
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswochen
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TDF	Tenofovir
VPA	Valproat
3TC	Lamivudin

I. Einleitung

1.1. HIV

1.1.1 Klassifizierung

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist ein lymphotropes Lentivirus und gehört zu der Familie der Retroviren. Die Gattung der Lentiviren hat ihren Namen (lat.: *lentus*, lange dauernd) aufgrund Monate bis Jahre dauernder Inkubationszeiten und ihrer über Jahre fortdauernden Verläufe. Mit dem Begriff *retro* (lat.: rückwärts) ist die spezifische Eigenschaft der reversen Transkriptase gemeint, bei der eine rückwärtige Transkription von RNA in DNA erfolgt. Seit der Erstentdeckung im Jahre 1983 gilt das Virus als Auslöser des Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). HIV wird in Typen, Gruppen und Subtypen klassifiziert (Tabelle 1).

Tabelle 1*:* Die Einteilung der HI-Viren [1]

Typ	Gruppen	Subtyp
HIV-1	M	neun Subtypen: A (A1, A2), B, C, D, F (F1, F2), G, H, J, K
	N	keine Subtypen
	O	„
	P	„
HIV-2	A	
	B	
	C	
	D	
	E	
	F	
	G	

HIV-1 und HIV-2

Aufgrund von Unterschieden hinsichtlich des Molekulargewichts, ihrer Proteine und der Anordnung der Regulatorproteine wird zwischen HIV-1 und HIV-2 differenziert. Das HIV-2 weist eine geringere Infektiosität und Pathogenität auf, d.h. die Krankheitsprogression dauert länger und damit auch das Erreichen des Endstadiums AIDS. Die durchschnittlich gemessene Viruslast ist geringer und auch die Anzahl der CD4-Helferzellen vermindern sich langsamer [2, 3]. Zudem werden vertikale Übertragungen des Virus seltener festgestellt [4]. HIV-2 ist vor allem in den Ländern Westafrikas verbreitet. HIV-1 ist für die globale Epidemie verantwortlich. Die größere Ausdehnung erklärt man sich aufgrund der höheren Infektiosität [3].

HIV Gruppen

HIV-1 wird in vier Gruppen M, N, O und P untergliedert. Diese entsprechen den vier verschiedenen *cross-species* Übertragungen vom Simiane Immundefizienz-Virus auf den Menschen. Die Mehrheit der weltweiten Infektionen wird von der Gruppe M verursacht. Für HIV-2 gibt es sieben Gruppeneinteilungen (A-G).

HIV Subtypen

Bei der Gruppe M gibt es wiederum eine Untergliederung in neun Subtypen, die sich vermutlich erst im menschlichen Wirt durch Mutationen entwickelt haben. Hierbei verursacht der Subtyp C, der vor allem in Subsahara-Afrika, Ostafrika und Indien verbreitet ist, global die meisten Infektionen [5]. Ihm folgt, gemessen an der Häufigkeit, der Subtyp A, der vor allem in Ostafrika, Zentralasien und Osteuropa vorkommt [5, 6]. In Europa, Amerika und Australien verursacht der Subtyp B die Mehrheit der Infektionen [5]. Die Abb. 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Subtypen weltweit.

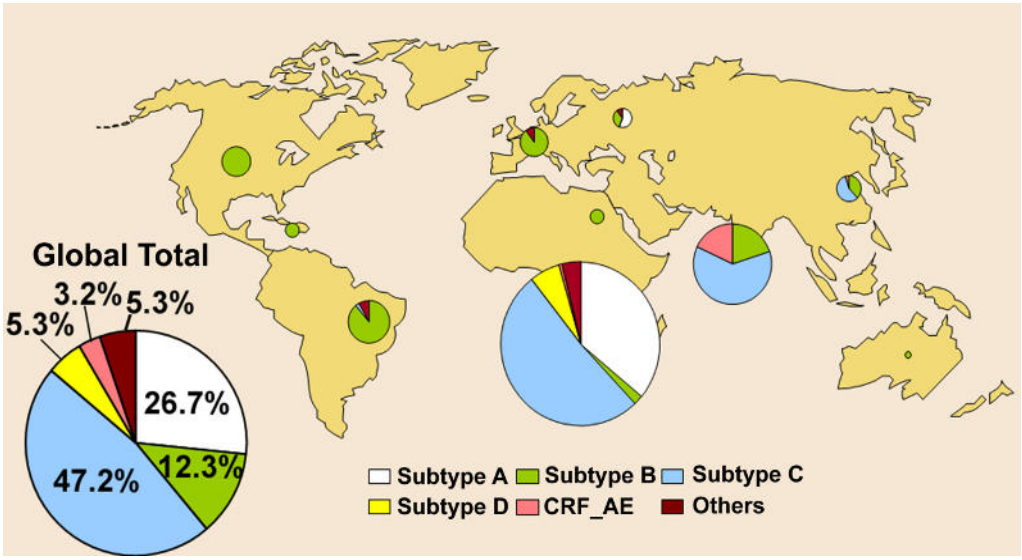

Abb. 1: prozentualer Anteil der HIV-1 Subtypen weltweit [7]

Mehrfachinfektion und Superinfektion

Eine Mehrfachinfektion liegt vor, wenn sich der Patient simultan mit verschiedenen Gruppen, Subtypen des HIV-1 bzw. HIV-2 vor der Bildung von HIV-Antikörpern (Serokonversion) infiziert. Eine Mehrfachinfektion kann einen schnelleren Krankheitsverlauf nach sich ziehen, der durch ein schnelleres Erreichen des Endstadiums AIDS gekennzeichnet ist [8]. Erfolgt eine Infektion mit einem anderen Subtypen nach der Serokonversion mit einem ersten HI-Virus, bezeichnet man dies als Superinfektion. Bei einer Superinfektion von HIV-1 mit HIV-2 kann der Krankheitsverlauf verlangsamt sein [9].

1.1.2 Struktur

In dem ca. 100 nm großen HIV-Partikel befinden sich das Viruskapsid mit zwei identischen, nicht miteinander verbundenen RNA-Genomen und Strukturenzyme wie die Reverse Transkriptase, Integrase und Protease, die auch als Angriffspunkte für antiretrovirale Medikamente dienen. Das Hüllprotein Glykoprotein (gp) 120 wird durch gp41 in der Membran verankert (Abb. 2).

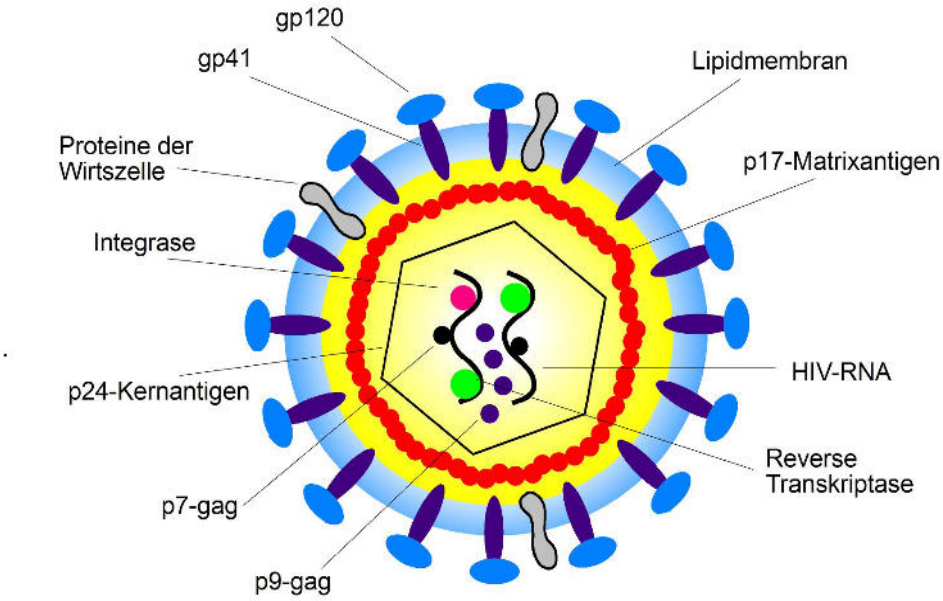

Abb. 2: Schematischer Aufbau eines HIV-1 Partikels [10]

1.1.3 Replikationszyklus

Die Zielstruktur von HIV ist der *cluster of differentiation 4 rezeptor* (CD4-Rezeptor) von T-Helferzellen und Makrophagen. Die Einschleusung erfolgt über das viruseigene Hüllprotein gp120 und den Chemokinrezeptoren CCR5 für Makrophagen oder CXCR4 für T-Zellen. Nach Andockung verliert das Virus seine Hülle und es kommt zur Freisetzung der RNA-Genome aus dem Kapsid.

Durch die Hilfe der Reversen Transkriptase wird die einsträngige Virus-RNA in doppelsträngige DNA umgeschrieben. Durch das viruseigene Enzym Integrase wird die DNA in das Wirtsgenom eingebaut. Die HIV-DNA gelangt nun in den Zellkern, wo sie lebenslang integriert bleibt und bei einer Stimulation der infizierten Zelle durch zelluläre RNA-Polymerasen transkribiert wird. Nach Translation und Zusammenbau der Viruspartikel durch die Protease erfolgt die Ausschleusung der Viren durch die Zellmembran.

1.2 Geschichte

1.2.1 Entdeckung

Im Jahre 1981 beobachtete man in nordamerikanischen Großstädten eine Häufung von opportunistischen Infektionen (OI) wie Pneumocystis-Jirovecii Pneumonie (PCP), Candidiasis und Kaposi-Sarkome bei jungen, homosexuellen Männern [11]. Im Blut der erkrankten Patienten fand man verminderte Konzentrationen von CD4-Helferzellen, was auf eine Schwächung des zellulären Immunsystems hindeutete. Da bisher fast ausschließlich homosexuelle Männer betroffen waren, bezeichnete man diesen Zustand als *gay-related immune deficiency* (GRID). Als GRID aber auch bei i.v.-Drogenabhängigen, sowie heterosexuellen Frauen und Männern auftrat, nannte man es fortan AIDS [12, 13]. Die Ursache und der Übertragungsweg waren bisher noch nicht bekannt.

Im Jahre 1983 gelang es der Forschungsgruppe um Luc Montagnier am Pariser Institut Pasteur ein Retrovirus aus dem Lymphknoten eines AIDS-Patienten zu isolieren. Es bekam den Namen *lymphadenopathy associated virus* [14]. Nahezu zeitgleich konnte das Forschungsteam um Robert Gallo am *National Cancer Institute* in Bethesda ebenfalls ein Retrovirus isolieren, das sie der Gruppe der T-Zell-Leukämie-Viren zuordneten [15]. Sie bezeichneten es als *human T-cell leukemia virus type* 3 [16].

Es konnte nachgewiesen werden, dass beide Forschungsgruppen ein identisches Virus identifiziert hatten. Im Mai des Jahres 1986 einigte sich das Internationale Komitee für die Taxonomie von Viren auf einen gemeinsamen Namen, welcher HIV lautete [17]. Im gleichen Jahr konnte ein weiterer HIV-Erreger aus Proben von westafrikanischen Patienten isoliert werden. Er wurde als HIV-2 bezeichnet. Das zuvor entdeckte HIV wurde in HIV-1 umbenannt.

1.2.2 Ursprung

Bezüglich des Ursprungs des Virus gibt es verschiedene Theorien.

Die wahrscheinlichste Theorie besagt, dass HIV-1/-2 *cross-species*-Übertragungen des Simiane Immundefizienz-Virus vom Affen auf den Menschen stattfanden. Die Evidenz dafür liefern plausible Routen der Übertragung, Gemeinsamkeiten hinsichtlich der viralen Genome und die geographische Koinzidenz der Verbreitung.

Eine Transmission könnte sich durch Affenbisse, Kontakt von Affenblut mit Hautwunden, durch Verzehr von rohem Affenfleisch oder durch Injektion von Affenblut zur Steigerung der Libido vollzogen haben [18]. Man vermutet, dass es mindestens elf dieser Transmissionen gab, die den vier Gruppen von HIV-1 und den sieben Gruppen von HIV-2 entsprechen.

1.2.3 Ausbreitung

Bisher ließen sich ausschließlich in der Region um Brazzaville und Kinshasa alle Gruppe-M-Subtypen von HIV-1 nachweisen. Da dort die größte genetische Vielfalt herrscht, vermutet man, dass dort HIV am längsten existiert [19]. Durch internationale Handelswege und Migration kam es Anfang der 1980er zu Epidemien in der Karibik, Nord- und Südamerika. Wenig später folgten dann Westeuropa und Australien [20, 21]. In der zweiten Hälfte der 1980er Jahre wurden auch Nordafrika, Asien und Ozeanien erreicht. Ab den 1990er Jahren verbreitete sich das Virus dann in den Ländern der UDSSR.

In Afrika bereitete sich HIV in den 1980er Jahren über zentral –und ostafrikanische Länder Ende der 1980er nach Süden aus. Die acht Länder (Sambia, Botswana, Namibia, Zimbabwe, Südafrika, Mozambique, Lesotho, Swasiland), die heute weltweit am stärksten von HIV betroffen sind, befinden sich ausschließlich im südlichen Afrika.

1.3 Epidemiologie

1.3.1 Weltweit

Ende 2010 waren weltweit schätzungsweise 34,0 Mio. Menschen (16,8 Mio. Frauen, 13,8 Mio. Männer und 3,4 Mio. Kinder) mit HIV infiziert. Die Inzidenz betrug ca. 2,7 Mio. (2,3 Mio. Erwachsene und 390.000 Kinder). Es starben 1,8 Mio. Menschen (1,5 Mio. Erwachsene und 250.000 Kinder) an den Folgen von AIDS. Es gab 15,0 Mio. AIDS Waisenkinder. Seit der Entdeckung des Virus wurden 60,0 Mio. Menschen infiziert, wobei 25 Mio. bereits gestorben sind [22].

1.3.2 Deutschland

In Deutschland lebten nach den Daten des Robert-Koch-Instituts Ende 2011 ca. 73.000 Menschen (61.500 Männer, 11.500 Frauen und 200 Kinder) mit HIV, von denen 53.000 eine antiretrovirale Therapie erhielten. 45.000 Personen infizierten sich bei homosexuellen Kontakten, 11.000 bei heterosexuellen Kontakten, 8.600 durch i.v.-Drogengebrauch, 7.800 stammen aus Prävalenzregionen, 420 erhielten HIV-verunreinigte Bluttransfusionen.

Darüber hinaus gab es bisher 420 vertikale Infektionen. Im Jahre 2011 betrug die HIV-Inzidenz ca. 2.700 (2.250 Männer und 450 Frauen). Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, gab es im Jahre 2011 15 vertikale Transmissionen. Es gab ca. 500 Todesfälle. Insgesamt forderte die Epidemie in Deutschland bislang 27.000 Todesopfer [23].

Tabelle 2: Ante und post partale Infektionen (PPI) absolut und relativ von <1999-2011 in Deutschland [24]

Jahr der Diagnose	PPI absolut	PPI relativ %
<1999	62	0,4
…		
2007	27	1,0
2008	16	0,6
2009	11	0,4
2010	20	0,7
2011	15	0,5
Gesamt	**284**	**0,7**

1.3.3 Südafrika

In Südafrika lebten nach den Daten des National Department of Health im Jahr 2010 ca. 5,6 Mio. Menschen (3,0 Mio. Frauen, 2,1 Mio. Männer und 518.000 Kinder) mit HIV. Die Prävalenz der Erwachsenen (>15 Lebensjahre) lag bei 17,9%. Im Jahre 2010 betrug die HIV-Inzidenz ca. 380.000 (332.000 Erwachsene und 48.000 Kinder). 2010 gab es 282.000 Todesfälle bei HIV-Infizierten und 2,1 Mio. HIV-Waisenkinder.

Rund 1,2 Mio. HIV-Infizierte erhielten im November 2010 eine antiretrovirale Therapie. Dagegen benötigten etwa weitere 1,4 Mio. Erwachsene und 300.000 Kinder eine antiretrovirale Therapie [25]. Es waren im Jahre 2010 ca. 30,2% aller schwangeren Frauen mit HIV infiziert. Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, betrug die Prävalenz im Großraum Kapstadt 18,5%.

Tabelle 3: Prävalenz ante partum (%) in den Provinzen 2004/2010 [26]

Provinz	Prävalenz % 2004 ante partum	Prävalenz % 2010 ante partum
Kwazulu Natal	40,7	39,5
Mpumalanga	30,8	35,1
Free State	29,5	30,6
North West	26,7	29,6
Gauteng	33,1	30,4
Limpopo	19,3	21,9
Eastern Cape	28,0	29,9
Northern Cape	17,6	18,4
Western Cape	15,4	18,5
National	**29,5**	**30,2**

1.4 Infektion

1.4.1 Transmission

Jeder HIV-Infizierte ist lebenslang kontagiös. HIV kann durch Blut und Blutprodukte, Samen-, Vaginalsekrete, Liquor und Muttermilch übertragen werden. Die häufigsten Übertragungswege sind ungeschützte Sexualkontakte, vertikale Transmissionen und der gemeinsame Gebrauch von Spritzenutensilien.

Das Risiko einer Übertragung ist abhängig von der Infektiosität der Quelle und der Suszeptibilität des Organismus. Die Infektiosität korreliert mit der Konzentration der HIV-Viruslast in den Körpersekreten. Die Viruslast ist stark erhöht im Zeitfenster zwischen Akquisition der Infektion und der anschließenden Serokonversion sowie im Endstadium AIDS [27]. Mögliche Begleitinfektionen können eine vorübergehende Vermehrung der Viruslast induzieren [28].

Durch eine dauerhafte antiretrovirale Therapie, die die Viruslast im Plasma unter die Nachweisgrenze senkt, wird auch die Ansteckungsfähigkeit deutlich reduziert. Die Suszeptibilität hängt von der angeborenen und erworbenen Immunabwehr ab. Zudem beeinflussen auch hier *sexually*

transmitted diseases eine Übertragung, indem sie die physikalischen und mechanischen Barrieren des Körpers schwächen können.

Vertikale Transmissionen können ante, intra und post partum erfolgen. Etwa zwei Drittel der Übertragungen erfolgen wenige Wochen vor oder während der Geburt [29]. Das Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung korreliert mit der Höhe der Viruslast [29-31]. Ohne jede präventive Maßnahme werden ca. 25-40% der Kinder infiziert [32]. Durch eine Kombination aus einer antiretroviralen Therapie, einer Sectio caesarea, der Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und einem zusätzlichen Stillverzicht kann eine Risikoreduzierung auf <1-2% erreicht werden. Die Sectio caesarea ist zu erwägen, wenn die Viruslast >50 Kopien/ml beträgt. Hiermit kann das Risiko einer Übertragung halbiert werden [33].

In Ländern, in denen der Zugang zu Medikamenten nur teilweise besteht, wird eine Therapie mit Azidothymidin (AZT) und einer Einmalgabe von Nevirapin (NVP) intra partum durchgeführt. Allerdings lassen sich nach der Therapie gehäuft Resistenzen gegen NVP feststellen, da nur eine Mutation zum Erwerb einer Resistenz benötigt wird [34, 35].

In den Ländern von Subsahara-Afrika kann ein Stillverzicht nicht eingehalten werden. Die Kosten und Aufbereitung der Formularernährung übersteigen die finanziellen Mittel und Hygienebedingungen der Betroffenen. Darüber hinaus besteht eine erhöhte Morbidität und Mortalität der nicht gestillten Kinder, die vor allem durch Diarrhöen und Pneumonien (geringerer Nestschutz) verursacht werden [36]. Die Folge ist, dass ca. 5-20% aller vertikalen Transmissionen durch Stillen übertragen werden [32].

1.4.2 Infektionsverlauf

In den ersten ca. zehn Tagen verläuft die Primärinfektion inapparent. Ca. 2-3 Wochen nach der Primärinfektion kann bei einigen Patienten ein so genanntes akutes retrovirales Syndrom auftreten. Es hält 1-2 Wochen an und geht mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, Myalgien und einem makulopapulösen Exanthem einher [37]. Es kommt zu einem Abfall der CD4-Helferzellen und gleichzeitig zu einem starken Anstieg der Viruslast im Blut [38].

Spezifische Antikörper gegen HIV können erst 3-10 Wochen nach der Infektion gefunden werden. Vorher ist der Virusnachweis lediglich durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf HIV-RNA oder p24-Antigenbestimmung möglich. Mit der Serokonversion stellt sich eine Balance zwischen Virusproliferation und Eliminierung durch das Immunsystem ein, was als *viral load setpoint* definiert wird. Seine Höhe bestimmt entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression und korreliert mit dem Abfall der CD4-Helferzellen [39].

Es folgt eine Periode von mehreren Jahren, in der sich die Anzahl der CD4-Helferzellen langsam verringert. Dabei bleiben die meisten Patienten klinisch asymptomatisch. Je nach individuellem Zustand des Immunsystems können sich schon Erkrankungen wie Herpes Zoster, Haarleukoplakien oder orale Candidiasis manifestieren und auf eine Störung hinweisen.

Die Endstrecke der Erkrankung ist ein schwerwiegender Immundefekt, der mit Opportunistischen Infektionen einhergeht und ohne Behandlung im Median von 14 Monaten zum Tode führt. Die stark verminderten CD4-Helferzellen (<200/µl) können die Virusvermehrung nicht mehr kontrollieren, was sich in einem erneuten Anstieg der Viruslast widerspiegelt (
Abb. **3**). Das AIDS-Stadium wird im Median nach zehn bis elf Jahren erreicht [40].

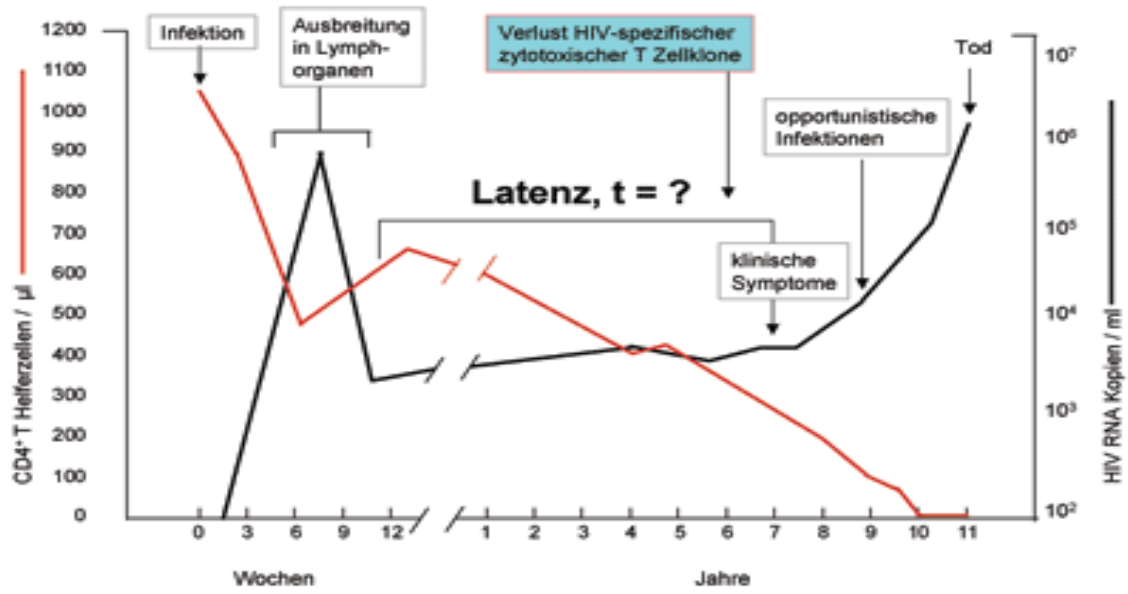

Abb. 3: Natürlicher Infektionsverlauf von CD4-Helferzellen und Viruslast [41]

1.5 Klassifikation

1.5.1 CDC-Klassifikation

Nach der Klassifikation des *Center for Disease Control* (CDC-Klassifikation) [42] lässt sich die HIV-Infektion in drei Stadien unterteilen, die durch die Laborkategorien 1-3 definiert sind.

Laborkategorien

1: ≥500/µl CD4-Lymphozyten

2: 200-499/µl CD4-Lymphozyten

3: <200/µl CD4-Lymphozyten

1.5.2 WHO Clinical Staging

Nach der WHO Klassifikation lässt sich die HIV-Infektion in vier Stadien unterteilen, die anhand von klinischen Untersuchungen erhoben werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: WHO Klassifikation

Stadium I	**Stadium II**
• Asymptomatische Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie	• Moderater Gewichtsverlust (<10% des geschätzten Körpergewichts) • Herpes Zoster • *Angular Cheilitis* • *pruritic papular eruptions* • Seborrhoeische Dermatitis • Rekurrente orale Ulzerationen
Stadium III	**Stadium IV**
• Schwerer Gewichtsverlust (>10% des geschätzten Körpergewichts) • Chronische Diarrhö >1 Monat • Persistierendes Fieber (intermittierend oder konstant >1 Monat) • Orale Candidiasis • Orale Haarleukoplakie • Pulmonale Tuberkulose • Schwere bakterielle Infektion (z.B. Pneumonie, Empyem, Pyomyositis, Osteomyelitis, Meningitis, Bakteriämie) • Akute nekrotisierende ulzerative Stomatitis, Gingivitis oder	• *HIV Wasting Syndrom* • PJP • Rekurrente schwere bakterielle Pneumonie • Chronische Herpes Simplex Infektion (orolabial, genital oder anorektal >1 Monat) • Ösophageale Candidiasis • Extrapulmonale TB • Kaposi-Sarkom • ZNS Toxoplasmose • HIV Enzephalopathie

1.6 Therapie

1.6.1 Antiretrovirale Therapie (ART)

Eine ART muss lebenslang und ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Ziel der ART ist die Hemmung der HIV-Replikation. Dadurch kann die Viruslast dauerhaft unter der Nachweisgrenze gehalten werden. Der Effekt ist eine Verlangsamung der Krankheitsprogression, eine Restaurierung des Immunsystems und folglich das Verhindern von OI. Durch die Abnahme der Viruslast wird auch das Risiko von weiteren Transmissionen vermindert. Langfristig steigt die Lebenserwartung.

Zurzeit sind eine vollständige Eradikation des Virus und eine Kuration des Patienten nicht möglich. Durch Studien konnte der Vorteil einer Tripeltherapie gegenüber einer Dualtherapie und eines Vierfachregimes gezeigt werden [43]. Diese Tripeltherapie wird als *highly active antiretroviral therapy* (HAART) bezeichnet und setzt sich zusammen aus zwei nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) und einem nichtnukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) oder Protease Inhibitor (PI).

Sie gilt heute als Standardtherapie. Die Auswahl der Medikation erfolgt patientenspezifisch und richtet sich nach der Verträglichkeit, Komedikation und den Primärresistenzen der Medikamente, den Komorbiditäten sowie dem klinischen Zustand des Patienten. Derzeit sind in Deutschland sechs verschiedene Substanzklassen zur Behandlung von HIV verfügbar, die in Tabelle 5 dargestellt werden. NRTI, NNRTI, PI und Integrase Inhibitoren (INI) wirken über die Hemmung von viralen Enzymen, Entry Inhibitoren (FI) verhindern die Fusion von Virus und Wirtszelle und CCR5-Inhibitoren (CRI) wirken als Korezeptor-Antagonisten.

Tabelle 5: Medikamente zur antiretroviralen Therapie [44]

NRTI	NNRTI	Protease Inhibitor	Integrase Inhibitor	Entry Inhibitor	CCR5 Inhibitor
Abacavir (ABC)	Efavirenz (EFV)	Atazanavir (ATV)	Raltegravir (RAL)	Enfurvirtide (ENF)	Maraviroc (MRC)
Zidovudin (AZT)	Nevirapin (NVP)	Darunavir (DRV)	Dolutegravir (DTG)		
Didanosin (DDI)	Etravirin (ETV)	Indinavir (IDV)	Elvitegravir (EVG)		
Emtricitabin (FTC)	Rilpivirin (RLP)	Lopinavir (LPV)			
Lamivudin (3TC)		Nelfinavir (NFV)			
Stavudin (D4T)		Ritonavir (RTV)			
Tenofovir (TDF)		Saquinavir (SQV)			

Ein Therapiemonitoring wird alle 3-4 Monate durch die Messung der Viruslast, CD4-Helferzellen, Leber- und Nierenwerten und des Blutbilds durchgeführt. Als Therapieerfolg gilt das Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml in einem Zeitraum von bis zu sechs Monaten. Außerdem wird standardmäßig die CD4-Helferzahl gemessen, um einen Parameter für die Funktionstüchtigkeit des Immunsystems zu erhalten.

Versagt die Therapie bzw. wird sie wegen Unverträglichkeit eines Medikaments verändert, wird eine individuelle Therapieumstellung vorgenommen. Die wichtigsten Gründe für eine ineffektive Therapie sind Non-Compliance, suboptimale Plasmaspiegel oder eine Resistenzbildung gegen ein antiretrovirales Medikament.

Besteht bei ausbleibendem Therapieerfolg der antiretroviralen Medikamente der Verdacht auf Resistenzen durch Mutationen im viralen Erbgut, kann dies durch eine Resistenztestung abgeklärt werden.

1.6.2 Antiretrovirale Therapie in Südafrika

In Südafrika standen den Patienten im Jahr 2011 nur NRTI (Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin), NNRTI (Efavirenz, Nevirapin) und PI (Lopinavir, Ritonavir) als Therapie zur Verfügung. INI, FI und CRI wurden nicht eingesetzt.

Patienten, die aufgrund von Non-Compliance Resistenzen aufwiesen, besaßen demzufolge weniger Möglichkeiten, diese Medikamente durch andere Medikamentenklassen zu ersetzen.

Die Erstlinientherapie für Südafrika wurde mit TDF, 3TC/FTC und EFV/NVP durchgeführt (Tabelle 6) [45]. Indiziert war der Beginn einer ART in Südafrika bei Patienten mit einer CD4-Zahl <350 Zellen/mm3, bei Patienten mit Tuberkulose, Kryptokokken-Meningitis oder bestehender Schwangerschaft und bei Patienten mit einem WHO Stadium von 3 und 4 (Tabelle 7).

Tabelle 6: Therapieempfehlung des National Department of Health von Südafrika [45]

Erstlinientherapie

Alle Patienten, einschließlich schwangere Frauen	**TDF** +**FTC/3TC** + **EFV**	NVP statt EFV bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten

Tabelle 7: Leitlinien des National Department of Health von Südafrika [45]

Beginn der ART

- CD4<350 Zellen/mm3 unabhängig vom WHO-Stadium
- CD4 unabhängig bei TB/Schwangerschaft
- CD4 unabhängig bei Kryptokokken-Meningitis
- CD4 unabhängig bei WHO Stadium III oder IV

1.6.3 Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Da in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von NNRTI durchgeführt wurde, wird nur diese Medikamentenklasse im Detail beschrieben.

Die erste Generation der NNRTI wurde Mitte der 1990er Jahre von der *Food and Drug Administration* zugelassen. Dazu zählen NVP (1996) und EFV (1998). Das Ziel ihres Wirkmechanismus ist die Reverse Transkriptase. Die NNRTI binden nicht-kompetitiv in direkter Nähe zum katalytischen Zentrum und induzieren eine Konformationsänderung des Enzyms, wodurch das aktive Zentrum der DNA-Polymerase deformiert wird und ihre Wirkung verliert [46]. Sie sind nur spezifisch wirksam für die Reverse Transkriptase von HIV-1.

HIV-Stämme benötigen nur eine Punktmutation, um eine Resistenz gegen NNRTI zu entwickeln. Vor allem nach Monotherapien mit NVP traten bis zu 30% Resistenzen auf [47, 48]. Da die Halbwertszeiten (HWZ) von EFV (52-76 Stunden) und NVP (45 Stunden) im Vergleich zu den anderen antiretroviralen Klassen sehr lange ausfallen, kann dies gerade bei Therapiepausen und Monotherapien zu Mutationen führen und Resistenzen begünstigen.

Die geringe Tablettenanzahl, die aufgrund der langen HWZ gegeben ist, und die insgesamt relativ gute Verträglichkeit bei guter Virussuppression machen NNRTI zu einem festen Bestandteil einer ART.

1.6.4 Nevirapin

NVP (Viramune®, Hersteller Boehringer Ingelheim) gehört zur Gruppe der NNRTI [49]. NVP hat die Summenformel $C_{15}H_{14}N_4O$ und die in Abb. 4 dargestellte Strukturformel.

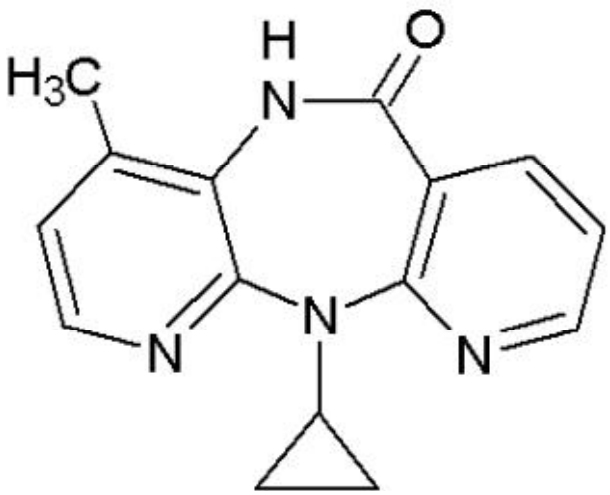

Abb. 4: Strukturformel von Nevirapin [49]

Für die ersten zwei Wochen wird eine Therapie mit einer Dosis von 200 mg pro Tag empfohlen, da dadurch eine Reduktion von therapiebedingten Hautausschlägen nachgewiesen werden konnte. Die Erhaltungsdosis beträgt 400 mg pro Tag. In den ersten 18 Wochen sollte ein engmaschiges *Monitoring* der Transaminasen erfolgen.

NVP ist kontraindiziert bei Patienten mit mittleren bis schweren Beeinträchtigungen der Leber (Child-Pugh Klassifikation B oder C). Die häufigsten Nebenwirkungen sind leichte Hautausschläge, die verstärkt in den ersten sechs Wochen auftreten können. Zudem können Erhöhungen der Transaminasen bis hin zu Hepatitiden vorkommen.

NVP wird nach oraler Applikation zu 90% absorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 90%. Es wird zu 60% an Plasmaproteine gebunden. Die höchsten Serumkonzentrationen werden vier Stunden nach der Einnahme erreicht. NVP wird vorwiegend durch die Cytochrom-P450-(CYP) Isoenzyme CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert. Da NVP auch ein Induktor der CYP-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2B6 ist, kommt es nach ca. 2-4 Wochen zu einer Autoinduktion und einer Verringerung der eigenen HWZ von 45 auf 25-30 Stunden.

Um Steady-State-Konzentrationen auch weiterhin gewährleisten zu können, wird die Dosis verdoppelt (zweimal 200 mg pro Tag). Medikamenteninteraktionen treten insbesondere bei den Medikamenten auf, die auch über die gleichen Isoenzyme abgebaut werden. Bei einer Begleitmedikati-

on (BM) mit Rifampicin (RMP) kann es zu einer Reduktion der eigenen Plasmaspiegel um bis zu 58% kommen [50]. HIV-Stämme benötigen nur eine Punktmutation, um eine Resistenz gegen NVP zu entwickeln [51].

1.6.5 Efavirenz

EFV (Sustiva®, Hersteller Bristol-Myers Squibb) gehört zur Gruppe der NNRTI [52]. EFV hat die Summenformel $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ und die in Abb. 5 dargestellte Strukturformel.

