

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

Drug Monitoring von Lopinavir, Efavirenz und Nevirapin im Rahmen der
antiretroviralen Kombinationstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-
Infektion in Kapstadt, Südafrika

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Nikolaus Johannes Bauer
aus Ulm

Würzburg, Januar 2020

Referent: Prof. Dr. med. H. Klinker

Koreferent: Prof. Dr. med. L. Dölken

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2020

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	HI-Virus und AIDS.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Aufbau, Replikation und Übertagung des HI-Virus.....	2
1.1.3	Verlauf der HIV-Infektion, AIDS.....	2
1.1.4	Besonderheiten der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen.....	4
1.2	Antiretrovirale Therapie.....	5
1.2.1	Wirkstoffklassen.....	5
1.2.2	In Südafrika 2012 verwendete antiretrovirale Substanzen.....	6
1.2.3	Beginn der Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika.....	8
1.2.4	Therapieadhärenz und -Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika.....	10
1.2.5	Pharmakokinetik antiretroviraler Medikamente.....	10
1.2.5.1	Allgemein.....	10
1.2.5.2	Lopinavir.....	11
1.2.5.3	Efavirenz.....	13
1.2.5.4	Nevirapin.....	15
1.2.6	Pharmakogenetik.....	17
1.2.7	Resistenzentwicklung.....	17
1.2.8	Besondere pharmakokinetische Aspekte bei Kindern und Jugendlichen sowie der südafrikanischen Bevölkerung.....	18
1.2.9	Therapeutisches Drug Monitoring bei Kindern.....	19
1.3	Fragestellung.....	20
2	Patienten, Material und Methodik.....	22
2.1	Datengewinnung, Datenquellen und Rekrutierung der Patienten.....	22
2.2	Analyse der Medikamentenkonzentrationen.....	24

2.2.1	Aufbereitung der Blutproben an der Universität Stellenbosch.....	24
2.2.2	Messung der Medikamentenkonzentrationen am Universitätsklinikum Würzburg.....	24
2.2.2.1	Efavirenz.....	24
2.2.2.2	Lopinavir	26
2.2.2.3	Nevirapin.....	27
2.3	Statistik.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientenkollektiv.....	31
3.2	Lopinavir.....	35
3.2.1	LPV-Konzentrationen und Geschlecht	37
3.2.2	LPV-Konzentrationen und Alter	37
3.2.3	LPV-Konzentrationen und ethnische Zugehörigkeit.....	39
3.2.4	LPV-Konzentrationen und WHO-Stadium der HIV-Infektion	39
3.2.5	LPV-Konzentrationen und CD4 Zellzahl.....	39
3.2.6	LPV-Konzentrationen und Viruslast.....	41
3.2.7	LPV-Konzentrationen und Behandlungsdauer.....	42
3.2.8	LPV-Konzentrationen und Therapieadhärenz.....	43
3.2.9	LPV-Konzentrationen und Ernährungsstatus.....	43
3.2.10	LPV-Konzentrationen und Komedikation.....	44
3.2.11	LPV-Konzentrationen und Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen.....	48
3.2.12	LPV-Konzentrationen und Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung.....	50
3.2.13	LPV-Konzentrationen und Darreichungsform.....	51
3.2.14	LPV-Konzentrationen und Nahrungsaufnahme	52
3.2.15	Patienten mit erhöhten LPV-Konzentrationen.....	52

3.2.16	Patienten mit erniedrigten LPV-Konzentrationen	53
3.3	Efavirenz	53
3.3.1	EFV-Konzentrationen und Geschlecht	55
3.3.2	EFV-Konzentrationen und Alter	55
3.3.3	EFV-Konzentrationen und ethnische Zugehörigkeit	56
3.3.4	EFV-Konzentrationen und WHO-Stadium der HIV-Infektion	57
3.3.5	EFV-Konzentrationen und CD4 Zellzahl	57
3.3.6	EFV-Konzentrationen und Viruslast	59
3.3.7	EFV-Konzentrationen und Behandlungsdauer	59
3.3.8	EFV-Konzentrationen und Therapieadhärenz	60
3.3.9	EFV-Konzentrationen und Ernährungsstatus	60
3.3.10	EFV-Konzentrationen und Komedikation	60
3.3.11	EFV-Konzentrationen und Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen	61
3.3.11.1	EFV-Konzentrationen und Lipodystrophie	63
3.3.12	EFV-Konzentrationen und Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung	64
3.3.13	Patienten mit erhöhten EFV-Konzentrationen	64
3.3.14	Patienten mit erniedrigten EFV-Konzentrationen	65
3.4	Nevirapin	65
3.4.1	NVP-Konzentrationen und Geschlecht	66
3.4.2	NVP-Konzentrationen und Alter	67
3.4.3	NVP-Konzentrationen und ethnische Zugehörigkeit	67
3.4.4	NVP-Konzentrationen und WHO-Stadium der HIV-Infektion	67
3.4.5	NVP-Konzentrationen und CD4 Zellzahl	67
3.4.6	NVP-Konzentrationen und Viruslast	68
3.4.7	NVP-Konzentrationen und Behandlungsdauer	68

3.4.8	NVP-Konzentrationen und Adhärenz zur Therapie.....	68
3.4.9	NVP-Konzentrationen und Ernährungstatus	68
3.4.10	NVP-Konzentrationen und Komedikation.....	69
3.4.11	NVP-Konzentrationen und Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen	69
3.4.12	NVP-Konzentrationen und Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung	70
4	Diskussion.....	71
4.1	Therapeutischer Bereich der Konzentration antiretroviraler Medikamente	72
4.2	Besondere Patienteneigenschaften und ihr Einfluss auf die gemessene Medikamentenkonzentration	73
4.2.1	Geschlecht	73
4.2.2	Alter	75
4.2.3	Ethnische Zugehörigkeit.....	77
4.2.4	WHO-Stadium der HIV-Infektion	77
4.2.5	CD4 Zellzahl und anteilige CD4 Zellzahl.....	78
4.2.6	Viruslast	79
4.2.7	Behandlungsdauer	80
4.2.8	Therapieadhärenz.....	81
4.2.9	Ernährungsstatus	82
4.2.10	Komedikation.....	83
4.2.11	Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen.....	85
4.2.12	Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung	86
4.2.13	Darreichungsform.....	87
4.2.14	Nahrungsaufnahme	88
4.3	Patienten mit erhöhten Medikamentenkonzentrationen.....	88

4.4	Patienten mit erniedrigten Medikamentenkonzentrationen.....	89
4.5	Nutzenbewertung des Therapeutischen Drug Monitoring aufgrund der Ergebnisse dieser Studie	90
5	Zusammenfassung.....	91
6	Literaturverzeichnis	93

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Aquired immunodeficiency syndrom
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Azidothymidin
C	Konzentration
C _{max}	Maximalkonzentration
C _{trough}	Talspiegel
cART	combination Antiretroviral Therapy
CRF	Case report form
D4T	Stavudin
DDI	Didanosin
EFV	Efavirenz
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
KI	Konfidenzintervall
LLQ	Lower limit of quantification
LOD	Level of detection
LPV	Lopinavir
MDR/XDR-TB	Multidrug resistant/ extended drug resistant tuberculosis
MW	Mittelwert
n.n.	Nicht nachweisbar
NNRTI	Nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PJP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
PI	Protease-Inhibitor
rho	Korrelationskoeffizient
RIF	Rifampicin

RTV	Ritonavir
SA	Südafrika
SD	Standardabweichung
SIV	Simian immunodeficiency virus
ULQ	Upper limit of quantification
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS
UpM	Umdrehungen pro Minute
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 HI-Virus und AIDS

1.1.1 Epidemiologie

HIV/AIDS bleibt auch im 21. Jahrhundert trotz der Entwicklung zahlreicher HIV-Medikamente eine der größten Herausforderungen für Wissenschaft und Gesellschaft global und in Südafrika im Besonderen.

Nach Angaben von UNAIDS lebten 2017 weltweit etwa 36,9 Millionen Menschen mit HIV (Abbildung 1), davon etwa 1,8 Millionen Kinder bis 15 Jahre. Circa 1,8 Millionen Menschen infizierten sich 2017 neu mit HIV, davon waren 180.000 Kinder bis 15 Jahre. 66 % dieser Kinder lebten in Sub-Sahara Afrika. Im gleichen Jahr verstarben 940.000 Menschen (davon etwa 110.000 Kinder bis 15 Jahre) an dem Immundefizienz-Syndrom AIDS ¹.

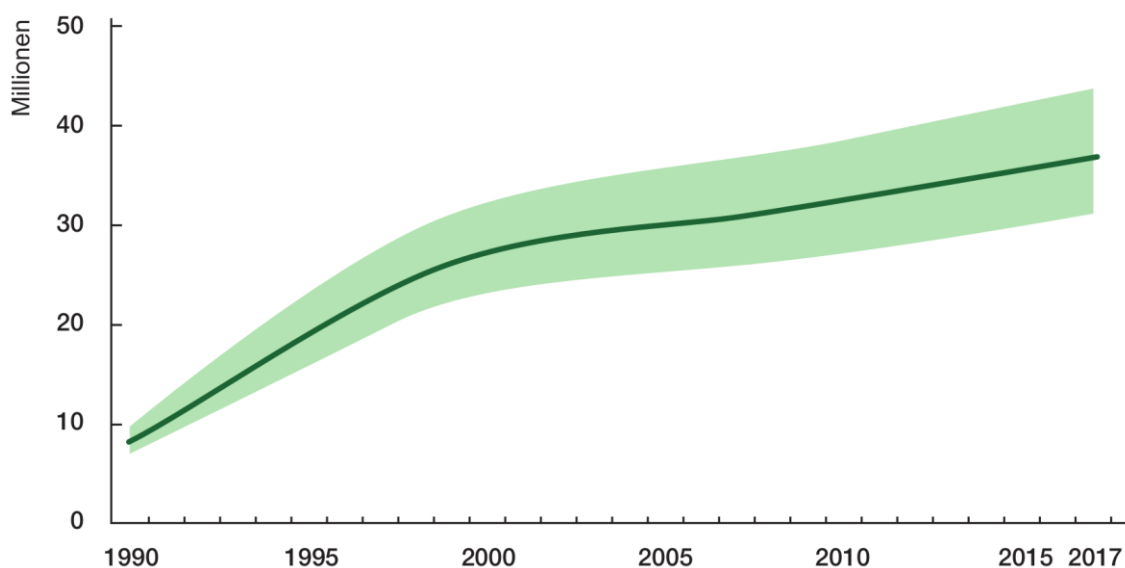


Abbildung 1: Geschätzte Anzahl der HIV-infizierten Menschen weltweit von 1990 bis 2017, modifiziert nach ¹. Die dunkelgrüne Linie stellt die geschätzte Anzahl der HIV-infizierten Menschen weltweit dar, das hellgrüne Band das Konfidenzintervall.

Südafrika hatte 2017 weiterhin die weltweit höchste Neuinfektions- und Mortalitätsrate. Unter 7,2 Millionen HIV-Positiven waren auch geschätzte 280.000 Kinder bis 15 Jahre infiziert. 270.000 Südafrikaner (davon 13.000 Kinder) wurden neu mit HIV angesteckt, 110.000 (8.600 Kinder bis 14 Jahre) erlagen AIDS ¹.

Der zentrale Infektionsweg bei Kindern ist die Übertragung des HI-Virus von der Mutter zum Kind, typischerweise im Rahmen der Geburt ². Davon abzugrenzen sind jugendliche südafrikanische HIV-Positive zwischen 15 und 24 Jahren. Deren Neuinfektionsrate war 2012 etwa sechsmal höher als die Inzidenz bei 2 bis 14 Jährigen ³. So wird die Mehrzahl der HIV-positiven Jugendlichen nicht bei Geburt, sondern vor allem durch Geschlechtsverkehr als Heranwachsende infiziert ⁴.

1.1.2 Aufbau, Replikation und Übertragung des HI-Virus

Das Humane Immundefizienz-Virus HIV gehört zur Familie der Retroviren, Gattung Lentivirus. Es gibt zwei Typen, HIV-1 und HIV-2, sowie verschiedene Gruppen von Subtypen und Sub-Subtypen mit rekombinanten Formen, wobei HIV-1 Subtyp C im südlichen Afrika am häufigsten ist ⁵. Phylogenetische Analysen legen nahe, dass der Ursprung von HIV in einem Gattungssprung des SIV vom Menschenaffen zum Menschen im südlichen Kamerun des beginnenden 20. Jahrhunderts besteht ⁶.

Das Retrovirus HIV ist umhüllt von einer Membran mit Transmembranproteinen wie gp120 und gp41. Darin befindet sich eine Proteinkapsel, die das virale RNA-Genom und Enzyme zur reversen Transkription von RNA in DNA, zur Integration der DNA ins Wirts-Genom und zur Proteolyse enthält. Das Virus bindet an CD4 der Zelloberfläche unter Mithilfe von Co-Rezeptoren wie CXCR4 und CCR5. Nach dem Andocken an die Zielzelle erfolgt die gp41 vermittelte Fusion mit dessen Zellmembran, das Entpacken des Inhaltes der Viruskapsel und das Umschreiben der Virus-RNA in DNA mittels seiner reversen Transkriptase. Dieser DNA-Strang wird im Zellkern in die Zell-DNA integriert. Nun können die Virusgene exprimiert werden und die Zelle produziert neue Virionen, deren Proteine nach der Knospung von der Wirtszelle erst durch virale Proteasen funktionsfähig werden und neue Zellen infizieren können ⁷.

1.1.3 Verlauf der HIV-Infektion, AIDS

Das HI-Virus kann prinzipiell jeden Zelltyp des Körpers infizieren. Eine zentrale Rolle spielt jedoch die Infektion von CD4+ T-Lymphozyten, die viele Bereiche des Immunsystems regulieren. Durch deren Schädigung sowie die chronische

Aktivierung des Immunsystems führt die HIV-Infektion unbehandelt letztendlich zu der Immunschwächekrankheit AIDS. Der Organismus kann dadurch opportunistische Erreger nicht mehr immunologisch unter Kontrolle halten und erkrankt an deren Infektionen.

Die HIV-Infektion verläuft unbehandelt in verschiedenen Phasen (Abbildung 2). Kurze Zeit nach der primären Infektion mit HIV kann ein „akutes retrovirales Syndrom“ mit unspezifischen Allgemeinsymptomen auftreten. Nach Tagen bis Wochen klingen diese wieder ab, es setzt die unspezifische Immunantwort und Abwehr durch zytotoxische T-Zellen ein, gefolgt von der diagnostisch wichtigen Serokonversion des humoralen Immunsystems. Die Viruslast sinkt dadurch auf einen stabilen Wert („set point viral load“) und es entwickelt sich ein klinisches Latenzstadium, das bis über ein Jahrzehnt hin symptomfrei verlaufen kann. Durch die chronische Immunaktivierung und das Unterschreiten einer kritischen Anzahl von CD4+ T-Lymphozyten wird das Immunsystem ineffizient und es entwickeln sich zunehmend Symptome der Immunschwächekrankheit bis zur vollen Ausbildung von AIDS ⁸.

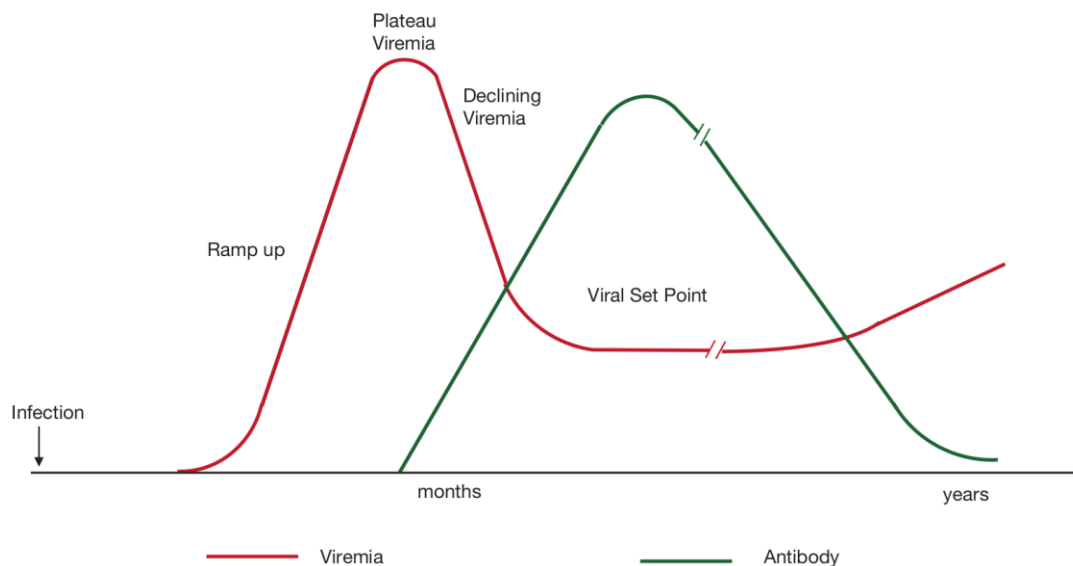


Abbildung 2: Verlauf der HIV-1 Virämie bei unbehandelter Infektion, modifiziert nach ¹⁰. Nach der Infektion (Pfeil) kommt es nach einer Ausbreitung in den Zielorganen zur exponentiell zunehmenden Virämie (rote Linie, „Ramp up“) bis zum Maximum („Plateau Viremia“). Durch neutralisierende Antikörper (grüne Linie), sinkt die Virämie auf ein niedrigeres Level ab („Viral Set Point“), bis nach Jahren die zunehmende Immundefizienz erst zu sinkenden Antikörperkonzentration führt und konsekutiv die Virämie wieder ansteigt.

In Südafrika wird der Verlauf der HIV-Infektion nach den klinischen WHO Stadien 1 bis 4 eingeteilt (Tabelle 1) ⁹.