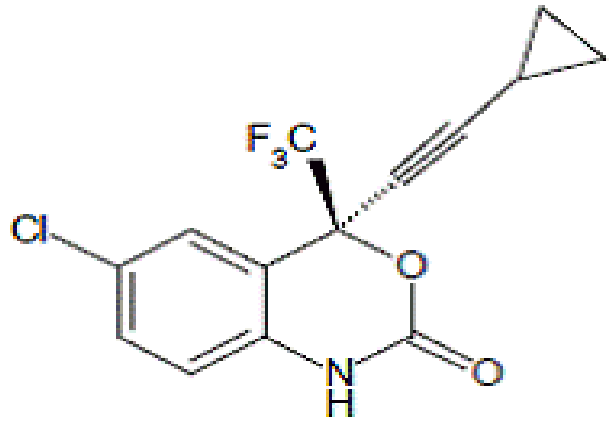

Abb. 5: Strukturformel von Efavirenz [52]

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg pro Tag. EFV ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberschädigungen (Child-Pugh Klassifikation C). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautausschläge, ZNS-Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Symptome, die einer pharmakogenen Depression entsprechen oder zu einer Exazerbation bei bestehender psychiatrischer Erkrankung beitragen können sowie eine Zunahme von epileptischen Ereignissen. Die ZNS-Symptomatik ist allerdings meist nur vorübergehend, beginnt kurz nach Therapiebeginn und dauert ca. 2-4 Wochen an.
Die Einnahme von EFV mit dem Essen kann die Absorption erhöhen und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen. Die höchsten Serumkonzentrationen werden fünf Stunden nach der Einnahme beobachtet. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 6-7 Tagen erreicht.

EFV ist im Plasma zu 99% an Albumin gebunden. EFV wird vorwiegend durch die CYP-Isoenzyme CYP2B6 und CYP3A4 metabolisiert [53]. Da EFV auch ein Induktor der CYP-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C9 ist, kann es zu einer Autoinduktion und einer Verringerung der eigenen HWZ von 50-75 auf 40-55 Stunden. kommen. Zudem kann EFV auch ein Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19 sein.
Medikamenteninteraktionen sind wie bei NVP zu beachten. Bei einer Komedikation mit Rifampicin wird eine Dosiserhöhung auf 800 mg pro Tag empfohlen, da eine Interaktion mit RMP die Plasmaspiegel von EFV um ca. 25% reduzieren kann. HIV-Stämme benötigen nur eine Punktmutation, um eine Resistenz gegen EFV zu entwickeln.

1.7 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Als TDM bezeichnet man die Messung der Höhe von Konzentrationen von Medikamenten und eine auf dieser Konzentrationsmessung beruhende Dosisanpassung [54].
Konzentrationen, die unter der Grenze eines vorher festgelegten Referenzbereiches liegen, definieren den subtherapeutischen Bereich. Zu niedrige Serumspiegel antiretroviraler Substanzen können zu einem Anstieg der HI-Viruslast führen.
Konzentrationen über der Grenze des Referenzbereiches definieren den supratherapeutischen Bereich. In diesem Bereich steigt das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen. Bei Abweichungen der Konzentration vom Referenzbereich sollte eine Dosisanpassung vorgenommen werden, bevor manifeste klinisch-laborchemische Veränderungen auftreten.
Es gibt einige Kriterien, die erfüllt sein müssen, damit ein TDM sinnvoll eingesetzt werden kann [55].

1) Es sollte eine spezifische Methode zur Messung der Serumkonzentration verfügbar sein.
2) Es sollte ein direkter Zusammenhang zwischen Medikamentenkonzentration und Therapieeffekt sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen bestehen.
3) Das Medikament sollte einen therapeutischen Bereich besitzen. Der therapeutische Bereich beschreibt die Serumkonzentration von Pharmaka mit dem optimalen Verhältnis von Wirksamkeit zu Nebenwirkungen.
4) Das Medikament sollte eine hohe interindividuelle und niedrigere intraindividuelle Varianz aufweisen.
5) Nach erfolgtem TDM sollte eine Intervention zur Optimierung der Therapie möglich sein.

Im Bereich der HIV-Therapie ist ein TDM unter Berücksichtigung der genannten Kriterien für NNRTI und PI sinnvoll [56-58]. Bei NRTI korrelieren die Serumspiegel unzureichend mit der Wirksamkeit, da sie erst intrazellulär phosphoryliert werden müssen [59].
Durch Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von TDM für gewisse Patienten während der antiretroviralen Therapie von Nutzen sein kann [60-62].
Die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion geben eine Empfehlung dazu, in welchen klinischen Situationen eine Serumspiegelbestimmunng sinnvoll sein kann [44]:

- Multimedikation mit Interaktionen (siehe 1.7.1)
- Erheblich unter- oder übergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD Resistenz)
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme/ungenügende Therapieadhärenz

- Intestinale Resorptionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern
- Therapie in der Schwangerschaft (siehe 1.8.)
- Einmal tägliche Medikamentengabe
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

Da in Nordamerika und Europa vor allem Männer HIV-infiziert sind, wurden pharmakokinetische Studien fast ausschließlich nur mit erwachsenen Männern durchgeführt.
Bei schwangeren Frauen und Kinder führen physiologische Umwandlungen auch zu Veränderung der Pharmakokinetik. Anhand der Studienlage kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob der für Männer vorgeschlagene therapeutische Bereich auch für schwangere Frauen und Kindern zutrifft.
Berücksichtigt man nun, dass außerhalb von Nordamerika und Europa in der Mehrzahl Frauen und Kinder an einer HIV-Infektion erkrankt sind, werden mehr pharmakokinetische Untersuchungen für diese Patientengruppen benötigt, um Aufschluss über optimale Serumkonzentrationen zu erhalten.

1.7.1 Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittelwechselwirkungen können vor allem bei Medikamenten vorkommen, die über die Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme der Leber und des Gastrointestinaltrakts verstoffwechselt werden. Hierbei handelt es sich um Enzyme, die als Oxidoreduktasen zur Eliminierung wasserunlöslicher Medikamente beitragen.

Medikamente können mit den enzymatischen Prozessen der CYP-Enzyme auf mehreren Wegen interagieren. Sie können als Substrate selbst metabolisiert werden. Sie können aber auch die Enzymaktivität der CYP-Enzyme als Induktoren oder Inhibitoren beschleunigen oder vermindern. NVP und EFV werden als Substrat vor allem von CYP3A4 und CYP2B6 verstoffwechselt. Zudem können beide Medikamente auch als Inhibitoren und Induktoren fungieren.

Einige potentielle Wechselwirkungen von NVP und EFV mit der Komedikation des untersuchten Patientenkollektivs werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Wechselwirkungspotential von NVP und EFV mit der Komedikation des Patientenkollektivs [49, 52, 63, 64]

Wirkstoff	CYP Substrat	Inhibitor	Induktor	Besonderheit
Nevirapin	3A4, 2B6	-	3A4,	Autoinduktion
Efavirenz	2B6, 3A4	2C9, 2C19	3A4	Autoinduktion
Rifampicin	-	-	1A2, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19	Reduktion von EFV um 25%, Reduktion von NVP um 20-60%
Valproat	2A6, 2C9	2C19, 3A4, 2C9	-	Zunahme von EFV/NVP
Cotrimoxazol	-	2C9	-	-

1.8 ART und Schwangerschaft

Alle HIV-positiven Frauen, die sich in einer Schwangerschaft befinden, sollen mit einer Tripeltherapie beginnen. Für den Start der ART wird das Ende des ersten Trimenon empfohlen. Besteht die unmittelbare Indikation einer Therapie aufgrund der aktuellen Krankheitsprogression (CD4 <200 Zellen/µl oder schwere OI), kann auch schon früher mit einer ART begonnen werden.

Im ersten Trimenon sollte ein Behandlung mit EFV vermieden werden, da in Tierversuchen gezeigt werden konnte, dass kongenitale Anomalien entstehen können [65-67].

Eine ART bei schwangeren Frauen hat zwei Ziele: Sie soll einerseits die maternale Krankheitsprogression aufhalten und eine Restitution des Immunsystems ermöglichen. Andererseits soll durch eine adäquate Virussuppression das Risiko für vertikale Transmissionen minimiert werden.

Bei dieser *prevention of mother-to-child transmission* (PMTCT) kann das Risiko von 45% auf <5% reduziert werden [32]. Um eine effiziente PMTCT durchführen zu können, muss berücksichtigt werden, dass im Laufe der Schwangerschaft physiologische Veränderungen des Körpers pharmakokinetische Veränderungen ergeben, die eine Elimination von antiretroviralen Medikamenten beschleunigen. Eine Schwangerschaft hat Einfluss auf die Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination eines Medikamentes [68].

Die Produktion von Salzsäure ist um 40% herabgesetzt, so dass die Absorption von Medikamenten (NNRTI), die einen sauren pH im Magen benötigen, vermindert wird [69]. Zusätzlich kann eine Emesis gravidarum im ersten und zweiten Trimenon die Absorption reduzieren.

Während einer Schwangerschaft kommt es zu einem Zuwachs von ca. 8 Litern Körperwasser. Weiterhin kommt es zu einer Vermehrung der Fettzellen um ca. 4 kg. Die Konsequenz ist ein vergrößertes Verteilungsvolumen von hydro- und lipophilen Medikamenten in die einzelnen Kompartimente mit der Folge einer Reduktion der initialen Serumspiegel und der Spitzenspiegel [70].

Medikamente werden entweder ungebunden oder an Proteinen gebunden im Plasma transportiert. Albumin übernimmt bei vielen Medikamenten (auch NVP und EFV) den Transport. Ab dem zweiten Trimenon nimmt die Konzentration von Albumin stetig ab und misst bei der Geburt ca. 70-80% der normalen Durchschnittswerte. Zudem sind die Werte von freien Fettsäuren und Steroidhormonen im Plasma erhöht, die mit den Medikamenten um die Bindungsstelle am Albumin konkurrieren.
Daraus folgt eine größere Anzahl an Medikamenten, die ungebunden im Plasma zirkulieren und schneller einer hepatischen und renalen Elimination unterliegen [70].
Außerdem führt das erhöhte Progesteron zu einer Zunahme der Aktivität von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP3A4 und CYP2B6, die für den Metabolismus von NVP und EFV benötigt werden. Dadurch wird die Elimination der Medikamente zusätzlich beschleunigt. Folglich sinken die Steady-State-Konzentrationen [68, 71-73].
Durch eine Erhöhung der totalen Leberdurchblutung und glomerulären Filtrationsrate um ca. 50% beschleunigt sich die totale Clearance (Cl) und die Elimination von Medikamenten zusätzlich [74].
Insgesamt besteht die Gefahr, dass schwangere Frauen subtherapeutische Konzentrationen aufweisen. Dies wiederum erhöht die Gefahr für eine erhöhte Viruslast während der Schwangerschaft und der Geburt [60, 75-79]. Folglich steigt das Risiko einer vertikalen Transmission [30].

1.9 early infant diagnosis (EID)

Nach den aktuellen südafrikanischen Leitlinien sollen alle HIV-exponierten Säuglinge sechs Wochen nach Geburt eine PCR mit der Testung auf HIV-RNA erhalten [80]. Zusätzlich soll eine weitere PCR sechs Wochen nach Beendigung des Stillens durchgeführt werden, da etwa 5-20% der vertikalen Transmissionen durch Stillen bedingt sind [81].

Da maternale HIV-Antikörper noch bis zu 18 Monaten nach der Geburt nachweisbar sein können, soll erst ab dem Alter von 18 Monaten ein *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* mit Testung auf HIV-Antikörper erfolgen [80]. In der täglichen Versorgung in Südafrika kann dies jedoch nicht umgesetzt werden. In vielen Fällen kommen die Säuglinge und Kinder erst in die Klinik, wenn Symptome einer HIV-Infektion auftreten [82].

Die geschätzte Teilnahmerate an der ersten PCR-Testung betrug im Jahr 2010 in Südafrika 54,7% [82]. Die Rate der PCR-Testung nach Beendigung des Stillvorgangs ist hingegen unbekannt. Mit der Gewissheit, dass mehr als die Hälfte der HIV-infizierten Säuglinge und Kinder innerhalb der ersten zwei Lebensjahre versterben, ist es eines der Kernziele des *National Department of Health*, die Teilnahmerate an EID zu steigern, um dadurch frühzeitig HIV-Diagnosen zu stellen und anschließend mit der antiretroviralen Therapie beginnen zu können [83].

1.10 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, pharmakokinetische Daten zur NVP- und EFV-Therapie bei schwangeren Frauen zu erheben und zu analysieren. Dabei soll bzw. sollen

1. der Zusammenhang zwischen NVP- und EFV-Konzentrationen und Körpergewicht, BMI, Schwangerschaftsalter, CD4, OI und BM untersucht werden.
2. der Zusammenhang zwischen Viruslast und NVP- und EFV-Konzentrationen untersucht werden.
3. der Zusammenhang zwischen toxischen Nebenwirkungen und supratherapeutischen NVP- und EFV-Konzentrationen untersucht werden.
4. mithilfe von TDM die Therapieadhärenz kontrolliert und Non-Compliance detektiert werden.
5. vertikale Transmissionen detektiert werden.

Da Studien mit schwangeren Frauen nur begrenzt durchgeführt werden, soll anhand der empirischen Erhebung überprüft werden, inwieweit ein TDM von NVP und EFV bei dieser Patientengruppe nützlich sein kann. In Deutschland ist die Durchführung eines regelmäßigen TDM während der Schwangerschaft empfohlen, um die Effektivität der PMTCT zu verbessern. In Südafrika, wo die vertikalen Transmissionen eine der Hauptübertragungswege darstellen, ist ein TDM aus Kostengründen nicht möglich.
Im Hinblick auf die geringe Teilnahmerate an der EID in Südafrika soll die Studie mehr Daten über die Teilnahmerate an Folgeuntersuchungen (EID) in Kapstadt liefern.

II. Material und Methoden

2.1. Studienbedingungen

Die Untersuchung fand im Rahmen der *International Research Training Group* 1522 (IRTG 1522) statt. Hierbei handelte es sich um das bisher einzige deutsch-afrikanische Graduiertenkolleg in der Medizin. Thematisch beschäftigte sich das IRTG 1522 mit HIV und HIV-assoziierten Infektionen und verband die Universitäten Würzburg, Stellenbosch und Kapstadt.
Als wesentlicher Bestandteil erfolgte ein halbjähriger Aufenthalt in Kapstadt, bei dem die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Jährlich wurden Symposien in Kapstadt bzw. Würzburg abgehalten, in denen die Ergebnisse der Studien vorgestellt und diskutiert wurden. Die Mitglieder der IRTG 1522 wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der National Research Fundation (NRF) mit Stipendien unterstützt.

2.2. Methodik

2.2.1 Patientenkollektiv und Studienort

Das Patientenkollektiv (n=108) wurde im Rahmen einer prospektiv geführten Studie in der *Infectious Diseases Outpatient Clinic* und der *Obstetric Special Care Unit* des *Tygerberg Academic Hospital* in Kapstadt rekrutiert. Die Daten wurden im Zeitraum von März bis August 2011 erhoben. Für den Einschluss in die Studie mussten die Frauen schwanger sein und mit einer antiretroviralen Tripeltherapie gemäß der südafrikanischen Leitlinie behandelt werden.
Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, die einen NNRTI (entweder NVP oder EFV) als Bestandteil der antiretroviralen Therapie erhielten. NVP und EFV sollte dabei leitlinientreu 2 x 200 mg täglich bzw. 1 x 600 mg täglich eingenommen werden. Die Therapie sollte mindestens vier Wochen erfolgt sein, um Steady-State-Konzentrationen zu gewährleisten. Patientinnen mit Komorbiditäten wie Tuberkulose, Diabetes, Hypertension und Virushepatitis wurden ebenfalls in die Kohorte aufgenommen. Aus-

schlusskriterien waren schwere Krankheitszustände der Patientinnen. Die Anzahl der CD4-Helferzellen bzw. die Höhe der Viruslasten waren keine Kriterien für einen Ein- bzw. Ausschluss.

2.2.2 Protokoll

Die Studie wurde vom *Health Research Ethics Committee* der Universität Stellenbosch genehmigt und gemäß den ethnischen Leitlinien der internationalen Deklaration von Helsinki, den südafrikanischen Leitlinien für *Good Clinical Practice* und dem *Medical Research Council* durchgeführt. Nach der Bestätigung des Protokolls von Seiten des *National Department of Health* und des *Tygerberg Hospital* konnte mit der Rekrutierung von Patientinnen begonnen werden.

Von allen Patientinnen wurde eine Einwilligung nach ausführlicher Aufklärung in Bezug auf Risiken und Nutzen der Studie in der jeweiligen Muttersprache (Xhosa, Englisch und Afrikaans) eingeholt. Weiterhin wurde jeder Patientin vermittelt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig und ein Abbruch jederzeit möglich ist.

2.2.3 Erfasste Parameter

Zur Erfassung der Daten wurden die Patientenakten analysiert bzw. die Patientinnen befragt und die gewonnenen Informationen in *Case Report Forms* (CRFs) eingetragen. Die Patientenakten wurden ausnahmslos auf der *Infectious Diseases Outpatient Clinic* oder der *Obstetric Special Care Unit* bearbeitet. Bei Aufnahme und nach Aufklärung wurde CRF 1 (0 Anhang) mit folgenden Daten erhoben:

- Geburtstag, Alter, Geschlecht
- Ethnische Gruppe
- Körpergewicht (KG), Körpergröße und BMI
- Datum der Erstdiagnose und WHO-Stadium
- Schwangerschaftswochen und Trimenon
- Komorbiditäten (Start, Ende), Komedikation (Medikament, Dosis, Form, Start und Ende der Therapie), Nebenwirkungen
- CD4, CD4%, Viruslast (alle mit Datum)
- Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Kreatinin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Albumin (alle mit Datum)

Vor Entnahme der Blutprobe wurde CRF 2 (0 Anhang) mit folgenden Informationen erhoben:

- Aktuelle ART (Medikament, Form, Dosis, Start der ARV, Uhrzeit der Applikation)
- Compliance der Medikamenteneinnahme (in der letzten Woche)
- Tb Medikation (Medikamente, Form, Dosis, Start, Uhrzeit der Applikation)
- Zeitpunkt der Blutentnahme
- Zeitpunkt der letzten Medikamenten-Einnahme
- Datum und Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme

Im Rahmen der Studie wurden retrospektiv im Februar 2013 PCR-Resultate der Säuglinge nach sechs Wochen post partum analysiert.
Die Daten hierfür stellte das National Department of Health zur Verfügung, das jährlich PMTCT-Statistiken für alle Kliniken in Südafrika sammelt.
Alle verfügbaren Daten und Laborparameter der Patientinnen wurden in eine EXCEL-Datei integriert.

2.2.4 Blutprobe

Alle Blutproben wurden an zufällig gewählten Zeitpunkten während der klinischen Routine in den oben genannten Stationen des *Tygerberg Hospital* abgenommen. Die Blutproben wurden in einem 7,5 ml Blutentnahmeröhrchen abgenommen und anschließend bei 3.000 Umdrehungen pro Minute zehn Minuten zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde der gewonnene Überstand (Serum) in ein neutrales Probenröhrchen überführt und für eine Stunde in ein 57° C warmes Wasserbad zur Virusinaktivierung eingelassen.

Anschließend wurden die Proben bei einer Temperatur von -70° C im *Department of Pharmacology* an der Universität Stellenbosch gelagert. Halbjährlich wurden die Proben in das wissenschaftliche Labor des Schwerpunktes Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg versandt.

Dort wurden die NVP-Serumspiegel per Gaschromatographie (GC) und die EFV-Serumspiegel per Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt (siehe 2.2.6 und 2.2.7.)

2.2.5 Datenschutz

Jeder Patientin wurde eine Nummer zugeordnet, um die Pseudonymisierung und Vertraulichkeit der Daten zu gewährleisten. Diese Patientennummer diente als einzige Referenz, um Informationen aus der Datenbank zu erhalten. Auch die Blutproben wurden ausschließlich mit der Patientennummer markiert. Persönliche Daten waren nur auf den Aufklärungsbögen zu finden, die separat von allen anderen Informationen gelagert wurden. Im Zuge der Kooperation zwischen den Universitäten Stellenbosch und Würzburg hatten alle Kooperationspartner Zugang zu den pseudonymisierten Daten.

2.2.6 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von NVP

Zur Bestimmung der NVP-Serumspiegel setzte man einen Agilent 6890N Gaschromatographen ein. Das System beinhaltete einen Autoinjektor der Serie 7683 und einen Stickstoff-Phosphor-Detektor (NPD). Als Säule fungierte eine Rtx®-5 Amine Kapillarsäule (15 m x 0, 32 µm) von Restek. Der automatische Injektor applizierte pro Durchlauf 1,0 µl der Probe. Als Trägergas wurde Helium 5.0 mit einem konstanten Druck von 7.55 psi eingelassen.

Die Durchflussmenge des Trägergases durch die Säule betrug 1,7 ml/min. Die Temperatur des Ofens betrug zu Beginn 180° C. Pro Minute erhöhte sich die Temperatur um 15° C, bis 300° C als Maximaltemperatur erreicht wurde. Die Maximaltemperatur wurde für zwei Minuten gehalten. Die Temperatur der Injektion und des NPD-Detektors betrug konstant 300° C bzw. 320° C. Die Retentionszeit des Internen Standards (ISTD) betrug 6,39 Minuten und die von NVP 8,27 Minuten.

Die NVP-Arbeitslösungen wurden in drei Konzentrationen hergestellt, die im weiteren Verlauf der Erzeugung von Kalibrierungs- und Kontrollproben dienten. Für die NVP-Stammlösung (Arbeitslösung III) wurden 5 mg NVP Reinsubstanz in 100 ml DMSO/MeOH (1:1 v/v) gelöst. Für die Arbeitslösung I (5 µg NVP/10 ml DMSO/MeOH 1:1 v/v) nahm man 100 µl der Stammlösung ad 10 ml DMSO/MeOH (1:1 v/v). Für die Arbeitslösung II (50 µg NVP/10 ml DMSO/MeOH 1:1 v/v) wurden 1 ml der Stammlösung ad 10 ml DMSO/MeOH (1:1 v/v) aufgefüllt.

Als ISTD wurde 4 mg Scandicain ad 100 ml H20 aufgefüllt, der allen Proben (Kalibrierungs-, Kontroll- und Patientenproben) zugefügt wurde. Der Eichbereich erstreckte sich von 250 ng/ml bis 10.000 ng/ml. Außerhalb des Eichbereichs wurde bis zum *lower limit of quantitation* (LLQ) bei einer Konzentration von 150 ng/ml der Probe und bis LLQ zum *upper limit of quantitation* (ULQ) bei einer Konzentration von 20.000 ng/ml linear gemessen.

Die Patientenproben wurden mit 500 µl Natrium-Carbonat-Puffer (pH 9,4) mit 25 µl Scandicain (interner Standard Lösung) und 250 µl Serumprobe

versetzt. 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 mit 300 µl DMSO/MeOH (1:1, v/v) gelöst, in Proben-Vails übergeführt und automatisch injiziert.

Nach Injektion wurde das Lösungsmittel verdampft und in den gasförmigen Zustand gebracht, um mit dem Trägergas in die Trennsäule zu gelangen. Dort fand die Aufteilung der einzelnen Probenbestandteile entsprechend ihrer physikalischen Eigenschaften statt. Die Signalstärke des NPD-Detektors am Säulenende wurde als Peak im Chromatogramm aufgezeichnet [84].

In Abb. 6 ist das Chromatogramm eines NVP-Serumspiegels dargestellt. Der NVP-Serumspiegel befindet sich mit 3.853 ng/ml im therapeutischen Bereich. Die Retentionszeit von NVP betrug 8,1 min.

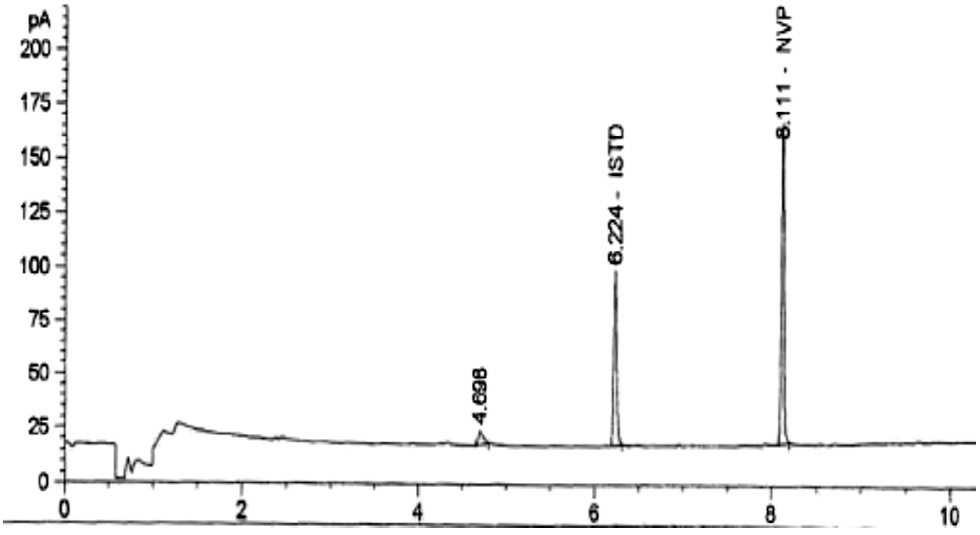

Abb. 6: Beispielchromatogramm für die GC-Analytik von Nevirapin (NVP), ISTD= Interner Standard

2.2.7 Nachweisverfahren zur Quantifizierung von EFV

Zur Bestimmung der EFV-Serumspiegel wurde ein HPLC-System von Beckman Gold (Beckman Instruments) verwendet, welches mit einem automatischen Probengeber (System Gold® 508), einem Applikationsmodul (System Gold® 126 Solvent Module) und einem UV-Vis Photodiodenstrahl-Detektor (System Gold® 168 Detektor) ausgestattet ist. Für die Datenverarbeitung wurde das GOLDSYSTEM 32 KARAT angewandt. Als analytische Säule diente eine XTerra® RP18 Kapillarsäule (2,1 mm I.D. x 150 mm, Partikel-Größe: 5 µm) von Waters Corporation.

Das UV Signal wurde bei einer Wellenlänge von 245 nm und 255 nm gemessen. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus 70 % Laufmittel A (60 % 1/15m KH2PO4 und 40 % Acetonitril) und 30 % Laufmittel B (30 % 1/15m KH2PO4 und 70 % Acetonitril) bei einem pH von 6,3 verwendet. Der Flussstrom betrug 0,2 ml/min. Die totale Flusszeit für eine Probe dauerte 30 Minuten. Die Retentionszeit des ISTD betrug 10,24 Minuten und die von EFV 11,75 Minuten.

Die EFV-Arbeitslösungen wurden in zwei Konzentrationen hergestellt, die im weiteren Verlauf der Erzeugung von Kalibrierungs- und Kontrollproben dienten. Für die EFV-Stammlösung wurden 10 mg EFV Reinsubstanz ad 100 ml MeOH:KH2PO4 (1:1 v/v) gelöst. Für die Arbeitslösung I nahm man 10 ml der Stammlösung ad 100 ml MeOH:KH2PO4 (1:1 v/v). Als ISTD wurden 10 mg Abbott (A86093) ad 100 ml H20 aufgefüllt, der allen Proben (Kalibrierungs-, Kontroll- und Patientenproben) zugefügt wurde.

Der Eichbereich erstreckt sich von 250 ng/ml bis 10.000 ng/ml. Außerhalb des Eichbereichs wurde bis zum LLQ bei einer Konzentration von 125 ng/ml der Probe und bis zum ULQ bei einer Konzentration von 15.000 ng/ml linear gemessen.

Die Patientenproben wurden mit 400 µl Natrium-Carbonat-Puffer (pH 9,4) mit 25 µl ISDT und 200 µl Serumprobe versetzt. 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 mit einem 300 µl Lösungsmittel-Gemisch (1 1/15 M KH2PO4; 0.5 CH3CN; 0.5

MeOH) gelöst, in 200 µl in Proben-Vails überführt und 100 µl automatisch in das HPLC-Gerät injiziert.

Durch die Wechselwirkungen der mobilen Phase mit der stationären Phase wurden die Probenbestandteile je nach Polarität aufgetrennt und gelangten unterschiedlich schnell zum Ende der Trennsäule. Die Messung von EFV erfolgte durch die Erfassung der Absorption mit dem UV-Detektor, dessen Signalstärke als Peak im Chromatogramm aufgezeichnet wurde [85].

In Abb. 7 ist das Chromatogramm eines EFV-Serumspiegels dargestellt. Der EFV-Serumspiegel befindet sich mit 2.067 ng/ml im therapeutischen Bereich. Die Retentionszeit von EFV betrug 12,27 min. Die Maximale Absorption wurde bei einer UV-Wellenlänge von 255 nm gemessen.

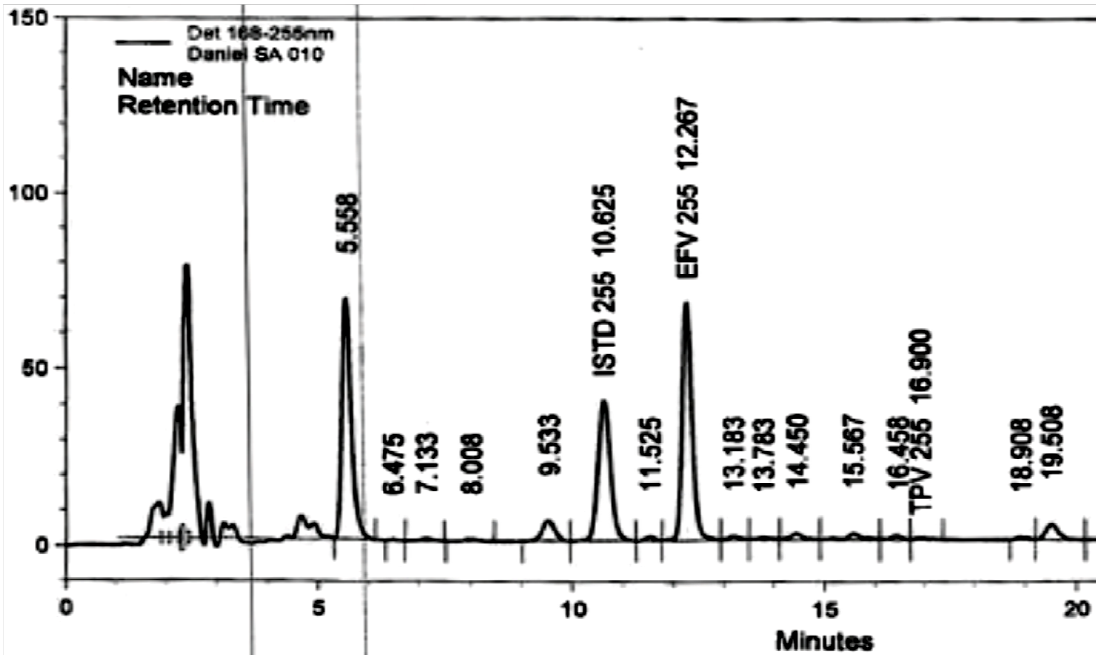

Abb. 7: Beispielchromatogramm für die HPLC-Analytik von Efavirenz (EFV), ISTD= Interner Standard

2.2.8 Festlegung der NVP- und EFV-Serumspiegel-Bereiche

Als Referenzbereich für NVP wird in der Literatur eine Konzentration von 3.000 bis 8.000 ng/ml vorgeschlagen [60, 75, 79, 86]. Für EFV ist dieser Bereich für Werte zwischen 1.000 bis 4.000 ng/ml definiert [76, 79, 87, 88]. Dies ergibt drei Kategorien für Konzentrationen [61]:

- **Therapeutischer Bereich**: Bei Vorliegen von HI-Wildvirus ermöglicht die Serumkonzentration eine suffiziente Wirksamkeit, um die Viruslast zu senken. Weiterhin ist ein „normales" Nebenwirkungsprofil zu erwarten.
- **Subtherapeutischer Bereich**: Die Serumkonzentrationen liegen unterhalb des therapeutischen Bereiches. Es ist mit häufigerem Therapieversagen zu rechnen.
- **Supratherapeutischer Bereich**: Serumkonzentrationen liegen oberhalb des therapeutischen Bereiches. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von toxischen Nebenwirkungen ist erhöht.

2.3 Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit EXCEL 2007, SPSS 11.0 und STATA/IC 13.0. Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant interpretiert, d.h., der Test konnte mit 95% nicht abgewiesen werden. Die interindividuelle Variabilität wurde mit Hilfe des Variationskoeffizienten gemessen. Dieser berechnete sich als Quotient aus der Standardabweichung (SD) der Serumspiegel und dem Mittelwert (MW) der Serumspiegel x 100.

Die Auswertung der NVP-und EFV-Konzentrationen erfolgte zuerst durch eine multivariate Regression. Hierbei können Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen erkannt werden. Zudem erhält man die Gesamtvarianz der Serumspiegel. Anschließend wurde eine univariate Regression durchgeführt, um den Effekt jeder Variablen zu bestimmen. Um den Effekt der einzelnen Variablen nicht zu verfälschen, wurden die Patientinnen

nicht berücksichtigt, die NVP-oder EFV-Konzentrationen <200 ng/ml aufwiesen. Hierbei konnte aufgrund der langen HWZ von NVP und EFV angenommen werden, dass keine Medikamenteneinnahme erfolgte.

Zur Beschreibung der Ergebnisse wurden folgende Tests verwendet: Mit dem U-Test nach Mann und Whitney wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen wurde. Dies lag für den Zusammenhang zwischen NVP- bzw. EFV-Serumspiegeln und Gewicht, BMI, Trimenon, CD4-Helferzellen, Viruslast, OI sowie Begleitmedikation vor.

Die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren. Dies traf für den Zusammenhang zwischen NVP- bzw. EFV-Konzentration und WHO-Stadium sowie CD4-Helferzellen zu. Für Korrelationen zwischen Laborwerten und NVP-und EFV-Therapie wurden Pearson-Chi-Quadrat-Tests verwendet.

III. Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

3.1.1 Alter

Das Patientenkollektiv bestand aus 108 Patientinnen. Im Mittel betrug das Alter 29,4 ± 5,6 Jahre. Die jüngste Patientin war zur Zeit der Aufnahme 17, die älteste Patientin 42 Jahre alt. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (61,1%) waren zum Zeitpunkt der Studienaufnahme zwischen 25 und 35 Jahre alt (Abb. 8).

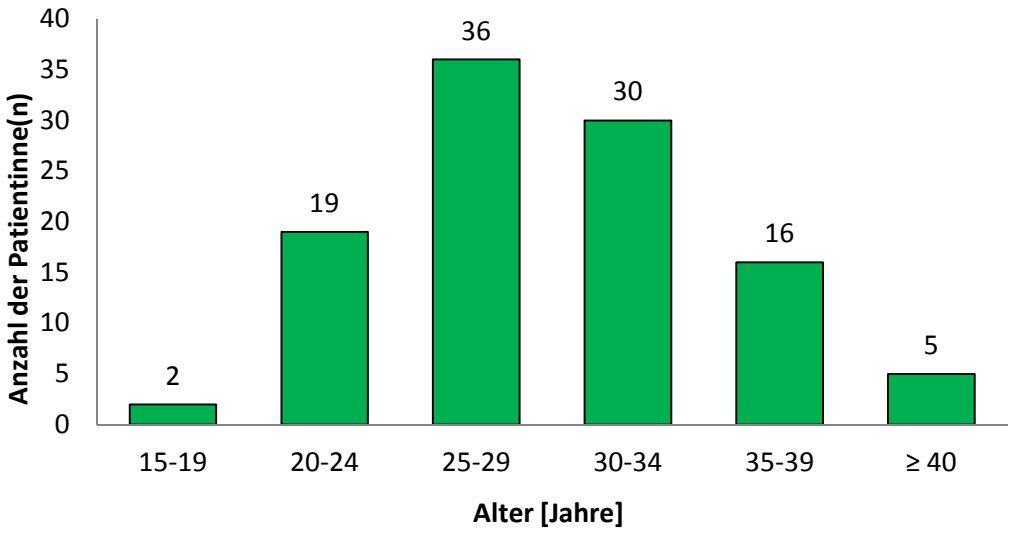

Abb. 8: Altersverteilung der Patientinnen (n=108) bei Studienaufnahme

Das Alter bei der HIV-Erstdiagnose lag zwischen 15 und 40 Jahren.
Zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose waren mehr als die Hälfte der Patientinnen (60,2%) zwischen 20 und 30 Jahre alt. Bei 10 Patientinnen (9,3%) wurde bereits mit einem Alter zwischen 15 und 19 Jahren HIV diagnostiziert. Bei 6 Patientinnen lagen keine Daten bezüglich der Erstdiagnose vor (Abb. 9).

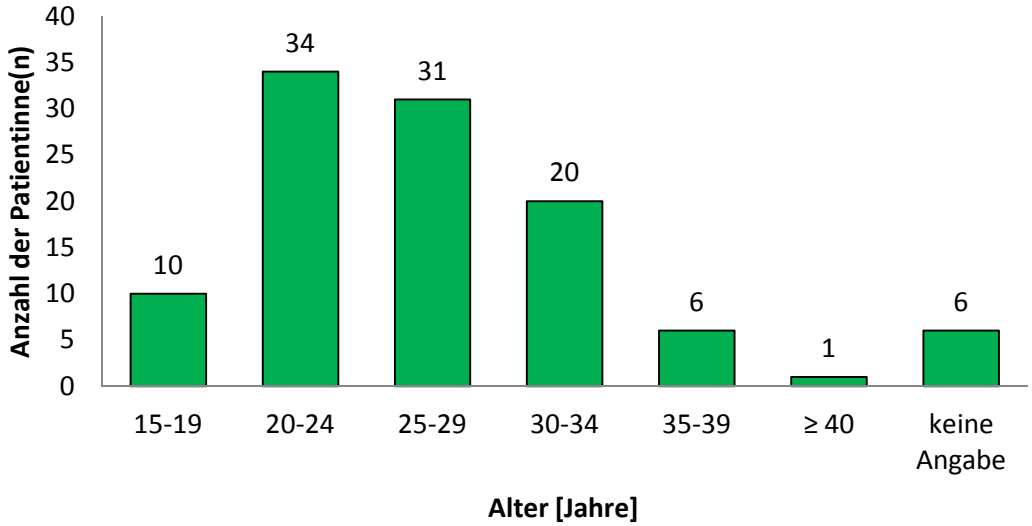

Abb. 9: Altersverteilung der Patientinnen (n=108) bei HIV-Erstdiagnose

3.1.2 Gewicht, Größe und BMI

Tabelle 9: Gewicht, Größe und BMI der Patientinnen (n=107)

Variable	MW	SD	Spannweite
Gewicht [kg]	76,8	± 21,5	44-150
Größe [cm]	159,3	± 7,8	132-182
BMI [kg] / [m^2]	30,3	± 8,1	17,4-56,5

Gemäß den WHO-Kategorien einer Adipositas hatte 1 Patientin (0,9%) Untergewicht (BMI < 18,5), 33 Patientinnen (30,6%) Normalgewicht (BMI 18,5-24,9), 27 Patientinnen (25%) Übergewicht (BMI 25-29,9), 20 Patientinnen (18,5%) Adipositas Grad I (BMI 30-34,9), 10 Patientinnen (9,3%) Adipositas Grad II (BMI 35-39,9) und 16 Patientinnen (14,8%) Adipositas Grad III (≥ 40). Bei einer Patientin lagen keine Angaben zum Gewicht vor (Abb. 10).

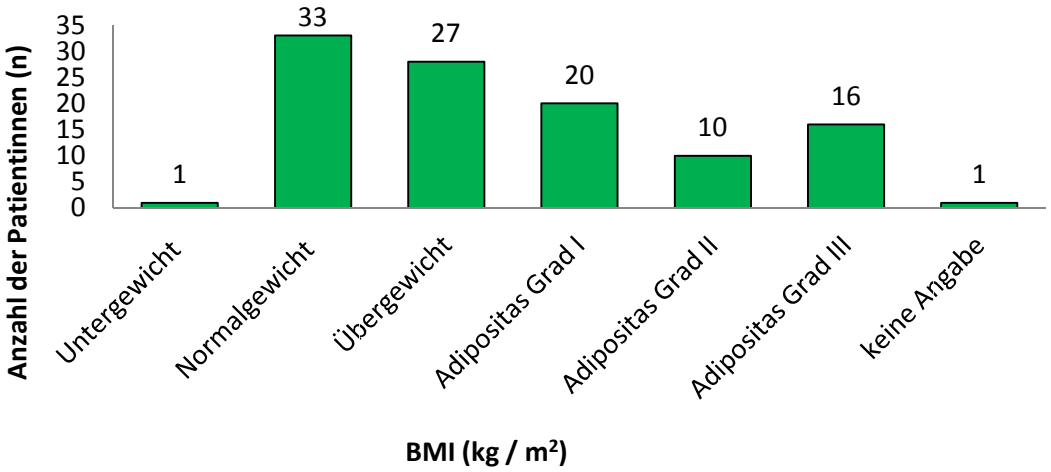

Abb. 10: WHO-Stadien des Körpergewichts der Patientinnen (n=108)

3.1.3 Ethnie

In Südafrika kann die Bevölkerung bezüglich der Ethnizität in drei Kategorien eingeteilt werden. Hierbei bildet die schwarze Ethnie die Mehrheit. Sie setzt sich zusammen aus verschiedenen Volksstämmen (Xhosa, Zulu, Tswana etc.). Demgegenüber steht die Minderheit der weißen (Nachfahren europäischer Siedler) und *coloured* (Mischungen aus der schwarzen und weißen Bevölkerung) Ethnie.

In der vorliegenden Untersuchung konnte die überwiegende Mehrheit der Patientinnen (90,8%) einer schwarzen Ethnizität zugeordnet werden (Abb. 11).

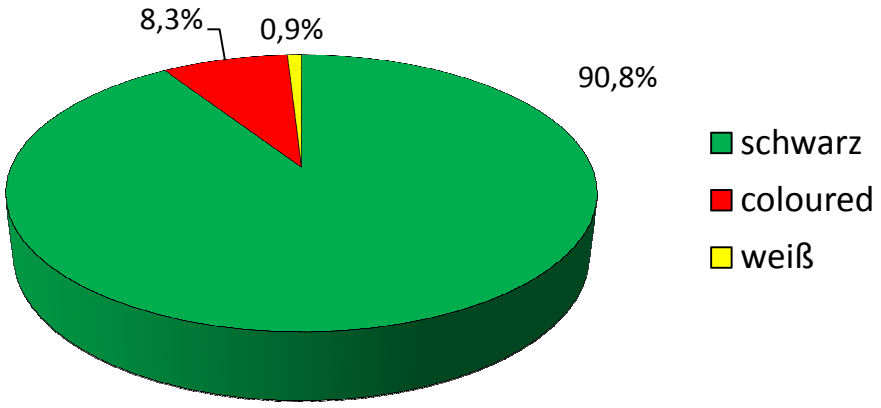

Abb. 11: Ethnizität des untersuchten Patientenkollektivs (n=108)

3.2 Klinische Daten

3.2.1 Schwangerschaft

Bei Beginn der Untersuchung betrug die Anzahl an Schwangerschaftswochen (SSW) im Durchschnitt 29,6 ± 8. Die Spannweite des Schwangerschaftsalters lag zwischen 4 und 44 Wochen. 100 schwangere Frauen (92,6%) befanden sich zwischen der 19. und 40. SSW (Abb. 12).

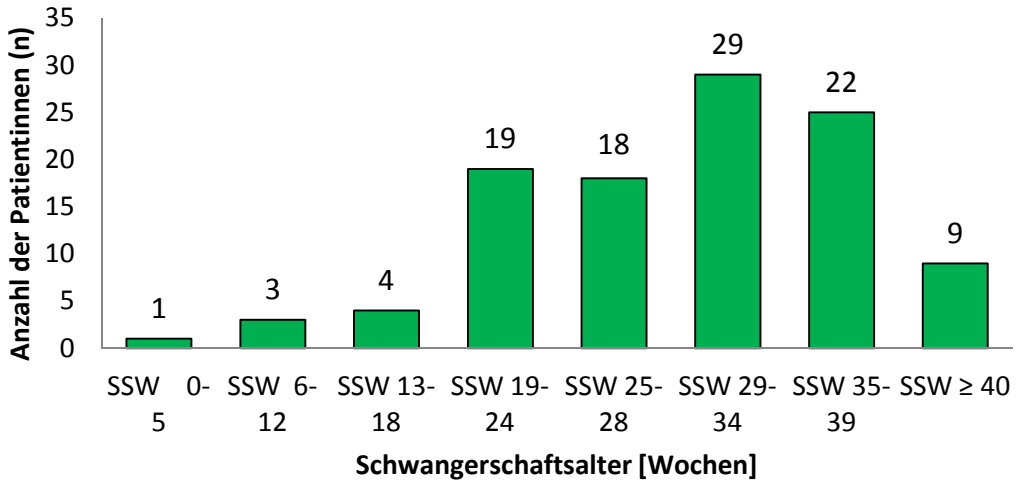

Abb. 12: Schwangerschaftsalter der Patientinnen (n=108)

4 Patientinnen (3,7%) befanden sich im ersten Trimenon (1.-12. SSW), 41 Patientinnen (38%) im zweiten Trimenon (13.-28. SSW) und 63 Patientinnen (58,3%) im dritten Trimenon (29. SSW-Geburt).

3.2.2 WHO-Stadium

Gemäß der WHO-Klassifikation befanden sich 36 Patientinnen (33,3%) im Stadium I, 8 Patientinnen (7,4%) im Stadium II, 18 Patientinnen (16,7%) im Stadium III und 10 Patientinnen (9,3%) im Stadium IV. Bei 36 Patientinnen (33,3%) lagen keine Angaben bezüglich einer Einteilung in ein entsprechendes WHO-Stadium vor (Abb. 13).

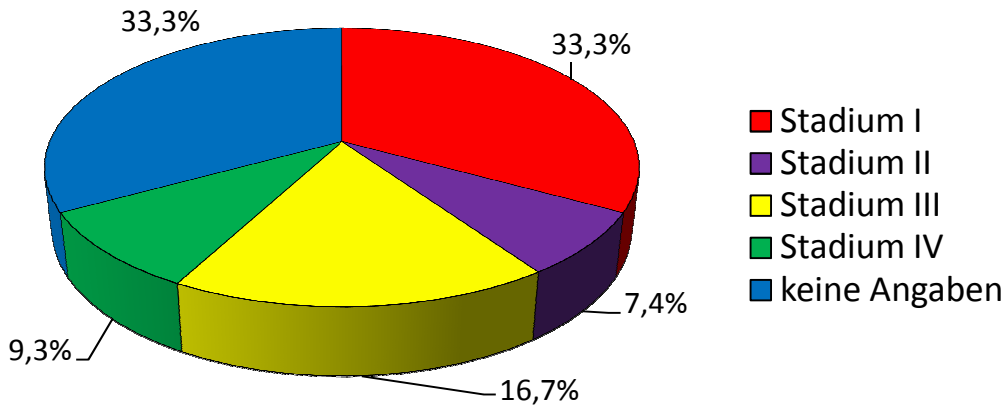

Abb. 13: WHO-Stadien der HIV-Infektion der untersuchten Patientinnen (n=108)

3.2.3 CD4-Helferzellen und Viruslast

Im Mittel betrug die Anzahl an CD4-Helferzellen 275,5 ± 150 Zellen/µl. Die Spannweite umfasste Werte von 9 bis 803 Zellen/µl. Entsprechend der CDC-Klassifikation konnten 6 Patientinnen (5,6%) der Laborkategorie I (≥500 CD4-Zellen/µl), 68 Patientinnen (63%) der Laborkategorie II (200–499 CD4-Zellen/µl) und 34 Patientinnen (31,4%) der Laborkategorie III (<200 CD4-Zellen/µl) zugeordnet werden (Abb. 14).

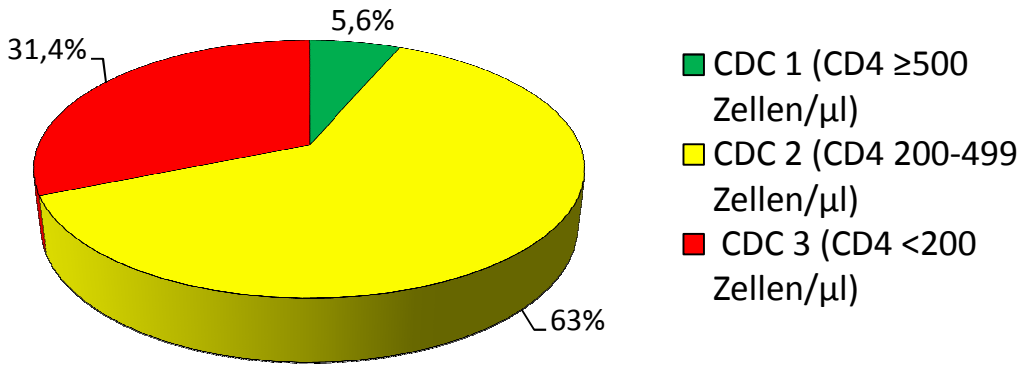

Abb. 14: CDC-Laborkategorien der untersuchten Patientinnen (n=108)

Insgesamt wurde bei 70 von 108 Patientinnen (64,8%) eine Viruslast bestimmt. Die durchschnittliche Viruslast betrug 33.836 ± 94.080 Kopien/ml. Der Maximalwert betrug 514.561 Kopien/ml. Bei 36 Patientinnen (51,4%) war die Viruslast bei einem Wert unter der Nachweisgrenze (<50 Kopien/ml). 5 Patientinnen (7,1%) hatten eine Viruslast zwischen >50 und <399 Kopien/ml. Bei 29 Patientinnen (41,4%) kam es zu einem virologischen Versagen mit einem Anstieg der Viruslast ≥400 Kopien/ml (Abb. 15).

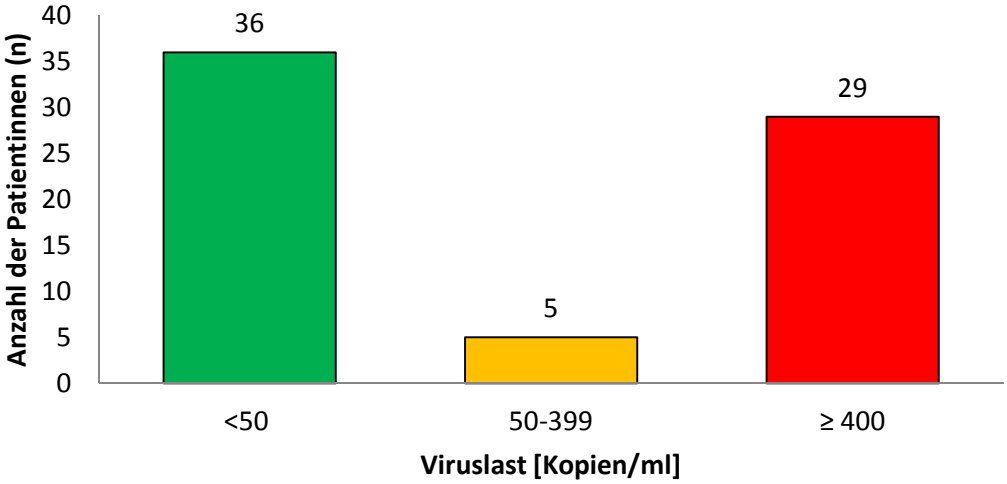

Abb. 15: Viruslast der untersuchten Patientinnen (n=70) untergliedert in vollständig (<50 Kopien/ml), partiell (50-399 Kopien/ml) und unvollständig (>400 Kopien/ml) unterdrückt

Von den 34 Patientinnen mit einer Viruslast über der Nachweisgrenze (≥50 Kopien/ml) befanden sich 4 Patientinnen (11,8%) im ersten Trimenon, 11 Patientinnen (32,3%) im zweiten Trimenon und 19 Patientinnen (55,9%) im dritten Trimenon. Von allen Patientinnen im dritten Trimenon, bei denen die Viruslast gemessen worden ist, hatten 19 Patientinnen (46,3%) eine Viruslast über der Nachweisgrenze (Abb. 16).

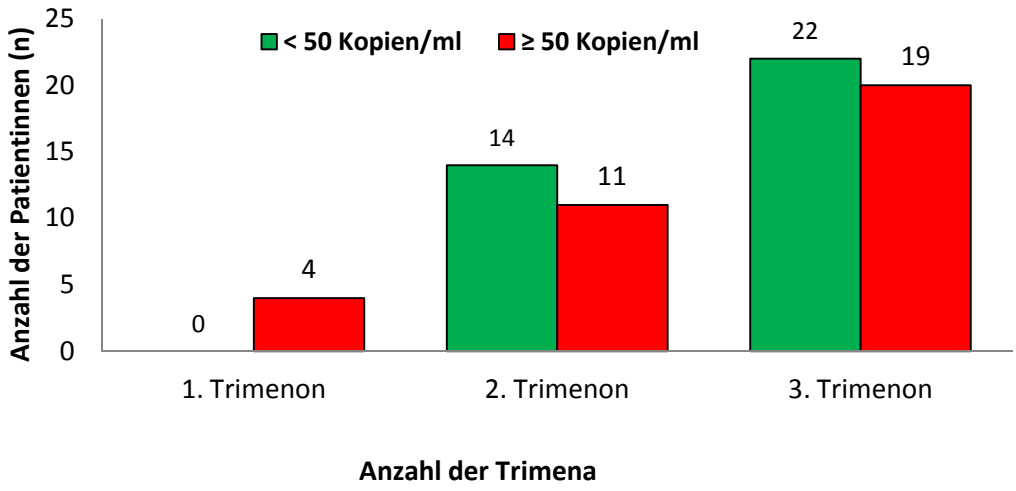

Abb. 16: Anzahl der Patientinnen (n=70) im 1.-3.Trimenon mit vollständig (<50 Kopien/ml) und unvollständig (>400 Kopien/ml) unterdrückter Viruslast

3.2.4 Opportunistische Infektionen (OI)

Insgesamt litten 11 Patientinnen (10,2%) an OI. 2 Patientinnen (1,9%) sind zum Zeitpunkt der Studie an drei verschiedenen OI erkrankt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl an Opportunistischen Infektionen pro Patientin

Anzahl	n	in %
Keine	97	89,8%
1	9	8,3%
2	0	-
3	2	1,9%

Jeweils zwei Mal traten eine Candidiasis, Tinea corporis, *Pruritic Papular Eruption* und pulmonale Tuberkulose auf. Zusammen mit den inaktiven OI war die pulmonale Tb mit 17 Infektionen (47,2%) die häufigste opportunistische Erkrankung (Tabelle 11).

Tabelle 11: OI, die aktuell oder aus der Vorgeschichte bei den Patientinnen vorlagen

Krankheit	**aktuell**	**in der Vorgeschichte**
Candidiasis	2	
Oral	1	2
vaginal	1	-
Tinea corporis	2	1
Pruritic Papular Eruption	2	1
Seborrhoeische Dermatitis	1	-
Orale Haarleukoplakie	1	-
Herpes Zoster	1	3
Herpes Simplex	1	-
Pulmonale Tb	2	15
Multirdrug-resistant Tb	1	-
Extrapulmonale Tb	-	4
Tuberkulöse Meningitis	1	1
Weight loss <10%	-	1
Wasting Syndrom	1	1
Gesamt	**17**	**29**

3.2.5 Koinfektionen

Bei 94 Patientinnen (87%) lagen keine Koinfektionen vor. 13 Patientinnen (12,1%) hatten eine Koinfektion. Eine Patientin (0,9%) litt unter zwei verschiedenen Koinfektionen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Anzahl der Koinfektionen pro Patientin

Anzahl	**n**	**in %**
Keine	94	87%
1	13	12,1%
2	1	0,9%

Die häufigste Koinfektion war eine Infektion mit Humanen Papillomaviren (86,6%), die durch einen zervikalen Abstrich festgestellt wurde und nachfolgend anhand der Zytologie in zervikale intraepitheliale Neoplasie Grade eingeteilt wurde. 6 Patientinnen wiesen die Serologie einer ausgeheilten Hepatitis B auf. Eine Patientin hatte eine chronische Hepatitis B-Infektion. Eine Patientin hatte eine floride Syphilis und eine Patientin eine Lues-Seronarbe.

3.2.6 Begleiterkrankungen

88 Patientinnen (81,5%) hatten keine erfassten Begleiterkrankungen.16 Patientinnen (14,8%) hatten eine Begleiterkrankung. 4 Patientinnen (3,7%) wiesen zwei Begleiterkrankungen auf (Tabelle 13).

Tabelle 13: Anzahl der Begleiterkrankung pro Patientin

Anzahl	n	in %
Keine	88	81,5%
1	16	14,8%
2	4	3,7%

11 Patientinnen (45,8%) hatten eine arterielle Hypertonie, was die häufigste Begleiterkrankung war. 5 Patientinnen (20,8%) hatten eine Epilepsie. 3 Patientinnen (12,5%) hatten einen Diabetes Typ II
(Tabelle 14).

Tabelle 14: Begleiterkrankung der Patientinnen (n=24)

Begleiterkrankung	n	in %
Arterielle Hypertonie	*11*	*45,8%*
Epilepsie	*5*	*20,8%*
Diabetes	3	12,5%
Asthma	*2*	*8,3%*
Rheumatische Herzerkrankung	1	*4,2%*
Chronische Hypertension	*1*	*4,2%*
Neurofibromatose	1	*4,2%*

3.2.7 Laborparameter

Tabelle 15: Leukozyten, Kreatinin, ALT, Hb der Patientinnen

Parameter	n	MW	Spannweite	Normbereich
Leukozyten	97	6,3 x 10^3/µl	2,9-15,6 x 10^3/µl	4,4 -11,3 x 10^3/µl
Kreatinin	92	52 µmol/l	20-105 µmol/l	44–106 µmol/l
ALT	89	26,9 U/l	7-159 U/l	<35 U/l
Hb	104	10,7 g/dl	6,9-14,4 g/dl	11,5-16,4 g/dl

34 Patientinnen (37%) hatten Kreatinin-Werte über der Norm. Dabei hatten 30 der 34 Patientinnen (88,2%) eine antiretrovirale Therapie mit TDF. Im Mittel lagen die Kreatinin-Werte bei einer ART mit TDF (n=62) bei 61,1 ± 18,6 µmol/l. Bei einer ART ohne TDF (n=30) betrug der Durchschnittswert von Kreatinin 47,4,1 ± 12,9 µmol/l. Die Kreatinin-Werte waren bei einer antiretroviralen Therapie mit TDF signifikant (p=0,047) erhöht (Abb. 17). Bei 16 Patientinnen lag keine Kreatinin-Bestimmung vor.

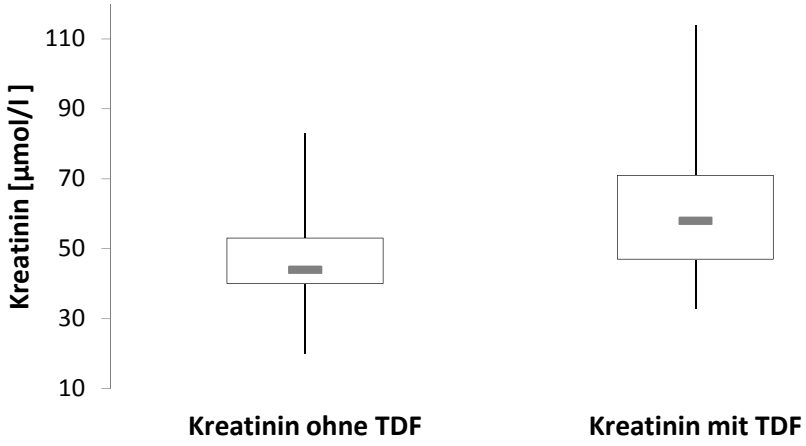

Abb. 17: Kreatinin-Werte bei einer ART ohne TDF (n_1=30) bzw. mit TDF (n_2=62)

13 Patientinnen (14,6%) hatten erhöhte ALT-Werte (≥35 U/l). Davon nahmen 5 Patientinnen (38,5%) NVP ein.

Bei einer ART mit AZT und nach Messung des Hb (n=26) hatten 9 Patientinnen (34,6%) eine Anämie. Im Mittel war der Hb bei einer Therapie mit AZT bei 11,4 ± 1,6 g/dl. Bei einer Therapie ohne AZT (n=78) war der Hb-Mittelwert bei 10,5 ± 1,4 g/dl. Es lag keine Signifikanz vor (Abb. 18).Bei 4 Patientinnen lag keine Messung des Hb vor.

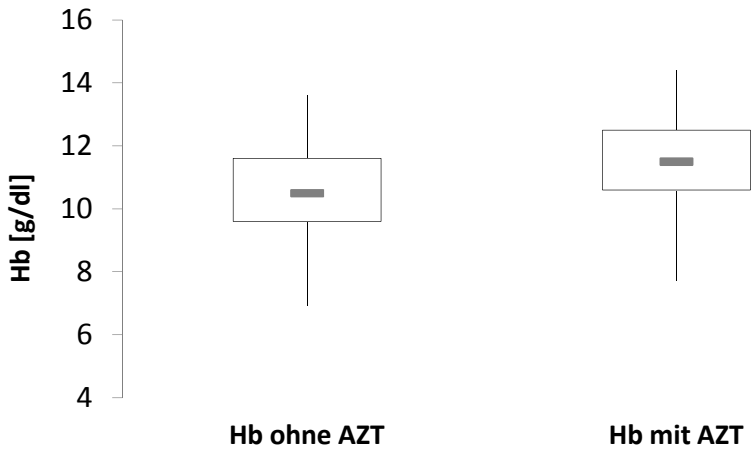

Abb. 18: Hb bei einer ART ohne (n_1=78) bzw. mit AZT (n_2=26)

Nach den WHO-Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades einer Anämie hatten 26 Patientinnen (25%) eine leichte Anämie (Hb 10-10,9 g/dl), 31 Patientinnen (29,8%) eine moderate Anämie (Hb 7-9,9 g/dl) und eine Patientin (0,9%) eine schwere Anämie (Hb < 7 g/dl). 46 Patientinnen hatten einen normwertigen Hb. Bei 4 Patientinnen wurde kein Hb bestimmt (Abb. 19).

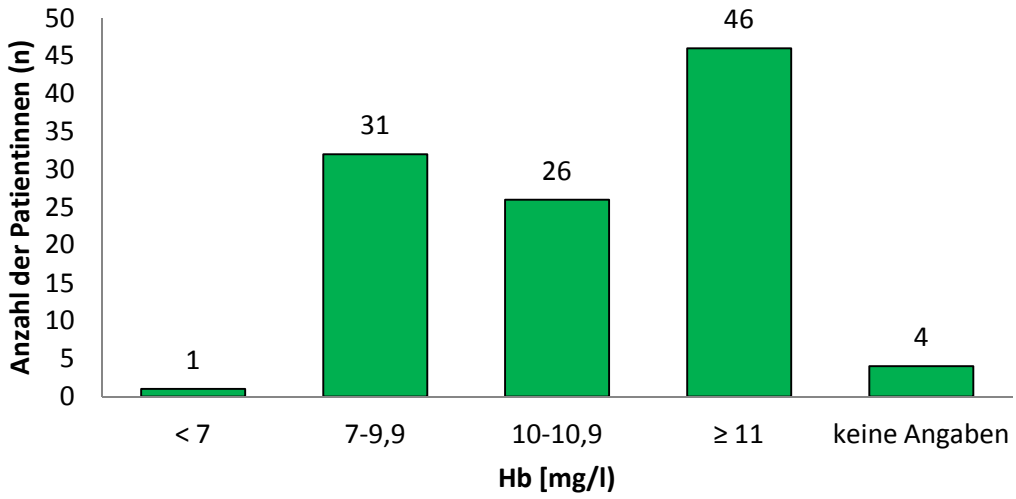

Abb. 19: Hämoglobin-Werte der untersuchten Patientinnen (n=108)

3.3. Therapie

3.3.1 ART

108 Patientinnen (100%) wurde 3TC verordnet. 69 Patientinnen (63,9%) nahmen TDF als einen Bestandteil der antiretroviralen Therapie. 108 Patientinnen (100%) erhielten einen NNRTI in Form von EFV oder NVP (Tabelle 16).

Tabelle 16: Antiretrovirale Medikamente der Patientinnen (n=108)

Klasse	Medikament	Dosis/Tag	n	in %
NRTI	Lamivudin	300 mg	108	100%
	Tenofovir	300 mg	69	63,9%
	Zidovudin	300 mg	28	25,9%
	Stavudin	60/80 mg	10	9,3%
NNRTI	Efavirenz	600 mg	57	52,8%
	Nevirapin	400 mg	52	48,1%

Die häufigste Kombinationstherapie, die 45 Patientinnen (41,7%) verordnet wurde, beinhaltete TDF, 3TC und EFV.
24 Patientinnen (22,2%) erhielten eine Kombination mit TDF, 3TC und NVP. Weitere 21 Patientinnen (19,4%) nahmen eine antiretrovirale Therapie mit AZT, 3TC und NVP (Tabelle 17).

Tabelle 17: Kombinationen antiretroviraler Medikamente der Patientinnen (n=108)

NRTI	NRTI	NNRTI/ PI	n	in %
Tenofovir	Lamivudin	Efavirenz	45	41,7%
Tenofovir	Lamivudin	Nevirapin	24	22,2%
Zidovudin	Lamivudin	Nevirapin	21	19,4%
Zidovudin	Lamivudin	Efavirenz	7	6,5%
Stavudin	Lamivudin	Nevirapin	6	5,5%
Stavudin	Lamivudin	Efavirenz	4	3,7%
Lamivudin	Nevirapin	Efavirenz	1	0,9%

3.3.2 Begleitmedikation

Alle Patientinnen (n=108) bekamen Vitamin B Komplex als Nahrungsergänzung. 50 Patientinnen (46,3%) bekamen eine Begleitmedikation. Bei 33 Patientinnen (30,6%) wurde eine Präventivmedikation gegen opportunistische Erreger mit Cotrimoxazol durchgeführt.
10 Patientinnen (9,3%) wurden bei einer schwangerschaftsbedingten Hypertonie mit Methyldopa behandelt. 4 Patientinnen (3,7%) bekamen eine antituberkulöse Therapie. Bei 3 Patientinnen (2,8%) wurde ein Diabetes mellitus mit Metformin behandelt. Zudem erhielten sowohl 2 Schizophrenie-Patientinnen (1,8%) als auch 2 Epilepsie-Patientinnen (1,8%) Valproat (Tabelle 18).

Tabelle 18: Begleitmedikation der Patientinnen (n=108)

Medikament	n	in %
Cotrimoxazol	33	30,6%
Amoxicillin	3	2,8%
Cefuroxim	1	0,9%
Penicillin	1	0,9%
Cozole	1	0,9%
Metronidazol	1	0,9%
Methyldopa	*10*	9,3%
Valproat	4	3,7%
Metformin	3	2,8%
Warfarin	1	0,9%
Heparin	1	0,9%
Aspirin	1	0,9%
Ethambutol	4	3,7%
Pyrazinamid	4	3,7%
Rifampicin	3	2,8%
Isoniazid	3	2,8%
Ofloxacin	1	0,9%
Ethionamid	1	0,9%
Pyridoxin	1	0,9%

3.3.3 Nebenwirkungen der ART

Patientinnen (3,7%) klagten über Beschwerden, die möglicherweise auf die ART zurückgeführt werden könnten. 2 Patientinnen (20%), die d4T als Bestandteil der ART einnahmen, litten unter einer peripheren Neuropathie. Eine Patientin (1,8%), die EFV bekam, litt unter Schwindel. 1 Patientin (1,9%), die NVP einnahm und sich in der 18. Schwangerschaftswoche befand, klagte über Übelkeit.

3.4 NVP-Konzentrationen

Im Rahmen des TDM wurden insgesamt 52 NVP-Konzentrationen von 52 Patientinnen im Steady-State gemessen. Es ergab sich ein MW ± SD von 3.500 ± 2.278 ng/ml. Die Spannweite umfasste Werte von <200 ng/ml bis zu 13.254 ng/ml. 6 Patientinnen (11,5%) wiesen NVP-Konzentrationen <200 ng/ml auf. Hier konnte Non-Compliance angenommen werden, obwohl die Patientinnen aussagten, die Medikation regelmäßig eingenommen zu haben. Nach Ausschluss der 6 Patientinnen betrug der Mittelwert 3.936 ± 2.050 ng/ml.

Die Abb. 20 zeigt die Häufigkeitsverteilung der gemessenen NVP-Serumspiegel in verschiedenen Konzentrationen. Hierbei wurden die Konzentrationen gemäß 2.2.8 dem jeweiligen Bereich zugeteilt. Demzufolge ergaben 28 Proben (53,8%) Konzentrationen im therapeutischen Bereich. 24 Proben (46,2%) waren außerhalb des therapeutischen Bereichs. Davon lagen 22 Proben (42,3%) im subtherapeutischen und 2 Proben (3,8%) im supratherapeutischen Bereich (Abb. 21).

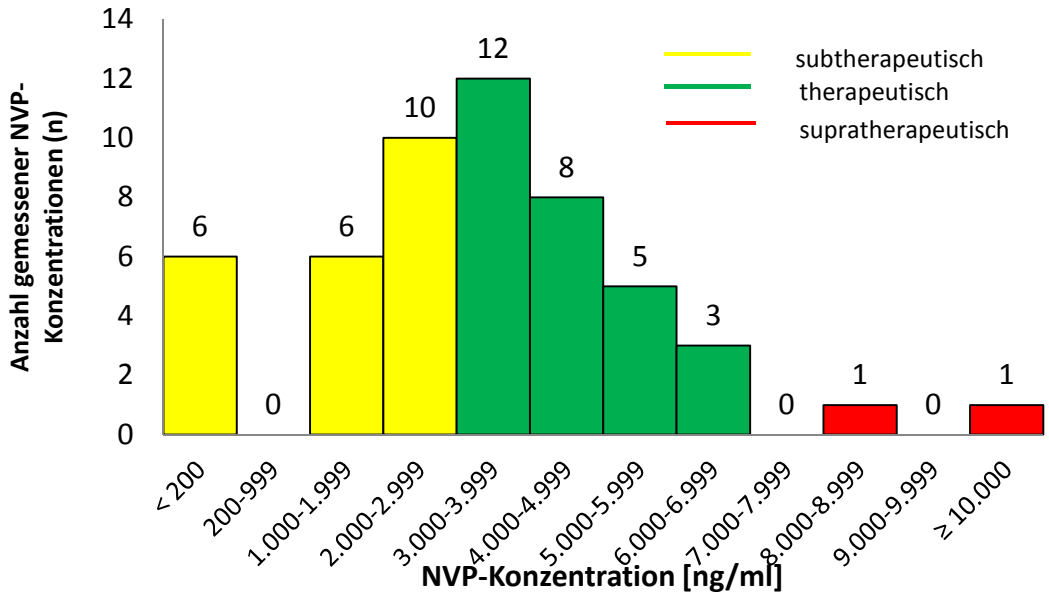

Abb. 20: Höhe der NVP-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv (n=52)

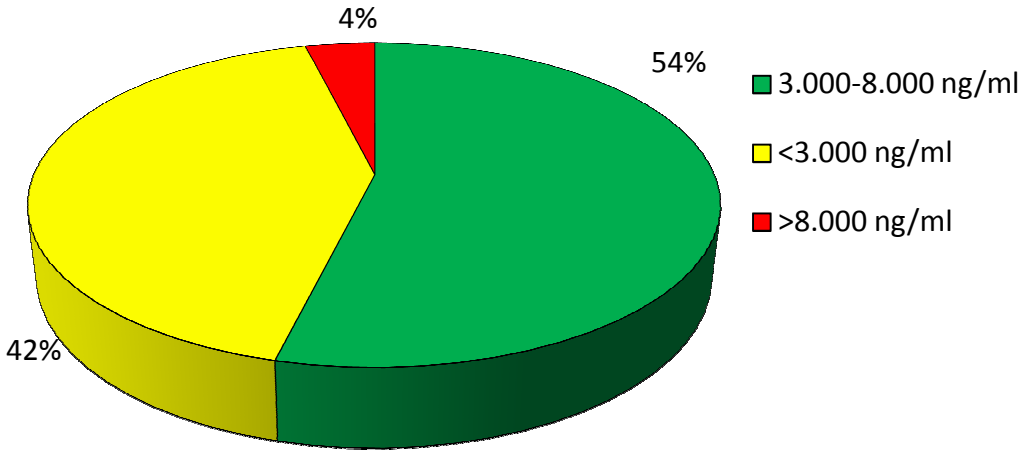

Abb. 21: Verteilung der NVP-Konzentrationen des untersuchten Patientenkollektivs (n=52) im subtherapeutischen (<3.000 ng/ml), therapeutischen (3.000-8.000 ng/ml und supratherapeutischen Bereich (>8.000 ng/ml)

Von 46 der 48 Patientinnen lagen Angaben zur Einnahmezeit der antiretroviralen Medikamente vor (Abb. 22). Die Patientinnen hatten NVP 552 ± 342 Minuten vor der Blutentnahme eingenommen. Die Spannweite umfasste eine Dauer von 44 Minuten bis 795 Minuten.