Tabelle 1: WHO Stadien der HIV-Infektion mit Manifestationsbeispielen nach ⁹

<i>WHO-Stadium</i>	<i>Manifestationsbeispiele</i>
1	<ul style="list-style-type: none"> - Keine - Persistierende Lymphadenopathie
2	<ul style="list-style-type: none"> - Herpes Zoster - Rezidivierende obere Atemwegsinfekte - Unklarer Gewichtsverlust < 10 % Körpergewicht
3	<ul style="list-style-type: none"> - Unklarer Gewichtsverlust > 10 % Körpergewicht - Pneumonie - Meningitis - Lungentuberkulose
4	<ul style="list-style-type: none"> - Wasting Syndrom - HIV-Enzephalopathie - Extrapulmonale Tuberkulose - Infektionen mit opportunistischen Erregern - Charakteristische Malignome, z.B. Kaposi-Sarkom

1.1.4 Besonderheiten der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Der oben beschriebene Krankheitsverlauf gilt für erwachsene HIV-Positive ohne antiretrovirale Behandlung. Die HIV-Infektion von Kindern und Jugendlichen verläuft nicht identisch zu der im Erwachsenenalter erworbenen Infektion. Bedingt werden diese Unterschiede vermutlich vor allem durch die häufige vertikale Transmission von der Mutter zu einer Zeit der immunologischen Unreife des Kindes ¹¹. Dadurch verläuft die HIV-Infektion bei diesen Kindern um einiges beschleunigter als bei infizierten Erwachsenen. Studien beschrieben mehr als 30% Mortalität von vertikal infizierten Kindern bis zum ersten Lebensjahr und mehr als 50% bis zum zweiten ¹². Vertikal infizierte Kinder haben nach der Primärinfektion eine höhere „set point“ Viruslast als Erwachsene, was die Entwicklung von AIDS ebenfalls begünstigen könnte ¹³. Besonders Malnutrition und Koinfektionen spielen eine weitere Rolle für den Progress der Erkrankung. Der Krankheitsverlauf

wird zudem von Faktoren der Mutter beeinflusst: eine hohe Viruslast der Mutter vor oder bei Geburt trägt genauso zu einem schnellen Voranschreiten der HIV-Infektion beim Kind bei wie auch der Tod der Mutter ¹². Selbstverständlich kann der Einfluss der HIV-Infektion besonders auf den sich entwickelnden Organismus von Kindern und Jugendlichen gravierend sein, was beispielsweise die verzögerte kognitive Entwicklung von HIV-positiven Kindern und Jugendlichen gegenüber nichtinfizierten Gleichaltrigen zeigt ¹⁴.

1.2 Antiretrovirale Therapie

Die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie 1997 hat die Morbidität und Mortalität von HIV-positiven Kindern und Jugendlichen erheblich gesenkt ¹⁵. Behandelte Patienten erreichen zunehmend das Jugend- und Erwachsenenalter und machen HIV/AIDS so zu einer chronischen Erkrankung ¹⁶. Schätzungen über das Jahr 2015 ergaben, dass 74 % der HIV-positiven Kinder (0 bis 14 Jahre) in Südafrika Zugang zu antiretroviraler Therapie hatten ¹⁷.

1.2.1 Wirkstoffklassen

Inzwischen ist eine breite Anzahl an antiretroviralen Wirkstoffen entwickelt worden, die an verschiedenen Stellen in den Replikationszyklus des HI-Virus eingreifen. Um eine suffiziente Suppression der HIV-Replikation zu erzielen, wird eine antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) empfohlen.

Die historisch älteste Substanzklasse sind die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) wie Azidothymidin (AZT), Stavudin (d4T), Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC). Sie führen zu Strangabbrüchen bei der viralen reversen Transkription durch den Einbau falscher Nucleoside.

Die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) wirken hierzu synergistisch und eignen sich deshalb zur Kombination mit NRTIs: sie hemmen die virale reverse Transkriptase direkt und nicht-kompetitiv an der Substratbindungsstelle. Beispielsubstanzen sind die in der vorliegenden Studie untersuchten Medikamente Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP).

Eine potente antivirale Wirkung zeigen auch Protease-Inhibitoren (PIs). Sie verhindern den viralen Reifungsprozess durch kompetitive Hemmung der HIV eigenen Aspartyl-Protease, die virale Präproteine in ihre funktionsfähige Form spaltet ¹⁸. Hierzu zählen Atazanavir, Darunavir und Lopinavir in Kombination mit Ritonavir (z.B. LPV/RTV). Ritonavir wirkt als Inhibitor des CYP3A4-vermittelten Metabolismus und erhöht („boostert“) damit die Plasmakonzentration des Protease-Inhibitors ¹⁹.

Eine weitere Wirkstoffklasse ist die Gruppe der Fusions-Inhibitoren wie Enfuvirtid. Es blockiert das virale Glykoprotein gp41, das die Fusion der viralen Membran mit der Wirtszellmembran steuert ²⁰.

Seit 2007 ist der spezifische CCR5-Antagonist Maraviroc zugelassen. CCR5-Antagonisten verhindern das Andocken des HI-Virus an den CCR5-Korezeptor der Zielzelle, wenn dieses CCR5-trop ist ²¹.

Auch für Kinder zugelassen ist die Gruppe der Integrase-Inhibitoren wie Raltegravir. Sie hemmen die Integration des durch virale reverse Transkription produzierten DNA Strangs in die Wirtszell-DNA ²².

1.2.2 In Südafrika 2012 verwendete antiretrovirale Substanzen

Kinder und Jugendliche mit HIV in Südafrika wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2012 anhand der nationalen Leitlinien „Guidelines for the Management of HIV in Children 2010“ und „Clinical Guidelines for the Management of HIV & AIDS in adults and adolescents 2010“ des National Department of Health South Africa behandelt ^{23,24}. Die antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) erfolgte nach folgendem Schema: Triple-Therapie zweier NRTIs mit einem Protease-Inhibitor oder zweier NRTIs mit einem NNRTI. Die Wirkstoffauswahl war im Vergleich zur Anzahl der weltweit bereits lizenzierten Substanzen eingeschränkt. Die *first line* Therapie bei ART-naiven Patienten ist in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: *first line* Therapie ART-naiver Kinder bis 15 Jahre in Südafrika nach ²⁴

<3 Jahre oder <10kg	>3 Jahre oder >10kg
Abacavir und Lamivudin und Lopinavir/Ritonavir	Abacavir und Lamivudin und Efavirenz

Tabelle 3: *first line* ART für Jugendliche ab 15 Jahre und Erwachsene in Südafrika nach ²³

<i>Patientengruppe</i>	<i>Kombinationstherapie</i>
ART-naive Patienten	Tenofovir und Lamivudin oder Emtracitabin und Efavirenz oder Nevirapin
Nierenerkrankung als Kontraindikation gegen Tenofovir	Azidothymidin und Lamivudin und Efavirenz oder Nevirapin

Patienten, die bereits mit Stavudin behandelt wurden, stellte man nur bei Anzeichen von Nebenwirkungen auf Abacavir um. Versagte die *first line* Therapie, definiert durch eine Viruslast über 1.000 Kopien/ml trotz guter Adhärenz und mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer, wurde folgendes Schema angewandt (Tabelle 4 und Tabelle 5):

Tabelle 4: *Second line* Therapie HIV-positiver Kinder in Südafrika nach ²⁴

<i>Bisheriges Therapie-Schema</i>	<i>Second line Therapie</i>
Abacavir und Lamivudin und Efavirenz	Azidothymidin und Didanosin und Lopinavir/Ritonavir
Kombination mit Azidothymidin oder Didanosin (ohne Lopinavir)	Abacavir und Lamivudin und Lopinavir/Ritonavir
Kombination mit Lopinavir/Ritonavir	Umstellung durch Infektiologen oder Arzt mit HIV-Diplom

Tabelle 5: *Second line* Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen in Südafrika nach ²³

<i>Bisheriges Therapie-Schema</i>	<i>Second line Therapie</i>
Kombination mit Tenofovir	Azidothymidin und Lamivudin und Lopinavir/Ritonavir
Kombination mit Azidothymidin oder Stavudin	Tenofovir und Lamivudin oder Emtracitabin

Scheiterte auch damit die Senkung der Viruslast, entschied ein Infektiologe oder Arzt mit HIV-Diplom über eventuelle weitere Therapieoptionen.

2014 änderten sich die Leitlinien Südafrikas insofern, als dass alle mit Stavudin und Didanosin (DDI) behandelten Kinder aufgrund der schweren Nebenwirkung Lipodystrophie auf Abacavir umgestellt wurden. Die medikamenteninduzierte Lipodystrophie ist eine Störung in der Verteilung des Fettgewebes im Körper und kann zu Entstellungen der Gesichtsmorphologie und den Komplikationen eines metabolischen Syndroms führen ²⁵. Zudem wurden jugendliche HIV-Patienten mit Nierenerkrankung statt mit Azidothymidin mit Abacavir therapiert. Therapie-Kombinationen mit Azidothymidin fanden nur noch in *second line* Schemata Anwendung ²⁶.

1.2.3 Beginn der Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika

Ziel der antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte Suppression der HIV-Vermehrung und damit ein Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze ²⁶.

Um die Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten bei Kindern zu beginnen, mussten nach den südafrikanischen Leitlinien 2010 soziale und klinische Kriterien erfüllt werden. Diese beinhalteten, dass das Kind in einem festen sozialen Umfeld leben und von einer festen Bezugsperson die Medikamente erhalten musste. Ein Überblick über die klinischen und laborchemischen Kriterien zum Therapiebeginn in Südafrika (SA) und weltweit gibt Tabelle 6:

Tabelle 6: Vergleich der klinischen und laborchemischen Kriterien zum Beginn der antiretroviralen Therapie in Südafrika und gemäß WHO nach Patientenalter ^{23,24,26,27}

Alter [Jahre]	Leitlinien SA 2010	Leitlinien SA 2015	Leitlinien WHO 2016
<1	Alle	Alle	Antiretrovirale Therapie für alle Altersgruppen mit HIV empfohlen
1-5	WHO-Stadium 3,4 CD4 Anteil ≤25 % CD4 <750 Zellen/mm ³		
5-10	WHO-Stadium 3,4	WHO-Stadium 3,4	
10-15	CD4 <350 Zellen/mm ³	CD4 <500 Zellen/μl	
≥15	WHO-Stadium 4 CD4 <200 Zellen/mm ³ CD4 <350 Zellen/mm ³ bei Tuberkulose Schwangerschaft MDR/XDR-TB	WHO-Stadium 3,4 CD4 ≤500 Zellen/μl Aktive Tuberkulose HBV-Ko-Infektion Schwangerschaft Stillzeit	

Der Therapiebeginn bei Kindern erfolgte wegen des schnellen Krankheitsfortschritts und der hohen Mortalität früher als bei neu diagnostizierten Erwachsenen mit HIV. Der Nutzen dieser Strategie wurde in mehreren Studien auch für Südafrika belegt und führte so zu einer Ausweitung der Therapieindikation für Kinder unter 5 Jahren seit 2010 ²⁸.

Wenn HIV-positive Kinder bei Diagnosestellung älter als 5 Jahre oder bereits Jugendliche sind, wird ein langsamerer Krankheitsprogress ähnlich des Erwachsenen angenommen. So erfolgte der Behandlungsstart nur im symptomatischen Stadium, bei Abfall der CD4 Zellzahl oder bei infektiologisch besonderen Bedingungen wie aktiver Tuberkulose, Hepatitis B Koinfektion und der Gefahr der Infektion des Kindes während der Schwangerschaft und Stillzeit. Die WHO empfiehlt seit 2015 jedoch die antiretrovirale Behandlung aller HIV-Infizierten unabhängig von Alter, WHO-Stadium oder CD 4 Zellzahl ²⁷.

1.2.4 Therapieadhärenz und -Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika

Für die erfolgreiche Unterdrückung der HIV-Replikation ist eine regelmäßige Medikamenteneinnahme unverzichtbar. 2000 postulierten Paterson et al., dass mindestens 95% Therapieadhärenz für den therapeutischen Effekt der Protease-Inhibitoren notwendig sei ²⁹. Die wenigen Studien mit Kindern gehen von >80 bis 90% als optimale Adhärenz aus ³⁰. Inzwischen wird eine geringere minimal erforderliche Adhärenz angenommen und mehr die Rolle der Länge der einzelnen Einnahmepausen für das Therapieversagen betont ³¹. In Südafrika wird Adhärenz im klinischen Alltag mit Beratungsgesprächen, Patientenaufklärungen, und motivationalen Strategien unterstützt ²⁶.

Die Versorgung HIV-positiver Kinder und Jugendlicher in Südafrika erfolgt zunehmend dezentral in Gesundheitszentren der Sekundärversorgung. Therapieerfolg, Verträglichkeit der Medikamente und Krankheitsprogress werden dort in regelmäßigen klinischen Kontrollen, Perzentilen-Messungen und mittels Laboruntersuchungen (Viruslast, CD4 Zellzahl und Anteil, ggf. Leber- und Nierenwerte) überwacht.

1.2.5 Pharmakokinetik antiretroviraler Medikamente

1.2.5.1 Allgemein

Um den Erfolg der lebenslang notwendigen antiretroviralen Therapie sicherzustellen, sind Kenntnisse der Pharmakokinetik dieser Substanzen im menschlichen Körper essentiell. Die Pharmakokinetik untersucht die Absorption, Distribution, Metabolisierung, und Elimination eines Medikaments im Organismus. Zur Beschreibung dieser Prozesse haben sich folgende Kenngrößen etabliert:

- Minimal- und Maximalkonzentration im Dosisintervall (C_{\min} bzw. C_{\max})
- Talwirkspiegel vor erneuter Medikamenteneinnahme (C_{trough})
- Arzneimittelkonzentration im *steady state* (C_{ss})
- Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)
- Minimale Hemmkonzentration (MIC)
- Halbmaximale inhibitorische Konzentration (IC₅₀)

Die pharmakokinetischen Kenngrößen sowie das therapeutische Fenster der Medikamentenkonzentrationen, innerhalb dessen einerseits das Risiko für Toxizität minimal ist und andererseits ein therapeutischer Wirkstoffspiegel besteht, illustriert Abbildung 3.

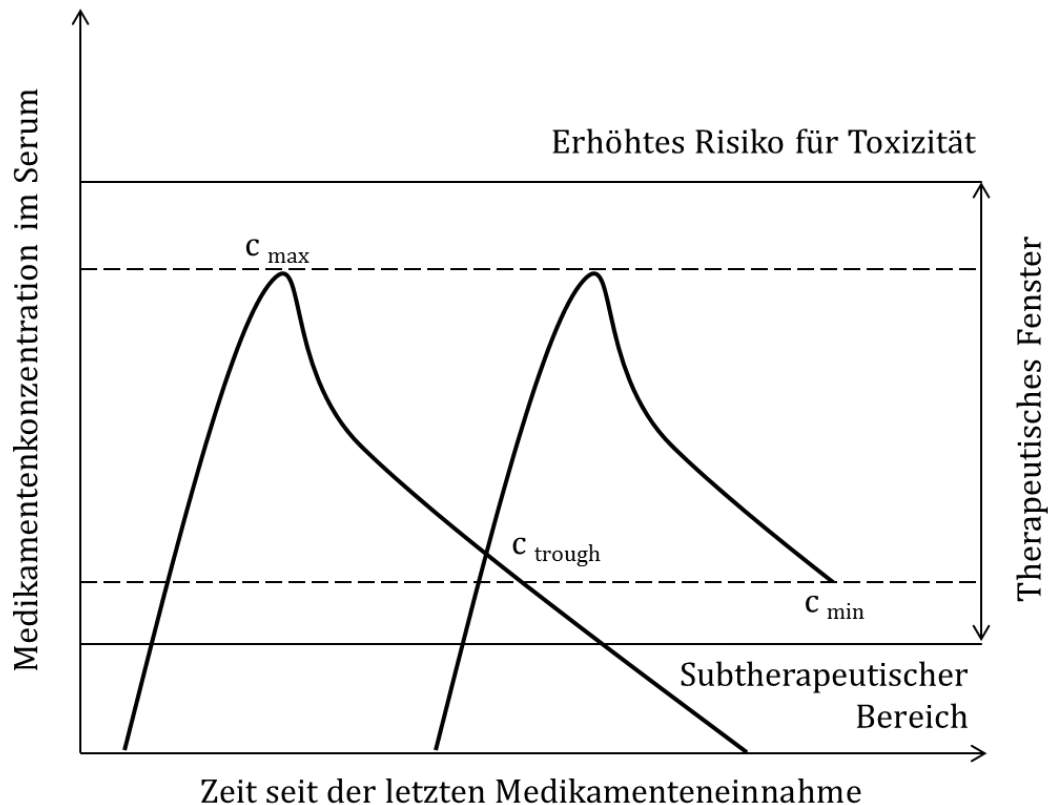


Abbildung 3: Modelldiagramm zur Übersicht pharmakokinetischer Kenngrößen und des therapeutischen Fensters, modifiziert nach ³². Die beiden Kurvenverläufe bilden eine zweimalige Medikamenteneinnahme ab. Die durchgezogenen Linien markieren das therapeutische Fenster der Medikamentenkonzentration.

1.2.5.2 Lopinavir

Lopinavir wird in Südafrika nach Körpergewichtsgruppen dosiert und je nach Gewicht, Alter und Entwicklung des Schluckaktes als Sirup oder Tablette verabreicht ²⁴. Tabelle 7 sind die Dosierungen von Lopinavir für Kinder und Jugendliche nach Gewichtsklassen zu entnehmen.

Tabelle 7: Dosierung von Lopinavir bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika ³³. Die genaue Zieldosis wird mittels Körperoberfläche berechnet, in der Praxis erfolgt die Dosierung jedoch nach Körpergewichtsgruppen.