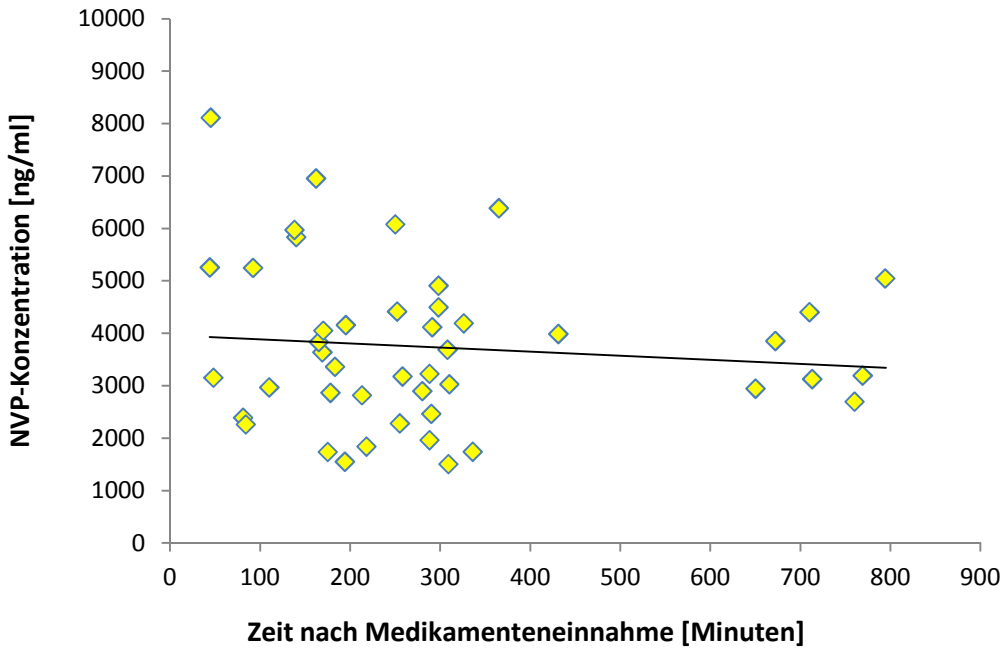

Abb. 22: NVP-Konzentrationen im Zeitverlauf nach Medikamenteneinnahme (n=46)

3.4.1 Multivariate Regression

Eine multivariate Regression zeigt, dass Valproat signifikant erhöhte NVP-Konzentrationen bedingen. R^2=43% der Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte kann durch die in Tabelle 19 abgebildeten Variablen erklärt werden.

Tabelle 19: Multivariate Regression der Variablen, welche die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte beeinflussten

Variable	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	P>|t|
BMI	-9,04	29,97	-0,30	0,77
SW	-31,26	27,77	-1,13	0,27
CD-4	0,83	2,33	0,36	0,72
OI	-651,10	746,37	-0,87	0,39
Koinfektion	306,41	323,07	0,95	0,35
Valproat	4.229,86	1.842,37	2,30	**0,03**
Cotrimoxazol	-230,07	879,18	-0,26	0,80
Methyldopa	-757,38	862,24	-0,88	0,39
Zeit	74,76	96,98	0,77	0,45
Konstante	4.312,92	1.523,69	2,83	0,01

3.4.2 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und Körpergewicht bzw. BMI

Bei der Analyse der NVP-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Körpergewicht lagen bei Patientinnen mit <70 kg/KG die Serumspiegel im Mittel bei 4.332 ± 1.388 ng/ml, während bei Patientinnen >70 kg/KG der Mittelwert bei 3.635 ± 2.618 ng/ml gemessen wurde. Die Patientinnen mit einem KG >70 kg hatten keine signifikant (p=0,48) niedrigeren NVP-Konzentrationen als die Patientinnen mit einem KG <70 kg (Abb. 23).

Betrachtete man statt des Gewichts den BMI, so war der Mittelwert bei einem BMI <25 bei 4.813 ± 2.939 ng/ml und bei einem BMI >25 bei 3.510 ± 1.304 ng/ml. Die Patientinnen mit einem BMI >25 hatten keine signifikant (p=0,15) niedrigeren NVP-Konzentrationen als die Patientinnen mit einem BMI <25 (Abb. 24).

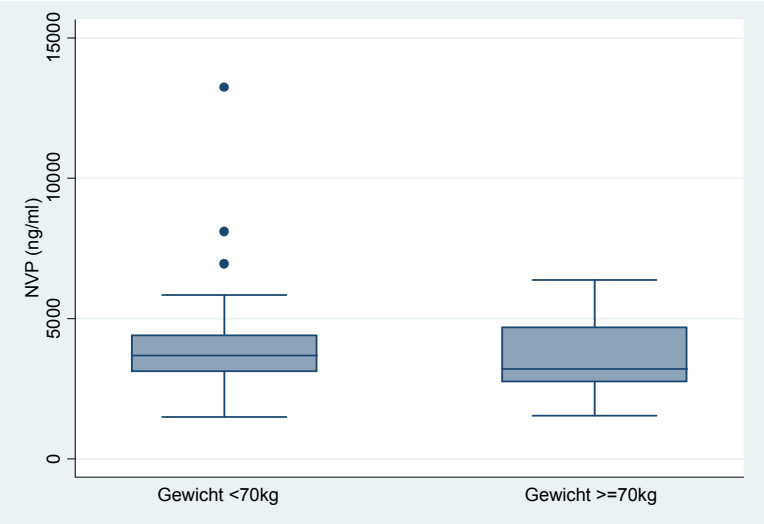

Abb. 23: NVP-Konzentrationen bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von <70 kg (n_1=21) und >70 kg (n_2=24)

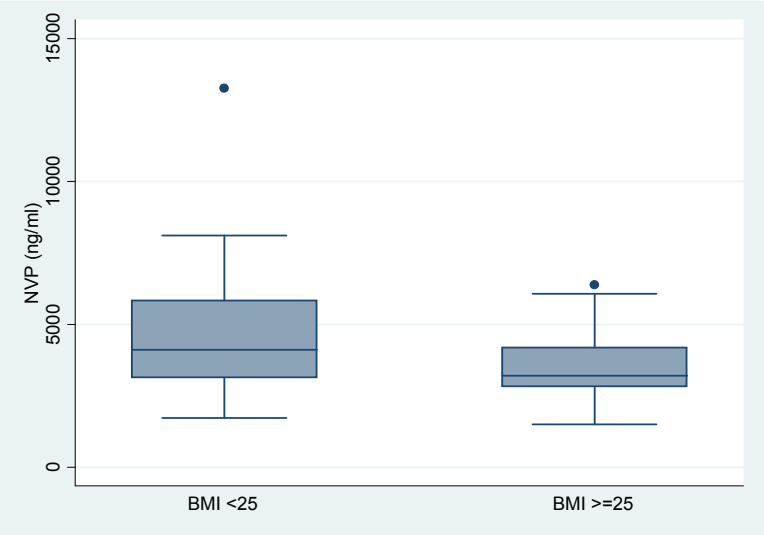

Abb. 24: NVP-Konzentrationen bei Patientinnen mit einem BMI von <25 (n_1=15) und >25 (n_2=30)

Eine univariate Regression zeigt, dass die NVP-Konzentrationen und das Gewicht negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,205 (p=0,133). Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 4,2% durch die Variable Gewicht erklärt (Abb. 25).

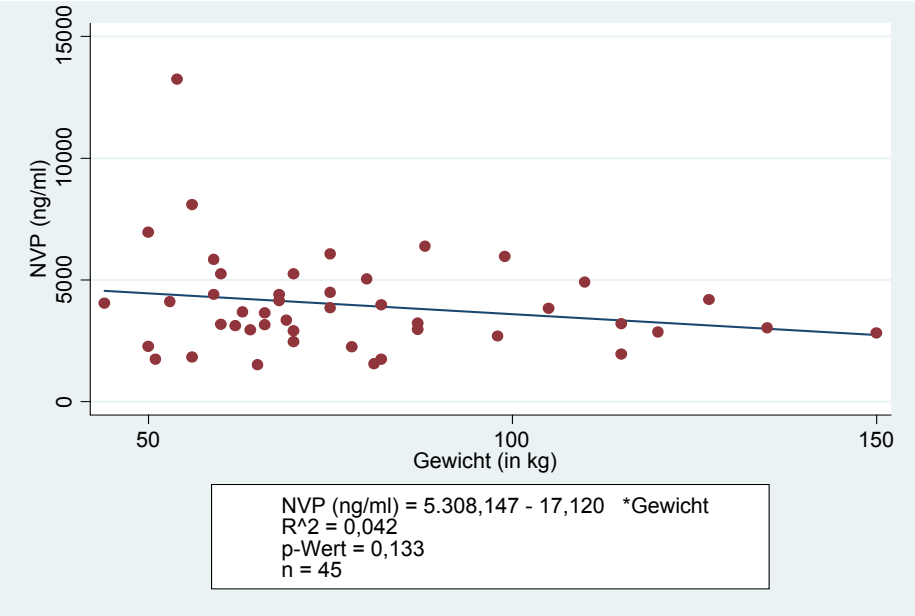

Abb. 25: Korrelation zwischen NVP-Konzentration und Gewicht (n_1=45)

Eine univariate Regression zeigt, dass die NVP-Konzentrationen und der BMI negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,226 (p=0,078). Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 5,1% durch die Variable BMI erklärt (Abb. 26).

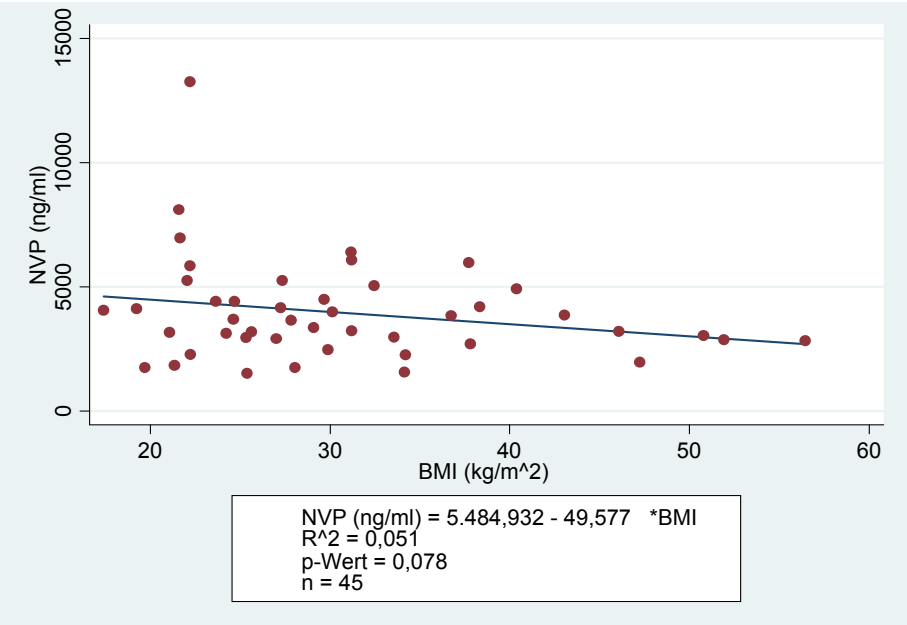

Abb. 26: Korrelation zwischen NVP-Konzentration und BMI (n=45)

3.4.3 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und Schwangerschaftsalter

Im ersten und zweiten Trimenon waren die Serumspiegel durchschnittlich bei 4.536 ± 2.619 ng/ml. 6 Proben (26,1%) ergaben Konzentrationen <3.000 ng/ml und 2 Proben (8,7%) Konzentrationen >8.000 ng/ml. Im dritten Trimenon befanden sich die NVP-Konzentrationen im Mittel bei 3.317 ± 981 ng/ml (Tabelle 20). 13 Proben (56,5%) waren im Bereich zwischen 3.000-8.000 ng/ml. 10 Proben (43,5%) ergaben Konzentrationen <3.000 ng/ml (Abb. 27).

Tabelle 20: Verteilung der NVP-Konzentration während der Trimena (n=46)

Trimenon	n	MW NVP [ng/ml]	NVP <3.000 ng/ml	NVP 3.000-8.000 ng/ml	NVP >8.000 ng/ml
1./2.Trimenon	*23*	4.536	6 (26,1)	15 (65,2)	2 (8,7)
3.Trimenon	*23*	3.317	10 (43,5)	13 (56,5)	-

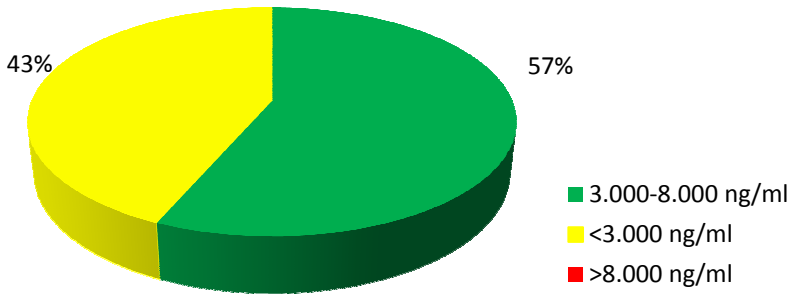

Abb. 27: NVP-Konzentrationen im dritten Trimenon des untersuchten Patientenkollektivs (n=23)

Die NVP-Konzentrationen waren im dritten Trimenon um 1.219 ng/ml niedriger als im ersten/zweiten Trimenon. Die Patientinnen im dritten Trimenon hatten keine signifikant (p=0,08) niedrigeren NVP-Konzentrationen als die Patientinnen im ersten/zweiten Trimenon. Es zeigt sich ein Trend, dass mit Anzahl der Trimenon die NVP-Konzentrationen niedriger sind (Abb. 28).

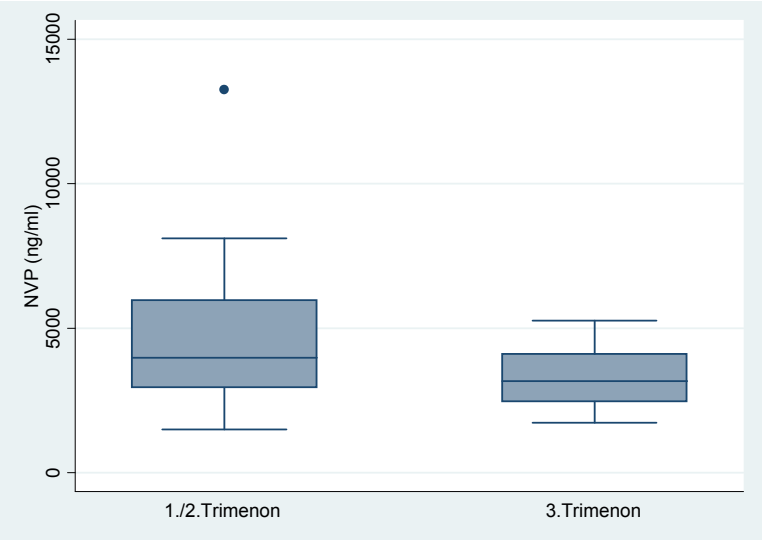

Abb. 28: NVP-Konzentrationen bei Patientinnen im 1./2. Trimenon (n_1=23) und 3. Trimenon (n_2=23)

Eine univariate Regression zeigt, dass die NVP-Konzentrationen und SSW negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,231 (p=0,018). Die Anzahl an SSW war signifikant mit verminderten NVP-Serumspiegeln assoziiert. Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 5,3% durch die Anzahl an SSW erklärt (Abb. 29).

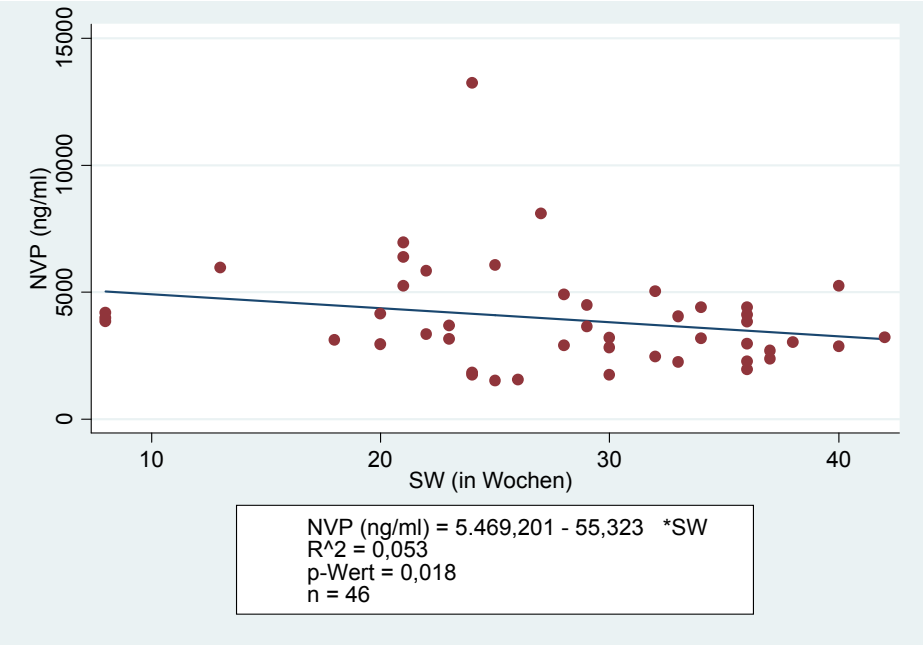

Abb. 29: Korrelation zwischen NVP-Konzentration und SSW (n=46)

3.4.4 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und CD4-Helferzellen

Der Mittelwert der NVP-Konzentrationen bei CD4-Helferzellen <250 Zellen/µl war im Vergleich zu CD4-Helferzellen von 250-349 bzw. ≥350 Zellen/µl um 2 ng/ml geringer bzw. 605 ng/ml höher (Tabelle 21)

Tabelle 21: Korrelation zw. NVP-Konzentration und CD4-Helferzellen (n=46)

CD4-Helferzellen [Zellen/µl]	n	MW-NVP [ng/ml]	NVP <3.000 ng/ml	NVP 3.000-8.000 ng/ml	NVP >8.000 ng/ml
<250	*20*	4.136	3 (15,0)	15 (75,0)	2 (10,0)
250-349	10	4.138	3 (30,0)	7 (70,0)	-
≥350	16	3.531	5 (31,3)	11 (68.8)	-

Eine univariate Regression zeigt, dass NVP-Konzentrationen und CD4-Helferzellen negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,014 (p=0,911). Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 0% durch die Anzahl an CD4-Helferzellen erklärt. Demzufolge ist die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte nicht durch die Anzahl der CD4-Helferzellen bedingt (Abb. 30).

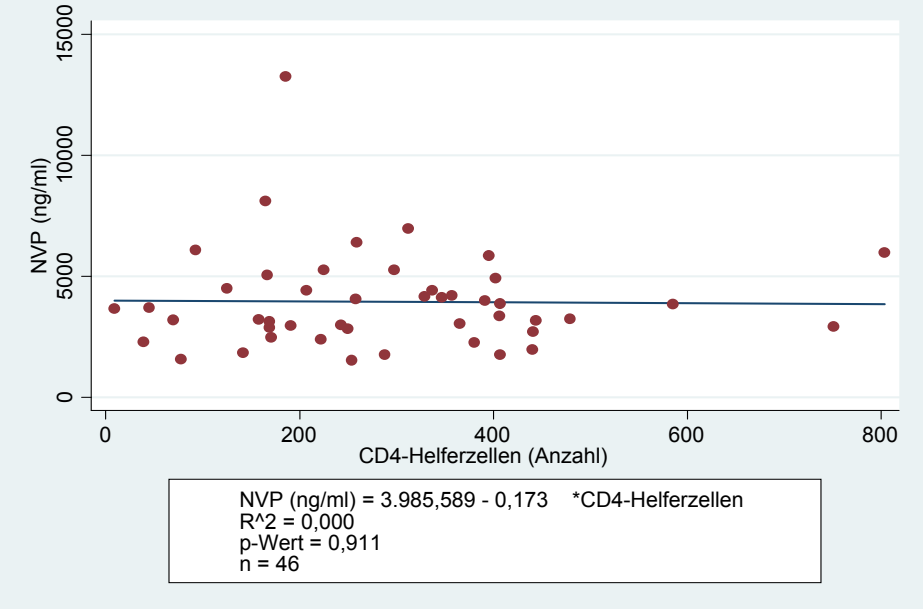

Abb. 30: Korrelation zwischen NVP-Konzentration und CD4-Helferzellen (n=46)

3.4.5 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und OI

Die Mittelwerte der Patientinnen mit Vorliegen einer OI (n=4) waren im Durchschnitt um 304 ng/ml geringer als bei Patientinnen ohne OI, wobei keine Signifikanz (p=0,39) für niedrigere NVP-Konzentrationen vorlag (Abb. 31).

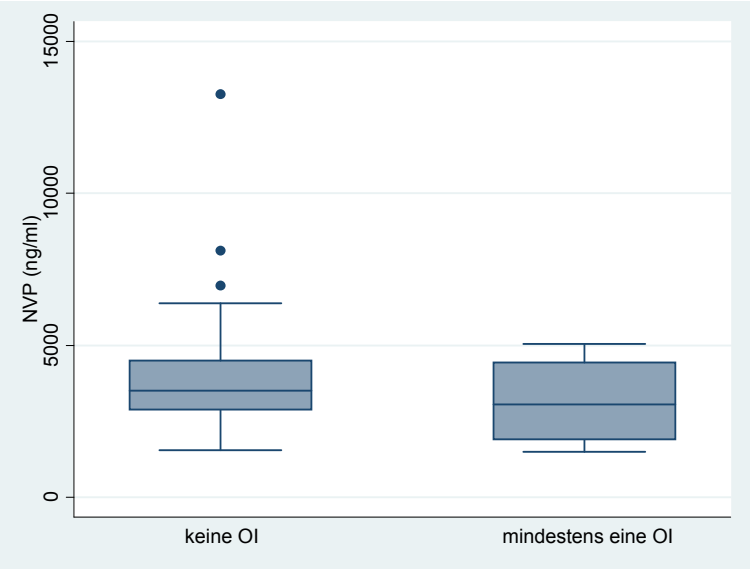

Abb. 31: NVP-Konzentration ohne (n_1=42) bzw. mit OI (n_2=4)

3.4.6 Korrelation zwischen NVP-Konzentration und der Begleitmedikation

In der Tabelle 22 werden die Mittelwerte der NVP-Konzentrationen mit und ohne Begleitmedikation (BM) verglichen. Bei einer BM mit Cotrimoxazol waren die NVP-Konzentrationen im Mittel um 193 ng/ml niedriger, wobei keine Signifikanz (p=0,82) für niedrigere Konzentrationen vorlag (Abb. 32).

Unter einer Medikation mit Valproat (VPA) wurden die Konzentrationen im Durchschnitt um 3.486 ng/ml höher gemessen. Die NVP-Konzentrationen waren mit Signifikanz unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests (p=0,006) höher als bei Patientinnen, die kein VPA einnahmen (Abb. 33).

Tabelle 22: Korrelation zwischen NVP-Konzentration und Begleitmedikation

Begleitmedikation	n	NVP [ng/ml] ohne BM	NVP [ng/ml] mit BM	p-Wert(=)
Cotrimoxazol	16	4.189	3.996	0,82
Valproat	4	3.156	6.642	0,006
Methyldopa	7	3.497	3.255	0,90

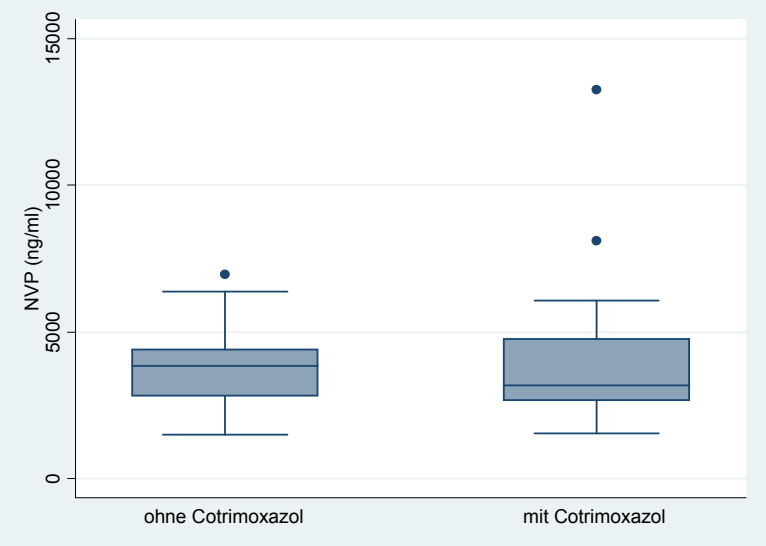

Abb. 32: NVP-Konzentrationen ohne (n_1=30) bzw. mit Cotrimoxazol (n_2=16)

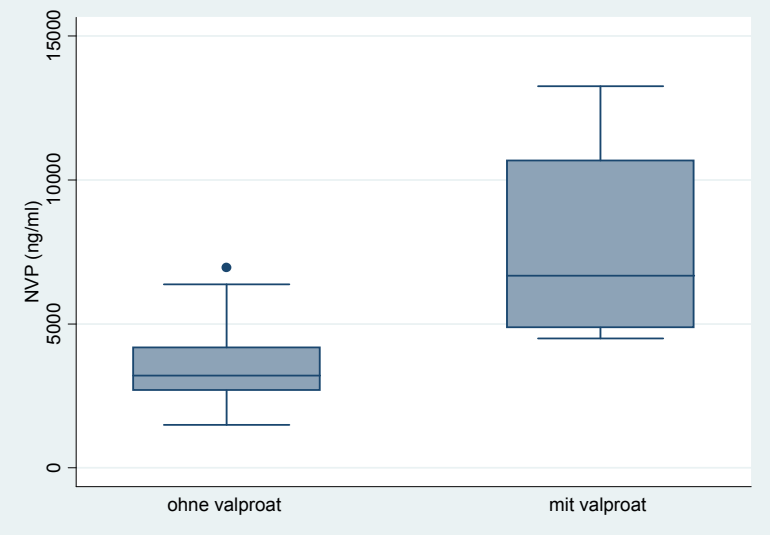

Abb. 33: NVP-Konzentrationen ohne (n_1=42) bzw. mit Valproat (n_2=4)

5 von 8 Patientinnen (62,5%), die Cotrimoxazol als Präventivmedikation einnahmen und sich im ersten und zweiten Trimenon befanden, hatten NVP-Konzentrationen außerhalb des anzustrebenden Bereiches. 3 Patientinnen (37,5%) wiesen Konzentrationen <3.000 ng/ml auf und 2 Patientinnen (25%) >8.000 ng/ml. Bei Patientinnen, die sich im dritten Trimenon befanden, hatten 4 von 8 Patientinnen (50%) NVP-Konzentrationen <3.000 ng/ml (Tabelle 23).

Tabelle 23: Die NVP-Konzentrationen bei einer Begleitmedikation mit Cotrimoxazol (n=20) unter Berücksichtigung der Trimena

Begleitmedikation Cotrimoxazol	**n**	**MW NVP [ng/ml]**	**NVP <3.000 ng/ml**	**NVP 3.000-8.000 ng/ml**	**NVP >8.000 ng/ml**
1./2.Trimenon	*8*	5.073	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
3.Trimenon	*8*	2.981	4 (50,0)	4 (50,0)	-

Von 4 Patientinnen (50%), die VPA als Begleitmedikation einnahmen, wiesen NVP-Serumspiegel >8.000 ng/ml auf. Der Mittelwert der Proben von Patientinnen, die VPA im zweiten Trimenon nahmen (n=3), betrug 8.871 ng/ml und war somit >8.000 ng/ml (Tabelle 24).

Tabelle 24: Die NVP-Konzentrationen bei einer Begleitmedikation mit Valproat (n=4) unter Berücksichtigung der Trimena

Begleitmedikation VPA	**n**	**MW NVP ng/ml**	**NVP <3.000 ng/ml**	**NVP 3.000-8.000 ng/ml**	**NVP >8.000 ng/ml**
2.Trimenon	*3*	8.871	-	1	2
3.Trimenon	*1*	4.495	-	1	-

3.4.7 Korrelation zwischen Viruslast und NVP-Konzentration

15 Patientinnen (45,5%) wiesen eine Viruslast >400 Kopien/ml auf und zeigten somit definitionsgemäß ein virologisches Versagen. Die durchschnittliche NVP-Konzentration war bei einer Viruslast von >400 Kopien/ml um 804 ng/ml geringer als bei einer Viruslast unter der Nachweisgrenze. 7 von 12 Patientinnen (58,3%) mit einem NVP-Serumspiegel <3.000 ng/ml hatten eine Viruslast über der Nachweisgrenze (Tabelle 25).

Tabelle 25: Korrelation zwischen Viruslast und NVP-Konzentration (n=33)

Viruslast [Kopien/ml]	**n**	**MW NVP [ng/ml]**	**NVP <3.000 ng/ml**	**NVP 3.000-8.000 ng/ml**	**NVP >8.000 ng/ml**
<50	*18*	3.744	5 (27.8)	13 (72.2)	-
>400	15	2.940	7 (46.7)	8 (53.3)	-

Im dritten Trimenon wiesen 4 Patientinnen (50%) mit NVP-Konzentrationen <3.000 ng/ml ein virologisches Versagen auf (Tabelle 26).

Tabelle 26: Korrelation zwischen Viruslast und NVP-Konzentration im ersten und zweiten bzw. dritten Trimenon (n=33)

Viruslast [Kopien/ml]	**n**	**NVP <3.000 ng/ml**	**NVP >3.000 ng/ml**
1./2.Trimenon	17		
<50	10	1 (10.0)	9 (90.0)
≥400	7	3 (42.9)	4 (57.1)
3.Trimenon	16		
<50	*8*	4 (50.0)	4 (50.0)
≥400	8	4 (50.0)	4 (50.0)

Patientinnen mit einem NVP-Serumspiegel <3.000 ng/ml hatten signifikant höhere Viruslasten als mit einer NVP-Konzentration >3.000 ng/ml. Dies konnte sowohl im Mann-Whitney-U-Test (p=0,0004) als auch im Fisher-Test (p=0,00005) ermittelt werden. Allerdings zeigten auch Patientinnen mit einem NVP-Serumspiegel >3.000 ng/ml vereinzelt hohe Viruslasten. So maß man bei einer Patientin eine Viruslast von 514.561 Kopien/ml (Abb. 34).

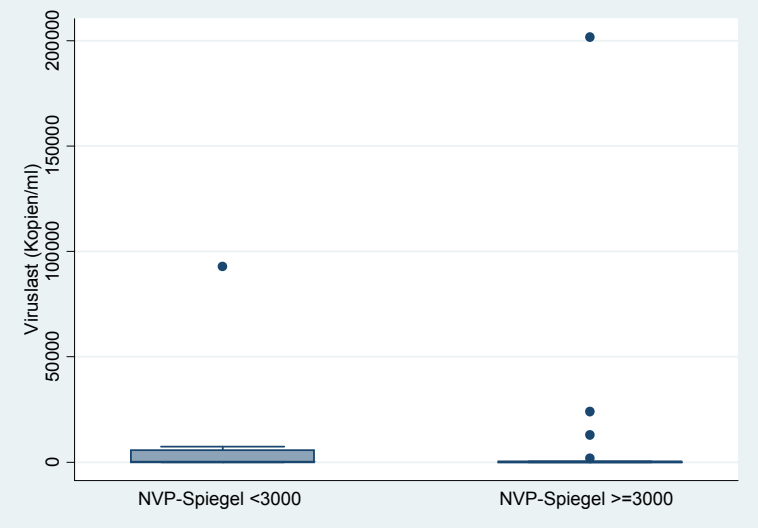

Abb. 34: Viruslast der Patientinnen mit einer NVP-Konzentration <3.000 ng/ml (n_1=12) und >3.000 ng/ml (n_2=21)

Eine univariate Regression zeigt, dass die Viruslast und NVP-Konzentrationen negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,124 (Abb. 35).

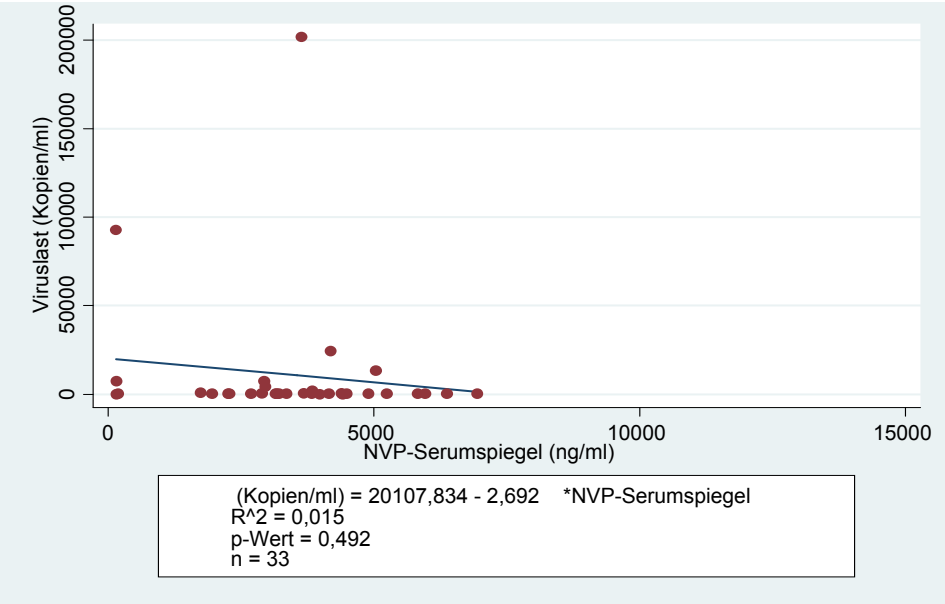

Abb. 35: Korrelation zwischen Viruslast und NVP-Konzentration (n=33)

3.4.8 Nebenwirkungen unter einer NVP-Therapie

Nur eine von 46 Patientinnen (2,2%) gab Übelkeit und Erbrechen als mögliche Nebenwirkung einer NVP-Medikation an. Ihre NVP-Konzentration lag bei 3.126 ng/ml im therapeutischen Bereich. Die Patientin befand sich in der 18. SSW. Es lag keine ALT-Bestimmung vor.

3.4.9 Vertikale Transmission

Bei 17 (32,7%) von 52 Säuglingen wurde eine PCR auf HIV-RNA durchgeführt. Bei 35 Säuglingen (67,3%) lagen keine Daten bezüglich einer PCR vor. Bei einem (5,9%) von 17 Säuglingen war die PCR auf HIV-RNA positiv. 4 (23,5%) von 17 Patientinnen wiesen NVP-Konzentrationen <3.000 ng/ml im dritten Trimenon auf. Bei 4 (23,5%) von 17 Patientinnen lag ein virologisches Versagen im dritten Trimenon vor.

Die Patientin, die den Säugling mit der positiven PCR gebar, wies ein virologisches Versagen (Viruslast >400 Kopien/ml) auf und hatte einen NVP-Serumspiegel im subtherapeutischen Bereich. Bei den Patientinnen, die sich aufgrund der SSW (36-40 SSW) in Nähe des Geburtstermins befanden, wies nur die Patientin 1 mit 36 SSW eine erhöhte Viruslast und eine subtherapeutische Konzentration auf. Das Resultat der PCR auf HIV-RNA ihres Säuglings war negativ (Tabelle 27).

Tabelle 27: Daten der Patientinnen (n=17) mit PCR-Ergebnis der Säuglinge

Patientin (Nr.)	SSW	NVP (ng/ml)	Viruslast (Kopien/ml)	PCR-Resultat des Säuglings
1	36	2.968*	4.092	negativ
2	29	3.638	201.593	negativ
3	40	5.256	LDL	negativ
4	36	2.281*	LDL	negativ
5	30	2.818*	LDL	negativ
6	28	2.897*	575	negativ
7	34	3.176	LDL	negativ
8	20	2.944*	7.268	**positiv**
9	13	5.972	LDL	negativ
10	29	4.495	LDL	negativ
11	21	6.953	LDL	negativ
12	33	157*	7.398	negativ
13	17	150*	n.a.	negativ

14	22	3.361	LDL	negativ
15	24	1.838*	n.a.	negativ
16	34	4.402	572	negativ
17	36	4.415	LDL	negativ

*subtherapeutische NVP-Konzentration, LDL = lower than detectable limit, ,n.a.=nicht angegeben

3.5 ART mit NVP - Einzelfalldarstellung

Einzelfalldarstellung 1: Patientin 19, Aufnahmedatum 29.3.2011:
Bei der 22-jährigen Patientin (64 kg) wurde im November 2010 die HIV-Erstdiagnose gestellt. Seit dem 26.01.2011 bekam sie eine ART mit AZT (300 mg/Tag), 3TC (300 mg/Tag) und NVP (400 mg/Tag). Sie litt zusätzlich an einer rheumatischen Herzerkrankung. Aufgrund der geringen Anzahl an CD4-Helferzellen bestand präventiv eine Therapie mit Cotrimoxazol. Sie befand sich in der 20. SSW.

Laborparameter: CD4 191 Zellen/µl, Viruslast 7.268 Kopien/ml, Kreatinin nicht gemessen, ALT nicht gemessen, Hb 8,5 g/dl
WHO-Stadium: nicht bestimmt
NVP-Konzentration: 2.944 ng/ml
Zeit zw. Medikamenteneinnahme und Blutprobe: :690 Minuten
PCR des Kindes 6 Wochen post partum: positiv
Beurteilung: Beim Zeitpunkt der Blutentnahme (20. SSW.) lag eine subtherapeutische NVP-Konzentration und ein virologisches Versagen vor. Das Risiko einer vertikalen Transmission war erhöht.

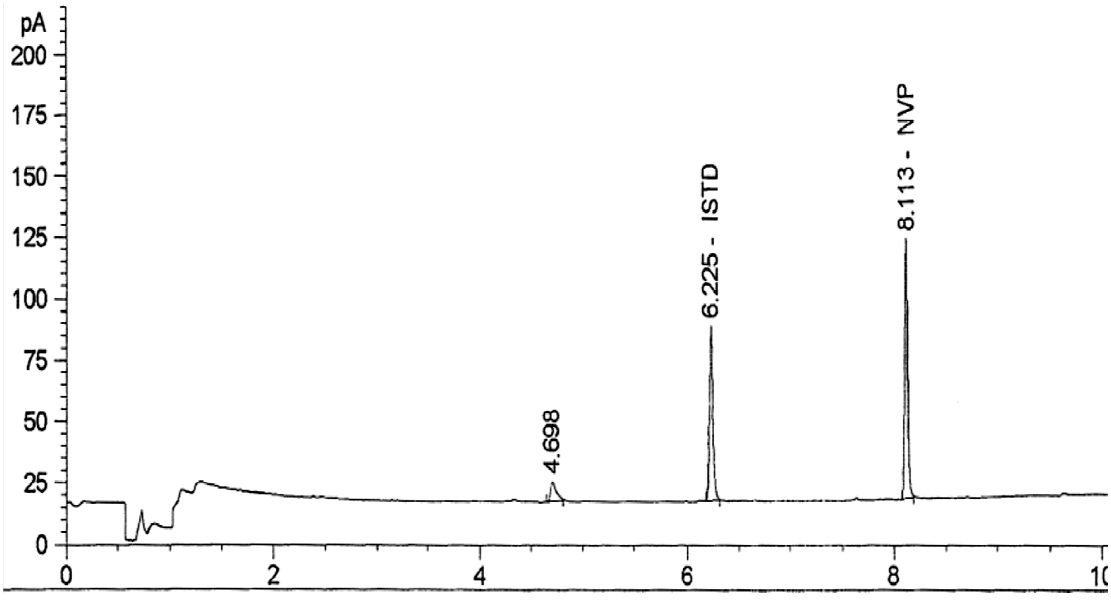

Abb. 36: GC-Analytik für die Bestimmung von NVP-Serumspiegel, Retentionszeit von NVP 8,11 Min. NVP-Serumspiegel: 2.944 ng/ml.

Einzelfalldarstellung 2: Patientin 26, Aufnahmedatum 30.3.2011:
Bei der 37-jährigen Patientin (50 kg) war der Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose nicht bekannt. Sie bekam eine Therapie mit TDF (300 mg/Tag), 3TC (300 mg/Tag) und NVP (400 mg/Tag). Zusätzlich wurde bei ihr am 26.1.2011 eine pulmonale Tb diagnostiziert, die seitdem mit RMP, Ethambutol, Isoniazid und Pyrazinamid behandelt wurde. Aufgrund der geringen Anzahl an CD4-Helferzellen bestand präventiv eine Therapie mit Cotrimoxazol. Sie befand sich in der 36. SSW.

Laborparameter: CD4-Helferzellen 39 Zellen/µl, Viruslast <50 Kopien/ml, Kreatinin 40 µmol/l, ALT 25 U/l, Hb 9,4 g/dl
WHO-Stadium: IV
NVP-Konzentration: 2.281 ng/ml
Zeit zw. Medikamenteneinnahme und Blutprobe: 255 Minuten
PCR des Kindes 6 Wochen post partum: nicht durchgeführt
Beurteilung: Es lag eine subtherapeutische NVP-Konzentration vor, die durch die Komedikation von Rifampicin bedingt sein konnte. Die Viruslast war nicht nachweisbar.

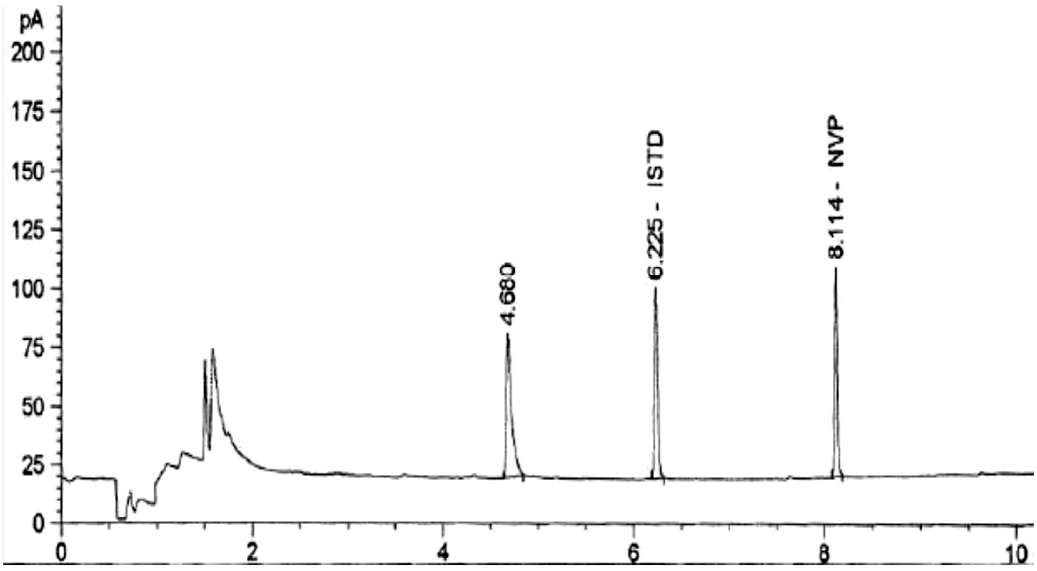

Abb. 37: GC-Analytik für die Bestimmung von NVP-Serumspiegel, Retentionszeit von NVP 8,11 Min. NVP-Serumspiegel: 2.281 ng/ml.

Einzelfalldarstellung 3: Patientin 97, Aufnahmedatum 30.5.2011:
Die HIV-Erstdiagnose wurde bei der 28-jährigen Patientin (70 kg) im März 2006 gestellt. Die ART wurde noch im gleichen Monat mit d4T (80 mg/Tag), 3TC (300 mg/Tag) und NVP (400 mg/Tag) begonnen. Aufgrund der geringen Anzahl an CD4-Helferzellen nahm sie auch Cotrimoxazol präventiv ein. Sie befand sich in der 36. SSW.

Laborparameter: CD4-Helferzellen 25 Zellen/µl, Viruslast 92.832 Kopien/ml, Kreatinin 54 µmol/l, ALT 7 U/l, Hb 9,3 g/dl
WHO-Stadium: III
NVP-Konzentration: 150 ng/ml
Zeit zw. Medikamenteneinnahme und Blutprobe: 93 Minuten
PCR des Kindes 6 Wochen post partum: nicht durchgeführt

Beurteilung: Messung einer subtherapeutischen NVP-Konzentration bei virologischem Versagen kurz vor Geburtstermin. Es bestand ein Risiko einer vertikalen Transmission.

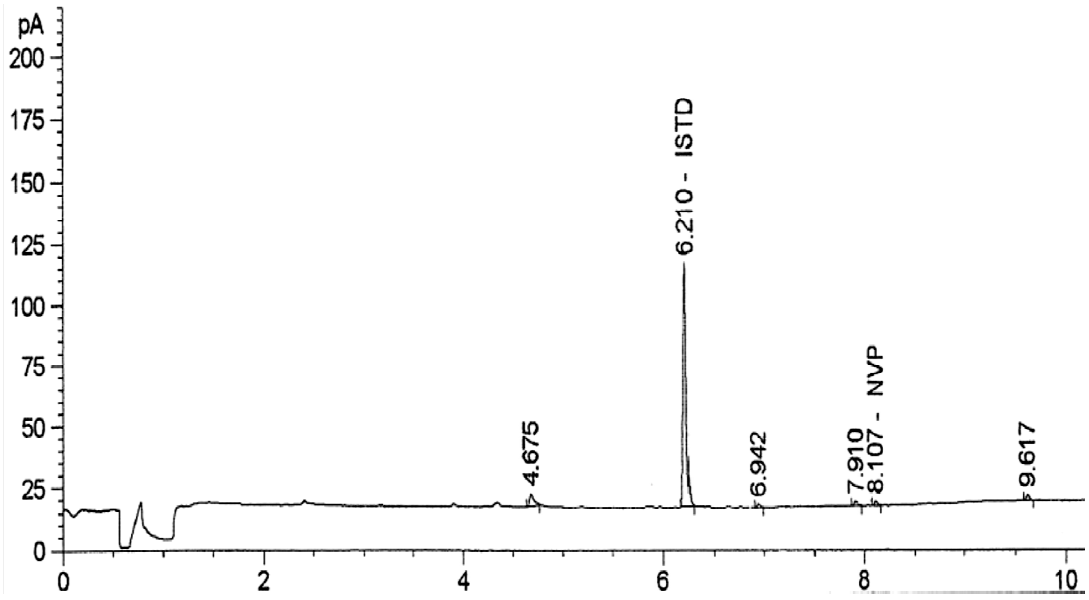

Abb. 38: GC - Analytik für die Bestimmung von NVP-Serumspiegel, Retentionszeit von NVP 8,11 Min. NVP-Serumspiegel: 150 ng/ml.

Einzelfalldarstellung 4: Patientin 109, Aufnahmedatum 12.7.2011:
Bei der 26-jährigen Patientin (54 kg) stellte man die HIV-Erstdiagnose im Jahr 2005. Seit dem 3.1.2011 erhielt sie eine ART mit TDF (300 mg/Tag), 3TC (300 mg/Tag) und NVP (400 mg/Tag). Aufgrund der geringen Anzahl an CD4-Helferzellen nahm sie auch Cotrimoxazol präventiv ein. Sie befand sich in der 24. Schwangerschaftswoche. Als Begleiterkrankung litt sie seit dem Jahr 2008 an einer Epilepsie, die mit VPA behandelt wurde.

Laborparameter: CD4-Helferzellen 186 Zellen/µl, Viruslast nicht gemessen, Kreatinin nicht gemessen, ALT nicht gemessen, Hb nicht gemessen
WHO-Stadium: I
NVP-Konzentration: 13.254 ng/ml
Zeit zw. Medikamenteneinnahme und Blutprobe: 835 Minuten
PCR des Kindes 6 Wochen post partum: nicht durchgeführt

Beurteilung: Es konnte eine supratherapeutische NVP-Konzentration gemessen werden, die als mögliche Folge einer Medikamenteninteraktion mit Valproat verursacht wurde.

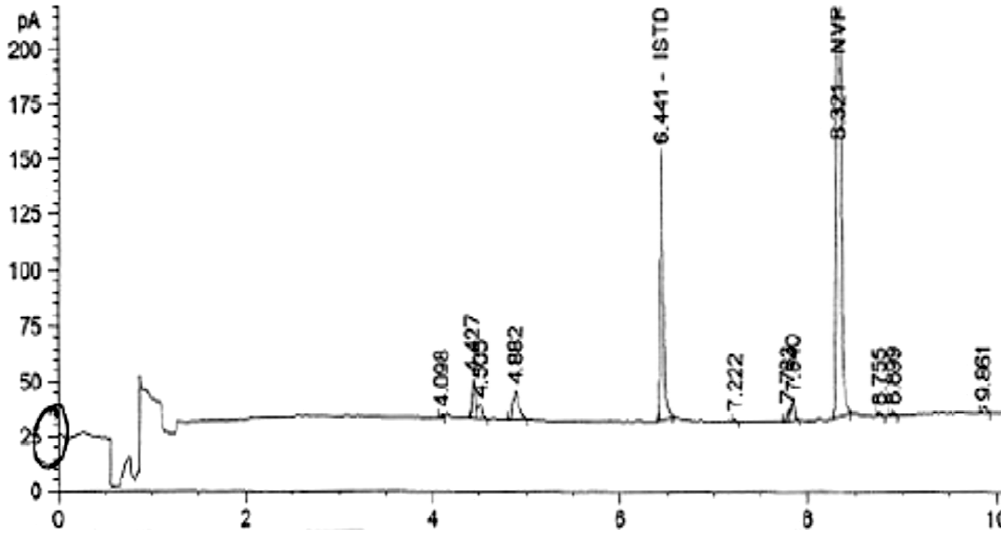

Abb. 39: GC - Analytik für die Bestimmung von NVP-Serumspiegel, Retentionszeit von NVP 8,32 Min. NVP-Serumspiegel: 13.254 ng/ml.

3.6 EFV-Konzentrationen

Im Rahmen des TDM wurden insgesamt 56 EFV-Konzentrationen von 56 Patientinnen im Steady-State bestimmt. Insgesamt ergab sich ein MW ± SD von 2.969 ± 3.734 ng/ml. Die Spannweite umfasste Werte von 125 bis zu 22.758 ng/ml. 4 Patientinnen (7,1%) wiesen EFV-Konzentrationen <200 ng/ml auf. Hier konnte Non-Compliance angenommen werden, obwohl die Patientinnen aussagten, die Medikation regelmäßig eingenommen zu haben. Nach Ausschluss der 4 Patientinnen betrug der Mittelwert 3.187 ± 3.789 ng/ml.

Die Abb. 40 zeigt die Häufigkeitsverteilung der gemessenen EFV-Serumspiegel in verschiedenen Konzentrationen. Hierbei wurden die Konzentrationen gemäß 2.2.8 dem jeweiligen Bereich zugeteilt. Demzufolge ergaben 36 Proben (64,3%) Konzentrationen im therapeutischen Bereich. 20 Proben (35,7%) ergaben Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs. Davon waren 9 Proben (16,1%) im subtherapeutischen und 11 Proben (19,6%) im supratherapeutischen Bereich (Abb. 41).

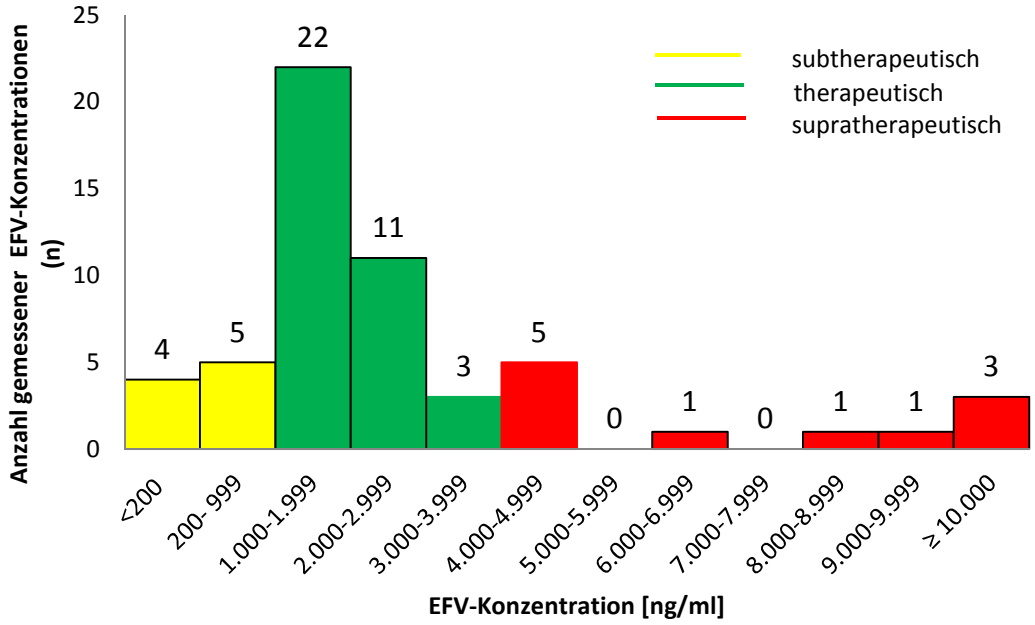

Abb. 40: Übersicht über die Höhe der EFV-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv (n=56)

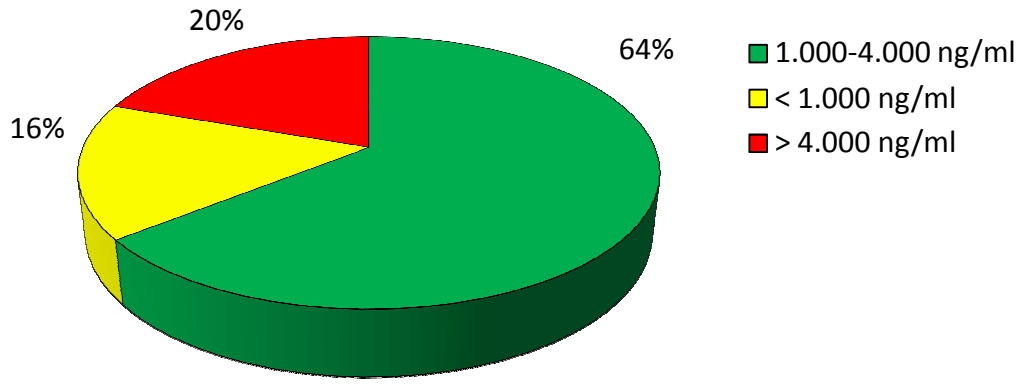

Abb. 41: Verteilung der EFV-Konzentrationen des untersuchten Patientenkollektivs (n=56) in einen subtherapeutischen (<1.000 ng/ml), therapeutischen (1.000-4.000 ng/ml und supratherapeutischen Bereich (>4.000 ng/ml)

Von 52 Patientinnen lagen Angaben zur Einnahmezeit der antiretroviralen Medikamente vor (Abb. 42). Die Patientinnen hatten EFV 865 ± 86 Minuten vor der Blutentnahme eingenommen. Die Spannweite umfasste eine Dauer von 640 bis 1064 Minuten.

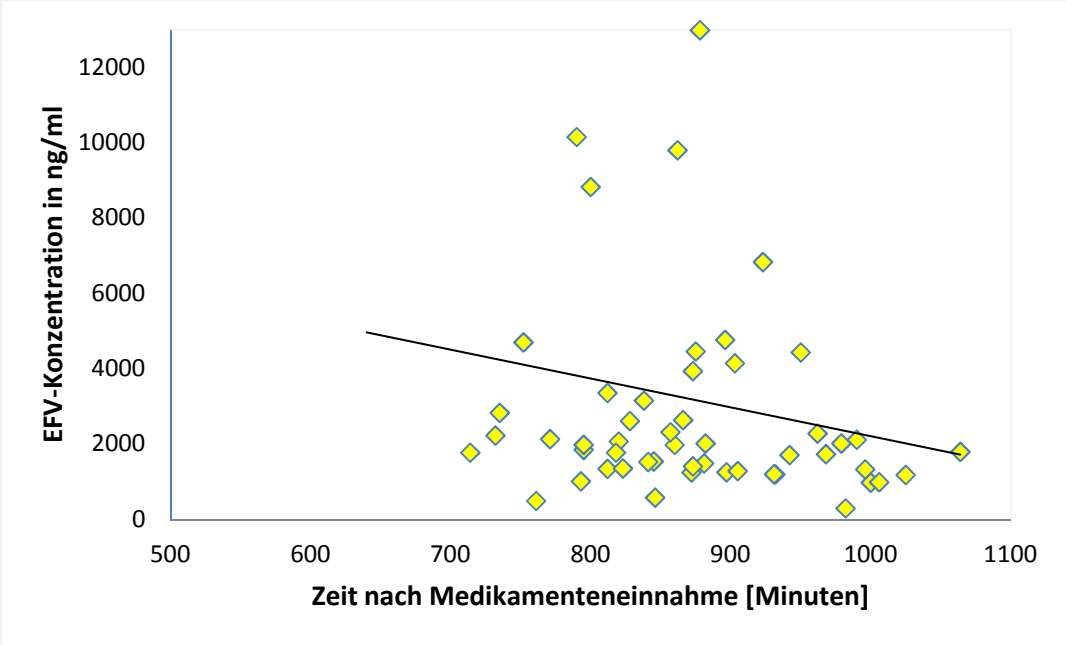

Abb. 42: EFV-Konzentrationen im Zeitverlauf nach Medikamenteneinnahme (n=52)

3.6.1 Multivariate Regression

Eine multivariate Regression zeigt, dass der BMI und die Zeit signifikant verminderte EFV-Konzentrationen bedingen. R^2=39% der Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte kann durch die in Tabelle 28 abgebildeten Variablen erklärt werden.

Tabelle 28: Multivariate Regression der Variablen, welche die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte beeinflussten

Variable	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	P>|t|
BMI	-159,33	75,85	-2,10	**0.042**
SW	-103,63	70,72	-1,47	0,15
CD-4	7,42	5,03	1,48	0,15
OI	-607,71	680,34	-0,89	0,38
Rifampicin	-36,27	1237,60	-0,03	0,98
Cotrimoxazol	913,78	1777,89	0,51	0,61
Methyldopa	6057,09	4094,82	1,48	0,15
Zeit	-697,98	289,89	-2,41	**0.021**
Konstante	18673,55	7559,43	2,47	0.018

3.6.2 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und Körpergewicht bzw. BMI

Bei der Analyse der EFV-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Körpergewicht lagen bei Patientinnen mit <70 kg/KG die Konzentrationen im Mittel bei 4.083 ± 5.128 ng/ml, während in der Gruppe >70 kg/KG 2.531 ± 2.269 ng/ml gemessen wurden.

Die Patientinnen mit einem KG >70 kg hatten keine signifikant (p=0,27) niedrigeren EFV-Konzentrationen als die Patientinnen mit einem KG <70 kg (Abb. 43). Betrachtete man statt des Gewichts den BMI, so war der Mittelwert bei einem BMI <25 bei 4.212 ± 5.840 ng/ml und bei einem BMI >25 bei 2.732 ± 2.367 ng/ml. Die Patientinnen mit einem BMI >25 hatten keine signifikant (p=0,61) niedrigeren EFV-Konzentrationen als die Patientinnen mit einem BMI<25 (Abb. 44).

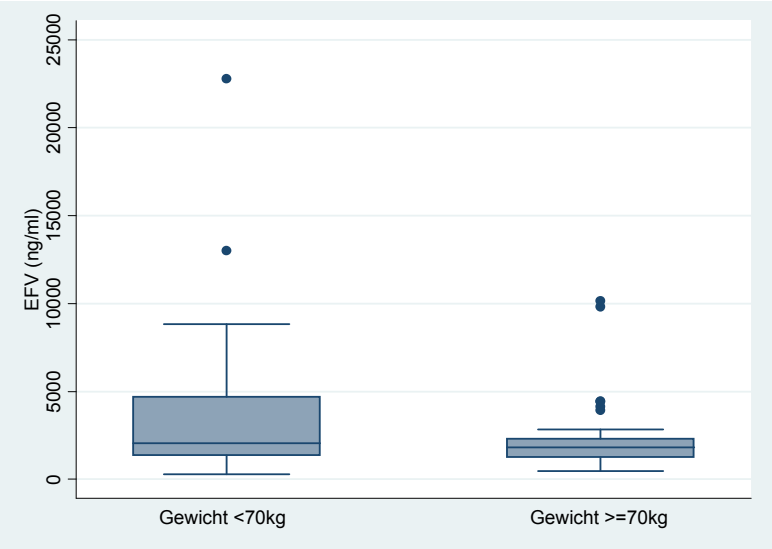

Abb. 43: EFV-Konzentrationen bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von <70 kg (n_1=22) und ≥70 kg (n_2=30)

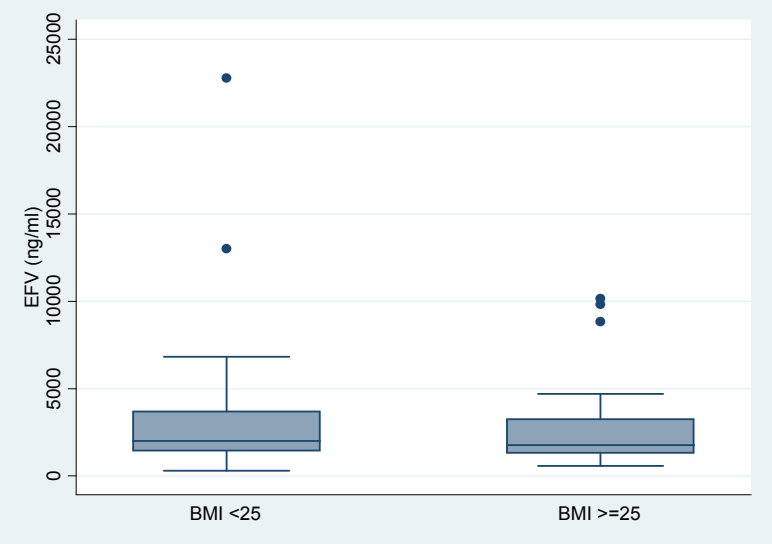

Abb. 44: EFV-Konzentrationen bei Patientinnen mit einem BMI <25 (n_1=16) und >25 (n_2=36)

Eine univariate Regression zeigt, dass die EFV-Konzentrationen und das Gewicht negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,299 (p=0,075). Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 8,9% durch die Variable Gewicht erklärt (Abb. 45).

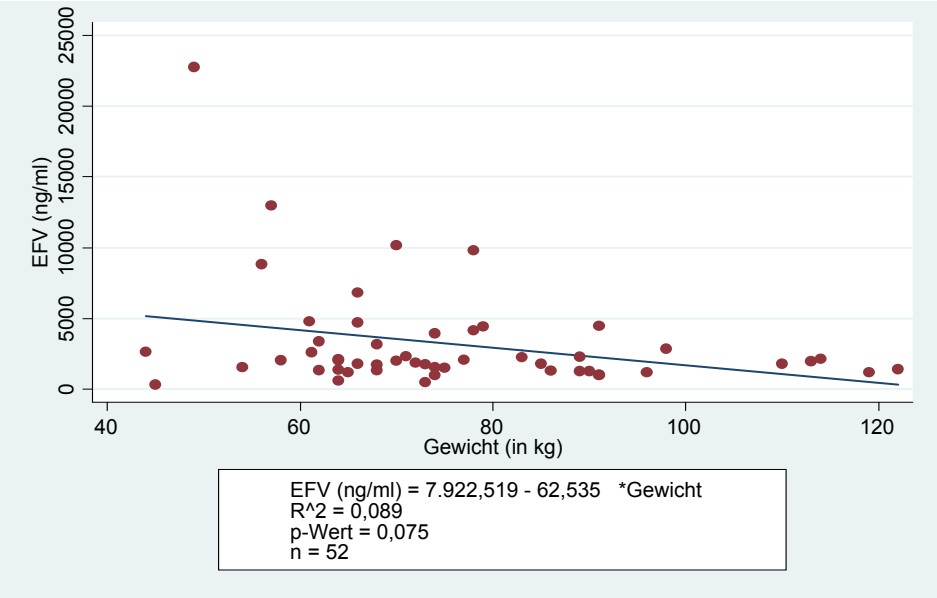

Abb. 45: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und Gewicht (n=52)

Eine univariate, lineare Regression zeigt, dass die EFV-Konzentrationen und der BMI negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,256 (p=0,132). Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 6,6% durch die Variable BMI erklärt (Abb. 46).

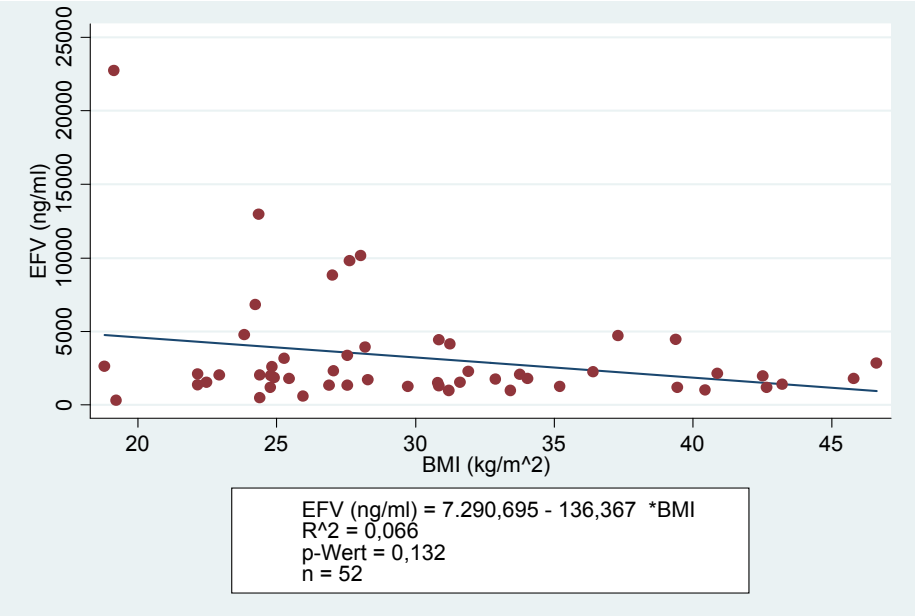

Abb. 46: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und BMI (n=52)

3.6.3 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und Schwangerschaftsalter

Im zweiten Trimenon waren die EFV-Konzentrationen durchschnittlich bei 4.369 ng/ml. 2 Proben (12,5%) ergaben Konzentrationen <1.000 ng/ml und 4 Proben (25%) Konzentrationen >4.000 ng/ml. Im dritten Trimenon befanden sich die EFV-Konzentrationen im Mittel bei 2.663 ng/ml (Tabelle 29). Dabei waren 26 Proben (68,4%) im Bereich zwischen 1.000-4.000 ng/ml. 3 Proben (13,2%) ergaben Konzentrationen <1.000 ng/ml und 7 Proben (18,4%) Konzentrationen >4.000 ng/ml (Abb. 47).

Tabelle 29: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und der Anzahl an Trimena (n=52)

Trimenon	n	MW EFV [ng/ml]	EFV <1.000 ng/ml	EFV 1.000-4.000 ng/ml	EFV >4.000 ng/ml
2.Trimenon	*16*	4.369	2 (12,5)	10 (62,5)	4 (25)
3.Trimenon	*36*	2.663	3 (8,3)	26 (72,2)	7 (19,4)

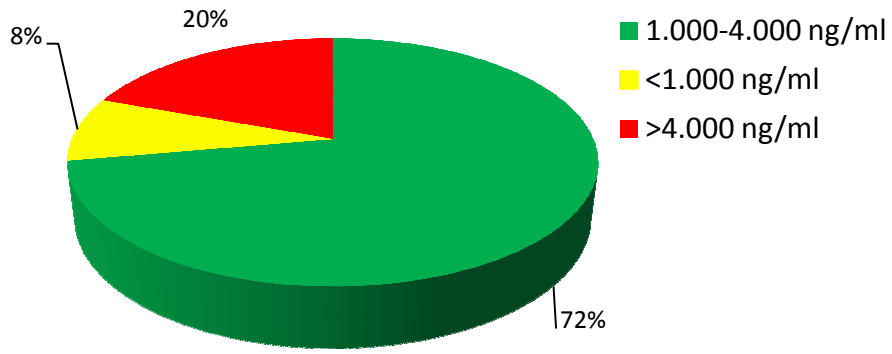

Abb. 47: EFV-Konzentrationen des untersuchten Patientenkollektivs im dritten Trimenon (n=36)

Die EFV-Konzentrationen waren im dritten Trimenon um 1.706 ng/ml niedriger als im zweiten Trimenon. Die Patientinnen im dritten Trimenon hatten aber keine signifikant (p=0,45) niedrigeren EFV-Konzentrationen als die Patientinnen im zweiten Trimenon (Abb. 48).

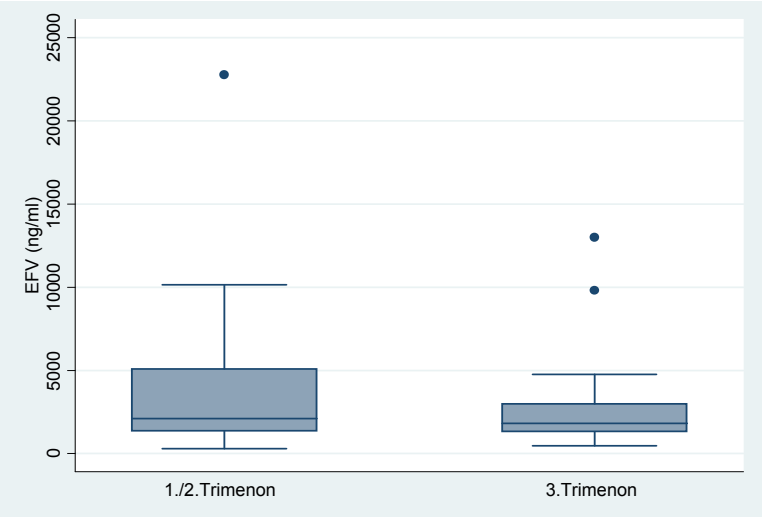

Abb. 48: EFV-Konzentrationen bei Patientinnen im 2. Trimenon (n_1=16) und 3. Trimenon (n_2=36)

Eine univariate Regression zeigt, dass EFV-Konzentrationen und SSW negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,285 (p=0,163). Die Anzahl an SSW ist nicht signifikant mit verminderten EFV-Konzentrationen assoziiert. Die Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte wird mit einem Bestimmtheitsmaß von 8,1% durch die Anzahl an SSW erklärt (Abb. 49).