Medikament	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)
Zieldosis	300/75 mg/m ² /Dosis LPV/RTV zweimal täglich
Darreichungsformen	Sirup 80/20 mg/ml, Tabletten 200/50 mg, Tabletten 100/25 mg
Gewicht [kg]	Dosis
<3	Expertendosis
3-4,9	1 ml, 2 x täglich
5-9,9	1,5 ml, 2 x täglich
10-13,9	2 ml, 2 x täglich
14-19,9	-2,5 ml, 2 x täglich oder -100/25 mg Tabletten: 2, 2 x täglich oder -200/50 mg Tabletten: 1, 2 x täglich
20-24,9	-3 ml, 2 x täglich oder - 100/25 mg Tabletten: 2, 2 x täglich oder - 200/50 mg Tabletten: 1, 2 x täglich
25-29,9	- 3,5 ml, 2 x täglich oder - 100/25 mg Tabletten: 3, 2 x täglich
30-34,9	- 4 ml zweimal täglich oder - 100/25 mg Tabletten: 3, 2 x täglich
> 35	- 5ml, 2 x täglich oder - 200/50 mg Tabletten: 2, 2 x täglich

Für LPV/RTV werden vom Hersteller folgende pharmakokinetische Eigenschaften beschrieben: Eine C_{max} wird im Mittel circa 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die altersabhängigen Werte sind in Tabelle 8 dargestellt:

Tabelle 8: mittlere altersabhängige C_{max} für LPV/RTV nach ³⁴

Altersgruppe	$C_{max} \pm SD$ [ng/ml]
> 6 Wochen bis ≤ 6 Monate	5.200 ± 1.800
> 6 Monate bis ≤ 12 Jahre	8.200 ± 2.900
> 12 Jahre	9.800 ± 3.700

Die mittlere C_{trough} beträgt im *steady state* 7.100 ± 2.900 ng/ml, C_{min} 5.500 ± 2.700 ng/ml. Exakte Angaben zur Bioverfügbarkeit liegen nicht vor. C_{max} kann jedoch durch Aufnahme gemeinsam mit einer fettreichen Nahrung um bis zu 56 % gesteigert werden. Die Distribution erfolgt zu 99% proteingebunden. Eine Metabolisierung findet hauptsächlich über das Cytochrom P450 CYP3A4 statt. Aufgrund der Inhibition dieses Cytochroms durch Ritonavir kann in diesem Kombinationspräparat die Bioverfügbarkeit von Lopinavir erheblich gesteigert werden ³⁴. Wegen des hohen Stellenwertes von CYP3A4 in der Metabolisierung besteht ein ausgeprägtes Interaktionspotential mit anderen Substraten, besonders auch weiteren antiretroviralen Substanzen wie Efavirenz und Nevirapin, aber auch mit Rifampicin und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ³⁵.

Auch das p-Glykoprotein der Leber und des Darmes wird durch Ritonavir gehemmt ³⁶. Das p-Glykoprotein ist ein Transporter-Protein, das eine Vielzahl von Arzneistoffen aus der Zelle schleusen kann. Die Elimination von Lopinavir erfolgt zu etwa 80 % hepatisch, zu 20 % renal. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von 5-6 Stunden wird es zweimal täglich verabreicht ³⁴.

Lopinavir wird überwiegend gut vertragen. Typische Nebenwirkungen können neben Übelkeit und Diarrhoe auch Lipodystrophie, Pankreatitis, QT-Verlängerungen, Hyperglykämien und Hyperlipidämien sowie hepatotoxische Wirkungen sein ³⁴.

1.2.5.3 Efavirenz

Efavirenz wird in Südafrika entweder als Kapsel oder Tablette appliziert. Die Kapseln können geöffnet werden und vermischt mit weicher Kost oder in einer Spritze mit Wasser oral verabreicht werden. Die Dosierung richtet sich nach Körpergewichtsklassen, wie in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9: Dosierung von Efavirenz bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika nach Körpergewichtsgruppen ³³

Medikament	Efavirenz (EFV)
Darreichungsformen	Kapseln zu 50 mg, 200 mg Tabletten zu 50 mg, 200 mg, 600 mg
Gewicht [kg]	Dosis
<3-9,9	Keine etablierte Dosierung, Gabe vermeiden
10-13,9	200 mg abends (Kapsel oder Tablette)
14-24,9	300 mg abends (200 mg + 2x50 mg Kapsel oder Tablette)
25-39,9	400 mg abends (2x200mg Kapsel oder Tablette)
>40	600 mg Tablette abends

Eine C_{max} von 4.000 ± 1.100 ng/ml wird nach etwa 3-5 Stunden erreicht. C_{max} kann durch Aufnahme gemeinsam mit einer fettreichen Nahrung um bis zu 79 % gesteigert werden, die Bioverfügbarkeit bleibt hierbei jedoch gleich. Efavirenz wird zu > 99 % proteingebunden im Plasma verteilt und ist gut ZNS-gängig ³⁵. Für die Verstoffwechslung in antiretroviral unwirksame Metabolite sind hauptsächlich die Enzyme der Cytochrom P 450 Gruppe, CYP3A4 und CYP2B6, verantwortlich ³⁷. Hierbei kommt es jedoch auch zur Induktion der CYP450 Isoenzyme. Eine große Zahl an Medikamenteninteraktionen wurde dadurch beschrieben.

Die Eliminierung der Substanz und ihrer Metabolite erfolgt zu 60 % hepatisch über den Faeces, bis zu 36 % renal. Aufgrund einer relativ langen Eliminations-Halbwertszeit von 40-55 h genügt eine einmalige Tagesdosis. Das Nebenwirkungsprofil umfasst besonders zentralvenöse Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen bis hin zu Albträumen und psychotischen Symptomen ³⁵. Abbildung 4 illustriert die Abhängigkeit des Auftretens zentralvenöser Nebenwirkungen von der Höhe der EFV-Plasmakonzentration.

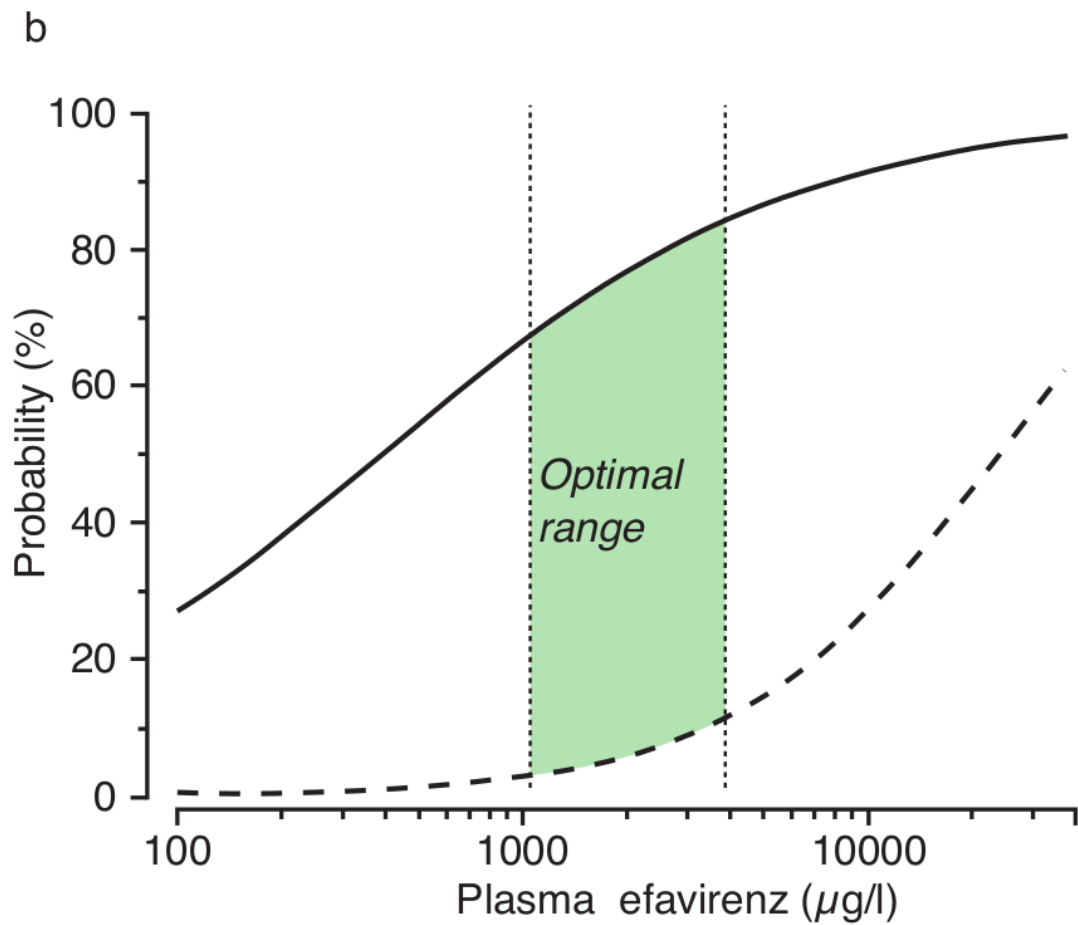


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer viralen Suppression (durchgezogene Linie) und zentralvenösen Nebenwirkungen (gestrichelte Linie) je nach Efavirenz-Plasmakonzentration, modifiziert nach ³⁸. Die „optimal range“ illustriert das therapeutische Fenster.

1.2.5.4 Nevirapin

Nevirapin ist in Südafrika für Kinder als Sirup oder Tablette erhältlich. Die Einnahme erfolgt zweimal täglich, die Zieldosis wird dabei zwar über die Körperoberfläche berechnet, jedoch in den Leitlinien nach Gewichtsklassen verordnet (Tabelle 10):

Tabelle 10: Dosierung von Nevirapin bei Kindern und Jugendlichen in Südafrika ³³. Die genaue Zieldosis wird mittels Körperoberfläche berechnet, in der Praxis erfolgt die Dosierung jedoch nach Körpergewichtsgruppen.

Medikament	Nevirapin (NVP)
Zieldosis	160-200 mg/m ² /Dosis 2 x täglich (Tag 1-14 der Einnahme: 1 x täglich)
Darreichungsformen	Sirup 10 mg/ml Tabletten 200 mg
Gewicht [kg]	Dosis
<3	Expertendosis
3-5,9	5 ml 2 x täglich
6-9,9	8 ml 2 x täglich
10-13,9	10 ml 2 x täglich
14-24,9	1 Tablette 200 mg morgens ½ Tablette 200 mg abends oder 15 ml 2 x täglich
>25	1 Tablette 200 mg 2 x täglich

Die Produktinformation für Nevirapin gibt folgende pharmakokinetische Parameter an: C_{max} wird im *steady state* als 5.740 ng/ml (4 Stunden nach Medikamenteneinnahme, KI 5.000 bis 7.440 ng/ml) und C_{min} mit 3.730 ng/ml angegeben. Dies gilt für 200 mg NVP zweimal täglich. Talspiegel über 3.000 ng/ml werden als effizient beschrieben ^{39,40}. Die Bioverfügbarkeit ist über 90 %, mit nur 60 prozentiger Plasmaproteinbindung während der Distribution ³⁹. Nevirapin ist durch seine Lipophilie in hohem Maße ZNS- und plazentagängig und ist ebenso in Milch der Brustdrüsen nachzuweisen ^{41,42}. Nevirapin wird wie Efavirenz durch CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert. Zudem induziert Nevirapin CYP3A4 und damit seinen eigenen Metabolismus, sodass im *steady state* nach 2 Wochen Therapie die Dosis verdoppelt wird. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dann 25-30 Stunden. Ausgeschieden wird es zu über 80 % renal. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hauteffloreszenzen und Hepatotoxizität ³⁹.

1.2.6 Pharmakogenetik

Die Komplexität der Biotransformation der Arzneimittel wird weiter durch genetische Polymorphismen zahlreicher an der Resorption, Metabolisierung und Elimination beteiligter Proteine verstärkt. So wurden für Lopinavir bereits einige Genvarianten für das Cytochrom CYP3A4 und Effluxtransporter wie MRP2 beschrieben, die einen Zusammenhang mit subtherapeutischen Plasmaspiegeln aufwiesen ⁴³. Auch zeigte besonders der Polymorphismus CYP2B6 516G→T einen deutlichen Einfluss auf Efavirenz-Plasmaspiegel ⁴⁴. Dieser und weitere Polymorphismen, beispielsweise von CYP1A2, führten auch in Studien über Nevirapin zu einer großen interindividuellen Bandbreite an Plasmaspiegeln ⁴⁵.

1.2.7 Resistenzentwicklung

Als Methode zur Messung der antiinfektiven Potenz eines Medikamentes hat sich der inhibitorische Quotient, IQ, etabliert ⁴⁶. Dieser ist definiert als Quotient aus C_{min} im Plasma zur Arzneimittelkonzentration, bei der 50 % des inhibitorischen Effektes erreicht wurde (IC_{50}). Durch Resistenzen des HI-Virus gegen die antiretrovirale Therapie, die bei Übertragung vorhanden waren oder im Laufe der Therapie entstanden sind, kann die nötige Dosis zum Erreichen eines ausreichenden IQ stark erhöht sein. Diese Methode zur Feststellung phänotypischer Resistenzen, als auch Analysen für genotypische Resistenzen sind hilfreich zur Interpretation eines Therapieversagens ⁴⁷. Protease-Inhibitoren zeigen eine relativ hohe Resistenzbarriere, da erst bei mehreren Mutationen des HI-Virus Resistenzmechanismen relevant werden. Zudem erhöht die Kombination mit Ritonavir diese Grenze. Dagegen kann das HI-Virus gegen NNRTIs wie Nevirapin schon durch wenige Mutationen eine relevante Resistenz entwickeln ⁴⁸. Es sind Kreuzresistenzen zwischen Efavirenz und anderen NNRTIs beschrieben worden ⁴⁹. Im südlichen Afrika wurde eine jährliche Zunahme der Resistenzrate des HIV um 14 % seit Beginn der antiretroviralen Therapie beschrieben ⁵⁰. Beim Vergleich von pädiatrischen Studienkohorten zwischen Europa und Afrika bzw. Indien zeigte sich zudem eine höhere Resistenzrate gegenüber NNRTIs in Afrika und Indien mit konsekutiv schlechterem Langzeit-Therapieerfolg ⁵¹.

1.2.8 Besondere pharmakokinetische Aspekte bei Kindern und Jugendlichen sowie der südafrikanischen Bevölkerung

Nach wie vor gibt es wenige pharmakokinetische Daten über antiretrovirale Medikamente bei Kindern, besonders bei Patienten unter 3 Jahren ⁵². Die bereits durchgeführten Studien ergaben eine hohe intra- und interindividuelle Streuung von Plasmaspiegeln antiretroviraler Arzneimittel bei Kindern ⁵²⁻⁵⁴. Die bisherigen Dosisempfehlungen in Südafrika richteten sich nach Gewichtsgruppierungen sowie nach der Körperoberfläche ³³.

Es gibt jedoch Überlegungen, dass diese zwei Strategien zur Adaptation der Erwachsenenendosierungen auf junge Patienten aus vielerlei Hinsicht besonders bei Kleinkindern zu falschen Therapieempfehlungen führen können ⁵⁵. Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und im weiteren Verlauf des Wachstums und der Reifung kommt es zu großen Unterschieden in der Nierenfunktion, des Verteilungsvolumens im extrazellulären Raum, der Absorptionsoberfläche und der Zusammensetzung der Körpermasse. Die Zunahme an Körpermasse und -größe ist nicht gleichwertig mit der Reifung der Organfunktionen. So war bei Chadwick et al. 2009 eine erhöhte LPV-Clearance bei Neugeborenen festgestellt und der Einfluss von niedrigen Albuminkonzentrationen im Blut auf die Bioverfügbarkeit in den ersten Lebenswochen diskutiert worden ⁵². Grundsätzlich durchläuft CYP3A4 im frühen Lebensalter einem Reifungsprozess und erreicht erst ab etwa dem dritten Lebensjahr eine dem Erwachsenen vergleichbare Aktivität ⁵⁶. Pharmakokinetische Besonderheiten je nach Entwicklung des Kindes müssen für eine erfolgreiche und sichere antiretrovirale Therapie unbedingt berücksichtigt werden ⁵⁷.

Der Großteil pharmakokinetischer Studien fand bisher in Ländern statt, in denen die Mehrzahl der HIV-Positiven weiße Männer sind. Es konnten jedoch beispielsweise andere Genpolymorphysmen für CYP2B6 im Efavirenz-metabolismus von schwarzen südafrikanischen Patienten festgestellt werden ⁴⁴. Zudem sind Frauen in pharmakologischen Studien allgemein unterrepräsentiert ⁵⁸.

1.2.9 Therapeutisches Drug Monitoring bei Kindern

Therapeutisches Drug Monitoring ist eine klinische Strategie, den Erfolg einer Pharmakotherapie über den Serumspiegel eines Medikamentes zu überwachen und die Dosis des Wirkstoffes gegebenenfalls anzupassen ⁵⁴. Bei Messungen der Serumkonzentration kommen nur solche Medikamente in Frage, bei denen eine Korrelation zwischen ihrer Konzentration im Blut und im Wirkkompartiment (z.B. intrazellulär), sowie zwischen Effizienz bzw. Toxizität und der Wirkstoffkonzentration besteht. Im Falle der HIV-Therapie konnte dies für Protease-Inhibitoren und NNRTIs gezeigt werden ^{38,40,59-61}.

Folgende Serumkonzentrationen haben sich dabei etabliert (Tabelle 11):

Tabelle 11: Empfohlene Talspiegel für einen therapeutischen Effekt nach ^{38,60,62}

<i>Medikament</i>	<i>Empfohlener C_{trough} [ng/ml] für einen therapeutischen Effekt</i>
LPV/RTV: PI-naiv	> 1.000
PI-erfahren	> 4.000
EFV	> 1.000 bis < 4.000
NVP	> 3.000

Der effiziente Talspiegel gibt die minimale Konzentration an, ab der eine kontinuierliche antiretrovirale Wirkung erwartet wird. Bei EFV-Konzentrationen über 4.000 ng/ml wird der Patient einem zunehmenden Risiko für Toxizität ausgesetzt. Für LPV und NVP ist bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Toxizitätsrisiko und Höhe des Medikamentenspiegels festgestellt worden.

Die Serumspiegelmessung wird nach den deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion in folgenden Situationen empfohlen ⁶³:

- Multimedikation und Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Deutlich unter- oder übergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD Resistenz)
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme/ungenügende Therapieadhärenz
- Intestinale Resorptionsstörungen

- Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern
- Therapie in der Schwangerschaft
- Once daily-Regime (z.B. PI/rvt)
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

Therapeutisches Drug Monitoring spielt bei der Versorgung von HIV infizierten Kindern und Jugendlichen in Südafrika jedoch fast keine Rolle ²⁶. Nur in seltenen Ausnahmefällen werden Spiegelmessungen in Fachabteilungen der Universitätskrankenhäuser durchgeführt. Für den vermehrten Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring spricht die hohe interindividuelle Variabilität der antiretroviralen Wirkstoffspiegel bei Kindern ⁶². Auch wurde bei südafrikanischen HIV-infizierten Kindern ein hoher Prozentsatz mit Wirkspiegeln außerhalb des therapeutischen Bereichs beschrieben ⁶⁴.

1.3 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der bereits ausgeführten besonderen Aspekte der Therapie HIV infizierter südafrikanischer Kinder und Jugendlicher behandelt auch die vorliegende Arbeit die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen für diese Patientengruppe. Durch die nach wie vor geringe Studienlage zur antiretroviralen Therapie von Kindern und Jugendlichen in dem Hochprävalenzland Südafrika sind ergänzende pharmakokinetische Daten unverzichtbar, um die Behandlung dieser Patienten weiter zu verbessern und deren Entwicklung weiter zu unterstützen.

Es sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden, wie hoch sich Serumspiegel der in Südafrika angewandten antiretroviralen Substanzen bei zufälligen Messungen im klinischen Alltag der pädiatrischen HIV-Ambulanzen und Krankenstationen einstellen. Zudem sollte durch Erhebung weiterer klinischer und laborchemischer Daten diskutiert werden, wie diese subtherapeutische und erhöhte Medikamentenspiegel beeinflussen könnten.

Im Einzelnen sollten folgende spezifische Fragen beantwortet werden:

- Wie korreliert das Geschlecht der Teilnehmer mit den gemessenen Medikamentenspiegeln?
- Welchen Einfluss hat das Alter der Patienten auf die Wirkstoffkonzentrationen?
- Welche Rolle spielen die verschiedenen ethnischen Gruppen der Kinder und Jugendlichen für die Höhe der gemessenen Medikamentenspiegel?
- Wie beeinflusst das WHO-Stadium als Ausdruck des Krankheitsprogresses die Höhe der Serumkonzentrationen?
- Wie verhalten sich die CD4 Zellzahlen oder die Anteile der CD4 Zellen der Kinder und Jugendlichen zu ihren antiretroviralen Wirkstoffspiegeln?
- Inwiefern korreliert die Viruslast mit der Medikamentenkonzentration im Serum der Patienten?
- Welche Rolle spielt die Behandlungsdauer für die Höhe der Medikamentenspiegel?
- Welchen Einfluss hat die Therapieadhärenz auf die gemessenen Serumkonzentrationen?
- In welcher Weise korreliert der Ernährungsstatus mit den Wirkstoffspiegeln?
- Welcher Effekt der Komedikation kann auf die Höhe der antiretroviralen Medikamentenkonzentration festgestellt werden?
- Wie korrelieren Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie mit den Wirkstoffspiegeln?
- Wie hängt die Dauer seit der letzten Medikamenteneinnahme mit der gemessenen Konzentration im Serum zusammen?
- Inwiefern beeinflusst die Darreichungsform eines antiretroviralen Medikamentes seine Serumkonzentration?
- Welche Wirkstoffspiegel stellen sich bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme zur Medikamenteneinnahme ein?

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Datengewinnung, Datenquellen und Rekrutierung der Patienten

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung waren Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion, die im Tygerberg Hospital der Universität Stellenbosch, Südafrika stationär und ambulant in der infektiologischen Tagesklinik behandelt wurden. Ein Teil der Patienten wurde im Rahmen der HIV Sprechstunde für Kinder in der Community Health Clinic Delft, einem Township im Osten Kapstadts, Südafrika rekrutiert, ein anderer im Rahmen der Betreuung der Studienpatienten der klinischen Forschungsstation für Infektionskrankheiten von Kindern – „KIDCRU“ – im Tygerberg Hospital. Vor Beginn der Untersuchung wurde ein Votum (Nr. N09/05/151) des örtlichen Ethik-Komitees, des *Tygerberg Hospital Health Research Ethic Comitees*, eingeholt. Die Datenerhebung erstreckte sich von April bis August 2012. Folgende Patienten wurden in die Studie aufgenommen: Alle Kinder und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren, die mindestens 8 Tage antiretroviral mit Efavirenz, Nevirapin oder Lopinavir/Ritonavir behandelt worden waren. Somit war sichergestellt, dass die Patienten ihre antiretroviralen Medikamente mindestens 5 Halbwertszeiten lang eingenommen hatten und Spiegel im *steady state* vorlagen.

Es wurden keine Patienten in die Studie eingeschlossen, die selbst oder deren Eltern beziehungsweise Erziehungsberechtigte nicht in die Teilnahme einwilligten oder bei denen die Blutentnahme aus klinischen Gründen nicht ratsam war. Patienten und Erziehungsberechtigte wurden eingehend mündlich und schriftlich aufgeklärt. Das Einverständnis zur Studienteilnahme von Kindern über 7 Jahren, Erziehungsberechtigten, dem Forscher und bei Bedarf von der Übersetzerin wurde schriftlich dokumentiert.

Blutproben zur Bestimmung des Medikamentenspiegels wurden nur entnommen, wenn gleichzeitig auch Proben für therapeutische Zwecke gewonnen wurden. Pro Patient wurde pro Besuch eine Blutprobe entnommen, selten bei einem zweiten Besuch eine weitere. Die Menge der Blutprobe orientierte sich am Alter der Patienten: 3 ml für Patienten zwischen 2 und 18 Jahren, 1 ml bei Patienten unter 2

Jahren. Die Blutabnahmen erfolgten unangekündigt während der Routine-Untersuchungen auf Station oder in der Ambulanz.

Um den später gemessenen Medikamentenspiegel interpretieren zu können, wurden folgende Patienteninformationen dokumentiert:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Größe und Gewicht
- Ernährungsstatus

Als **moderat mangelernährt** wurde angesehen, wessen Gewicht je Größe oder Größe je Alter zwischen dem -3. und -2. Z-Score nach den WHO Wachstumstafeln von 2007 lag ⁶⁵. **Schwer mangelernährt** war, wer in diesen Kategorien unter dem -3. Z-Score lag. Kwashiorkor wurde klinisch diagnostiziert. Als **übergewichtig** galten Patienten, deren Gewicht je Größe zwischen dem 2. und 3. Z-Score lag. Als **adipös** galten Kinder, die darin über dem 3. Z-Score lagen. Bei über 5-Jährigen wurden Z-Scores des Body-Mass-Indexes verwendet.

- WHO-Stadium der HIV-Infektion (Anhand der WHO Leitlinien ⁹) und Zeitpunkt der HIV Diagnose
- Aktuelle Begleiterkrankungen und die medizinisch relevante Vorgeschichte
- Letzte Laborwerte, soweit verfügbar, für: CD4 Zellzahl, prozentualer CD4 Anteil an Leukozyten, Viruslast, Kreatinin, Serum Albumin, ALT/AST, Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten
- Aktuelle antiretrovirale Medikamente mit Dosis, Frequenz, Einnahmeart (Tablette, Kapsel oder Lösung), Beginn der Verschreibung
- Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme
- Anzahl der nicht eingenommenen Dosen in der letzten Woche
- Aktuelle Komedikation
- Zeitpunkt und Reichhaltigkeit (schwer, mittel, leicht, keines) der letzten Mahlzeit vor Dosiseinnahme
- Bei Rifampicineinnahme: Zeitpunkt der letzten Dosis vor der Blutabnahme
- Genauer Zeitpunkt der Blutabnahme

Der dafür verwendete Dokumentationsbogen (Case report form, CRF) befindet sich im Anhang. Alle erhobenen Daten wurden in einer EXCEL Datei in pseudonymisierter Form gespeichert und die Falldaten in der Pharmakologie der Universität Stellenbosch archiviert.

2.2 Analyse der Medikamentenkonzentrationen

2.2.1 Aufbereitung der Blutproben an der Universität Stellenbosch

Die Blutproben der Patienten wurden nach spätestens 12 Stunden im Labor der Pharmakologie, Universität Stellenbosch zur Lagerung und späteren Analyse in der Universität Würzburg aufbereitet. Zuerst wurden die Proben mit 4000 UpM 10 min lang zentrifugiert. Darauf folgte die Trennung des Serums durch Pipettieren in neue gefrierfeste Röhrchen. Diese wurden zur Deaktivierung eine Stunde in ein 56°C warmes Wasserbad gestellt und danach eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur abgekühlt. Die Serumröhrchen wurden nun bei -80°C eingefroren. Zwischen Zentrifugieren und Serumentrennung sowie zwischen Serumentrennung und Wasserbad verging höchstens eine Stunde.

Die ersten 31 eingefrorenen Blutproben wurden im Juni 2012, die übrigen im April 2013 bei -70°C auf Trockeneis von der Universität Stellenbosch in das wissenschaftliche Labor der Infektiologie der Universitätsklinik Würzburg verschickt.

2.2.2 Messung der Medikamentenkonzentrationen am Universitätsklinikum Würzburg

Die Analyse der ersten 31 Blutproben fand im November 2012, die der übrigen im April und Mai 2013 im wissenschaftlichen Labor der Infektiologie der Universitätsklinik Würzburg statt.

2.2.2.1 Efavirenz

Efavirenz-Plasmaspiegel wurden mit Hilfe der High-performance liquid chromatography (HPLC) Methode im infektiologischen Labor der Universitätsklinik Würzburg bestimmt. Als Chromatograph wurde das Modell

SYSTEM GOLD ® der Firma Beckmann angewandt, zur Datenverarbeitung das Programm GOLDSYSTEM 32 KARAT.

Zur Messung musste EFV aus der Serumprobe des Patienten extrahiert werden. Dazu wurden 500 µl Sörensen-Phosphatpuffer pH 7,0, 200 µl Patientenserum und 25 µl interne Standardlösung (Abott A86093, Sorafenib) gemischt. Daraufhin wurde zwei Mal 3 ml Diethylether zugegeben und jeweils 5 min lang extrahiert. Dabei ging das EFV in die organische Diethylether-Phase über. Zur Unterstützung der Phasentrennung wurde das Gemisch 5 min mit 4500 UpM bei 18 °C zentrifugiert. Die organischen Phasen wurden danach pipettiert und vereinigt, darauf bei 39,3 °C im Stickstoffstrom trocken abgedampft. Der trockene Extrakt wurde nun von 300 µl Lösungsmittel (1/15 M KH_2PO_4 : 0,5 MeOH : 0,5 CH_3CN ; pH 6,3) aufgenommen, mindestens 10 bis 15 sec lang gelöst und 5 min mit 4500 UpM zentrifugiert. Die klare Lösung wurde in ein Probenvial überführt und vom automatischen Probengeber 50 µl injiziert.

Bei dieser Flüssigkeitschromatographie wurde das extrahierte EFV mit Hilfe von Laufmitteln, der sogenannten mobilen Phase, durch eine Trennsäule, als stationäre Phase bezeichnet, hindurchgeführt. Mit einem UV-Detektor wurde die spezifische Absorption von EFV über die Zeit gemessen. Der Absorptionsgrad verhielt sich proportional zur Konzentration von EFV im Patientenserum.

Vor der Messung des EFV Spiegels der Patienten wurde die Methode mit Hilfe von Proben mit bekannten EFV Konzentrationen (250 ng/ml bis 10.000 ng/ml) kalibriert. Dies wurde zur Kontrolle bei jeder Messung mit einem Gemisch aus Proben bekannter EFV Konzentrationen (125 ng/ml bis 10.000 ng/ml) und 5 % BSA Lösung (Firma Sigma) abgesichert.

Als Diffusionsgradient wurden zwei Laufmittel verwendet. Laufmittel A war ein Gemisch von 60 % 1/15 M KH_2PO_4 und 40 % Acetonitril, Laufmittel B 30 % 1/15 M KH_2PO_4 zu 70 % Acetonitril bei jeweils pH 6,3. Nach Injektion von 50 µl Probengemisch unter Zugabe von 70 % Laufmittel A und 30 % Laufmittel B wurde die Probe mit einer Flussrate von 0,200 ml/min in die Trennsäule (XTERRA® RP18: 5 µm; 2,1 x 150 mm) gepumpt und chromatographiert. Der Detektor maß den Grad an UV-Absorption bei 245 nm und 255 nm Wellenlänge. Der Quotient von EFV zur internen Standardlösung (Sorafenib) blieb bei der Bestimmung einer

EFV Konzentration konstant. Wenn die Messergebnisse bei den beiden Wellenlängen um mehr als 20 % differierten, war die Messung wegen chromatographischer Interferenzen nicht verwertbar. Der Vorgang des Chromatographierens dauerte 30 min. Der Computer errechnete anschließend anhand der Kalibrierung die EFV Konzentration des Patienten.

Der Messbereich für quantitativ verwertbare Messergebnisse begann bei 125 ng/ml („lower limit of quantification“, LLQ) und endete bei 15.000 ng/ml für hohe Konzentrationen („upper limit of quantification“, ULQ). Die Mindestnachweisgrenze für Efavirenz in der Serumprobe ohne Quantifizierbarkeit („level of detection“, LOD) war mit 67 ng/ml statistisch errechnet worden.

Um weitere Störquellen der Methode auszuschließen, wurde das Verfahren mit einer Kontroll-Plasmaprobe durchgeführt, die kein EFV enthielt. Abbildung 5 zeigt beispielhaft ein Chromatogramm einer EFV-Messung bei einem Patienten der vorliegenden Studie.

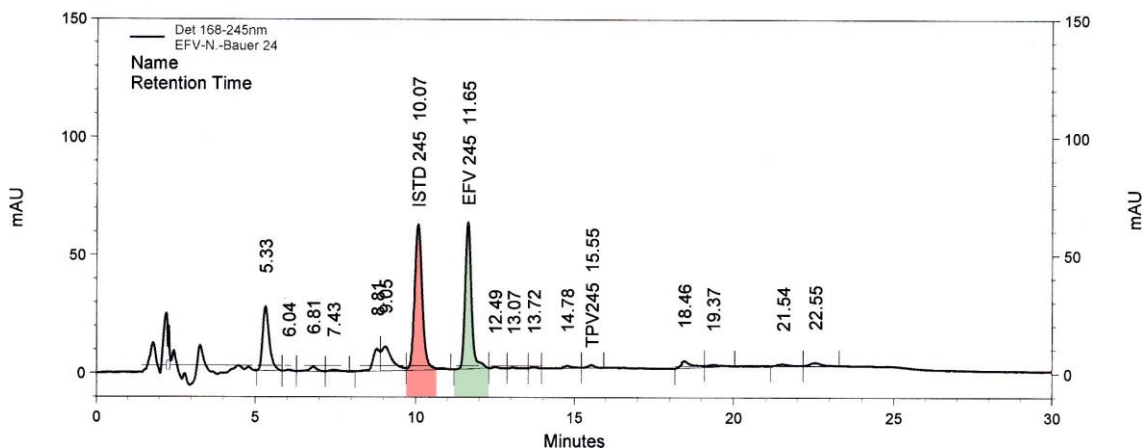


Abbildung 5: Beispiel für ein Chromatogramm einer EFV-Messung. Ordinate: Extinktion bei 245 nm, Abszisse: Retentionszeit = spezifische Zeit bis zur Extinktion. ISTD (rot) = interner Standard (Sorafenib). EFV (grün) = EFV aus der Patientenprobe. Die kleinen Extinktionen stellen chromatographische Interferenzen dar.

2.2.2.2 Lopinavir

Zur Bestimmung der Lopinavirspiegel wurde die gleiche HPLC Methode und der gleiche Chromatograph verwendet. Das Verfahren unterschied sich in folgenden Punkten:

Als Ausgangslösung wurde 500 µl Patientenserum mit 25 µl Standardlösung (A86093 Abott, Sorafenib) und 500 µl Na-Carbonatpuffer bei pH 9,4 gemischt.

Nach der Herauslösung von LPV in die organische Diethyletherphase und dem Eindampfen der Probe unter Stickstoff-Zustrom wurde das Extrakt mit 220 µl Lösungsmittel vermengt. Das verwendete Lösungsmittel war ein Gemisch von 20 mmol KH_2PO_4 : MeOH : CH_3CN (1 : 0,5 : 0,5 bei pH 4,9). Zusätzlich wurde hier die Probe mit 1 ml n-Hexan gewaschen und 5 min zentrifugiert. Das n-Hexan wurde daraufhin dekantiert und verworfen.

Die Kalibrierung erfolgte mit bekannten LPV Konzentrationen zwischen 250 und 10.000 ng/ml. Der quantifizierbare Messbereich lag zwischen 125 ng/ml (LLQ) und 20.000 ng/ml (ULQ). Das LOD war statistisch mit 63 ng/ml berechnet worden. Es wurden 20 µl der extrahierten Probe injiziert und mit zwei Laufmitteln A und B in die Säule gegeben. Laufmittel A ist ein Gemisch aus KH_2PO_4 und Acetonitril im Verhältnis 80 % : 20 %, Laufmittel B mit identischem Inhalt, jedoch 30 % : 70 %, beide mit pH 4,9. Bei einer Flussrate von 0,200 ml/min wurden Probe und Laufmittel (65 % A und 35 % B) in die Trennsäule (Luna 2.5 u 100 x 2,00 mm Phenomenex) gepumpt und chromatographiert. Ansonsten unterschied sich die Messmethode von LPV nicht von der für EFV. Abbildung 6 gibt ein Beispiel für ein LPV-Chromatogramm.

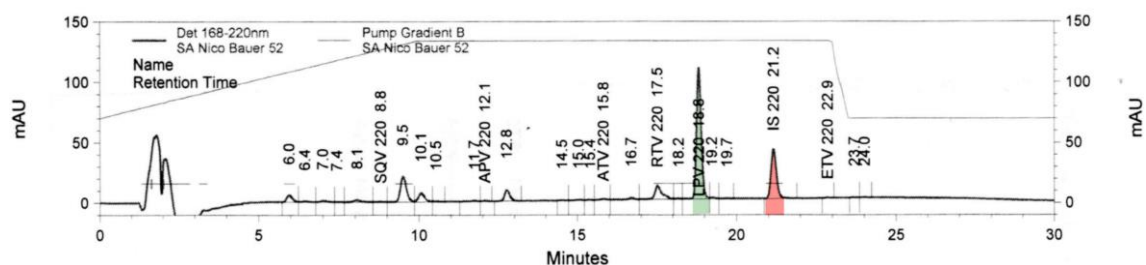


Abbildung 6: Beispiel für ein Chromatogramm einer LPV-Messung. Ordinate: Extinktion bei 220 nm, Abszisse: Retentionszeit = spezifische Zeit bis zur Extinktion. IS (rot) = interner Standard (Sorafenib). LPV (grün) = LPV aus der Patientenprobe. Die kleinen Extinktionen stellen chromatographische Interferenzen dar. SQV, APV, ATV, RTV und ETV markieren die Retentionszeiten anderer Proteaseinhibitoren.