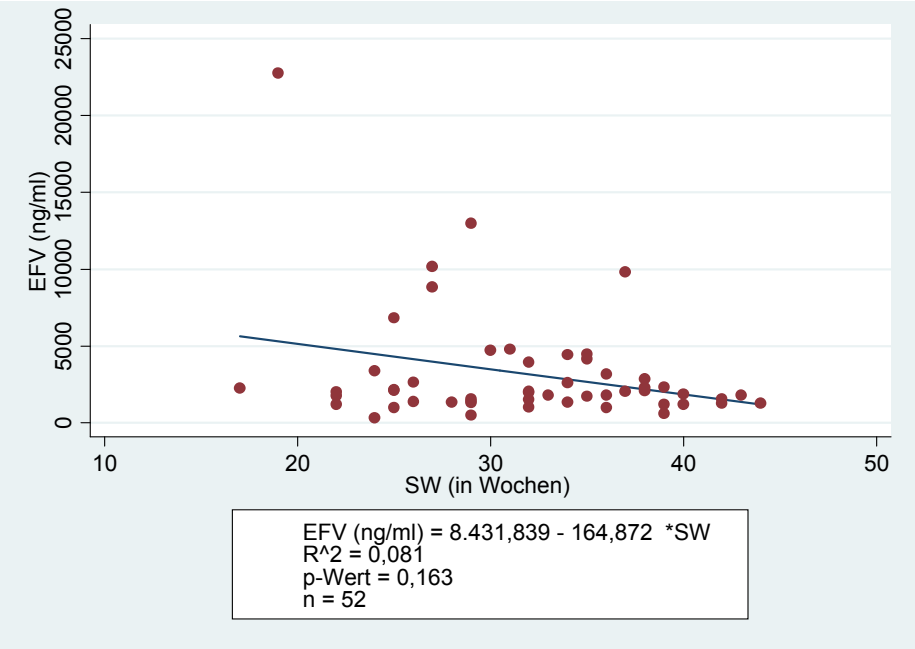

Abb. 49: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und SSW (n=52)

3.6.4 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und der Anzahl an CD4-Helferzellen

Der Mittelwert der EFV-Konzentrationen bei CD4-Helferzellen <250 Zellen/µl war im Vergleich zu CD4-Helferzellen von ≥350 Zellen/µl um 3.167 ng/ml kleiner. Dabei wiesen 3 Patientinnen (13,6%) bei einer Anzahl von CD4-Helferzellen <250 Zellen/µl eine EFV-Konzentration <1.000 ng/ml auf (Tabelle 30).

Tabelle 30: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und CD4-Helferzellen (n=56)

CD4-Helferzellen [Zellen/µl]	n	MW EFV[ng/ml]	EFV <1.000 ng/ml	EFV 1.000-4.000 ng/ml	EVF >4.000 ng/ml
< 250	*22*	2.335	3 (13,6)	16 (72,7)	3 (13,6)
250-349	22	2.265	2 (9,1)	14 (63,6)	6 (27,3)
≥ 350	8	5.502	-	6 (75)	2 (25)

Eine univariate Regression zeigt, dass EFV-Konzentrationen und CD4-Helferzellen negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,307 (p=0,124). R^2=9,4% der Varianz der Serumspiegel-Mittelwerte kann durch die Anzahl der CD4-Helferzellen erklärt werden (Abb. 50).

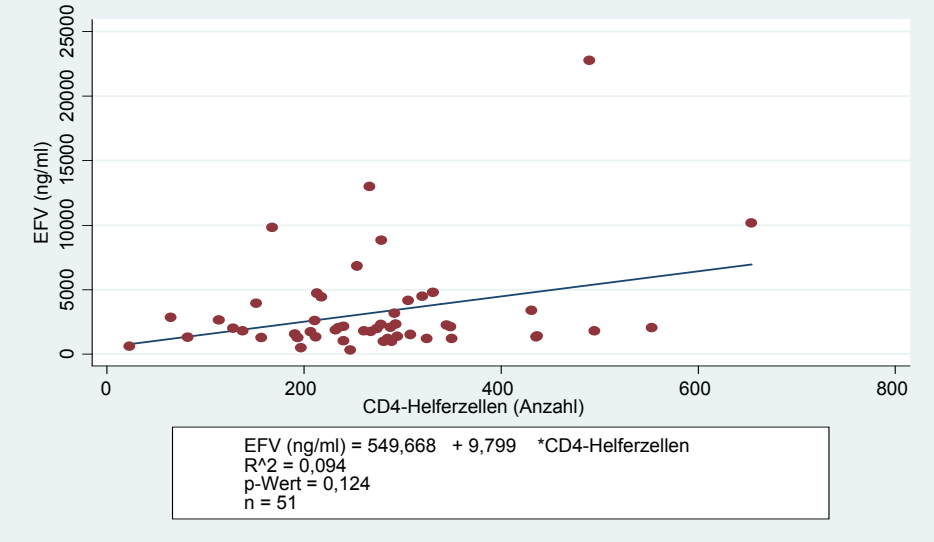

Abb. 50: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und CD4-Helferzellen (n_1=51) *ohne CD4-Helferzellen-Messung (n_2=1)4

3.6.5 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und OI

Die Mittelwerte der EFV-Konzentrationen bei Vorliegen einer OI (n=6) waren im Durchschnitt um 609 ng/ml höher als bei Patientinnen ohne OI, wobei keine Signifikanz (p=0,39) für niedrigere EFV-Konzentrationen vorlag. Die Patientinnen mit einer OI hatten aber keine signifikant (p=0,40) höheren EFV-Konzentrationen als die Patientinnen ohne OI (Abb. 51).

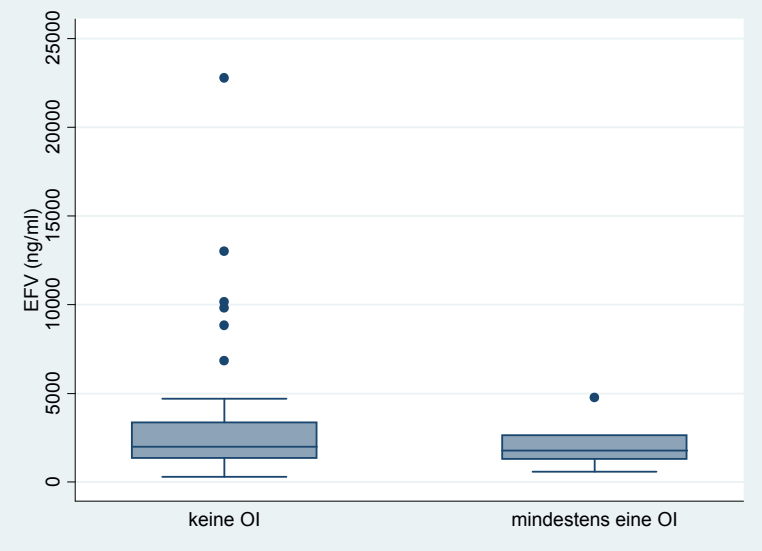

Abb. 51: EFV-Konzentrationen ohne (n_1=46) bzw. mit OI (n_2=6)

3.6.6 Korrelation zwischen EFV-Konzentration und der Begleitmedikation

In Tabelle 31 werden die Mittelwerte der EFV-Konzentrationen mit und ohne BM verglichen. Die Konzentrationen waren bei einer BM mit Cotrimoxazol im Mittel um 683 ng/ml niedriger, wobei die EFV-Konzentrationen nicht signifikant (p=0,49) niedriger waren (Abb. 52). Bei Patientinnen, die eine antituberkulöse Therapie mit RMP bekamen, waren die EFV-Konzentrationen im Mittel um 466 ng/ml geringer. Auch hier hatten die Patientinnen keine signifikant (p=0,80) niedrigeren Konzentrationen (Abb. 53).

Tabelle 31: Korrelation zwischen EFV-Konzentration und Begleitmedikation

Begleitmedikation	n	EFV [ng/ml] ohne BM	EFV [ng/ml] mit BM	p-Wert(=)
Cotrimoxazol	11	3.235	2.552	0,49
Rifampicin	3	3.125	2.659	0,80

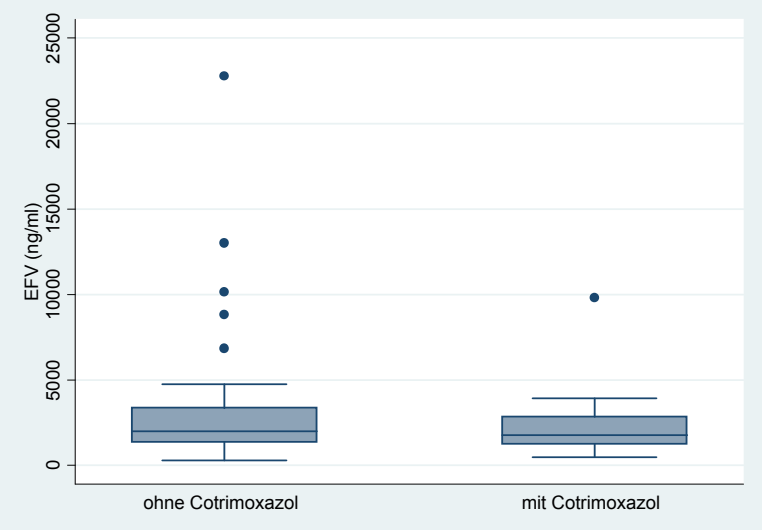

Abb. 52: EFV-Konzentrationen ohne (n_1=43) bzw. mit Cotrimoxazol (n_2=9)

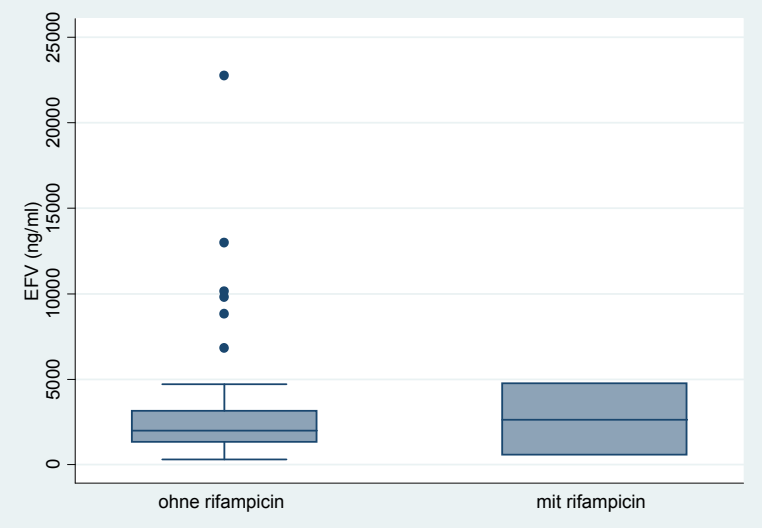

Abb. 53: EFV-Konzentrationen ohne (n_1=49) bzw. mit Rifampicin (n_2=3)

2 von 9 Patientinnen (22,2%), die Cotrimoxazol als Präventivmedikation einnahmen und sich im dritten Trimenon befanden, hatten EFV-Konzentrationen <1.000 ng/ml. 1 Patientin (11,1%) hatte einen EFV-Serumspiegel >4.000 ng/ml (Tabelle 32).

Tabelle 32: Die EFV-Konzentrationen bei einer Begleitmedikation mit Cotrimoxazol (n=11) unter Berücksichtigung der Trimena

Begleitmedikation Cotrimoxazol	n	MW EFV-ng/ml	EFV <1.000 ng/ml	EFV 1.000-4.000 ng/ml	EFV >4.000 ng/ml
2.Trimenon	*2*	2.308	-	2 (100)	-
3.Trimenon	*9*	2.606	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)

2 Patientinnen (66,7%), die sich im dritten Trimenon befanden und eine antituberkulöse Therapie mit RMP einnahmen, wiesen EFV-Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs auf. Eine Patientin (50%) hatte einen EFV-Serumspiegel <1.000 ng/ml und die andere Patientin (50%) >4.000 ng/ml.

3.6.7 Korrelation zwischen Viruslast und EFV-Konzentration

14 von 38 Patientinnen (36,8%) zeigten ein virologisches Versagen (≥400 Kopien/ml). 5 Patientinnen (13,1%) zeigten ein partielles Ansprechen (>50-399 Kopien/ml). Bei einer Viruslast von ≥400 Kopien/ml (n=14) waren die EFV-Konzentrationen im Mittel bei 1.851 ng/ml und damit um 2.090 ng/ml geringer als bei einer Viruslast unter der Nachweisgrenze. 5 von 7 Patientinnen (71,4%) mit einer EFV-Konzentration <1.000 ng/ml hatten eine Viruslast über der Nachweisgrenze (Tabelle 33).

Tabelle 33: Korrelation zwischen Viruslast und EFV-Konzentration (n=37)

Viruslast [Kopien/ml]	n	MW EFV [ng/ml]	EFV <1.000 ng/ml	EFV 1.000-4.000 ng/ml	EFV >4.000 ng/ml
<50	*18*	3.941	2 (11.1)	10 (55.5)	6 (33.3)
50-399	5	3.810	-	4 (80.0)	1 (20.0)
≥400	14	1.851	5 (35.7)	7 (50.0)	2 (14.3)

Im dritten Trimenon hatten 11 von 25 Patientinnen (44%) eine Viruslast >50 Kopien/ml. Davon hatten 2 Patientinnen (18,2%) EFV-Serumspiegel <1.000 ng/ml und 2 Patientinnen (18,2%) EFV-Serumspiegel >4.000 ng/ml (Tabelle 34).

Tabelle 34: Korrelation zwischen Viruslast und EFV-Konzentration im zweiten und dritten Trimenon (n=37)

Viruslast [Kopien/ml]	**n**	**EFV <1.000 ng/ml**	**EFV 1.000-4.000 ng/ml**	**EFV >4.000 ng/ml**
2.Trimenon	12			
<50	4	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
≥50	8	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)
3.Trimenon	25			
<50	*14*	1 (7.1)	9 (64.3)	4 (28.6)
≥50	11	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.,2)

Patientinnen mit einer EFV-Konzentration <1.000 ng/ml hatten signifikant höhere Viruslasten als mit einer Konzentration >1.000 ng/ml. Dies konnte sowohl im Mann-Whitney-U-Test (p=0,00089) als auch im Fisher-Test (p= 0,00001) ermittelt werden (Abb. 54).

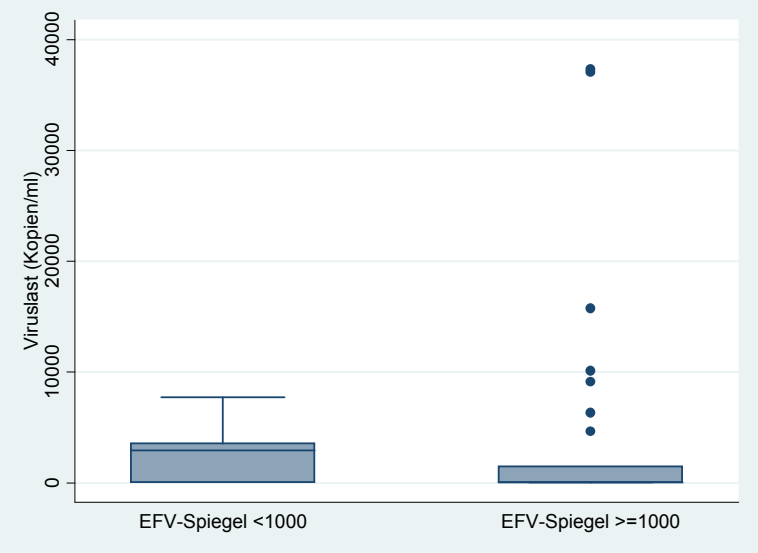

Abb. 54: Viruslast der Patientinnen mit EFV-Konzentrationen <1.000 ng/ml (n_1=7) und >1.000 ng/ml (n_2=30)

Eine univariate Regression zeigt, dass die Viruslast und EFV-Konzentrationen negativ korreliert sind. Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,150 (Abb. 55).

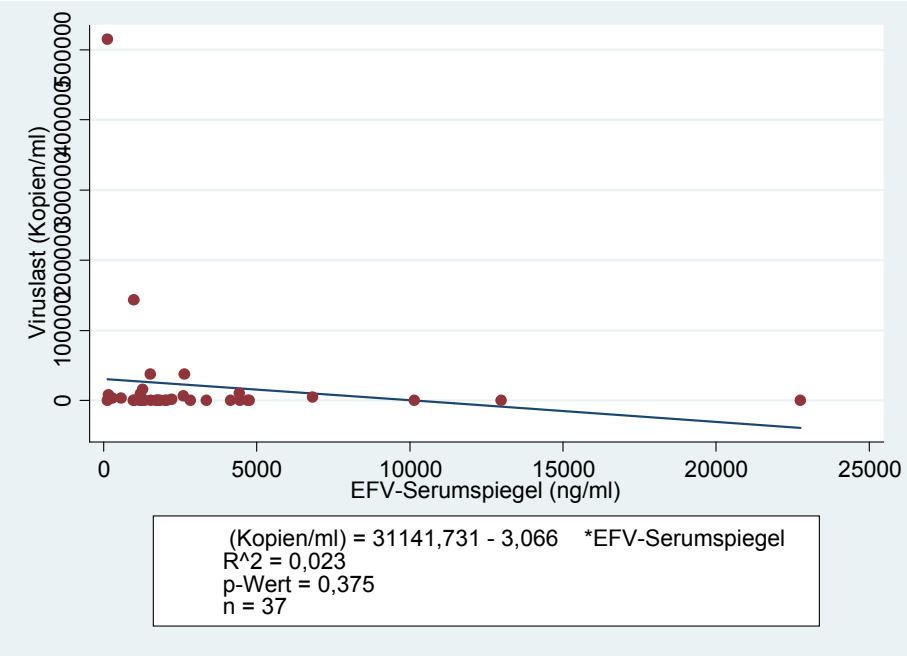

Abb. 55: Korrelation zwischen Viruslast und EFV-Konzentration (n=37)

3.6.8 Nebenwirkungen unter EFV-Therapie

Nur eine von 56 Patientinnen (1,8%) gab Schwindel als mögliche Nebenwirkung der EFV-Medikation an. Ihre EFV-Konzentration lag bei 977 ng/ml im subtherapeutischen Bereich. Die Patientin befand sich in der 36. Schwangerschaftswoche.

3.6.9 Vertikale Transmission

Bei 9 (16,1%) von 56 Säuglingen wurde eine PCR auf HIV-RNA durchgeführt. Bei 47 Säuglingen (83,9%) lagen keine Daten bezüglich einer PCR vor. Bei keinem der 9 Säuglinge war die PCR auf HIV-RNA positiv. 1 (11,1%) von 9 Patientinnen, wiesen EFV-Serumspiegel <1.000 ng/ml im dritten Trimenon auf.

Bei 2 (22,2%) von 9 Patientinnen lag ein virologisches Versagen (Viruslast >400 Kopien/ml) im dritten Trimenon vor. Bei den Patientinnen, die sich aufgrund der SSW (36-40 SSW) in Nähe des Geburtstermins befanden, wies nur die Patientin 7 mit 39 SSW eine erhöhte Viruslast und eine subtherapeutischen Konzentration auf. Das Resultat der PCR auf HIV-RNA ihres Säuglings war negativ (Tabelle 35).

Tabelle 35: Daten der Patientinnen (n=9) mit PCR-Ergebnis der Säuglinge

Patientin (Nr.)	SSW	EFV (ng/ml)	Viruslast (Kopien/ml)	PCR-Resultat des Säuglings
1	27	10.149	LDL	negativ
2	19	125*	514561	negativ
3	32	2.015	LDL	negativ
4	32	3.935	LDL	negativ
5	44	1.246	104	negativ
6	29	1.282	15.729	negativ
7	39	578*	3.538	negativ
8	33	1.772	129	negativ
9	36	1.792	LDL	negativ

*subtherapeutische EFV-Konzentration, LDL = lower than detectable limit

3.7 ART mit EFV - Einzelfalldarstellung

Einzelfalldarstellung 5: Patientin 38, Aufnahmedatum 06.4.2011:

Bei der 27-jährigen Patientin (49 kg) wurde HIV am 26.11.2009 neu diagnostiziert. Seit dem 6.01.2011 erhielt sie eine ART mit TDF (300 mg/Tag), 3TC (300 mg/Tag) und EFV (600 mg/Tag). Aufgrund der geringen Anzahl an CD4-Helferzellen wurde sie auch mit Cotrimoxazol behandelt. Sie befand sich in der 26. SSW.

Laborparameter: CD4-Helferzellen 50 Zellen/µl, Viruslast 514.561 Kopien/ml, Kreatinin 40 µmol/l, ALT 24 U/l, Hb 8,6 g/dl

WHO-Stadium: nicht bestimmt

EFV-Konzentration: 125 ng/ml

Zeit zw. Medikamenteneinnahme und Blutprobe: 640 Minuten

PCR des Kindes 6 Wochen post partum: negativ

Beurteilung: Messung der EFV-Konzentration <125 ng/ml als Zeichen von Non-Compliance. Messung einer sehr hohen Viruslast als Zeichen eines virologischen Versagens

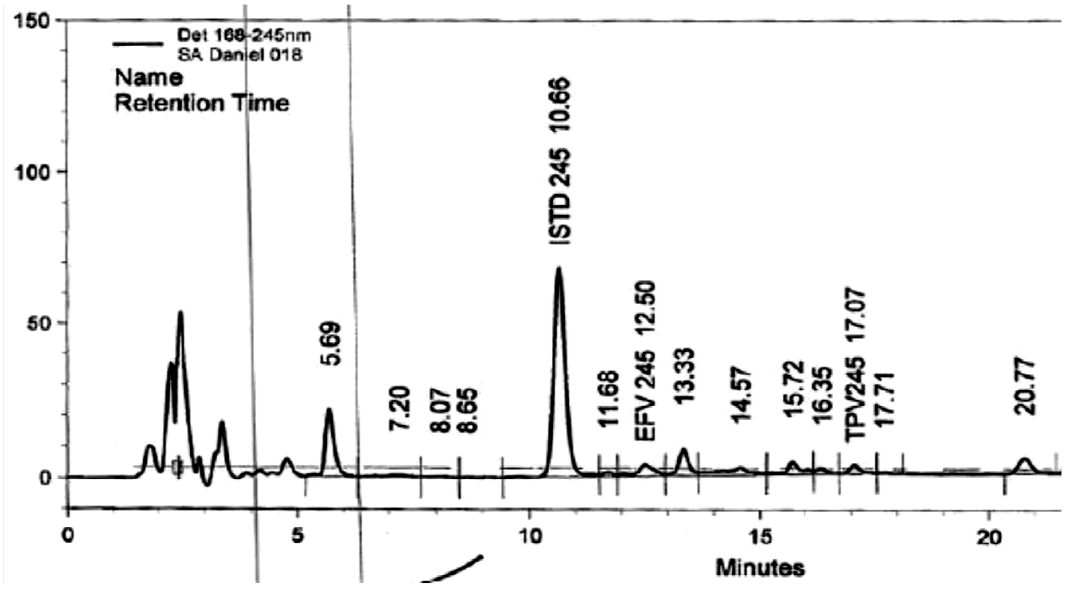

Abb. 56: HPLC-Analytik für die Bestimmung von EFV-Serumspiegel, Retentionszeit von EFV 12,5 Min. EFV-Serumspiegel: 125 ng/ml. Maximale Absorption wird bei einer UV-Wellenlänge von 245 nm gemessen.

Einzelfalldarstellung 6: Patientin 82, Aufnahmedatum 11.5.2011:
Bei der 28-jährigen Patientin (64 kg) wurde HIV am 7.1.2011 neu diagnostiziert. Mitte Januar 2011 wurde eine ART mit TDF (300 mg/Tag), 3TC (300 mg/Tag) und EFV (600 mg/Tag) begonnen. Im Februar 2011 wurde eine tuberkulöse Meningitis diagnostiziert, die mit RMP, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid behandelt wurde. Aufgrund der geringen Anzahl an CD4-Helferzellen nahm sie auch Cotrimoxazol ein. Sie befand sich in der 39. SSW.

Laborparameter: CD4-Helferzellen 23 Zellen/µl, Viruslast 3.538 Kopien/ml, Kreatinin 20 µmol/l, ALT 159 U/l, Hb 7,7 g/dl

WHO-Stadium: IV

EFV-Konzentration: 578 ng/ml

Zeit zw. Medikamenteneinnahme und Blutprobe: 846 Minuten

PCR des Kindes 6 Wochen post partum: negativ

Beurteilung: Es lag eine subtherapeutische EFV-Konzentration vor, die durch die Komedikation von Rifampicin bedingt sein konnte. Bei gemessenem virologischem Versagen bestand vor der Entbindung ein erhöhtes Risiko einer vertikalen Transmission

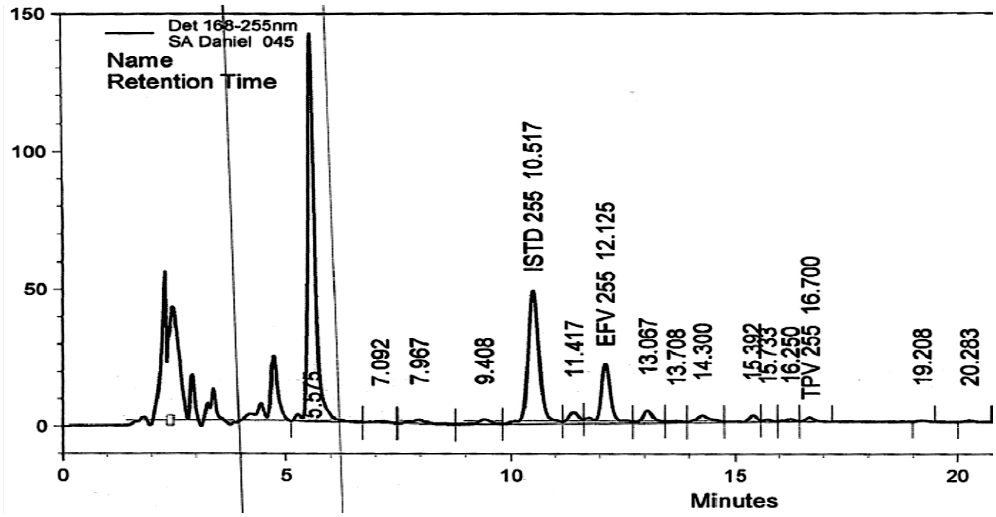

Abb. 57: HPLC-Analytik für die Bestimmung von EFV-Serumspiegel, Retentionszeit von EFV 12,13 Min. EFV-Serumspiegel: 578 ng/ml. Maximale Absorption wird bei einer UV-Wellenlänge von 255 nm gemessen.

IV. Diskussion

Mit der Einführung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen konnte man die Rate von Transmissionen auf den Säugling von ca. 45% auf <5% reduzieren [32]. Dennoch kam es in Südafrika im Jahre 2011 zu 4.770 vertikalen Transmissionen.

Entscheidend für den Erfolg einer Therapie ist eine ausreichende Konzentration der Medikation im Blut. Denn zu niedrigere Konzentrationen erhöhen das Risiko für eine unvollständige Virussuppression [60, 75, 76]. Die Höhe der Viruslast im Blut korreliert hingegen positiv mit dem Auftreten von vertikalen Transmissionen [30].

Die Gründe für ein Therapieversagen können eine Resistenzbildung, nicht adhärente Therapieeinnahme und eine Veränderung der Dosis-Wirkungs-Beziehung sein.

Die Bildung von Resistenzen bei Mutter und Kind gegen NVP konnte man vermehrt bei einer *prevention of mother-to-child transmission* mit einer Einmalgabe von NVP nachweisen. Die Rate der Resistenzbildung wurde durch die Einführung der antiretroviralen Tripletherapie reduziert [35, 89].

Zur Überprüfung der Compliance und einer Variation der Dosis-Wirkungs-Beziehung kann ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Nutzen sein. Durch das Messen und anschließende Beurteilen der Konzentrationen kann die Therapie durch nachfolgende Modifikationen der Dosis oder durch Motivation zur Einnahme der Medikation optimiert werden.

Da insbesondere schwangere Frauen aufgrund von physiologischen Prozessen Variationen der Medikamenten-Konzentrationen ausgesetzt sind, kann ein TDM ein wichtiges Instrument zur Therapieoptimierung darstellen.

Weltweit gibt es nur wenige pharmakokinetische Daten von schwangeren Frauen mit HIV-Infektion. In Subsahara-Afrika, wo die höchste HIV-Prävalenz weltweit existiert, wurde bei schwangeren Frauen bisher nur eine pharmakokinetische Studie von Lamorde et al. [90] in Uganda durchgeführt.
Südafrika gilt als das Land mit der höchsten absoluten Zahl an HIV-Infizierten und auch die Infektionsrate der schwangeren Frauen war im Jahr 2011 bei 30,2% einer der höchsten weltweit.
Aus diesem Grund war es Gegenstand dieser Arbeit, NVP- und EFV-Konzentrationen von schwangeren HIV-Patientinnen aus Südafrika zu zufällig gewählten Zeitpunkten im Routinebetrieb zu bestimmen. Bei 108 Patientinnen wurde mittels TDM untersucht, welche NVP- und EFV-Konzentrationen sich einstellten und welche Einflussfaktoren auf die Höhe der Konzentrationen wirkten.

4.1 NVP und EFV-Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs

Die vorgelegte Untersuchung zeigt eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite von NVP- (65%) und EFV-Konzentrationen (126%). Diese hohe interindividuelle Variabilität konnte bereits in anderen Studien bei nicht schwangeren HIV-Patienten gefunden werden. (65% versus 50,1% bzw. 88,7% für NVP und 126% versus 120,9% bzw. 85,1% für EFV) [60, 91]. Bei 44 von 108 Patientinnen (41%) wurden Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs gemessen.
Wie in Abb. 21 veranschaulicht wird, befanden sich die NVP-Konzentrationen von 22 Patientinnen (42%) im subtherapeutischen Bereich (<3.000 ng/ml). Eine sehr ähnliche Anzahl an Patientinnen mit subtherapeutischen NVP-Konzentrationen im dritten Trimenon offenbarte die Studie von Baroncelli et al. [92] mit einem Anteil von 44,4%. In einer Untersuchung von Gunda et al. [91] bei nicht schwangeren Patienten lagen zum Vergleich 28 von 79 (35,4%) im subtherapeutischen Beriech.

Bei EFV befanden sich 9 Konzentrationen (16%) im subtherapeutischen Bereich und 11 Konzentrationen (20%) im supratherapeutischen Bereich (>4.000 ng/ml) (Abb. 41). Geringfügig andere Serumspiegel-Verteilungen liefert die Studie von Cressey et al. [93], bei der sich 3 von 25 Konzentrationen der Patientinnen (12%) im subtherapeutischen Bereich befanden. Ähnliche Daten präsentieren auch Cassard et al. [94]. Hier waren 3 von 16 Konzentrationen (18,8%) im subtherapeutischen Bereich.

Grundsätzlich kommen als Ursachen für niedrige Medikamentenspiegel eine Malabsorption, Medikamenteninteraktionen, eine eingeschränkte Adhärenz oder ein gesteigerter Medikamentenmetabolismus, beispielsweise durch genetische Polymorphismen in Frage [95-98]. Aber auch die physiologischen Veränderungen der Schwangerschaft können vielfältig auf die Höhe von Serumkonzentrationen wirken.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaft jeden Teil des Metabolismus verändert. Die Absorption von NNRTIs ist durch einen niedrigeren pH im Magen vermindert [69]. Durch ein vergrößertes Verteilungsvolumen, bedingt durch die Zunahme von Körperwasser und Fettzellen, sinkt effektiv die Verfügbarkeit im Plasma [70].

Durch verminderte Albumin-Konzentrationen ist mehr NVP oder EFV ungebunden im Plasma und wird schneller einer hepatischen und renalen Elimination unterzogen [70]. Dies wird noch verstärkt durch eine Steigerung der totalen Clearance, die durch eine Erhöhung der Leberdurchblutung und glomerulären Filtrationsrate herbeigeführt wird [74].

Den wahrscheinlich größten Effekt auf die Konzentrationen hat aber vor allem die erhöhte Aktivität der Cytochrom P450 Isoenzyme CYP3A4 und CYP2B6 während der Schwangerschaft, die NVP und EFV metabolisieren [68, 71, 72, 99, 100].

Im nachfolgenden Abschnitt wird nun auf die Untersuchung einzelner Faktoren eingegangen, welche die Variabilität der NVP- und EFV-Konzentrationen beeinflussen können.

4.1.1. Körpergewicht/BMI

Ein höheres Gewicht bzw. BMI ist mit einem größeren Verteilungsvolumen und einer höheren Clearance assoziiert. Folglich können insbesondere für lipophile Medikamente die Konzentrationen erniedrigt sein [101, 102].
In einigen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigeren NVP-Konzentrationen und höherem Gewicht gefunden werden [103-105], was jedoch von Stöhr et al. [106] nicht bestätigt wurde. In dieser Untersuchung ließ sich ein Trend für niedrigere NVP-Konzentrationen bei höherem Gewicht und BMI nachweisen, der statistisch aber nicht signifikant war.
Für EFV resultierte in der multivariaten Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigeren Konzentrationen und steigenden BMI-Werten. Das Ergebnis bestätigt andere Studien, in denen ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigeren EFV-Konzentrationen und höherem Gewicht und BMI gefunden wurde [106, 107]
Zusammenfassend gibt es Hinweise darauf, dass der Einsatz von TDM bei sehr hohem Körpergewicht sinnvoll sein könnte. Es sind aber noch weitere Untersuchungen zur Klärung des Nutzens von TDM bei hohem Gewicht notwendig.

4.1.2. Schwangerschaft

Nevirapin

Die NVP-Konzentrationen waren in dieser Untersuchung mit fortgeschrittener Dauer der Schwangerschaft signifikant niedriger. Dies deckte sich mit der Beobachtung der Mittelwerte von NVP in den verschiedenen Trimena. So fiel der Mittelwert von den ersten beiden Trimena von 4.536 ng/ml auf 3.317 ng/ml im dritten Trimenon. Das Signifikanzniveau wurde hier knapp verfehlt (p=0,08).

Auch die Anzahl an Patientinnen, die Konzentrationen <3.000 ng/ml aufwiesen, nahm vom ersten und zweiten Trimenon von 6 von 23 Patientinnen (26%) auf 10 von 23 Patientinnen (44%) im dritten Trimenon zu.

In der multivariaten Regression (4.4.1) war dieser signifikante Zusammenhang nicht zu erkennen. Dies kann darin begründet liegen, dass Gewicht und Schwangerschaft positiv korreliert sind, d.h. dass ein Großteil des Schwangerschaft-Effektes auf das Gewicht zurückzuführen ist. Denn höheres Gewicht ist mit einem größeren Verteilungsvolumen und folglich niedrigeren Konzentrationen assoziiert, was durch erhöhte Wassereinlagerung und Zunahme der Fettzellen durch die Schwangerschaft verstärkt geschieht. Nimmt man das Gewicht als erklärende Variable aus der multivariaten Regression heraus, wird der Effekt für Schwangerschaftswochen und *vice versa* signifikanter.

Eine andere Ursache für verminderte NVP-Konzentrationen ist die steigende Aktivität von CYP3A4 im Laufe der Schwangerschaft, da dadurch die Elimination von NVP beschleunigt wird.

Tracy et al. [108] konnten nachweisen, dass die Aktivität von CYP3A4 bis zum dritten Trimenon um 38% zunahm. Hebert et al. [71] zeigten, dass die Aktivität von CYP3A4 im dritten Trimenon doppelt so hoch war wie post partum. Die neuesten Ergebnisse für eine Hochregulierung der Aktivität lieferten Aweeka et al. [100]. Hier war der Marker (Ratio von 6-β hydroxycortisol zu cortisol) für die Induktion von CYP3A4 im dritten Trimenon gegenüber post partum um 35% erhöht [99, 109].

Inwieweit die Veränderungen der Schwangerschaft die Pharmakokinetik von NVP beeinflusst, wird kontrovers diskutiert.