2.2.2.3 Nevirapin

Serumspiegel mit Nevirapin wurden mit Hilfe der Gaschromatographie bestimmt. Als Chromatograph wurde das Modell 6890N der Firma Agilent verwendet. Zur Kalibrierung wurden erneut bekannte NVP Konzentrationen zwischen 250 ng/ml und 10.000 ng/ml angewendet.

Zur Messung wurde zu 250 µl Patientenplasma 500 µl Na-Carbonat-Puffer pH 9,4 und 25 µL Scandicain als interne Standardlösung mit 4000 ng/ml H₂O hinzugegeben. Danach wurde NVP zweimal mit Diethylether 5 min aus der Probe extrahiert, diese organische Phase pipettiert und bei 37 °C unter Zustrom von Stickstoff eingedampft. Das Extrakt wurde in 300 µl Lösungsmittel (Dimethylsulfoxid/Methanol 1:1) gelöst und über den automatischen Probengeber 1 µl injiziert und chromatographiert. Unter einem Druck von 7,54 psi und einem Fluss von 1,7 ml/min wurde Trägergas Helium und das Extrakt in die Säule gepumpt. Als unpolare Säule diente das Modell Quadrex 80914A mit den Kapillarmaßen von 15,0 m x 320 µm x 0,50 µm. Die Temperatur während des 11 minütigen Vorgangs wurde von 180 °C auf 300 °C kontinuierlich erhöht, weil sich die Substanzen bei spezifischen Temperaturen chromatographieren lassen. Der Stickstoff-Phosphor-Detektor maß elektrische Spannung bei einer definierten Zeit. Diese sogenannte Retentionszeit war für die interne Standardlösung nach 6,40 min erreicht, für die zu bestimmende NVP Konzentration nach 8,27 min. Die Höhe der Amplitude bei 50 Hz ist das Korrelat der NVP Konzentration. Quantifizierbare Konzentrationen mit dieser Methode lagen im Bereich zwischen 125 ng/ml (LLQ) und 20.000 ng/ml (ULQ). Das LOD war statistisch mit 64 ng/ml berechnet worden. Abbildung 7 zeigt beispielhaft ein NVP-Chromatogramm.

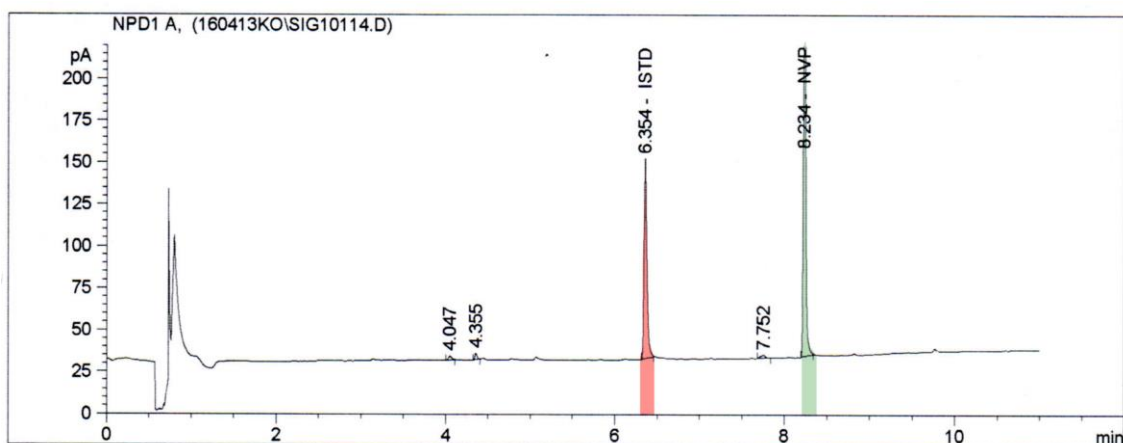


Abbildung 7: Beispiel für ein Chromatogramm einer NVP-Messung. Ordinate: Extinktion bei 50 Hz, Abszisse: Retentionszeit = spezifische Zeit bis zur Extinktion. ISTD (rot) = interner Standard (Scandicain). NVP (grün) = NVP aus der Patientenprobe. Die kleinen Extinktionen stellen chromatographische Interferenzen dar.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Medikamentenspiegel erfolgte unter Verwendung der Programme EXCEL 2010 und SPSS, Version 23. In die statistische Auswertung wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, von denen genügend Datenmaterial zur Verfügung stand, um die jeweilige Korrelation sinnvoll zu untersuchen. Dadurch unterschieden sich die Stichprobengrößen in den einzelnen Untersuchungen. Zur näheren Beschreibung der Messergebnisse wurden Stichprobengröße, Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler Messwert sowie Konfidenzintervall graphisch oder tabellarisch dargestellt.

Messwerte unterhalb des LOD wurden mittels der Substitutionsmethode mit $\text{LOD}/\sqrt{2}$ ersetzt, bei der die Fehlerrate geringer ist als bei Substitution mit 0 oder $\text{LOD}/2$ ⁶⁶. Ein Messwert, der kleiner als LOQ (< 125 ng/ml für alle untersuchten Medikamente) aber über LOD lag, wurde auf 100 ng/ml gesetzt, da er weder 0 noch 125 ng/ml betrug und in die Analyse einbezogen werden sollte.

Als Graphiken wurden Balkendiagramme, Punktdiagramme einzelner Messwerte und Boxplots verwendet. In einem Boxplot kommen Streuung, Lage und eventuelle Schiefe der Messwerte zur Darstellung. Eine Box im Zentrum der Graphik umfasst 50 % der mittleren Beobachtungen, quergeteilt durch einen Balken, der den Mittelwert angibt. Die Länge der Box entspricht dem Interquartil-Abstand. Whisker geben zudem die Grenzen der Beobachtungen an, die maximal 1,5-fach höher oder niedriger als der Interquartil-Abstand liegen. Werte, die darüber hinaus gemessen wurden, wurden als Ausreißer markiert.

Zu Beginn der Auswertung wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Dies wurde zum einen durch Anwendung des Shapiro-Wilk Tests und Kolmogorov-Smirnoff Tests bewerkstelligt. Ergaben sich signifikante p-Werte ($p < 0,05$), so wurde von einer Normalverteilung der Beobachtungen ausgegangen. Zum anderen wurden die Messwerte mittels graphischer Darstellung untersucht. Lagen in einem Normalverteilungsdiagramm die Messpunkte nahe an der Geraden, wurde ebenfalls von einer Normalverteilung ausgegangen.

Hierauf wurde entschieden, ob bei einer Prüfung auf Korrelation zwischen den Medikamenten-Spiegeln und weiterer Patientenparameter parametrische oder

nicht-parametrische Tests anzuwenden waren. Im Falle einer fehlenden Normalverteilung wurde bei zwei unabhängigen Stichproben-Gruppen der parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei vorhandener Normalverteilung wurden die Lageunterschiede zweier unabhängiger Stichproben-Gruppen je nach Varianz der Messwerte innerhalb dieser Gruppen durch den t-Test (gleiche Varianz) oder Welch-Test (differierende Varianz) geprüft. Die Varianz der Messwerte in diesen Gruppen wurde mittels Levene-Test berechnet. Ein Wert über 0,05 bestätigte hierbei gleiche Varianz.

Sollten zwei metrische Variablen auf Korrelation getestet werden, wurde bei Normalverteilung die Pearson-Korrelation, bei fehlender Normalverteilung die Spearman-Korrelation berechnet. Als Korrelationstests zwischen zwei ordinalen oder nominalen Variablen wurde der Fisher-Exakt-Test durchgeführt. Bei allen statistischen Tests wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Bei 98 Kindern und Jugendlichen wurden antiretrovirale Medikamentenspiegel gemessen. 71 Patienten wurden mit Lopinavir, 21 mit Efavirenz und 6 mit Nevirapin behandelt. 51 Patienten waren männlichen, 47 weiblichen Geschlechts. Dadurch ergibt sich folgende graphische Aufteilung (Abbildung 8):

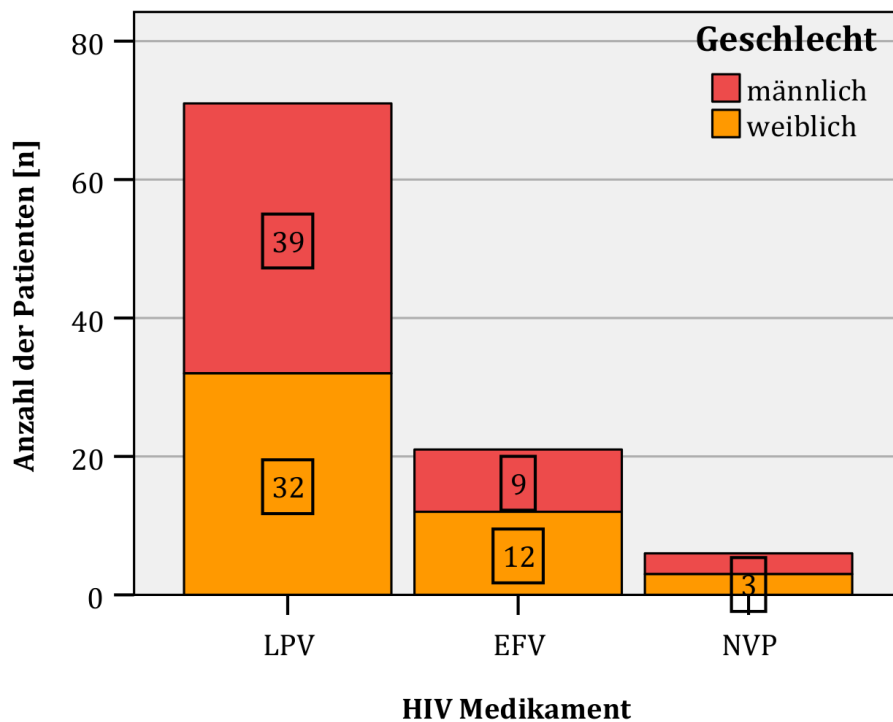


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Patienten, nach untersuchtem HIV-Medikament gruppiert.

Das durchschnittliche Alter betrug 6,6 Jahre (\pm SD 4,3 Jahre, Median 6,5 Jahre). Der jüngste Säugling war 4,8 Monate, der älteste Jugendliche 17,4 Jahre alt.

Abbildung 9 zeigt die Altersverteilung der Studienteilnehmer, nach HIV-Medikament gruppiert.

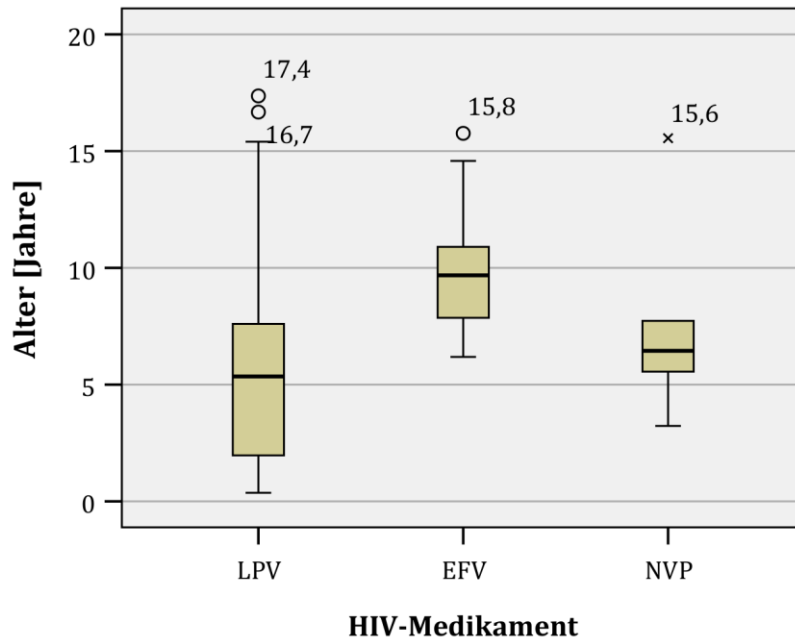


Abbildung 9: Boxplots des Patientenalters, nach untersuchtem HIV-Medikament gruppiert. ○ markieren Ausreißer, × extreme Ausreißer, jeweils mit Angabe des Alters. Der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils.

57 Teilnehmer gaben an, dem „schwarzen“ Bevölkerungsanteil Südafrikas anzugehören, 41 dem „farbigen“. 44% der Kinder hatten bereits WHO-Stadium 4 erreicht, 41% WHO-Stadium 3 und 13% beziehungsweise 2% Stadium 2 und 1 (Abbildung 10).

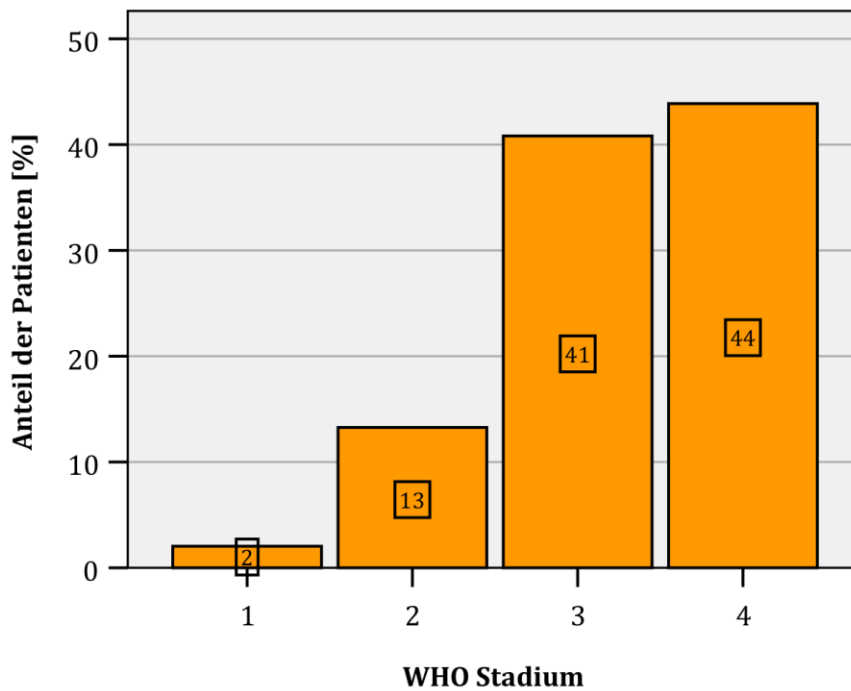


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der untersuchten Patienten nach WHO-Stadium der HIV-Infektion

20 Kinder und Jugendliche waren mangelernährt, 6 moderat, 11 schwer und weitere 3 litten an (marasmischer) Kwashiorkor, einem Proteinmangel-Syndrom. 3 Patienten waren übergewichtig, 2 adipös (Abbildung 11).

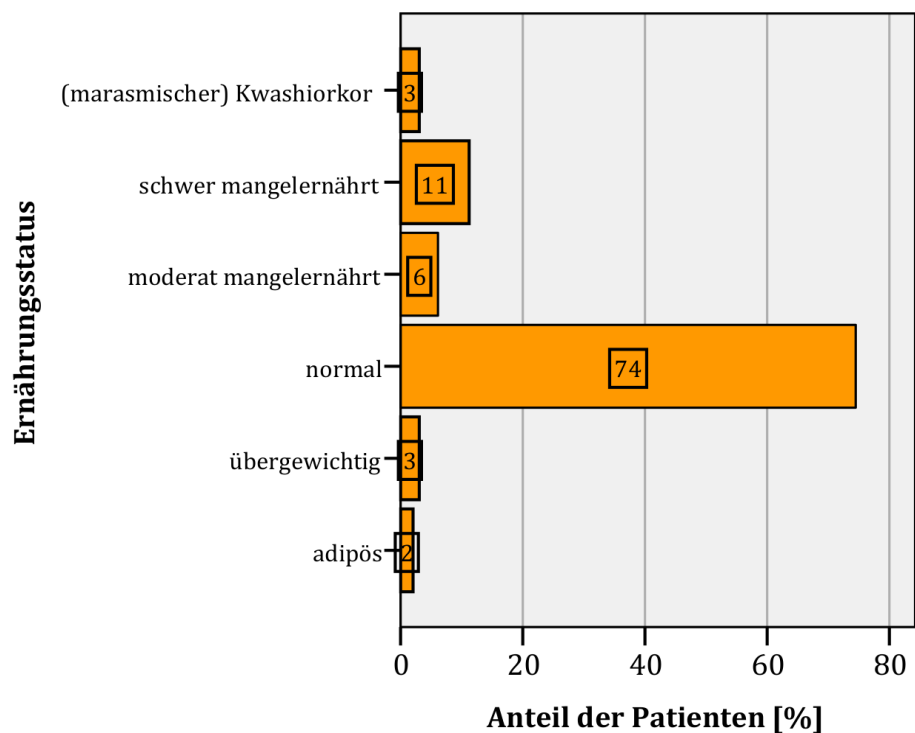


Abbildung 11: Ernährungsstatus im untersuchten Patientenkollektiv

13 Patienten waren gleichzeitig an Tuberkulose erkrankt. Die Verteilung der verschiedenen Kombinationen der Antiretroviralen Therapie sind in Tabelle 12 ersichtlich.