So stellten Mirochnick et al. [110] keine Veränderungen zwischen der Pharmakokinetik von NVP bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen fest. Konträre Daten zeigten Gingelmaier et al. [111] mit 20 NVP-Talspiegel-Messungen von Frauen kurz vor der Geburt, die allesamt im subtherapeutischen Bereich lagen.

Bei Nellen et al. [112] waren die NVP-Konzentrationen von schwangeren Frauen signifikant um 600 ng/ml niedriger als bei der nicht schwangeren Kontrollgruppe. Capparelli et al. [113] verglichen die *area under the curve* (AUC) und NVP-Konzentrationen ante partum und post partum. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Jedoch waren AUC und NVP-Konzentrationen während der Schwangerschaft geringer.

Andere Daten erzielte die Studie von von Hentig et al. [77], bei der die AUC, Spitzenspiegel (Cmax) und Cl von schwangeren und nicht schwangeren Frauen signifikante Unterschiede für alle Parameter zeigte.

Die einzigen Daten von schwangeren Frauen in Subsahara-Afrika veröffentlichten Lamorde et al. [90]. Sie verglichen die Werte von 15 schwangeren Frauen bezüglich Cmax, Talspiegel und AUC im dritten Trimenon und anschließend sechs Wochen post partum.

Für alle drei Parameter lag während der Schwangerschaft eine Reduktion der Werte um 30% vor. Zudem wiesen 66% der schwangeren Frauen im dritten Trimenon NVP-Konzentrationen <3.000 ng/ml auf, was einen noch größeren Anteil darstellte als bei vorgelegter Untersuchung (44% versus 66%). Bei 70% der Frauen befanden sich die NVP-Konzentrationen post partum wieder >3.000 ng/ml.

Auch Studien mit anderen antiretroviralen Medikamenten zeigten, dass die Veränderung der Aktivität von CYP3A4 nicht nur die Konzentration von NVP beeinflusst. So offenbarten sich niedrigere Konzentrationen für Proteaseinhibitoren, die vornehmlich durch CYP3A4 metabolisiert werden.

In der Kohorte von Van Heeswijk et al. [114] waren die AUC-Werte von Nelfinavir (NFV) im dritten Trimenon signifikant niedriger als post partum.

Zudem besaßen 73% der schwangeren Frauen subtherapeutische NFV-Konzentrationen. Bei Lambert et al. [115] waren die LPV-Konzentrationen im dritten Trimenon signifikant niedriger als post partum. Stek et al. [116] stellten eine verminderte AUC von LPV während der Schwangerschaft im Vergleich zu Frauen post partum fest. Zudem befanden sich die Konzentrationen von 82% der schwangeren Frauen im subtherapeutischen Bereich gegenüber 25% post partum.

Efavirenz

Die EFV-Serumspiegel waren mit fortgeschrittener Dauer der Schwangerschaft niedriger, wobei keine Signifikanz ermittelt wurde. So fiel der EFV-Serumspiegel im Durchschnitt vom zweiten Trimenon (3.989 ng/ml) auf das dritte Trimenon (2.522 ng/ml) um 1.376 ng/ml. Wie bereits bei NVP beschrieben (4.1.2), ist die Zunahme an Gewicht eine Ursache für verminderte EFV-Konzentrationen. Wird in der multivariaten Regression das Gewicht als erklärende Variable herausgenommen, wird für die Schwangerschaftswochen und *vice versa* ein signifikanterer Zusammenhang gemessen.

Eine weitere Ursache für verminderte EFV-Konzentrationen ist eine erhöhte Aktivität des CYP-Isoenzyms CYP2B6, welches den Hauptteil des Metabolismus von EFV trägt [72]. Dickmann et al. [117] konnten in einer Studie eine signifikante Zunahme der Aktivität um das Eineinhalb bis Dreifache im dritten Trimenon nachweisen. Die Aktivität variierte allerdings mit der Konzentration von Estradiol-Konzentrationen.

Inwieweit die Veränderungen der Schwangerschaft die Pharmakokinetik von EFV beeinflussen, wird unterschiedlich diskutiert.

Cressey et al. [93] fanden, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Frauen ante partum und post partum im Hinblick auf AUC und Cmax gab. Allerdings war die Konzentration 24 Stunden nach Medikamenteneinnahme signifikant erniedrigt. Zudem hatte ein größerer Anteil an Frauen ante partum EFV-Konzentrationen <1.000 ng/ml gegenüber post partum (12% versus 8%).

Konträre Daten im Bezug auf die Clearance von EFV zeigt die Studie von Bartelink et al. [118], bei der kein Unterschied zwischen ante partum und post partum gefunden wurden. Allerdings war die EFV-Bioverfügbarkeit während der Schwangerschaft gegenüber dem Wert nach der Geburt um 36% reduziert. Ein Nachteil der Studie ist, dass *dried blood spots* (DBS) verwendet wurden und keine Plasma- oder Serumspiegel. Kromdijk et al. [119] konnten zeigen, dass die EFV-Plasmaspiegel um 40% von den DBS variieren. Zudem waren 80% der Frauen unterernährt, so dass hier die Konzentrationen verstärkt durch das Gewicht beeinflusst wurden.
Die aktuellsten Daten liefert Dooley et al. [120]. Hier wiesen 27% der Patientinnen im dritten Trimenon subtherapeutische Konzentrationen auf. Hingegen waren bei denselben Patientinnen nur 13% der Serumspiegel post partum im subtherapeutischen Bereich.
Auch Ergebnisse mit anderen Medikamentenklassen (Antikonvulsiva, Antidepressiva und Kortikosteroide), die durch CYP-Isoenzyme metabolisiert werden, zeigten für die jeweiligen Medikamente verminderte Konzentrationen während der Schwangerschaft [121, 122].
Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung bestätigt die Mehrzahl der Studien in der Annahme, dass im Laufe der Schwangerschaft eine Verminderung der Medikamentenkonzentration auftreten kann. Dies offenbart bei einer antiretroviralen Therapie ein höheres Risiko, ein virologisches Versagen zu entwickeln. Daher sollte zumindest für das dritte Trimenon ein systematisches TDM durchgeführt werden, um dadurch die Effektivität einer *prevention mother-to-child transmission* zu steigern und vertikale Transmissionen zu verhindern.
Allerdings sollte der Zusammenhang zwischen EFV und der Anzahl an Schwangerschaftswochen mit mehr Daten ergänzt werden, da sich die Studienlage im Bezug auf die Konzentrationen konträrer zeigt als bei NVP.

4.1.3. Opportunistische Infektionen

In dieser Untersuchung gingen opportunistische Infektionen mit niedrigeren NVP- und EFV-Konzentrationen einher, wobei die Konzentrationen nicht signifikant niedriger gemessen wurden. Diesen Zusammenhang konnte auch von Bibra et al. [123] finden. Allerdings nahmen an ihrer Untersuchung ausschließlich Kinder teil, die andere physiologische Voraussetzungen bzgl. des Metabolismus von Medikamenten besitzen. Es gibt keine vergleichbaren Untersuchungen mit Erwachsenen, so dass mehr Daten erhoben werden müssen, um eine valide Aussage über die Signifikanz des Ergebnisses treffen zu können.

4.1.4. Begleitmedikation

Cotrimoxazol

Bei einer Prophylaxe der Pneumocyctis-jirovecii-Pneumonie (PCP-Prophylaxe) mit Cotrimoxazol offenbarten die Patientinnen niedrigere NVP- und EFV-Konzentrationen ohne jedoch statistisch ein Signifikanzniveau zu erreichen.

Bei der In-vitro-Studie von Wen et al. [124] zeigte sich, dass Cotrimoxazol die Aktivität von CYP3A4 um 40% senken konnte. Würde man vorliegende Daten mit der Annahme von Wen et al. interpretieren, so hätten die schwangeren Frauen ohne eine Therapie mit Cotrimoxazol noch geringere NVP-Konzentrationen gehabt.

Sollte Cotrimoxazol hingegen wie in dieser Untersuchung die NVP- und EFV-Serumspiegel senken, wäre dies, vor allem unter dem Gesichtspunkt der PCP-Prophylaxe bei immunologisch weit fortgeschrittenen HIV-Erkrankungen, für den Erfolg einer antiretroviralen Therapie nachteilig.

Für diese Beobachtung gibt es weder eine pharmakologische Erklärung noch vergleichbare Ergebnisse. Es kann sich um eine bisher unbekannte Medikamenteninteraktion handeln. Es sollten daher mehr Daten erhoben werden, um eine valide Aussage über die Signifikanz des Ergebnisses treffen zu können.

Rifampicin (RMP)

Es ist bekannt, dass RMP ein P450-Enzym-Induktor ist [49]. Dies trifft auch für die Induktion von den Isoenzymen CYP3A4 und CYP2B6 zu. Die NVP-Konzentrationen sind in der Folge um 20-60% reduziert [125-127].
Verschiedene Studien konnten eine Zunahme der Aktivität von CYP2B6 um das zweieinhalb- bis dreizehnfache durch RMP nachweisen [128, 129]. Der EFV-Serumspiegel wird gemäß Fachinformation um 20-30% reduziert. Daher empfiehlt der Hersteller eine Dosismodifikation bei Patienten mit einem Gewicht >50 kg von 600 mg auf 800 mg EFV täglich [52].

Nevirapin

Bei einer Patientin (Einzelfalldarstellung 2) lag eine aktive Infektion mit einer pulmonalen Tuberkulose vor. Hierfür wurde die Patientin zeitgleich mit einer antituberkulösen Therapie behandelt.
Die Konzentration der Patientin war mit 2.281 ng/ml im subtherapeutischen Bereich. Die Viruslast war dennoch unter der Nachweisgrenze. Die Patientin befand sich in der 36. SSW. Berücksichtigt man die Zeit der Einnahme von NVP und den Zeitpunkt der Blutentnahme, sollte nach dem Intervall von 255 Minuten ein Serumhöchstspiegel vorliegen. Die subtherapeutische Konzentration ließe sich durch die Medikamenteninteraktion mit Rifampicin erklären.
Eine Dosiserhöhung von NVP von 2x 200 mg auf 2x 300 mg war ratsam, auch wenn die Viruslast noch unter der Nachweisgrenze gemessen wurde. Es lag ein Risiko vor, aufgrund der subtherapeutischen Konzentration ein virologisches Versagen zu entwickeln. Dies stellte im Rahmen des fortgeschrittenen Zeitpunkts der Schwangerschaft ein Risiko für eine vertikale Transmission dar.
Ramachandran et al. [130] zeigten in ihrer Arbeit, dass alle Patienten, die unter einer Begleitmedikation von Rifampicin subtherapeutischen Konzentrationen aufwiesen, nach Steigerung der NVP-Dosis von 200 mg auf 300 mg zweimal täglich im therapeutischen Bereich lagen.

Autar et al. [131] halten eine Dosissteigerung für nicht ratsam, da in ihrer Studie mehr als 86% der Patienten angemessene NVP-Konzentrationen vorwiesen. Jedoch sollte nach ihrer Meinung ein TDM verfügbar sein, um Kontrollen regelmäßig durchführen zu können.
In einer populationspharmakokinetischen Studie in Südafrika empfahlen Elsherbiny et al. [132] eine Erhöhung von NVP auf 2x 300 mg, um so angemessene NVP-Konzentrationen unter einer Komedikation mit RMP zu erzielen.

Efavirenz

Bei 3 Patientinnen lag eine aktive Infektion mit einer pulmonalen Tuberkulose vor. Deshalb wurde eine antituberkulöse Therapie mit RMP durchgeführt.
Eine Patientin in vorliegender Studie hatte einen EFV-Serumspiegel von 2.635 ng/ml und lag im therapeutischen Bereich. Diese Patientin nahm bereits eine Dosis von 800 mg pro Tag ein.
Bei der zweiten Patientin betrug die EFV-Konzentration 4.746 ng/ml bei einer Tagesdosis von 600 mg. Der EFV-Serumspiegel befand sich im supratherapeutischen Bereich. Es konnten keine Hinweise auf EFV-typische Nebenwirkungen gefunden werden.
Die dritte Patientin (Einzelfalldarstellung 6) litt an einer Tb-Meningitis. Sie hatte einen EFV-Serumspiegel von 578 ng/ml und eine Viruslast von 3.538 Kopien/ml und befand sich in der 39. SSW. Da die Patientin versicherte, bzgl. der Medikamenteneinnahme adhärent gewesen zu sein, lässt sich der verminderte EFV-Serumspiegel am ehesten durch die Begleitmedikation mit Rifampicin erklären.
Es lag ein erhöhtes Risiko für eine vertikale Transmission vor. Hier hätte ein frühzeitig durchgeführtes TDM mehr Zeit für eine eventuelle Dosisanpassung ergeben, um dadurch geburtsnah eine angemessene EFV-Konzentration zu erzielen und konsekutiv die Viruslast zu supprimieren. Trotz des erhöhten Risikos war die PCR des Säuglings auf HIV-RNA negativ.

Ob eine Dosissteigerung von EFV auf 800 mg pro Tag bei jedem Patienten empfohlen werden kann, ist nicht eindeutig geklärt. Es konnte zwar in mehreren Studien bestätigt werden, dass die EFV-Konzentrationen bei einer Begleitmedikation mit RMP um 20-35% vermindert sind und diese durch Dosisanpassungen wieder tendenziell den therapeutischen Bereich erreichen [106, 133, 134].

Es gibt jedoch auch andere Ergebnisse, nach denen eine Erhöhung der Dosis vermehrt Nebenwirkungen hervorriefen. In einer Studie von Brennan-Benson et al. [135] klagten 7 von 9 Patienten (77,8%) nach der Einnahme von 800 mg pro Tag über Beschwerden, die am wahrscheinlichsten auf deutlich supratherapeutische EFV-Konzentrationen (Median 11.680 ng/ml) zurückzuführen waren.

Zudem waren trotz der verminderten EFV-Konzentration bei Dosierung mit 600 mg täglich eine ausreichende virale Suppression gegeben [136].

Dies konnten auch Manosuthi et al. [137] nachweisen. So lag die Viruslast sowohl bei der Patientengruppe, die 600 mg pro Tag einnahm, als auch bei der Gruppe, die 800 mg pro Tag einnahm, zu 91,2% bzw. 87,1% unter der Nachweisgrenze. Allerdings muss beachtet werden, dass die Studienteilnehmer zum größten Teil Thailänder waren. Die Ergebnisse können deshalb nicht ohne weiteres auch auf afrikanische Ethnien übertragen werden [106, 138, 139].

Konträre Ergebnisse ergab die Untersuchung von Villar et al. [126]. Hier zeigten 11 von 20 Patienten (55%) ohne Dosissteigerung und 8 von 30 Patienten (26,7%) mit Dosiserhöhung ein virologisches Versagen. Das relative Risiko für ein Therapieversagen mit einer Dosis von 600mg pro Tag war dreifach erhöht.

In dieser Untersuchung wurden zu wenige Patientinnen mit einer Komedikation von Rifampicin eingeschlossen, um aussagekräftige Informationen über einen Zusammenhang mit NVP und EFV zu erhalten. Generell sollte eine Dosissteigerung individuell unter Berücksichtigung von möglichen Nebenwirkungen in Erwägung gezogen werden. Sollte eine Dosissteigerung erforderlich sein, sollte auch hier regelmäßig ein TDM er-

folgen, um Nebenwirkungen aufgrund von supratherapeutischen NVP- und EFV-Konzentrationen vorzubeugen.

Valproat (VPA)

VPA sollte während der Schwangerschaft nicht oder nur in verminderter Dosis gegeben werden, da es beim Kind die Wahrscheinlichkeit für Anormalitäten um das Dreifache im Vergleich zur normalen Bevölkerung erhöht [140]. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine in utero Exposition den Intelligenzquotienten um sieben bis zehn Punkte reduziert [141].

In vorgelegter Untersuchung nahmen 4 schwangere Frauen, die an Epilepsie litten, die normale Dosis von 500 mg VPA täglich ein. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen NVP-Konzentrationen und VPA. Keine der Frauen gab an, unter Beschwerden zu leiden.

Es ist bekannt, dass VPA ein Cytochrom P450 Inhibitor ist. Das CYP-Isoenzym CYP3A4 wird hierbei inhibiert [63, 64]. NVP wird dadurch langsamer abgebaut und die Serumspiegel steigen auf Werte, bei denen toxische Ereignisse vermehrt auftreten können. Da sowohl NVP als auch VPA hepatotoxisch sind, kann es zu einem synergistischen Effekt kommen, der durch die verlangsamte Elimination von NVP noch potenziert wird [49, 142].

Der ALT-Wert lag nur bei einer Patientin vom Tag der Blutabnahme vor und befand sich im Normbereich. Aufgrund der limitierten Anwendung von VPA während der Schwangerschaft gibt es keine Vergleichsdaten. Lediglich zwei Studien veröffentlichten Ergebnisse über pharmakokinetische Wechselwirkungen von VPA und antiretroviralen Medikamenten. Jedoch befanden sich die Patienten weder in der Schwangerschaft noch wurde NVP untersucht, sondern LPV, EFV und Lersivirin (LRV).

Bei Langdon et al. [143] war die durchschnittliche AUC von LRV um 25% erhöht. Auch hier traten keine Nebenwirkungen auf. DiCenzo et al. *[64]* konnten für EFV keine Zunahme von Cmax und AUC mit einer Begleitmedikation von VPA erkennen. Bei LPV waren Cmax und AUC erhöht, ohne jedoch signifikant zu sein. Die Ergebnisse können daraus resultieren, dass

EFV vor allem durch CYP2B6 verstoffwechselt wird und LPV und LRV durch CYP3A4. Da VPA vornehmlich CYP3A4 als CYP2B6 inhibiert, werden primär Medikamente, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, vermindert abgebaut.

Bei der Patientin (Einzelfalldarstellung 4), die eine NVP-Konzentration von 13.254 ng/ml aufwies, ist keine ALT-Bestimmung durchgeführt worden, um zumindest laborchemisch eine Schädigung der Leber auszuschließen. Berücksichtigt man die Zeit der Einnahme von NVP und den Zeitpunkt der Blutentnahme, so ist man zeitlich mit einer Differenz von 835 Minuten im Bereich des Mittelspiegels. Der Maximalspiegel wird daher noch über den gemessenen 13.254 ng/ml gelegen haben.

Laborchemische Kontrollen der Leberwerte und erneute NVP-Spiegelmessungen nach Dosisreduktion sollten durchgeführt werden. Sollten die Leberwerte erhöht sein, könnte man einen Wechsel von NVP auf EFV erwägen.

Die hohen NVP-Konzentrationen können auch durch Polymorphismen beeinflusst worden sein. In zwei Studien konnten so höhere Konzentrationen erklärt werden. So fanden Penzak et al. [96], dass NVP-Konzentrationen in Patienten mit CYP2B6 516TT gegenüber Patienten mit CYP2B6 516GG eineinhalbfach erhöht waren. Auch Rotger et al. [144] fanden eine 1,7-fache Zunahme von NVP-Konzentrationen bei Patienten mit CYP2B6 516TT.

Da Epilepsien bei HIV-Patienten häufiger beobachtet werden als in der Allgemeinbevölkerung (11% versus 1%), kann eine Komedikation mit VPA, sollte sich diese für den Patienten bewährt haben, erfolgen [145]. Durch den hepatotoxischen Effekt von NVP und VPA sollten hier zumindest die Leberwerte regelmäßig kontrolliert oder die NVP-Konzentrationen mittels TDM gemessen werden. Sollten regelmäßig hohe Serumspiegel gemessen werden, ist eine Verminderung der NVP-Dosis zu überlegen.

4.1.5. Viruslast

In dieser Untersuchung bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen subtherapeutischen NVP-Konzentrationen und einer Viruslast über der Nachweisgrenze. So zeigten 7 von 12 Patientinnen (58,3%) mit subtherapeutischen NVP-Konzentrationen ein virologisches Versagen.

In der Arbeit von Gunda et al. [91] fand man einen signifikanter Zusammenhang zwischen subtherapeutischen Konzentrationen und einer Viruslast >400 Kopien/ml. Ähnliche Daten bringt die Studie von Bhatt et al. [79] hervor, bei der 20 von 46 Patienten (43,5%) mit einer NVP-Konzentration <3.000 ng/ml ein virologisches Versagen entwickelten. De Vriees et al. [75] zeigten, dass Patienten mit NVP-Konzentrationen <3.000 ng/ml ein fünffach erhöhtes Risiko für ein virologisches Versagen besaßen. Auch Duong et al. [78] fanden signifikant mehr Patienten mit virologischem Versagen bei subtherapeutischen NVP-Konzentrationen.

Als Konsequenz ist eine Dosiserhöhung von 2x 200 mg auf 2x 300 mg bei Patientinnen mit subtherapeutischen Serumspiegeln und virologischem Versagen zu erwägen. Requena et al. [146] erhöhte bei 25 Patienten mit virologischem Versagen die Dosis auf 600 mg (2x 300 mg) täglich. Als Resultat konnte bei 13 Patienten (52%) die Viruslast unter die Nachweisgrenze gebracht werden.

Duong et al. [61] belegen, dass ihre Interventionen nach durchgeführtem TDM Erfolge erzielen konnten. Demnach führten sie bei 16 Patienten, die ein virologisches Versagen zeigten, ein TDM durch. Infolge einer sich anschließenden Dosismodifikation und Compliance-Steigerung zeigten 37% der Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze

Für EFV lag in vorgelegter Untersuchung ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen subtherapeutischen EFV-Konzentrationen und einer Viruslast über der Nachweisgrenze vor. So zeigten 5 von 7 Patientinnen (71,4%) mit subtherapeutischen EFV-Konzentrationen ein virologisches Versagen.

Auch in anderen Studien konnte der Zusammenhang gefunden werden. So maßen Gunda et al. [91] einen signifikanten Zusammenhang zwischen

subtherapeutischen EFV-Konzentrationen und einer Viruslast >400 Kopien/ml. Bei Marzolini et al. [76] hatten 50% der Patienten mit EFV-Konzentrationen <1.000ng/ml ein virologisches Versagen, die Patienten, die eine EFV-Konzentration >1.000 ng/ml aufwiesen, hingegen nur zu 22%. Bei Winston et al. [147] konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen EFV-Konzentration und virologischem Versagen gefunden werden. Allerdings wurde hier keine EFV-Konzentration <1.000 ng/ml gemessen.

Bei Fabbiani et al. [60] hatten die Patienten mit EFV-Konzentrationen im therapeutischen Bereich signifikant häufiger eine Viruslast <50 Kopien/ml als Patienten im subtherapeutischen Bereich (74,8% versus 63,2%).

Die analysierten Daten unterstützen den in der Literatur vorgeschlagenen therapeutischen Bereich für NVP von 3.000 bis 8.000 ng/ml und EFV von 1.000 bis 4.000 ng/ml, da bei Konzentrationen <3.000 ng/ml und <1.000 ng/ml signifikant mehr Patientinnen ein virologisches Versagen zeigten.

Weiterhin kann die Kombination aus der Messung der Viruslast und der Durchführung eines TDM Informationen über eventuelle Non-Compliance (4.1.6) und Resistenzbildungen liefern.

4.1.6. Non-Compliance

Bei angegebener Compliance und NVP- und EFV-Konzentrationen <200 ng/ml kann Non-Compliance angenommen werden. Dies lässt sich durch die langen Halbwertzeiten (HWZ) von NVP und EFV schlussfolgern. Ein Wert <200 ng/ml tritt auf, wenn NVP oder EFV über einen längeren Zeitraum nicht eingenommen wurde.

Dies traf auf 6 Patientinnen (12%) zu, die NVP einnahmen. Zwei Patientinnen wiesen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze auf. Bei zwei Patientinnen wurde die Viruslast nicht gemessen. Die übrigen 2 Patientinnen hatten eine Viruslast über der Nachweisgrenze. Bei der einen Patientin lag die Viruslast bei 7.398 Kopien/ml.

Die Patientin befand sich in der 33. SSW und wies somit ein Risiko für eine vertikale Transmission der HIV-Infektion auf. Die PCR-Resultate des Säug-

lings (Tabelle 27, Patientin 12) waren trotz erhöhter Viruslast negativ. In diesem Fall war eine Beratung und Aufklärung bezüglich der Medikamenteneinnahme zu empfehlen, um die Compliance der Patientin zu verbessern, da durch Stillen weiterhin eine vertikale Transmission möglich war.
Die andere Patientin (Einzelfalldarstellung 3) hatte eine Viruslast von 92.832 Kopien/ml. Auch diese Patientin befand sich mit 36 SSW geburtsnah. Gemessen an der hohen Viruslast lag auch hier ein hohes Risiko für eine vertikale Transmission vor. Da die Patientin keine *early infant diagnosis* (EID) für ihren Säugling durchführen ließ, lagen keine Daten bzgl. einer vertikalen Transmission vor.
Bei 4 Patientinnen (7%) wurde eine EFV-Konzentration <200 ng/ml gemessen. Bei 2 Patientinnen wurde eine Viruslast über 2.000 Kopien/ml festgestellt. Beide Patientinnen nahmen keine Folgeuntersuchung wahr. Demzufolge lagen auch keine PCR-Resultate vor. Die dritte Patientin (Einzelfalldarstellung 5) hatte eine Viruslast von 514.561 Kopien/ml, die durch die niedrige EFV-Konzentration erklärt werden kann. Die Patientin befand sich bei der Studienaufnahme in der 26. SSW. Gemessen an der Viruslast lag ein hohes Risiko für eine vertikale Transmission vor. Die PCR-Resultate des Kindes (Tabelle 35, Patientin 2) waren dennoch negativ. Die Non-Compliance-Rate (n=4) lag mit 7% etwas niedriger als in der Studie von Bartelink et al*. [118]* (7% versus 17%).
Durch TDM konnte bei 10 Patientinnen Non-Compliance detektiert werden. Dies ermöglicht dem behandelnden Arzt anschließend, die Non-Compliance der Patientin anzusprechen und zu verbessern und dadurch die Effektivität der PMTCT zu optimieren.

4.1.7. Nebenwirkungen unter NVP-Therapie

Es wird angenommen, dass ca. 6-30% der Patienten im Laufe einer NVP-Medikation Nebenwirkungen zeigen [148]. Es ist bereits gut dokumentiert, dass Medikamententoxizität bei supratherapeutischen NVP-Konzentrationen häufiger vorkommt als bei Konzentrationen im therapeutischen Bereich [58]. In der untersuchten Patientengruppe wurde NVP sehr gut toleriert. Nur 2 Patientinnen (3,8%) befanden sich im supratherapeutischen Bereich (>8.000 ng/ml).

Diese hohen Serumspiegel können dadurch erklärt werden, dass beide Patientinnen VPA als Begleitmedikation einnahmen (4.1.4). Keine der beiden Patientinnen klagte über Beschwerden.

Nur eine Patientin gab Symptome in Form von Übelkeit und Erbrechen an. Die NVP-Konzentration war mit 3.126 ng/ml im therapeutischen Bereich. Es lag keine ALT-Bestimmung vor, um Aufschluss über erhöhte Leberwerte als Korrelat für Leberschäden zu erhalten.

Da sich die Patientin in der 18. SSW befand, können die Symptome auch durch eine *Emesis gravidarum* aufgetreten sein [149].

Nur eine kleine Anzahl von schwangeren Frauen hatte erhöhte Leberwerte, die nur bei einer Patientin mit einer erhöhten NVP-Konzentration in Verbindung stand. Dies lässt vermuten, dass die Schwangerschaft nicht zusätzlich die Toxizität von NVP erhöht, was auch in anderen Studien beobachtet werden konnte [150-152].

Konträre Daten zeigten Huntington et al. [153], wonach schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme ALT und AST als Korrelat für Leberschäden besaßen.

In vorliegender Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen einer NVP-Medikation in der Schwangerschaft und einer Zunahme von Nebenwirkungen gefunden werden. NVP kann demnach weiterhin als Medikament der ersten Wahl bei schwangeren Frauen eingesetzt werden.

4.1.8. Nebenwirkungen unter EFV-Therapie

In dieser Patientengruppe wurde EFV sehr gut toleriert. Nur eine Patientin klagte über zentralnervöse Symptome in Form von Schwindel. Ihr Serumspiegel lag mit 977 ng/ml im grenzwertig subtherapeutischen Bereich. Generell treten Nebenwirkungen häufiger bei supratherapeutischen EFV-Konzentrationen auf, so dass hier auch an andere Ursachen des Schwindels gedacht werden kann. So nahm die Patientin auch Cotrimoxazol als PCP-Prophylaxe ein. Unter dieser Medikation berichten Patienten häufig von Schwindel [154]. Psychiatrische Nebenwirkungen, die unter einer EFV-Medikation oft auftraten, wurden von keiner Patientin berichtet [52].

Weshalb die 11 Patientinnen, die einen BMI zwischen 20,6-29,2 aufwiesen, EFV-Serumspiegel >4.000 ng/ml zeigten, könnte wie folgt erklärt werden. Einerseits können die hohen Konzentrationen durch eine falsche Medikamenteneinnahme begründet sein, andererseits wird der Metabolismus von EFV zum Teil von Polymorphismen beeinflusst.

Verschiedene Studien können *Single Nucleotid Polymorphismen* bei CYP2B6 516G>T und 983T>C erfolgreich nachweisen [155-158]. Polymorphismen sind in afrikanischen Ethnien weitaus häufiger zu finden als in kaukasischen oder asiatischen Populationen, so dass eine größere Variabilität der Konzentrationen auftreten kann [155, 156]. Es ist erwiesen, dass die Polymorphismen zu einer verminderten Aktivität von CYP2B6 führen. Die Folgen sind erhöhte EFV-Konzentrationen und konsekutiv ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen [144, 155, 157, 158].

Folglich kann eine Polymorphismus-Bestimmung helfen, supratherapeutische EFV-Konzentrationen zu begründen.

In dieser Untersuchung gab es keinen Zusammenhang zwischen einer EFV-Medikation in der Schwangerschaft und einer Zunahme von Nebenwirkungen. EFV kann demnach weiterhin als Medikament der ersten Wahl bei schwangeren Frauen eingesetzt werden.

4.1.9. Vertikale Transmission

Bei einer Patientin fand eine vertikale Transmission der HIV-Infektion statt. 26 von 108 Säuglingen (24,1%), die während der Schwangerschaft und des Geburtsvorgangs HIV exponiert waren, erhielten eine PCR auf HIV-RNA.

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme befand sich die Patientin mit der positiven vertikalen Transmission (Einzelfalldarstellung 1) in der 20. SSW. Die NVP-Konzentration wurde nach einem Zeitintervall von 650 Minuten zwischen Medikamenteneinnahme und Blutprobe bei 2.944 ng/ml gemessen. Die Viruslast betrug zum damaligen Zeitpunkt 7.268 Kopien/ml.

Dies kann als Therapieversagen interpretiert werden, das am ehesten aufgrund von Non-Compliance aufgetreten ist. Eine andere Ursache für das Therapieversagen bei dieser Patientin kann auch das *white coat syndrome* darstellen, bei dem Patienten erst einige Tage vor dem Arztbesuch anfangen, Medikamenten-Compliance zu zeigen, vorher aber keine Medikamente einnehmen [159].

Ein großes Risiko für eine vertikale Transmission zeigte die Patientin (Tabelle 27, Patientin 2) mit einer Viruslast von 201.593 Kopien/ml und NVP-Serumspiegel im therapeutischen Bereich. Die Patientin befand sich in der 29. SSW. Trotz der hohen Viruslast fand jedoch keine vertikale Transmission statt.

Hier kann das Therapieversagen durch eine NVP-Resistenz bedingt gewesen sein. NVP benötigt nur eine Mutation, um eine Resistenz zu entwickeln [51]. Insbesondere Zustände, bei denen Patienten länger subtherapeutische Serumspiegel aufweisen, erhöhen das Risiko für Mutationen und Resistenzbildungen. Zudem muss an eine bereits erfolgte PMTCT mit *single-dose*-NVP gedacht werden. Das Risiko, hierbei NVP-Resistenzen zu bilden, liegt bei 20-38% [35, 48, 160] und wurde daher durch eine antiretrovirale Tripletherapie ersetzt.

Bei der Patientin lagen hingegen keine Daten über vorher durchgeführte *single-dose*-NVP-Regime vor. Weiterhin könnte die Patientin eine primäre Resistenz bei Infektion akquiriert haben. Mehrere Studien beschreiben die

Rate hierfür bei antiretroviral-naiven Patienten mit 4-16% [161-164]. Eine Resistenztestung konnte in der vorgelegten Studiengruppe nicht durchgeführt werden.

Ein erhöhtes Risiko für eine vertikale Transmission bei einer EFV-Medikation zeigte die Patientin mit einer hoher Viruslast und einer therapeutischen EFV-Konzentration in der 29. Schwangerschaftswoche (Tabelle 35, Patientin 6). Trotz der hohen Viruslast fand keine vertikale Transmission statt. Bei dieser Patientin kann eine Resistenz gegen EFV vorliegen. Die Ursache kann auch eine primär übertragene Resistenz gewesen sein. Margot et al. [165] beschreiben die Rate für eine EFV-Resistenz bei antiretroviral-naiven Patienten mit 4,3%. Bei Kasang et al. [161] betrug die Resistenzrate 14,8% bei antiretroviral-naiven Patienten.

In der Studie von Cressey et al. [93] gab es eine vertikale Transmission bei 25 geborenen Säuglingen (4%). Bei der Patientin mit der positiven PCR-Probe betrug die Viruslast 238 Kopien/ml am Tag der Geburt. Es lag keine EFV-Konzentration bei Geburt vor. Auch in der Studie von Dooley et al. [120] wurde eine vertikale Transmission bei 91 untersuchten Säuglingen (1,1%) festgestellt. Die wahrscheinlichste Ursache war hier hingegen eine Transmission durch Stillen. Die erste PCR war nach 3 Wochen noch negativ und die Viruslast der Frau lag eine Woche vor Entbindung bei 185 Kopien/ml. Nach sieben Wochen lag eine positive PCR vor und die Viruslast der Frau betrug 218.672 Kopien/ml. Auf Nachfragen berichtete die Patientin, den Säugling gestillt zu haben. Es lag keine Messung einer EFV-Konzentration für diesen Zeitpunkt vor.

Wie wichtig ein Einsatz von TDM zur Verhinderung von vertikalen Transmissionen sein kann, zeigt das Fallbeispiel von Burger et al.[166]. Hier konnten, nach anfänglich guter viraler Suppression, durch TDM vermehrt subtherapeutische Nelfinavir-Konzentrationen gemessen werden. Ein virologisches Versagen konnte in der Folgezeit beobachtet werden. Daraufhin vorgenommene Dosismodifikationen für NFV konnten die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze bringen. Ein gesunder HIV-negativer Säugling wurde geboren.

Dieses Fallbeispiel zeigt, dass bei frühzeitiger Detektierung von inadäquaten Medikamentenkonzentrationen noch rechtzeitig ein Therapieerfolg erreicht werden kann, um bei der Geburt das Risiko für vertikale Transmissionen so gering wie möglich zu halten.
Aber auch in der Stillzeit sollte eine konsequente Messung der Viruslast und der Medikamentenkonzentrationen erfolgen, um vertikale Transmissionen durch Stillen zu verhindern.

4.2. early infant diagnosis (EID)

In vorliegender Untersuchung wurde nur bei 26 von 108 Patientinnen (24,1%) eine EID durchgeführt. Dabei bekam der Säugling gemäß der südafrikanischen Leitlinien eine PCR-Testung sechs Wochen post partum. Die übrigen Patientinnen (75,9%) erschienen nicht zu den Folgeuntersuchungen, die im *Tygerberg Hospital* oder in den angeschlossenen *community health care center* stattfinden sollten. Der HIV-Status der exponierten Säuglinge blieb daher unbekannt.

Als Folge kann angenommen werden, dass die Mütter erst bei Auftreten von opportunistischen Infektionen auf die HIV-Infektion des Säuglings bzw. Kindes aufmerksam werden. Diese Resultate wurden von der nationalen PMTCT-Statistik im Februar 2013 bereitgestellt. Es konnten keine Informationen über die Gründe der verpassten Teilnahme ermittelt werden. Es war nicht bekannt, ob zusätzlich vertikale Transmissionen durch Stillen stattfanden.

2011 veröffentlichten Gayle et al. [82] einen Bericht über die EID-Rate bei Säuglingen in Südafrika, die bei Geburt dem Risiko einer vertikalen Transmission ausgesetzt waren. Im *Western Cape* betrug die Erfassung der Säuglinge für das Jahr 2011 68,8%. Diese Daten zeigten eine weitaus frequentiertere Teilnahme an der EID als die Daten der vorgelegten Untersuchung (24,1%).

Sherman et al. [167] beschrieben, dass bei zwei Drittel der HIV-exponierten Säuglinge in Johannesburg eine EID durchgeführt wurde. Nach einem Zeitraum von vier Monaten besuchten nur noch 30% der Patientinnen weitere Folgeuntersuchungen. Bei Black et al. [168] lag die Rate der Säuglinge bei 72,3%. Diese Daten wurden in Johannesburg erhoben und deckten sich mit dem oben erwähnten Bericht von Gayle, nach dem die landesweit zuverlässigste Teilnahmerate an einer EID (70,5%) in der Provinz von Gauteng zu beobachten war. Nach den Ergebnissen von Doherty et al. *[169]* fand in neun untersuchten Provinzen nur bei 50% der HIV-exponierten Säuglinge eine EID statt.

Ein Vergleich mit Europa zeigte, dass die Frauen in Irland nach ihrer Schwangerschaft wesentlich häufiger Folgeuntersuchungen in Anspruch nahmen. Dies offenbarten Ferguson et al. [170] mit nur 17 von 964 Frauen (1,8%), die keine EID durchführen ließen.

Es konnte mit der vorgelegten Untersuchung festgestellt werden, dass in Kapstadt, in der vermeintlich eine bessere medizinische Infrastruktur gegeben ist als auf dem Land, nur wenige Frauen post partum Folgeuntersuchungen wahrnahmen. Als mögliche Gründe für die ausbleibende Teilnahme wurden in einigen Studien die Remigration der Frauen in ländliche Gebiete, Arbeitslosigkeit, Transportkosten, Unwissenheit über die Wichtigkeit der Folgeuntersuchung und fehlende väterliche Unterstützung genannt [171-174].

Als Konsequenz sollte eine angemessene Therapie und Prävention während der Schwangerschaft erfolgen, um das Risiko für vertikale Transmissionen so gering wie möglich zu halten. Hierfür sollte routinemäßig die HIV-Viruslast bestimmt werden sowie ein TDM Bestandteil von Therapie-Kontrollen darstellen.

Zudem sollte der schwangeren Frau die Wichtigkeit der Folgebesuche post partum, der die PCR-Kontrollen des Kindes beinhaltet, erklärt werden. Dadurch ließen sich stattgefundene Transmissionen feststellen und durch anschließenden Beginn einer antiretroviralen Therapie die Morbidität und Mortalität von Säuglingen reduzieren.

Da Stillen weiterhin nach den südafrikanischen Leitlinien empfohlen wird, muss über die Risiken von vertikalen Transmissionen durch Stillen aufgeklärt werden. Eine adhärente Medikamenteneinnahme in der kompletten Stillperiode ist unerlässlich, um die Viruslast in der Muttermilch so gering wie möglich zu halten.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 52 NVP- und 56 EFV-Serumspiegel von 108 schwangeren Frauen mit HIV-Infektion gemessen und analysiert.
28 Proben (54%) der NVP-Konzentrationen lagen im therapeutischen Bereich von 3.000 - 8.000 ng/ml. 36 Proben (64%) der EFV-Konzentrationen lagen im therapeutischen Bereich von 1.000 - 4.000 ng/ml. Bei den gemessenen NVP- und EFV-Konzentrationen fiel eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite von 65% bzw. 126% auf.
In einer multivariaten Regression konnte die Varianz der Spiegelmittelwerte für NVP und EFV mit 43% bzw. 39% durch die gemessenen Variablen erklärt werden. Es ließ sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Valproat und NVP-Konzentrationen darstellen. Es zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen EFV-Konzentrationen und einem BMI >25.
In den univariaten Regressionen der einzelnen Variablen gab es einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen NVP-Konzentrationen und der Anzahl an Schwangerschaftswochen sowie einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen NVP-Konzentrationen bei einer Begleitmedikation mit Valproat. Es ließ sich ein Trend für niedrigere NVP-Konzentrationen bei höherem Gewicht und BMI, steigende Anzahl an Trimena, opportunistischen Infektionen und einer Begleitmedikation mit Cotrimoxazol nachweisen, der aber nicht statistisch signifikant war.
Bei EFV zeigte sich ein Trend für niedrigere Konzentrationen bei höherem Gewicht und BMI, Schwangerschaftswochen und einer Begleitmedikation mit Cotrimoxazol und Rifampicin. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen NVP-Konzentrationen <3.000 ng/ml und einem virologischen Versagen nachgewiesen werden. Bei EFV konnte dieser signifikante Zusammenhang zu Konzentrationen <1.000 ng/ml gefunden werden.
Es konnte weder für NVP noch für EFV ein signifikanter Zusammenhang zwischen supratherapeutischen Konzentrationen und einer Zunahme von Nebenwirkungen ermittelt werden. Mittels TDM konnten 6 NVP- und 4 EFV-Serumspiegel detektiert werden, die eine unzureichende Medikamen-

teneinnahme der Patientinnen widerspiegelten. Nur 24% der Patientinnen ließen post partum im Rahmen der EID eine PCR des Säuglings auf HIV-RNA durchführen. Bei einer Patientin fand eine vertikale Transmission statt.

Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine große Anzahl an schwangeren Frauen Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereiches aufwiesen. Die zunehmende Anzahl an Schwangerschaftswochen sowie eine Begleitmedikation mit Valproat waren Ursachen für subtherapeutische bzw. supratherapeutische Serumspiegel. Weiterhin zeigten sich subtherapeutische Konzentrationen als Auslöser von virologischem Versagen. Zwar gab es nur eine vertikale Transmission, aber unter der Berücksichtigung der geringen Teilnahme an einer EID wiesen im Falle von nicht diagnostizierten vertikalen Transmissionen die betroffenen Säuglinge ein hohes Risiko auf, in den ersten beiden Lebensjahren zu versterben.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, dass ein Therapeutisches Drug Monitoring integraler Bestandteil der antiretroviralen Therapie von schwangeren Frauen im dritten Trimenon in Südafrika sein sollte.

VI. Literaturverzeichnis

1. Harris, M.E., et al., *Among 46 near full length HIV type 1 genome sequences from Rakai District, Uganda, subtype D and AD recombinants predominate.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2002. **18**(17): p. 1281-90.
2. Gottlieb GS, H.S., Agne HD, Stern JE, Critchlow CW, Kiviat NB, Sow PS., *Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission.* AIDS Research and Human Retroviruses, 2006 **20**(6): p. 895-900.
3. Gilbert, P.B., et al., *Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal.* Stat Med, 2003. **22**(4): p. 573-93.
4. Adjorlolo-Johnson, G., et al., *Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast.* JAMA, 1994. **272**(6): p. 462-6.
5. McCutchan, F.E., *Global epidemiology of HIV.* J Med Virol, 2006. **78 Suppl 1**: p. S7-S12.
6. Bobkov, A.F., et al., *Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A.* J Med Virol, 2004. **74**(2): p. 191-6.
7. Osmanov, S., et al., *Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(2): p. 184-90.
8. Gottlieb, G.S., et al., *Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression.* Lancet, 2004. **363**(9409): p. 619-22.
9. Esbjornsson, J., et al., *Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection.* N Engl J Med, 2012. **367**(3): p. 224-32.
10. C.Hoffmann, J.R., *HIV Buch 2012*. 2012, Hamburg: Medizin Fokus Verlag.
11. Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.* N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1425-31.
12. CDC, *Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(26): p. 353-4, 360-1.
13. CDC, *Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(27): p. 365-7.
14. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).* Science, 1983. **220**(4599): p. 868-71.
15. Gallo, R.C., et al., *Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS).* Science, 1983. **220**(4599): p. 865-7.
16. Gallo, R.C., et al., *Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.* Science, 1984. **224**(4648): p. 500-3.
17. Coffin, J., et al., *What to call the AIDS virus?* Nature, 1986. **321**(6065): p. 10.
18. Hahn, B.H., et al., *AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications.* Science, 2000. **287**(5453): p. 607-14.
19. Peeters, M., C. Toure-Kane, and J.N. Nkengasong, *Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials.* AIDS, 2003. **17**(18): p. 2547-60.
20. Holmes, E.C., *When HIV spread afar.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(47): p. 18351-2.
21. Gilbert, M.T., et al., *The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(47): p. 18566-70.
22. UNAIDS, *World AIDS DAY REPORT*, 2011. p. 6-7.
23. RKI, *Epidemiologisches Bulletin*, in *Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland*2011: Berlin. p. 417-428.
24. RKI, *HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland Jahresbericht zur Entwicklung im Jahr 2008 aus dem Robert Koch-Institut*, in *Epidemiologisches Bulletin*2008: Berlin. p. 209-210.
25. NDOH, N.D.o.H., *the 2010 national antenatal sentinel HIV and Syphilis prevalence survey in south africa.* 2011: p. 9.

26. Avert. *HIV prevalence (%) by province 2002-2008*. [cited 2012 25.10.2012]; Available from: http://www.avert.org/south-africa-hiv-aids-statistics.htm.
27. Pilcher, C.D., et al., *Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection.* AIDS, 2007. **21**(13): p. 1723-30.
28. Golden, M.P., et al., *Activation of human immunodeficiency virus by herpes simplex virus.* J Infect Dis, 1992. **166**(3): p. 494-9.
29. Garcia, P.M., et al., *Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group.* N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 394-402.
30. Jourdain, G., et al., *Risk factors for in utero or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand.* J Infect Dis, 2007. **196**(11): p. 1629-36.
31. Leroy, V., et al., *Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: DITRAME ANRS 049a trial.* AIDS, 2001. **15**(4): p. 517-22.
32. WHO, *Global Update On The Health Sector Response to HIV, 2014.* p. 28-37.
33. Newell, M.L., et al., *A randomised trial of mode of delivery in women infected with the human immunodeficiency virus.* Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(3): p. 281-5.
34. Arrive, E., et al., *Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis.* Int J Epidemiol, 2007. **36**(5): p. 1009-21.
35. Lockman, S., et al., *Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure.* N Engl J Med, 2010. **363**(16): p. 1499-509.
36. Arifeen, S., et al., *Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka slums.* Pediatrics, 2001. **108**(4): p. E67.
37. Gay, C.L., et al., *Acute HIV infection among pregnant women in Malawi.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2010. **66**(4): p. 356-60.
38. Ma, Z.M., et al., *High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection.* J Virol, 2009. **83**(7): p. 3288-97.
39. Mellors, J.W., et al., *Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma.* Science, 1996. **272**(5265): p. 1167-70.
40. Munoz, A., C.A. Sabin, and A.N. Phillips, *The incubation period of AIDS.* AIDS, 1997. **11 Suppl A**: p. S69-76.
41. Pantaleo, G., C. Graziosi, and A.S. Fauci, *New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection.* N Engl J Med, 1993. **328**(5): p. 327-35.
42. CDC, *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.* JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
43. Shafer, R.W., et al., *Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection.* N Engl J Med, 2003. **349**(24): p. 2304-15.
44. DAIG, *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion* 2014: p. 11-18.
45. Africa, N.D.o.H.S., *The South African Antiretroviral Treatment Guidelines.* 2013: p. 5-13.
46. Sluis-Cremer, N., N.A. Temiz, and I. Bahar, *Conformational changes in HIV-1 reverse transcriptase induced by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor binding.* Curr HIV Res, 2004. **2**(4): p. 323-32.
47. Jourdain, G., et al., *Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy.* N Engl J Med, 2004. **351**(3): p. 229-40.
48. Jacob, M.S., et al., *Detection of HIV drug resistance mutations in pregnant women receiving single dose Nevirapine in south India.* Indian J Pathol Microbiol, 2011. **54**(2): p. 359-61.
49. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, I., *Prescribing information for Viramune*, 1/2014. p. 1-24.
50. Dean, G.L.a.B., David J.b; de Ruiter, Annemieka, *Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations.* AIDS, 1999. **13**(17): p. 2489.

51. Richman, D.D., et al., *Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy.* J Virol, 1994. **68**(3): p. 1660-6.
52. Squibb, B.-M., *Prescribing information for Sustiva*, 5/2014: Princeton, NJ 08543 USA. p. 1-20.
53. Ward, B.A., et al., *The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity.* J Pharmacol Exp Ther, 2003. **306**(1): p. 287-300.
54. Acosta, E.P. and J.G. Gerber, *Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2002. **18**(12): p. 825-34.
55. Justesen, U.S., *Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy.* Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2006. **98**(1): p. 20-31.
56. Aarnoutse, R.E., et al., *Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs?* Drugs, 2003. **63**(8): p. 741-53.
57. Clevenbergh, P., et al., *Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view.* Curr HIV Res, 2004. **2**(4): p. 309-21.
58. Rendon, A., et al., *Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring.* HIV Med, 2005. **6**(5): p. 360-5.
59. Fletcher, C.V., et al., *Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons.* AIDS, 2000. **14**(14): p. 2137-44.
60. Fabbiani, M., et al., *Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice.* J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(1): p. 109-17.
61. Duong, M., et al., *Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice.* HIV Clin Trials, 2004. **5**(4): p. 216-23.
62. Schoenenberger, J.A., et al., *The advantages of therapeutic drug monitoring in patients receiving antiretroviral treatment and experiencing medication-related problems.* Ther Drug Monit, 2013. **35**(1): p. 71-7.
63. Wen, X., et al., *In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9).* Br J Clin Pharmacol, 2001. **52**(5): p. 547-53.
64. DiCenzo, R., et al., *Effects of valproic acid coadministration on plasma efavirenz and lopinavir concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults.* Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(11): p. 4328-31.
65. Mofenson, L.M., *Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D.* AIDS Clin Care, 2005. **17**(2): p. 17.
66. De Santis, M., et al., *Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects.* Arch Intern Med, 2002. **162**(3): p. 355.
67. Fundaro, C., et al., *Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz.* AIDS, 2002. **16**(2): p. 299-300.
68. Anderson, G.D., *Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach.* Clin Pharmacokinet, 2005. **44**(10): p. 989-1008.
69. Loebstein, R., A. Lalkin, and G. Koren, *Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance.* Clin Pharmacokinet, 1997. **33**(5): p. 328-43.
70. Dawes, M. and P.J. Chowienczyk, *Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2001. **15**(6): p. 819-26.
71. Hebert, M.F., et al., *Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study.* Clin Pharmacol Ther, 2008. **84**(2): p. 248-53.
72. Ogburn, E.T., et al., *Efavirenz primary and secondary metabolism in vitro and in vivo: identification of novel metabolic pathways and cytochrome P450 2A6 as the principal catalyst of efavirenz 7-hydroxylation.* Drug Metab Dispos, 2010. **38**(7): p. 1218-29.

73. Aweeka, F.T., et al., *Alteration in cytochrome P450 3A4 activity as measured by a urine cortisol assay in HIV-1-infected pregnant women and relationship to antiretroviral pharmacokinetics.* HIV Med, 2015. **16**(3): p. 176-83.
74. Nakai, A., et al., *Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography.* Arch Gynecol Obstet, 2002. **266**(1): p. 25-9.
75. de Vries-Sluijs, T.E., et al., *Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population.* Clin Pharmacokinet, 2003. **42**(6): p. 599-605.
76. Marzolini, C., et al., *Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients.* AIDS, 2001. **15**(1): p. 71-5.
77. von Hentig, N., et al., *A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy.* Br J Clin Pharmacol, 2006. **62**(5): p. 552-9.
78. Duong, M., et al., *Low trough plasma concentrations of nevirapine associated with virologic rebounds in HIV-infected patients who switched from protease inhibitors.* Ann Pharmacother, 2005. **39**(4): p. 603-9.
79. Bhatt, N.B., et al., *Nevirapine or efavirenz for tuberculosis and HIV coinfected patients: exposure and virological failure relationship.* J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(1): p. 225-32.
80. Africa, D.o.H.o.S., *Revised Anti-Retroviral Treatment Guideline.* 2013: p. 7-11.
81. WHO, *Global update on HIV treatment 2013: Results, Impact and Opportunities* 2013: p. 28-36.
82. Gayle Sherman, R.L., *Early infant diagnosis of HIV infection in South Africa: 2008 to 2010.* 2011: p. 1-4.
83. Newell, M.L., et al., *Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis.* Lancet, 2004. **364**(9441): p. 1236-43.
84. Langmann, P., et al., *Rapid determination of nevirapine in human plasma by gas chromatography.* J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002. **767**(1): p. 69-74.
85. Langmann, P., 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.* J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 2001. **755**(1-2): p. 151-6.
86. Leth, F.V., et al., *Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2006. **22**(3): p. 232-9.
87. Langmann, P., et al., *Efavirenz plasma levels for the prediction of treatment failure in heavily pretreated HIV-1 infected patients.* Eur J Med Res, 2002. **7**(7): p. 309-14.
88. Services, D.o.H.a.H., *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. .* 2008.
89. Palumbo, P., et al., *Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure.* N Engl J Med, 2010. **363**(16): p. 1510-20.
90. Lamorde, M., et al., *Suboptimal nevirapine steady-state pharmacokinetics during intrapartum compared with postpartum in HIV-1-seropositive Ugandan women.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **55**(3): p. 345-50.
91. Gunda, D.W., et al., *Plasma concentrations of efavirenz and nevirapine among HIV-infected patients with immunological failure attending a tertiary hospital in North-western Tanzania.* PLoS One, 2013. **8**(9): p. e75118.
92. Baroncelli, S., et al., *Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir, and nevirapine with standard dosing in human immunodeficiency virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens.* Ther Drug Monit, 2008. **30**(5): p. 604-10.
93. Cressey, T.R., et al., *Efavirenz pharmacokinetics during the third trimester of pregnancy and postpartum.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **59**(3): p. 245-52.
94. Cassard B.1, R.A., Damond F.1, Pattyn A.1, Batallan A.1, Legac S.1, Peytavin G.1, Matheron S., *Plasma Concentrations of Efavirenz (EFV) in Pregnant HIV-infected Women Treated with EFV*

Containing Regimen., in *3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (Rio de Janeiro, 2005)*. p. 5.
95. Wyen, C., et al., *Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients.* J Antimicrob Chemother, 2008. **61**(4): p. 914-8.
96. Penzak, S.R., et al., *Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) G516T influences nevirapine plasma concentrations in HIV-infected patients in Uganda.* HIV Med, 2007. **8**(2): p. 86-91.
97. Mahungu, T., et al., *Cytochrome P450 2B6 516G-->T is associated with plasma concentrations of nevirapine at both 200 mg twice daily and 400 mg once daily in an ethnically diverse population.* HIV Med, 2009. **10**(5): p. 310-7.
98. Lamba, J.K., et al., *Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism.* Adv Drug Deliv Rev, 2002. **54**(10): p. 1271-94.
99. Kosel, B.W., et al., *Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women.* AIDS, 2003. **17**(8): p. 1195-9.
100. Aweeka, F., et al., *Alteration in cytochrome P450 3A4 activity as measured by a urine cortisol assay in HIV-1-infected pregnant women and relationship to antiretroviral pharmacokinetics.* HIV Med, 2014.
101. Guo, T., et al., *The pharmacokinetics of fluconazole in healthy Chinese adult volunteers: influence of ethnicity and gender.* J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(2): p. 231-7.
102. van der Leur, M.R., et al., *A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults.* Ther Drug Monit, 2006. **28**(5): p. 650-3.
103. Manosuthi, W., et al., *Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) among Thai HIV-infected patients.* J Med Assoc Thai, 2007. **90**(2): p. 244-50.
104. de Maat, M.M., et al., *Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals.* Br J Clin Pharmacol, 2002. **54**(4): p. 378-85.
105. Guidi, M., et al., *Dosage optimization of treatments using population pharmacokinetic modeling and simulation.* Chimia (Aarau), 2012. **66**(5): p. 291-5.
106. Stohr, W., et al., *Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication.* Antivir Ther, 2008. **13**(5): p. 675-85.
107. Poeta, J., et al., *Plasma concentrations of efavirenz are associated with body weight in HIV-positive individuals.* J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(11): p. 2601-4.
108. Tracy, T.S., et al., *Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(2): p. 633-9.
109. Homma, M., et al., *Liquid chromatographic determination of urinary 6beta-hydroxycortisol to assess cytochrome p-450 3A activity in HIV positive pregnant women.* J Pharm Biomed Anal, 2000. **23**(4): p. 629-35.
110. Mirochnick, M., et al., *Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team.* J Infect Dis, 1998. **178**(2): p. 368-74.
111. Gingelmaier, A., et al., *Placental transfer and pharmacokinetics of lopinavir and other protease inhibitors in combination with nevirapine at delivery.* AIDS, 2006. **20**(13): p. 1737-43.
112. Nellen, J.F., et al., *Steady-state nevirapine plasma concentrations are influenced by pregnancy.* HIV Med, 2008. **9**(4): p. 234-8.
113. Capparelli, E.V., et al., *Chronic administration of nevirapine during pregnancy: impact of pregnancy on pharmacokinetics.* HIV Med, 2008. **9**(4): p. 214-20.
114. van Heeswijk, R.P., et al., *The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum.* Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(6): p. 588-97.
115. Lambert, J.S., et al., *Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy.* HIV Med, 2011. **12**(3): p. 166-73.

116. Stek, A.M., et al., *Reduced lopinavir exposure during pregnancy.* AIDS, 2006. **20**(15): p. 1931-9.
117. Dickmann, L.J. and N. Isoherranen, *Quantitative prediction of CYP2B6 induction by estradiol during pregnancy: potential explanation for increased methadone clearance during pregnancy.* Drug Metab Dispos, 2013. **41**(2): p. 270-4.
118. Bartelink, I.H., et al., *Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir and efavirenz in food insecure HIV-infected pregnant and breastfeeding women in Tororo, Uganda.* J Clin Pharmacol, 2014. **54**(2): p. 121-32.
119. Kromdijk, W., et al., *Use of dried blood spots for the determination of plasma concentrations of nevirapine and efavirenz.* J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(5): p. 1211-6.
120. Dooley, K.E., et al., *Pharmacokinetics of Efavirenz and Treatment of HIV-1 Among Pregnant Women With and Without Tuberculosis Coinfection.* J Infect Dis, 2014.
121. Tomson, T. and D. Battino, *Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium.* Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(3): p. 209-19.
122. Heikkinen, T., et al., *Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation.* Clin Pharmacol Ther, 2003. **73**(4): p. 330-7.
123. von Bibra, M., et al., *Are lopinavir and efavirenz serum concentrations in HIV-infected children in the therapeutic range in clinical practice?* Paediatr Int Child Health, 2014. **34**(2): p. 138-41.
124. Wen, X., et al., *Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively.* Drug Metab Dispos, 2002. **30**(6): p. 631-5.
125. Nafrialdi, et al., *Influence of rifampicin on nevirapine plasma concentration in HIV-TB coinfected patients.* Acta Med Indones, 2012. **44**(2): p. 135-9.
126. Villar, J., et al., *Use of non-nucleoside analogues together with rifampin in HIV patients with tuberculosis.* HIV Clin Trials, 2011. **12**(3): p. 171-4.
127. Lamorde, M., et al., *Nevirapine pharmacokinetics when initiated at 200 mg or 400 mg daily in HIV-1 and tuberculosis co-infected Ugandan adults on rifampicin.* J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(1): p. 180-3.
128. Madan, A., et al., *Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes.* Drug Metab Dispos, 2003. **31**(4): p. 421-31.
129. Hesse, L.M., et al., *Effect of bupropion on CYP2B6 and CYP3A4 catalytic activity, immunoreactive protein and mRNA levels in primary human hepatocytes: comparison with rifampicin.* J Pharm Pharmacol, 2003. **55**(9): p. 1229-39.
130. Ramachandran, G., et al., *Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(1): p. 36-41.
131. Autar, R.S., et al., *Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfected with HIV-1 and tuberculosis.* Antivir Ther, 2005. **10**(8): p. 937-43.
132. Elsherbiny, D., et al., *Population pharmacokinetics of nevirapine in combination with rifampicin-based short course chemotherapy in HIV- and tuberculosis-infected South African patients.* Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(1): p. 71-80.
133. Lopez-Cortes, L.F., et al., *Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis.* Clin Pharmacokinet, 2002. **41**(9): p. 681-90.
134. Kwara, A., et al., *Modest but variable effect of rifampin on steady-state plasma pharmacokinetics of efavirenz in healthy African-American and Caucasian volunteers.* Antimicrob Agents Chemother, 2011. **55**(7): p. 3527-33.
135. Brennan-Benson, P., et al., *Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all.* AIDS, 2005. **19**(14): p. 1541-3.
136. Lopez-Cortes, L.F., et al., *Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen.* J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(5): p. 1017-23.
137. Manosuthi, W., et al., *Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results.* AIDS, 2006. **20**(1): p. 131-2.

138. Burger, D., et al., *Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism.* Br J Clin Pharmacol, 2006. **61**(2): p. 148-54.
139. Pfister, M., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398.* Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(1): p. 130-7.
140. Sanofi-synthelabo, *Epilim Product information* 2014: p. 7-9.
141. Meador, K.J., et al., *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study.* Lancet Neurol, 2013. **12**(3): p. 244-52.
142. Bjornsson, E. and R. Olsson, *Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database.* Dig Liver Dis, 2006. **38**(1): p. 33-8.
143. Langdon, G., et al., *Effects of ketoconazole and valproic acid on the pharmacokinetics of the next generation NNRTI, lersivirine (UK-453,061), in healthy adult subjects.* Br J Clin Pharmacol, 2012. **73**(5): p. 768-75.
144. Rotger, M., et al., *Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients.* Pharmacogenet Genomics, 2005. **15**(1): p. 1-5.
145. Zimmermann, C.G., H., *Drug Interactions of Antiepileptic and Antiretroviral/ Antiinfective Medication.* Epileptologie, 2006. **23**: p. 29-34.
146. de Requena, D.G., et al., *Does an increase in nevirapine plasma levels cause complete virologic suppression in patients experiencing early virologic failure?* HIV Clin Trials, 2002. **3**(6): p. 463-7.
147. Winston, A., et al., *Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor fold change or plasma concentration as a predictor of virological response over 48 weeks in highly treatment experienced HIV-positive individuals.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2006. **22**(4): p. 338-41.
148. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections.* Hepatology, 2002. **35**(1): p. 182-9.
149. Lagiou, P., et al., *Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study.* Obstet Gynecol, 2003. **101**(4): p. 639-44.
150. Natarajan, U., et al., *Safety of nevirapine in pregnancy.* HIV Med, 2007. **8**(1): p. 64-9.
151. Joao, E.C., et al., *Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(1): p. 199-202.
152. Marazzi, M.C., et al., *Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women.* HIV Med, 2006. **7**(5): p. 338-44.
153. Huntington, S., et al., *Does pregnancy increase the risk of ART-induced hepatotoxicity among HIV-positive women?* J Int AIDS Soc, 2014. **17**(4 Suppl 3): p. 19486.
154. Roche, *Prescribing information for Bactrim.* 2014: p. 11-12.
155. Gounden, V., et al., *Presence of the CYP2B6 516G> T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients.* AIDS Res Ther, 2010. **7**: p. 32.
156. Haas, D.W., et al., *Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study.* AIDS, 2004. **18**(18): p. 2391-400.
157. Kwara, A., 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**(4): p. 427-36.
158. Sarfo, F.S., et al., *Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients.* J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(2): p. 491-9.
159. Pretorius, E., H. Klinker, and B. Rosenkranz, *The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection.* Ther Drug Monit, 2011. **33**(3): p. 265-74.

160. Flys, T.S., et al., *Detection of K103N in Ugandan women after repeated exposure to single dose nevirapine.* AIDS, 2007. **21**(15): p. 2077-82.
161. Kasang, C., et al., *HIV drug resistance (HIVDR) in antiretroviral therapy-naive patients in Tanzania not eligible for WHO threshold HIVDR survey is dramatically high.* PLoS One, 2011. **6**(8): p. e23091.
162. Cecchini, D., et al., *Transmitted drug resistance in women with intrapartum HIV-1 diagnosis: a pilot epidemiological survey in Buenos Aires, Argentina.* J Int AIDS Soc, 2014. **17**(4 Suppl 3): p. 19704.
163. Pillay, V., et al., *Antiretroviral drug resistance surveillance among drug-naive HIV-1-infected individuals in Gauteng Province, South Africa in 2002 and 2004.* Antivir Ther, 2008. **13 Suppl 2**: p. 101-7.
164. Aghokeng, A.F., et al., *Evaluation of transmitted HIV drug resistance among recently-infected antenatal clinic attendees in four Central African countries.* Antivir Ther, 2009. **14**(3): p. 401-11.
165. Margot, N.A., et al., *Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naive subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(2): p. 209-21.
166. Burger, D.M., et al., *Therapeutic drug monitoring of nelfinavir in pregnancy: a case report.* Ther Drug Monit, 2004. **26**(5): p. 576-8.
167. Sherman, G.G., et al., *PMTCT from research to reality--results from a routine service.* S Afr Med J, 2004. **94**(4): p. 289-92.
168. Black, V., et al., *Safety and efficacy of initiating highly active antiretroviral therapy in an integrated antenatal and HIV clinic in Johannesburg, South Africa.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **49**(3): p. 276-81.
169. Doherty, T.M., D. McCoy, and S. Donohue, *Health system constraints to optimal coverage of the prevention of mother-to-child HIV transmission programme in South Africa: lessons from the implementation of the national pilot programme.* Afr Health Sci, 2005. **5**(3): p. 213-8.
170. Ferguson, W., et al., *Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting.* Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(5): p. 408-12.
171. Manzi, M., et al., *High acceptability of voluntary counselling and HIV-testing but unacceptable loss to follow up in a prevention of mother-to-child HIV transmission programme in rural Malawi: scaling-up requires a different way of acting.* Trop Med Int Health, 2005. **10**(12): p. 1242-50.
172. Cook, R.E., et al., *Predictors of successful early infant diagnosis of HIV in a rural district hospital in Zambezia, Mozambique.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **56**(4): p. e104-9.
173. Jones, S.A., G.G. Sherman, and C.A. Varga, *Exploring socio-economic conditions and poor follow-up rates of HIV-exposed infants in Johannesburg, South Africa.* AIDS Care, 2005. **17**(4): p. 466-70.
174. Ahoua, L., et al., *Evaluation of a 5-year programme to prevent mother-to-child transmission of HIV infection in Northern Uganda.* J Trop Pediatr, 2010. **56**(1): p. 43-52.

Anhang

Case Report Form 1

Pat. –No.			

The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS

DATE | | | | | | | (D D M M Y Y)

PATIENT CHARACTERISTICS

Date of birth | | | | | | | (D D M M Y Y)

Date of informed consent | | | | | | | (D D M M Y Y)

Sex

male	
female	

Ethnic group

Black	
Coloured	
Indian/Asian	
White	

PHYSICAL EXAMINATION

Weight | | | | kg

Height | | | | cm

HIV DIAGNOSIS

Date of first diagnosis | | | | | | | (D D M M Y Y)

GESTATIONAL AGE

WEEKS	

STAGING (according to WHO 1,2,3,4) Stage: | |

Pat. –No.			

The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS

CONCOMITANT DISEASES (significant) None ☐

	Disease	Date onset DDMMYY	Date stop DDMMYY	On going
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

SIGNIFICANT CONCOMITANT MEDICATION (last 4 weeks) None ☐

	Medication	Way of application	Dosage	Date onset DDMMYY	Date stop DDMMYY	On going
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

Pat. –No.			

The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS

Clinical Tests	Date and time	Units	Value
CD4 Cells	D D M M Y Y h h m m	Cells/µl	
CD4 percentage	D D M M Y Y	%	
Creatinine	D D M M Y Y	µmol/l	
Viral load	D D M M Y Y	Copies/ml	
Serum albumin	D D M M Y Y	g/l	
ALT AST	D D M M Y Y	U/l	
Hb	D D M M Y Y	g/dl	
Leucocytes Platelets	D D M M Y Y	Copies/nl	

I confirm that all Information reported for this patient is accurate and complete.

D D M M Y Y

_____

Investigator Signature

Case Report Form 2

Pat. –No. | | | |

The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AID.

DATE D D M M Y Y

HIV MEDICATION

Medication	Formulation T= Tablet C= Capsule S= Solution	Dosage	Date of onset	Time of medication intake *prior* to blood sampling	
			D D M M Y Y	h h m m	D D M M Y Y
			D D M M Y Y	h h m m	D D M M Y Y
			D D M M Y Y	h h m m	D D M M Y Y
			D D M M Y Y	h h m m	D D M M Y Y
			D D M M Y Y	h h m m	D D M M Y Y

MISSING LAST 7 DAYS None ☐

Number of days ☐

Pat. –No. | | | |

The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AID.

TB MEDICATION

Medication	Formulation T= Tablet C= Capsule	Dosage	Date of onset	Time of medication intake *prior* to blood sampling	
Rifampicin			D D M M Y Y	h h m m	D D M M Y Y
				h h m m	D D M M Y Y
				h h m m	D D M M Y Y

Regimen 1 ☐ **Regimen 2** ☐

MEAL PRIOR TO ARVs

Heavy meal (eg. a full plate of food) ☐

Medium meal (eg. a sandwich) ☐

Light meal (eg. a biscuit, cracker or fruit) ☐

No meal ☐

Time of meal h h m m

Pat. –No.			

The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AID.

LABORATORY – BLOOD SAMPLING

1. First blood sample

Collection time (trough level)

h	h	m	m

Collection date

D	D	M	M	Y	Y

Medicine taken

h	h	m	m

2. Second blood sample (if applicable)

Collection time

h	h	m	m

COMMENTS None ☐

CASE REPORT FORM REVIEW

I confirm that all information reported for this patient is accurate and complete

D	D	M	M	Y	Y

Investigator Signature

Danksagung

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hartwig Klinker, der mich auserwählt hat Doktorand des IRTG 1522 zu sein. Für seine Betreuung, Korrektur und Organisation bin ich ihm sehr dankbar. Herrn Prof. Dr. Achim Wöckel danke ich dafür, dass er sich bereit erklärt hat, das Koreferat meiner Doktorarbeit zu übernehmen.
Herrn Prof. Dr. Rethwilm danke ich sehr dafür, dass er das IRTG 1522 ins Leben gerufen hat. Ein großer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. Bernd Rosenkranz, der mich in Kapstadt so herzlich empfangen und betreut hat. Weiterhin bedanke ich mich für die tolle Zusammenarbeit mit den Schwestern und Ärzten des Tygerberg Hospitals. Ich bedanke mich bei allen Menschen, die ich in Kapstadt kennen lernen durfte und die mir somit meinen Aufenthalt in Südafrika einzigartig gemacht haben. Den Mitarbeitern des wissenschaftlichen Labors der Medizinischen Klinik und Poliklinik II danke ich für das Erklären der Untersuchungsmethoden und der Hilfe bei der Durchführung der Messungen.
Meine Auslandstätigkeit in Südafrika wurde mir durch ein zwölfmonatiges Doktorandenstipendium des DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) ermöglicht. Dafür bin ich sehr dankbar.
Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie. Meinem Bruder,
Dr. Marius Clemens, danke ich für die qualitativ hochwertigen Korrekturen und dafür, dass er als mein großer Bruder immer an meiner Seite steht. Meiner, Tante Heidi Clemens, danke ich für Ihre stetige Unterstützung und Liebe. Meinem Vater, Günter Clemens, danke ich für den stetigen Rückhalt, Korrektur und Liebe. Meiner Mutter, Sook Clemens, danke ich für all die Zeit, die ich bisher erleben durfte. Ihre bedingungslose mütterliche Liebe und Fürsorge ist einzigartig. Zum Schluss gebührt mein Dank den schwangeren Frauen, die sich bereit erklärt haben, an meiner Arbeit teilzunehmen und ohne die meine Untersuchung nicht durchführbar gewesen wäre.