Tabelle 12: Kombinationen der antiretroviralen Therapie im untersuchten Patientenkollektiv. Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin und Lopinavir erhielten einen zusätzlichen Ritonavir Booster.

cART	Anzahl Patienten ohne zusätzlichen RTV Booster [n]	Anzahl Patienten mit zusätzlichem RTV Booster [n]
LPV/RTV, 3TC, ABC	31	9
LPV/RTV, 3TC, D4T	13	1
LPV/RTV, 3TC, AZT	9	2
LPV/RTV, 3TC, TDF	2	0
LPV/RTV, DDI, ABC	1	0
LPV/RTV, 3TC, DDI, ABC	1	0
LPV/RTV, 3TC, DDI, AZT	1	0
LPV/RTV, DDI, AZT	1	0
EFV, 3TC, ABC	13	
EFV, 3TC, D4T	6	
EFV, 3TC, AZT	1	
EFV, DDI, AZT	1	
NVP, 3TC, AZT	4	
NVP, 3TC, ABC	1	
NVP, 3TC, D4T	1	

Die mittlere Dauer der antiretroviralen Therapie betrug 35,3 Monate (Median 26,0 Monate, Standardabweichung (SD) 29,9 Monate), die kürzeste Therapie dauerte 9 Tage, die längste 9,4 Jahre. 19 Patienten erhielten erst seit höchstens 6 Monaten eine cART. Die zuletzt dokumentierte Viruslast war bei 74 Patienten unterdrückt (≤ 400 Kopien/ml). Bei diesen 74 Teilnehmern waren im Mittel 13,1 Monate (Median 11,9 Monate, SD 11,1 Monate) vergangen, seit die letzte nicht unterdrückte Viruslast gemessen wurde.

Die Kinder und Jugendlichen wurden überwiegend in der ambulanten Betreuung für die Studie rekrutiert, 4 befanden sich zum Zeitpunkt der Blutabnahme in stationärer Behandlung. Die Mehrheit der untersuchten Population (n = 83) wurde ambulant im Tygerberg Hospital der Stellenbosch University therapiert, weitere 11 kamen zur ambulanten Infektiologie-Sprechstunde der Delft Community Clinic im gleichnamigen Township Kapstadts.

3.2 Lopinavir

Bei 71 Kindern und Jugendlichen wurden Lopinavir-Medikamentenspiegel gemessen. Die Serum-Konzentrationen von Lopinavir verteilten sich wie folgt im Patientenkollektiv (Abbildung 12): die Konzentration von 18 (25,4 %) der Patienten war geringer als 1.000 ng/ml. Bei 13 (18,3 %) ließ sich keinerlei Wirkstoff nachweisen. Eine Konzentration von mindestens 9.000 ng/ml wiesen 33 (46,5 %) vor. 32 Patienten nahmen Lopinavir als Lösung zu sich, 39 in Tablettenform.

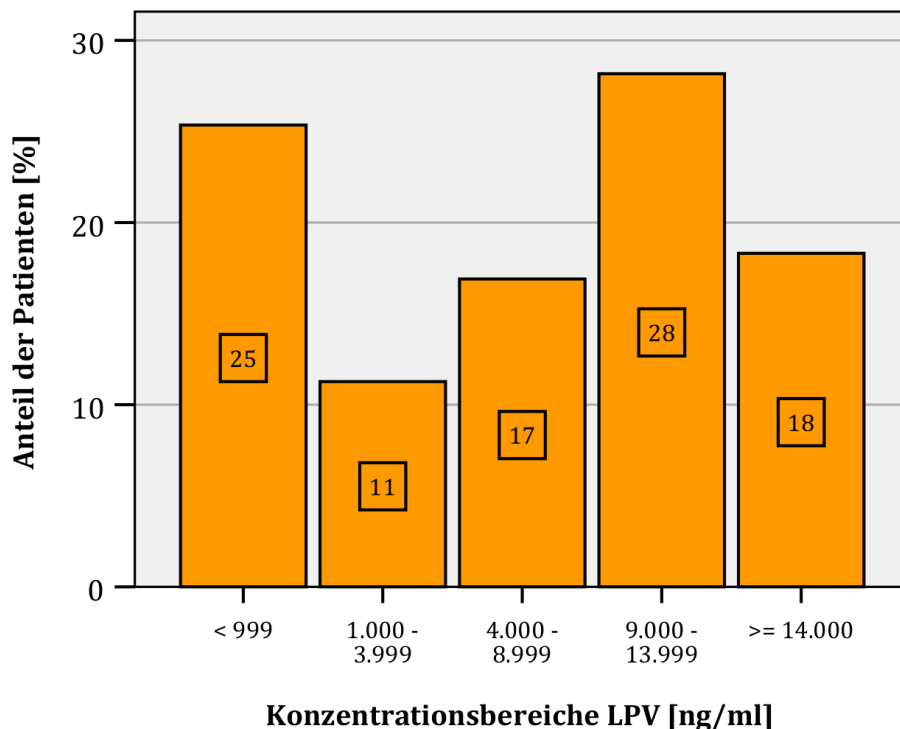


Abbildung 12: LPV-Konzentrationsbereiche im untersuchten Patientenkollektiv

Bei 2 Patienten ohne Wirkstoffnachweis war bei der Analyse zu geringes Probenmaterial festgestellt worden. Diese Teilnehmer wurden von allen folgenden statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Ein weiterer Teilnehmer war mit Lopinavir unterdosiert worden (LPV/RTV 2 x 120/30 mg statt 2 x 200/50 mg). LPV war in seiner Plasmaprobe nicht nachweisbar.

Der Mittelwert der Lopinavir-Konzentrationen der eingeschlossenen 69 Patienten betrug 8.715 ng/ml \pm SD 7.067 ng/ml (Median 8.909 ng/ml). Die Werte erstreckten sich zwischen nicht nachweisbar (n.n.) und 27.708 ng/ml. Das untere 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert (95 % KI) betrug 7.018 ng/ml, für den oberen 10.413 ng/ml. In Abbildung 13 sind die gemessenen LPV-Konzentrationen als Boxplot dargestellt:

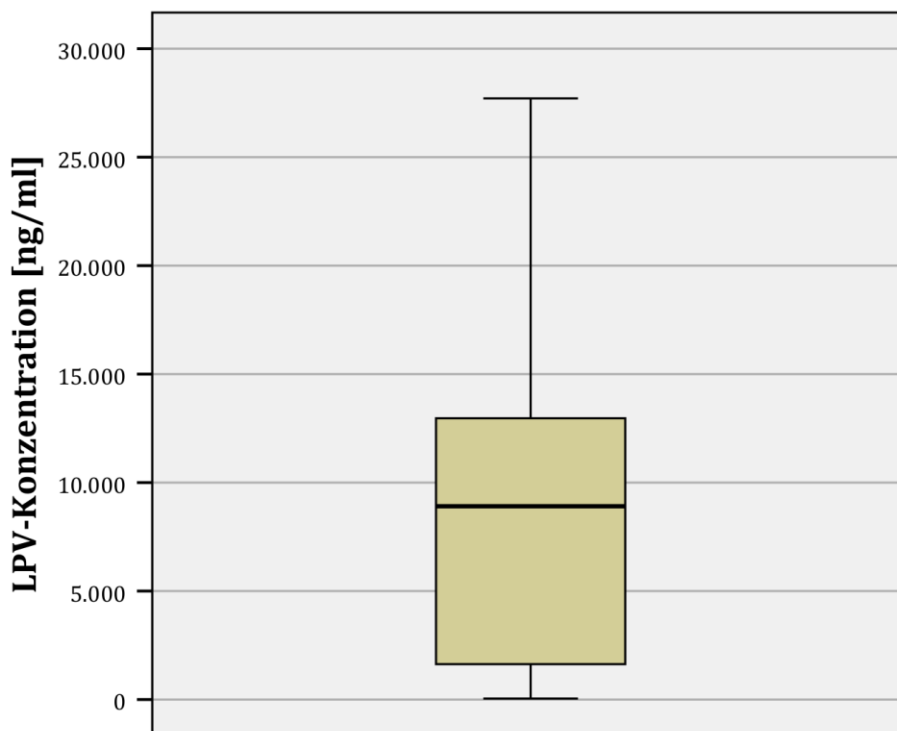


Abbildung 13: Boxplot der LPV-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv. Der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils.

Aufgrund der graphischen Darstellung im Normalverteilungsdiagramm und eines p-Wertes von 0,001 im Shapiro-Wilk Test wurde eine Normalverteilung der Konzentrationen angenommen (Abbildung 14). Somit konnten mehrere parametrische Tests angewendet werden. LPV-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze ($<$ LOD) wurden mittels der Substitutionsmethode $\text{LOD}/\sqrt{2}$ in diese Korrelationstestungen einbezogen.

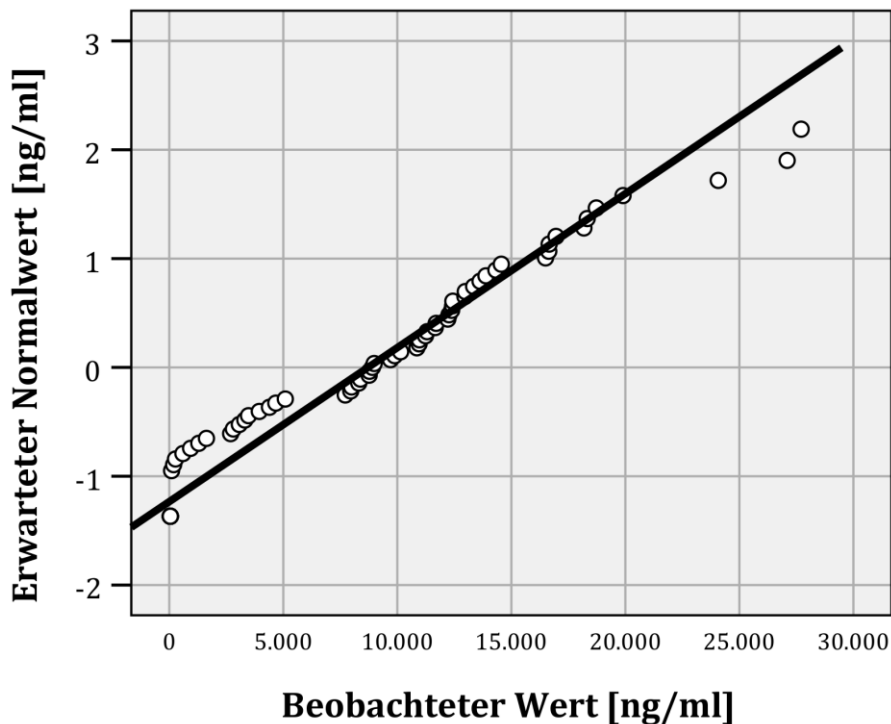


Abbildung 14: Graphische Prüfung auf Normalverteilung der LPV-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv.

3.2.1 LPV-Konzentrationen und Geschlecht

Bei 39 Jungen und 32 Mädchen wurden Lopinavir-Spiegel gemessen. Die Konzentrationen der 38 in die Studie eingeschlossenen männlichen Teilnehmer war im Mittel $7.754 \pm \text{SD } 6.453$ ng/ml (Median 8.574 ng/ml). Die Werte lagen zwischen n.n. und 27.708 ng/ml. Im Vergleich dazu betrug der MW \pm SD bei den 31 eingeschlossenen weiblichen Patienten 9.894 ± 7.696 ng/ml (Minimum n.n., Maximum 27.095 ng/ml, Median 11.236 ng/ml). Die mittlere Lopinavir-Konzentration der Mädchen lag um 2.140 ng/ml höher als die der Jungen. Dieser Unterschied zeigte sich im t-Test als nicht signifikant (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,220$; t-Test: $p = 0,213$).

3.2.2 LPV-Konzentrationen und Alter

Kein Neugeborenes nahm an der Studie teil. Lopinavir-Konzentrationen lagen von 1 Säugling (4,8 Monate), 17 Kleinkindern (6 Monate bis 2 Jahre), 24 Kindern (2 bis 6 Jahre), 22 Schulkindern (6 bis 12 Jahre) und 7 Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) vor. Die Altersgruppierungen ergaben sich daraus wie folgt (Abbildung 15):

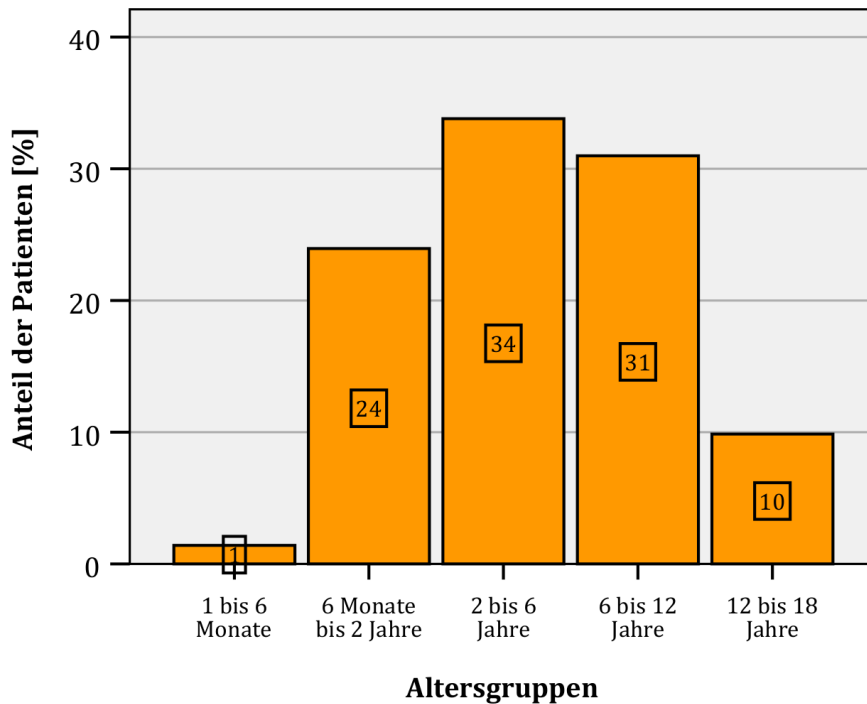


Abbildung 15: Altersgruppen im untersuchten LPV-Patientenkollektiv

Für die analysierten Teilnehmer ergab sich folgende Verteilung: MW \pm SD 5,7 \pm 4,2 Jahre (Median 5,4 Jahre, 95% KI für MW: Untergrenze 4,6 Jahre, Obergrenze 6,7 Jahre). Das Alter erstreckte sich zwischen 4,8 Monaten und 17,4 Jahren und war normal verteilt (Shapiro-Wilk Test: $p < 0,05$). Bei Anwendung des Pearson-Tests aufgrund der Normalverteilung ergab sich eine nicht signifikante positive Korrelationen zwischen Lopinavir-Konzentration und Alter (Korrelationskoeffizient $\rho = 0,085$; p -Wert = 0,490).

Der MW \pm SD von Teilnehmern jünger als 2 Jahre betrug 7.282 \pm 8.451 ng/ml gegenüber 9.184 \pm 6.578 ng/ml bei Patienten älter als 2 Jahre. Die beiden MW differierten um 1.902 ng/ml voneinander. Dieser Unterschied war im t-Test nicht signifikant (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,157$; t-Test: $p = 0,339$). Es fiel jedoch auf, dass 41 % der Kinder ($n=7$) unter 2 Jahren niedrigere LPV-Spiegel als 1.000 ng/ml aufwiesen, gegenüber 17 % ($n=9$) bei mindestens 2-jährigen.

Jugendliche über 12 Jahren zeigten durchschnittliche LPV-Konzentrationen von 11.559 \pm 9.356 ng/ml gegenüber Kindern unter 12 Jahren mit MW \pm SD von 8.394 \pm SD 6.784 ng/ml. Die Differenz von 3.165 ng/ml errechnete sich anhand des t-Testes als nicht signifikant ((Levene-Test auf Varianz: $p = 0,218$; t-Test: $p = 0,264$). 28 % ($n=2$) hatten niedrigere LPV-Spiegel < 1.000 ng/ml.

3.2.3 LPV-Konzentrationen und ethnische Zugehörigkeit

42 Patienten (59,2%) zählten sich dem „schwarzen“ Bevölkerungsanteil Südafrikas zugehörig, 29 dem „farbigen“. 41 analysierte „schwarze“ Kinder hatten im Mittel eine Lopinavir-Konzentration von $7.579 \pm \text{SD } 6.456$ ng/ml (Median 7.994 ng/ml). Die gemessenen Werte rangierten von n.n. bis 19.898 ng/ml. Messungen bei 28 „farbigen“ Kindern hingegen ergab einen MW \pm SD von 10.378 ± 7.693 ng/ml (Median 10.014 ng/ml; Minimum n.n.; Maximum 27.708 ng/ml). Die beiden Gruppen unterschieden sich im MW um 2.799 ng/ml nicht signifikant (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,978$; t-Test: $p = 0,107$).

3.2.4 LPV-Konzentrationen und WHO-Stadium der HIV-Infektion

Ähnlich der Gesamtzahl der Studienteilnehmer waren 35 % bzw. 49 % ($n = 25$ bzw. 35) bereits im fortgeschrittenen WHO-Stadium 3 und 4 der HIV-Infektion. In Stadium 1 befanden sich nur 2, in Stadium 2 nur 9 Teilnehmer. Die MW der Konzentrationen waren in Stadium 1 und 2 höher als in 3 und 4. Beim Vergleich der WHO Stadien 1 und 2 mit 3 und 4 ergab sich jedoch im t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,146$; t-Test: $p = 0,269$).

3.2.5 LPV-Konzentrationen und CD4 Zellzahl

Bei 68 der 69 analysierten Patienten lagen aktuelle CD4 Zellzahlen sowie Anteile der CD4+ Zellen an der Gesamtzahl der Lymphozyten vor (Abbildung 16 und Abbildung 17). Der kleinste gemessene Wert betrug $166/\mu\text{l}$ (4,23 %), der höchste $3.441/\mu\text{l}$ (51,40 %). Im Mittel ergaben sich $1.311 \pm \text{SD } 822/\mu\text{l}$ ($29,77 \pm \text{SD } 10,59$ %) gegenüber einem Median von $1.210/\mu\text{l}$ (30,75 %). Mit 95% Wahrscheinlichkeit würde bei einer erneuten Beobachtung ein MW mit der Untergrenze von $1.111/\mu\text{l}$ (27,21 %) und Obergrenze von $1.510/\mu\text{l}$ (32,33 %) errechnet werden. Die Werte in Klammern entsprechen nicht den CD4-Anteilen der vorangestellten Werte.

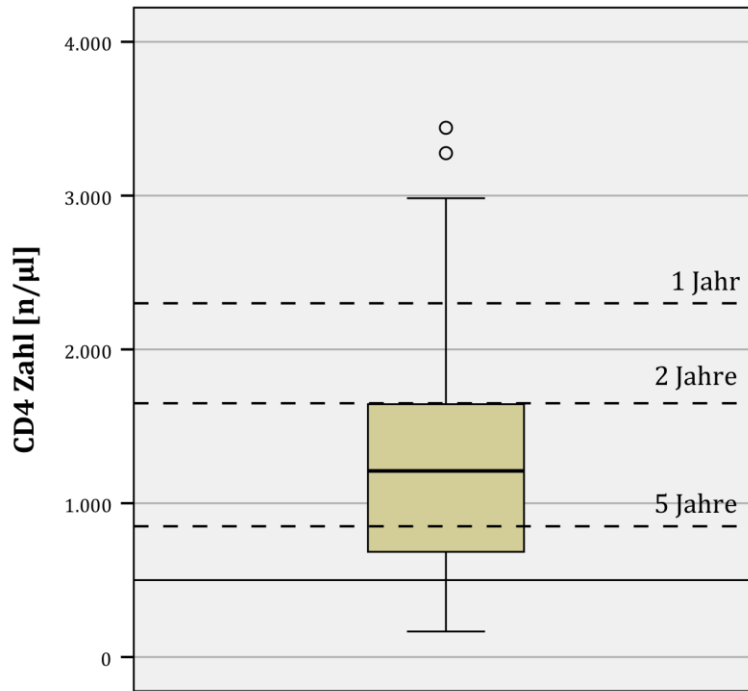


Abbildung 16: Boxplot der zuletzt gemessenen CD4 Zellzahlen der untersuchten LPV-Patienten. ○ markieren Ausreißer, der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils. Die gestrichelten Linien stellen die 50% Perzentile der CD4 Zellzahl bei schwarzen HIV-negativen Kindern von HIV-positiven Müttern für 1,2 und 5 Jahre Lebensalter nach ⁶⁷ dar. Die schwarze durchgezogene Linie kennzeichnet den Grenzwert für eine signifikante HIV-assoziierte Immundefizienz für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren nach ⁹

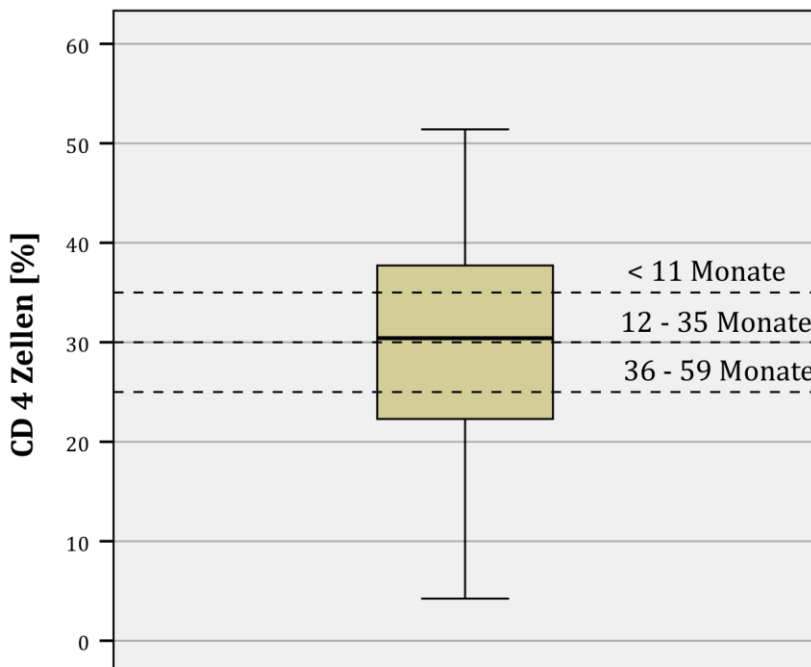


Abbildung 17: Boxplot des Anteils der CD4-Zellen an der gesamten Lymphozytenzahl der untersuchten LPV-Patienten. Der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils. Die gestrichelten Linien markieren die Grenzwerte für eine signifikante HIV-assoziierte Immundefizienz für < 11, 12 bis 35 und 36 bis 59 Monate Lebensalter nach ⁹.

Bei Annahme einer Normalverteilung der CD4 Zellzahlen zeigten sich im Pearson-Test eine nicht signifikante, minimale negative Korrelation zwischen der Höhe des Lopinavir-Spiegels und der CD4 Zellzahl ($\rho = -0,079$; $p = 0,522$). Die CD4 Anteile waren hingegen nicht normal verteilt. Im Spearman-Test war ebenfalls keine signifikante Korrelation zu den LPV-Konzentrationen festzustellen ($\rho = 0,132$; $p = 0,284$).

Die CD4 Zellzahlen waren bei Kindern mit einer Therapiedauer über 6 Monate um $452/\mu\text{l} \pm 236/\mu\text{l}$ (14,5 %) nicht signifikant höher als bei Kindern unter 6 Monaten (CD4 Zellzahl: t-Test, $p = 0,059$), wohl aber die CD4 Anteile (Differenz: 14,5 %, Mann-Whitney-U-Test, $U = -2,507$; $p = 0,012$). CD4 Zellzahlen und CD4 Anteile korrelierten in der Gruppe der Kinder unter 6 Monaten Therapielänge jedoch nicht mit der Höhe der LPV-Konzentration (CD4 Zellzahl: Pearson-Test, $\rho = -0,054$, $p = 0,849$; CD4 Anteil: Spearman-Test, $\rho = -0,015$, $p = 0,959$).

3.2.6 LPV-Konzentrationen und Viruslast

49 Kinder und Jugendliche hatten das Therapieziel erreicht, die Viruslast auf unter 400 Kopien/ml zu senken. 21 wiesen höhere Werte auf. Bei einem Kind lag keine Viruslast vor. Die höchste Viruslast lag bei 3.032.685 Kopien/ml, die niedrigste unter der Nachweisgrenze (<40 Kopien/ml). Diese Werte wurden anhand der Substitutionsmethode mit $\text{LOD}/\sqrt{2}$ ersetzt. Im Mittel betrug die zuletzt gemessene Viruslast $113.047 \pm \text{SD } 447.894$ Kopien/ml (Der Median lag unter der Nachweisgrenze). Das 95 % Konfidenzintervall war nach unten mit 6.250 Kopien/ml begrenzt, nach oben mit 219.843 Kopien/ml. Die dokumentierten Viruslasten waren hierbei nicht normal verteilt. Die aktuellen Viruslasten und LPV-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv zeigt Abbildung 18.

Es konnte im Spearman-Test eine nicht signifikant negative Korrelation der Viruslast zur Höhe des LPV-Spiegels festgestellt werden ($\rho = -0,178$, $p = 0,146$).

In der Auswertung von 49 Teilnehmern mit unterdrückter Viruslast versus 20 mit erhöhter Viruslast waren die Lopinavir-Konzentrationen der ersten Gruppe nicht signifikant um 2.685 ng/ml niedriger (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,301$; t-Test: $p = 0,154$).

Im Mittel war die Viruslast für $12,5 \pm \text{SD } 11,6$ Monate unterdrückt (Median 11,7 Monate; 95 % KI Untergrenze 9,1 Monate, Obergrenze 15,8 Monate). Dies erzielten diese Patienten z.T. zur Datenerhebung, maximal jedoch seit 45,1 Monaten (3,8 Jahren). Ein Patient mit unterdrückter Viruslast hatte keine eindeutigen Angaben über die Dauer seiner Suppression machen können. Zudem wiesen die 16 Patienten mit LPV-Einnahme unter 6 Monaten im Fisher-Exakt-Test signifikant häufiger nicht unterdrückte Viruslasten auf ($p < 0,001$).

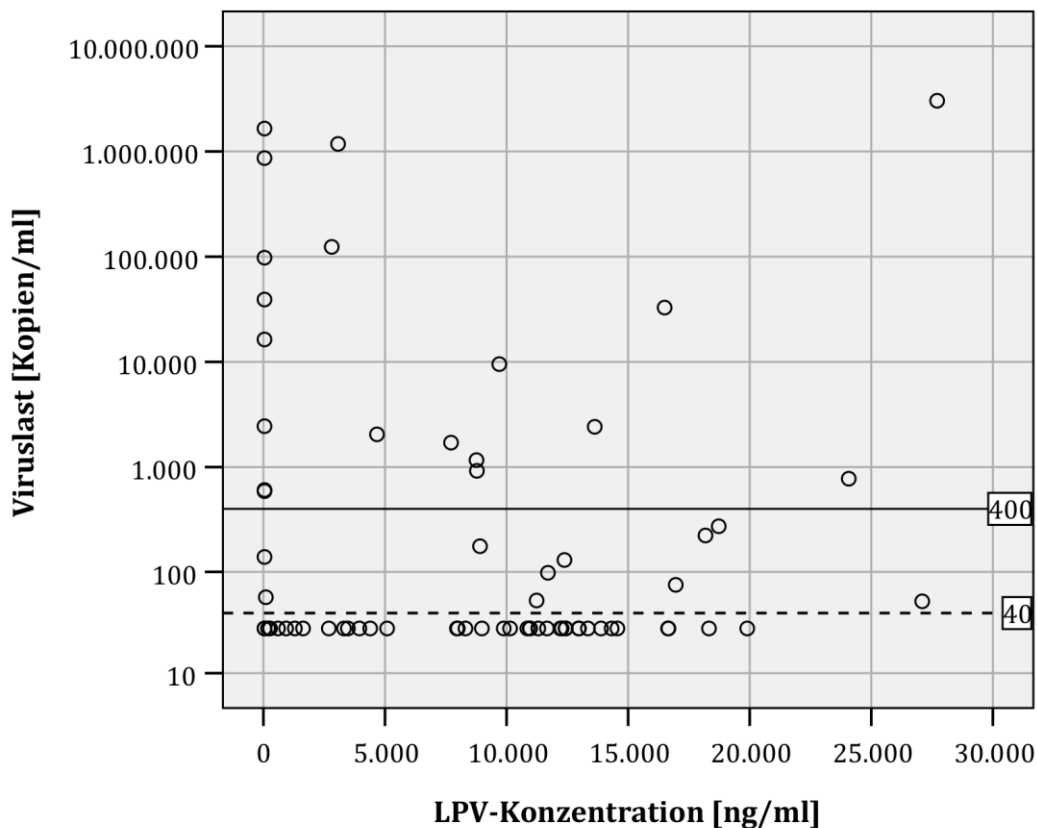


Abbildung 18: Aktuelle Viruslast und LPV-Konzentration im untersuchten Patientenkollektiv. Die Viruslasten sind logarithmiert dargestellt. Die durchgezogene Trennlinie markiert die Grenze der als unterdrückt definierten Viruslast (<400 Kopien/ml), die gestrichelte Trennlinie die Messungen unter der Nachweisgrenze des Labors (<40 Kopien/ml).

3.2.7 LPV-Konzentrationen und Behandlungsdauer

Bei 68 der in die statistische Betrachtung eingeschlossenen Patienten lagen exakte Angaben über die Therapiedauer vor. Bei einem Patienten konnte keine tagesgenaue Angabe gemacht werden, er wurde jedoch schon 4 Jahre mit LPV therapiert. Die Kinder erhielten zwischen 0,3 Monaten (9 Tagen) und 112,1

Monaten (9,3 Jahren) Lopinavir, im Mittel \pm SD $33,9 \pm 30,7$ Monate. Das 95% KI nach unten betrug 26,5 Monate, nach oben 41,4 Monate. Die Behandlungsdauer war im Shapiro-Wilk Test normal verteilt ($p < 0,05$). Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte eine nicht signifikante, minimal negative Korrelation der Therapiedauer mit dem LPV-Spiegel auf ($\rho = -0,019$; $p = 0,877$).

Der Vergleich von Teilnehmern mit kurzer Therapiedauer von höchstens 6 Monaten gegenüber länger therapierten wies ebenfalls keine Korrelation auf (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,225$; t – Test: $p = 0,973$).

3.2.8 LPV-Konzentrationen und Therapieadhärenz

Bei 67 der 69 untersuchten Patienten lagen Angaben über die Zahl der nicht eingenommenen LPV-Dosen der letzten 7 Tage vor. 2 Patienten hatten keine Angaben hierzu gemacht. 61 Patienten gaben an, keine Dosierung verpasst zu haben. 6 Patienten berichteten, mindestens einmal Lopinavir nicht eingenommen zu haben. Im Mann-Whitney-U Test konnte kein Unterschied der LPV-Konzentrationen zwischen Patienten mit angegebener Adhärenz gegenüber Non-Adhärenz festgestellt werden (fehlende Normalverteilung; $U = -0,99$; $p = 0,021$).

3.2.9 LPV-Konzentrationen und Ernährungsstatus

Der Ernährungsstatus der einzelnen Patienten ist in der Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: Ernährungsstatus der untersuchten LPV-Patienten. *n = Anzahl Patienten*

<i>Ernährungsstatus</i>	<i>n</i>	<i>Anteil [%]</i>
Adipös	2	2,8
Übergewichtig	2	2,8
Normal	48	67,6
moderat mangelernährt	6	8,5
schwer mangelernährt	10	14,1
(marasmischer) Kwashiorkor	3	4,2
Gesamt	71	100,0

Es bestand hierbei kein signifikanter Unterschied der LPV-Konzentrationen zwischen den 4 mindestens übergewichtigen Kindern und den 47 analysierten normal ernährten Kindern (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,701$; t-Test: $p = 0,115$). Es wurden 47 normal ernährte Heranwachsende mit 18 mangelernährten verglichen. Zwar war der Patient mit der höchsten gemessenen Lopinavir-Konzentration (27.708 ng/ml) gleichzeitig an Kwashiorkor erkrankt, trotzdem gab es keinerlei signifikanten Unterschied hinsichtlich Ernährungsstatus (keine Normalverteilung, Whitney-U-Test: $U = - 0,279$; $p = 780$).

3.2.10 LPV-Konzentrationen und Komedikation

Die häufigste antiretrovirale Kombinationstherapie bestand aus Lopinavir/Ritonavir, Lamivudin und Abacavir (58 % der Patienten). 15 Patienten nahmen eine Kombination mit Stavudin ein. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht der mittleren gemessenen Lopinavirkonzentrationen je ART Schema.

Tabelle 14: kombinierte ART mit mittleren Lopinavirkonzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv

<i>cART</i>	<i>Patienten ohne zusätzlichen RTV-Booster: LPV-Konzentration ± SD [ng/ml]</i>	<i>Patienten mit zusätzlichem RTV-Booster: LPV-Konzentration ± SD [ng/ml]</i>
LPV/RTV, 3TC, ABC	7.737 ± 6.148 (n=31)	8.355 ± 12.106 (n=9)
LPV/RTV, 3TC, D4T	9.440 ± 5.138 (n=13)	2.811 (n=1)
LPV/RTV, 3TC, AZT	10.796 ± 6.577 (n=9)	10.969; 10.955 (n=2)
LPV/RTV, 3TC, TDF	8.780; n.n. (n=2)	
LPV/RTV, DDI, ABC	16.958 (n=1)	
LPV/RTV, 3TC, DDI, ABC	13.626 (n=1)	
LPV/RTV, 3TC, DDI, AZT	9.883 (n=1)	
LPV/RTV, DDI, AZT	191 (n=1)	

Insgesamt 12 Patienten nahmen eine zusätzliche Dosis Ritonavir ein, um einer beschleunigten Metabolisierung von Lopinavir über eine CYP3A Induktion durch Rifampicin entgegenzuwirken. Die mittlere Lopinavir-Konzentration bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin bzw. Ritonavir „Booster“ betrug $9.153 \pm$ SD 10.513 ng/ml (95 % KI nach unten 1.632 ng/ml, nach oben 16.673 ng/ml, Median 5.929 ng/ml). Bei fehlender Rifampicin und Ritonavir „Booster“ war die Konzentration im Schnitt $8.641 \pm$ SD 6.431 ng/ml (95 % KI nach unten 6.965 ng/ml, nach oben 10.317 ng/ml, Median 8.985 ng/ml). Die Differenz der Mittelwerte von 512 ng/ml war nicht signifikant (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,055$; t-Test: $p = 0,834$).

Patienten unter Lopinavirtherapie nahmen bis zu 14 weitere Medikamente neben ihrer antiretroviralen Kombinationstherapie ein. Abbildung 19 und Abbildung 20 geben einen Überblick über die Verteilung.

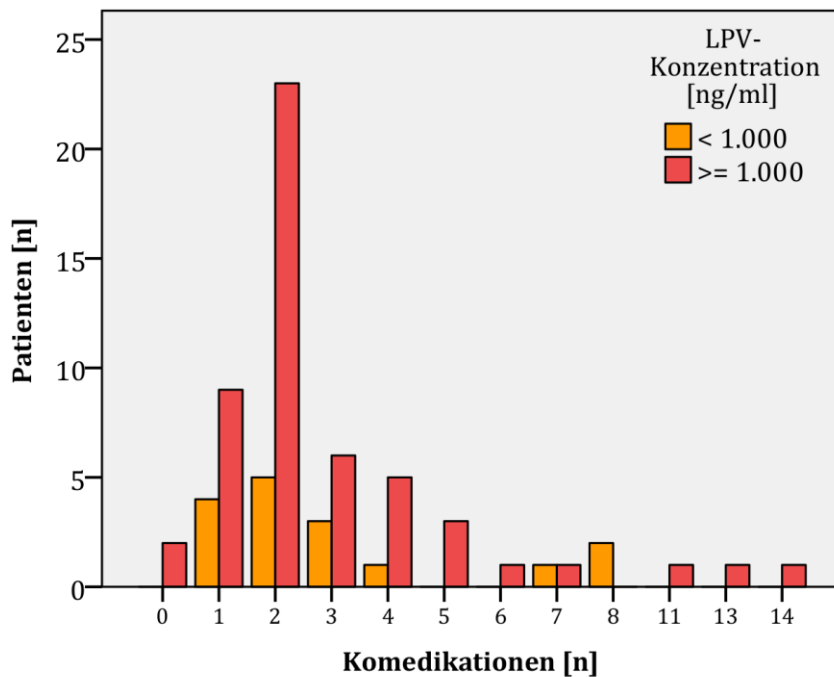


Abbildung 19: Anzahl der Begleitmedikationen im untersuchten LPV-Patientenkollektiv. Der orange Balken gibt die Anzahl an Patienten mit LPV-Konzentrationen < 1.000 ng/ml an, der rote Balken die Anzahl der Patienten mit LPV-Konzentrationen ≥ 1.000 ng/ml.

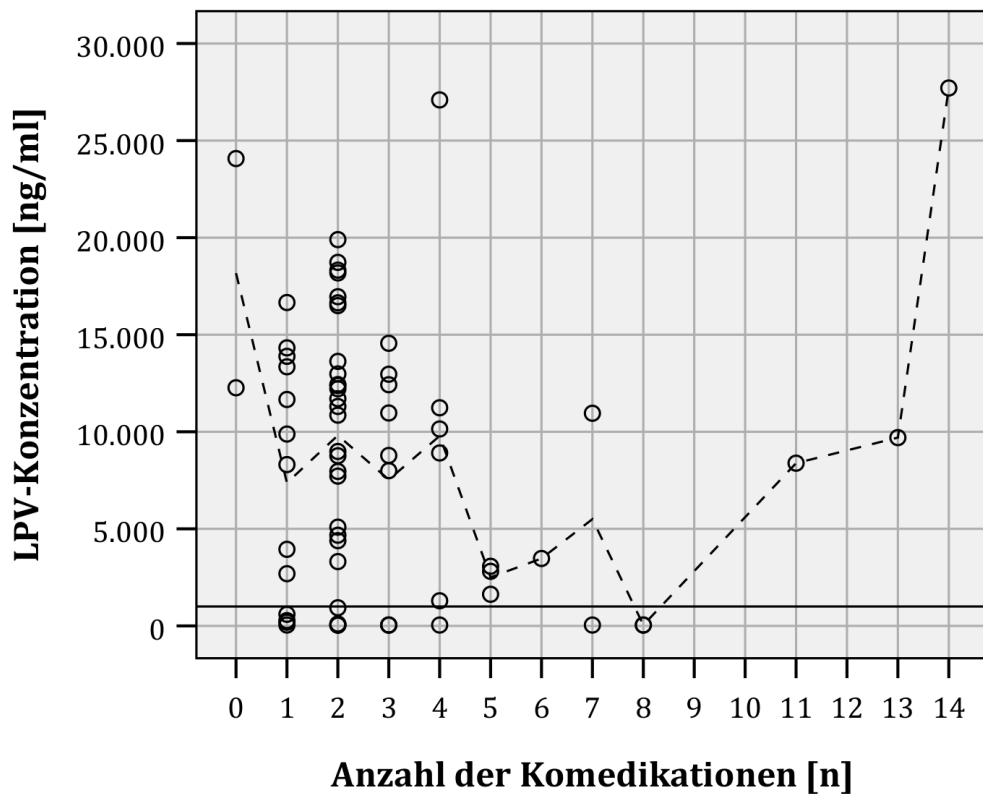


Abbildung 20: LPV-Konzentrationen nach Anzahl an Begleitmedikation im untersuchten Patientenkollektiv. Die gestrichelte Linie markiert die jeweiligen Mittelwerte, die durchgezogene schwarze Linie die Grenze zu subtherapeutischen LPV-Konzentrationen.

Tabelle 15 gibt einen Überblick über gleichzeitig eingenommene Medikamente, von denen ein Interaktionspotential mit Lopinavir in der Literatur dokumentiert wurde. Hierbei wiesen keine der betroffenen Patienten subtherapeutische LPV-Spiegel auf. Ein Patient, der gleichzeitig Valproat einnahm, zeigte eine LPV-Konzentration am unteren therapeutischen Bereich. Patienten, die gleichzeitig Rifampicin einnahmen, erhielten alle eine Erhöhung ihrer Ritonavirdosis. Ihre mittleren LPV-Konzentrationen waren nicht signifikant niedriger als die der Patienten ohne Rifampicin-Therapie (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,055$; t-Test: $t = -0,210$; $p = 0,834$).

Tabelle 15: Begleitmedikationen mit bereits bekanntem Interaktionspotential mit LPV im untersuchten LPV-Patientenkollektiv

<i>Begleit-medikation</i>	<i>Ein-nahme</i>	<i>Metabolisierung</i>	<i>Interaktions-potential</i>	<i>LPV-Konzentration [ng/ml]</i>
Rifampicin ⁶⁸ (n=12)	Oral	Induktion von CYP2B6, CYP2C19, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9	Metabolisierung von LPV ↑	Im Mittel 9.140 ± SD 10.526
Budesonid ⁶⁹ (n = 2)	Inhala- tiv	CYP3A	Metabolisierung von Budesonid ↓	10.144; 11.236
Valproat ^{34,70} (n = 2)	Oral	Inhibition von CYP1A2, CYP2C9, CYP2A6, CYP3A4 Induktion von CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6, CYP2A6	Metabolisierung von Valproat ↑, Metabolisierung von LPV ↓	1.630; 8.909
Metronida- zol ⁷¹ (n = 1)	Oral	Inhibitor von CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 Induktor von CYP2C8, CYP2C9	Metabolisierung von Metronidazol ↓	9.701
Predni- son ^{71,34} (n = 1)	Oral	Induktor von CYP2C19, Inhibitor von CYP3A4, P- Glycoprotein	Metabolisierung von LPV ↑, Metabolisierung von Prednison ↓	8.383

Im Vergleich von Patienten mit höchstens 2 gegenüber mehr als 2 Begleitmedikationen waren die gemessenen LPV-Konzentrationen nicht signifikant unterschiedlich (Levene-Test auf Varianz: p = 0,989; t-Test: t = 1,057; p = 0,295).

3.2.11 LPV-Konzentrationen und Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen

45 Patienten litten an mindestens einer und höchstens 9 Begleiterkrankungen oder möglichen Nebenwirkungen. Abbildung 21 führt deren Verteilung auf:

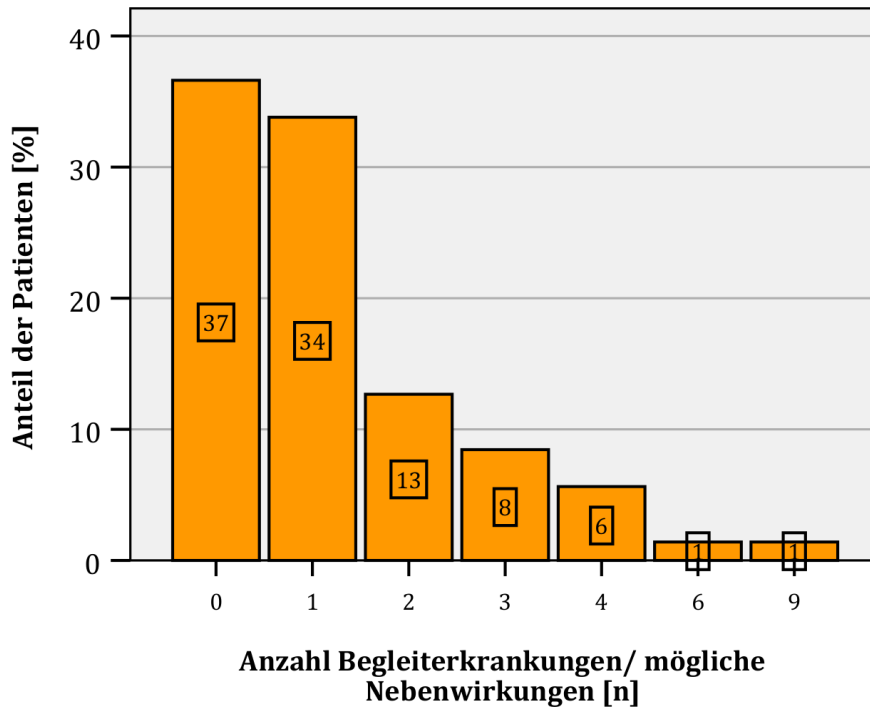


Abbildung 21: Verteilung der untersuchten LPV-Patienten nach Begleiterkrankungen und möglichen Nebenwirkungen

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die aufgetretenen Begleiterkrankungen und möglichen Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Blutabnahme:

Tabelle 16: Häufigkeiten von Begleiterkrankungen und möglichen Nebenwirkungen im untersuchten LPV-Patientenkollektiv. *Kursiv gedruckt sind typische Nebenwirkungen von LPV/RTV*³⁴

<i>Begleiterkrankung / mögliche Nebenwirkung</i>	<i>Patientenanzahl</i>
Oberer Atemwegsinfekt	9
neurologische Entwicklungsverzögerung	9
pulmonale Tuberkulose	8
Anämie	6
<i>Exanthem</i>	5
Unterer Atemwegsinfekt	4
HIV-Enzephalopathie	4
Asthma	3
<i>Lipoatrophie</i>	3
Chronische Lungenerkrankung	3
Zerebralparese	3
<i>Erhöhte Transaminasen</i>	3
Skabies	2
Tuberkulöse Meningitis	2
Chronische Otitis media	2
Harnwegsinfekt	2
Epilepsie	2
Gastroenteritis	2
Pneumonie	2
Akute Otitis media	1
Blindheit	1
Zahninfektion	1
Panzytopenie	1
Kwashiorkor-Dermatitis	1
Cor pulmonale	1
PJP	1
Sepsis	1
Taubheit	1
<i>Diarrhöe</i>	1

Die Mittelwerte der analysierten Patienten, gruppiert nach Erkrankungsanzahl, ließ keine Tendenz hinsichtlich der Höhe der Medikamentenspiegel erkennen (Tabelle 17):

Tabelle 17: Mittelwerte mit SD der LPV-Konzentrationen, nach Anzahl der Begleiterkrankungen und möglichen Nebenwirkungen gruppiert. *n* = Anzahl Patienten.

Anzahl Begleiterkrankungen/ mögliche Nebenwirkungen	<i>n</i>	MW LPV- Konzentration [ng/ml]	SD LPV- Konzentration [ng/ml]
0	25	8.919	6.639
1	24	8.428	7.752
2	9	6.870	7.299
3	5	10.800	9.723
4	4	10.553	5.216
6	1	8.383	
9	1	9.701	
Gesamt	69	8.715	7.067

Es wurde auch kein signifikanter Unterschied der Medikamentenspiegel zwischen Kindern und Jugendlichen mit mindestens einer Begleiterkrankung oder möglichen Nebenwirkung und denen ohne jegliche Symptome gefunden (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,707$; t-Test: $t = 0,179$; $p = 0,859$).

3.2.12 LPV-Konzentrationen und Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung

Die Blutabnahme zur Analyse des Lopinavirspiegels erfolgte frühestens nach 1 h 27 min, spätestens nach 17 h 1 min, im Mittel 5 h 13 min nach Einnahme der Medikation (Untergrenze des 95 % KI bei 4 h 25 min, Obergrenze bei 6 h 1 min, SD 3 h 21 min, Abbildung 22). Der Median betrug 4 h 40 min.

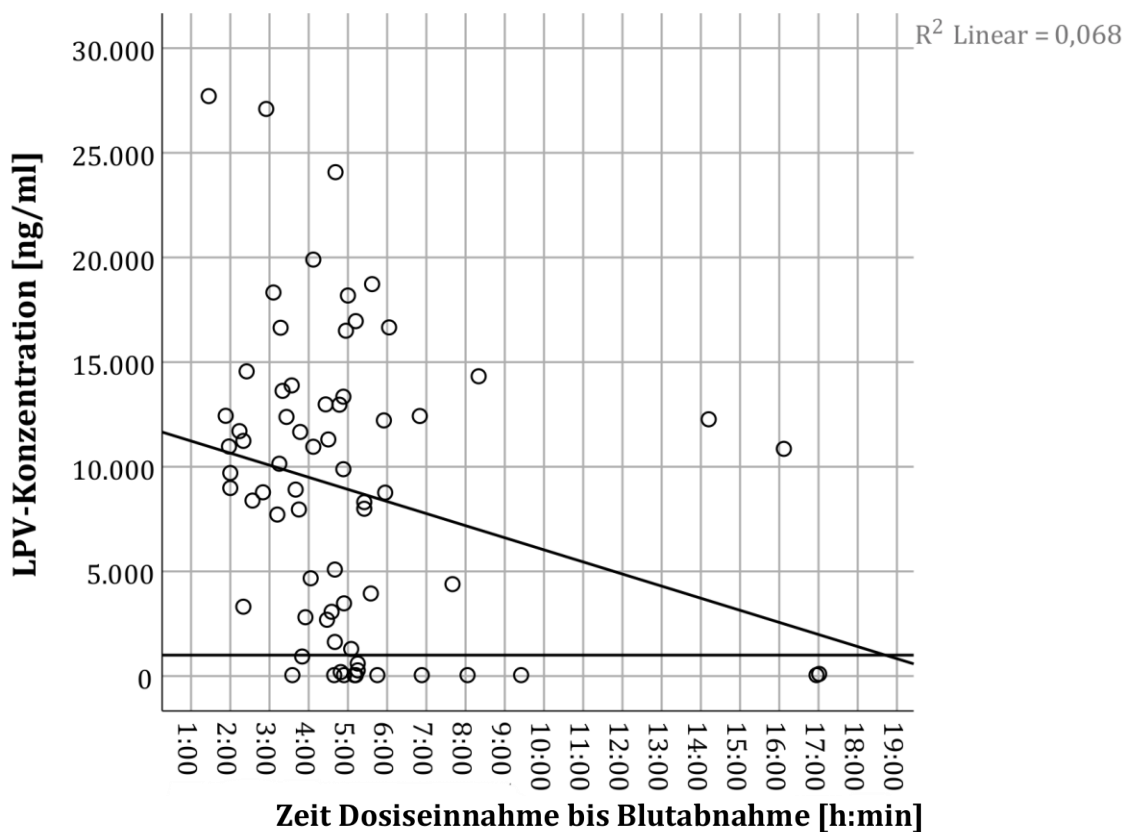


Abbildung 22: LPV-Konzentration in Abhängigkeit von der Blutabnahmezeit nach Medikamenteneinnahme im untersuchten Patientenkollektiv. Die horizontale Linie gibt die Grenze zu subtherapeutischen Konzentrationen von < 1.000 ng/ml an, die abfallende Linie stellt die lineare Regression dar.

Die Lopinavir-Konzentrationen korrelierten im Pearson Test signifikant negativ mit der Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme ($\rho = - 0,261$, $p = 0,031$).

3.2.13 LPV-Konzentrationen und Darreichungsform

39 Patienten nahmen Lopinavir als Lösung ein, 32 als Tablette. Von den analysierten Patienten, die LPV als Lösung einnahmen, waren 24 % im subtherapeutischen Bereich, gegenüber 22 % bei Tabletteneinnahme. Ein Unterschied der LPV-Serumkonzentrationen bei diesen Darreichungsformen bestand im t-Test nicht (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,741$; t-Test: $t = 0,796$; $p = 0,429$).

3.2.14 LPV-Konzentrationen und Nahrungsaufnahme

39 Patienten gaben an, vor Einnahme von Lopinavir eine mindestens moderat fettreiche Mahlzeit eingenommen zu haben. 29 Patienten berichteten, nur eine leichte oder keine Mahlzeit gegessen zu haben. 3 Patienten konnten keine genaue Angabe zur Nahrungsaufnahme vor LPV-Einnahme machen.

Die mittlere LPV-Konzentration der analysierten Patienten mit fettreicher Mahlzeit vor Medikamenteneinnahme lag fast genauso hoch wie die Konzentration von Patienten ohne fettreiche Nahrungsaufnahme (Differenz 197 ng/ml). Dieser Unterschied war im t-Test nicht signifikant (Levene-Test auf Varianz: $p = 0,644$; t-Test: $t = 0,111$; $p = 0,912$).

3.2.15 Patienten mit erhöhten LPV-Konzentrationen

Bezüglich erhöhter Lopinavirspiegel wurden nur Patienten untersucht, deren Intervall zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme länger als der vom Hersteller angegebene Zeitraum von 4 Stunden bis zum Erreichen von $c_{max} \pm SD$ betrug. Für c_{max} wurden die altersentsprechenden Werte der Fachinformation für LPV/RTV verwendet³⁴.

15 Patienten zwischen 1,42 und 15,40 Jahren wiesen nach 4,0 bis 14,1 Stunden LPV-Spiegel von 11.304 bis 24.074 ng/ml auf. Sie nahmen mindestens seit 4,2 Monaten LPV ein. Zwei davon zeigten eine Viruslast über 400 Kopien/ml auf. Eine Patientin dieser beiden zeigte die höchste Medikamentenkonzentration des Kollektivs. Sie war 12,5 Jahre alt und erhielt gemäß der Dosierungsleitlinien für Südafrika die 1,3 fache Dosis an Lopinavir³³. Vor 1,5 Jahren wurde eine Zweitlinientherapie begonnen, unter der sie zum Untersuchungszeitpunkt keine supprimierte Viruslast aufzeigte und beendete vor 39 Tagen ihre Therapie einer MDR Tuberkulose mit Rifampicin, Pyridoxin, Isoniazid, Ofloxacin, Ethionamid und Thiocetazon. Sie gab am Untersuchungstag Abgeschlagenheit und einen Infekt der oberen Atemwege an.

Ein weiteres Kind mit LPV-Spiegel über c_{max} erwies eine ebenso erhöhte Viruslast auf, alle anderen Patienten supprimierten erfolgreich die HIV-Replikation. Zwei Patienten zeigten für Lopinavir typische Nebenwirkungen mit Lipodystrophie bzw.

Diarrhoe. Drei Patienten waren schwer mangelernährt, ein Patient moderat und ein Patient übergewichtig.

3.2.16 Patienten mit erniedrigten LPV-Konzentrationen

Bei 18 Patienten wurden Lopinavir-Konzentrationen unter 1.000 ng/ml gemessen. Zwei Patienten wiesen für die Chromatographie zu geringe Probenmengen auf, weshalb sie von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Bei einem weiteren Patienten wurde eine Unterdosierung von Lopinavir festgestellt (60 % der empfohlenen Dosis).

Von den verbliebenen 16 Patienten wiesen 12 einen LPV-Spiegel < 125 ng/ml (LLQ) auf. Diese waren zwischen 11 Monate und 17 Jahre alt. Ein Patient bzw. seine Eltern gaben an, dass eine Dosis in den letzten 7 Tagen ausgelassen wurde. Ein Patient konnte keine Angaben zur Adhärenz machen. 8 der 12 wiesen Viruslasten über 400 Kopien/ml auf, 3 nahmen zusätzlich eine erhöhte Ritonavirdosis aufgrund einer Rifampicintherapie ein.

Die Spiegel von 4 Teilnehmern rangierten zwischen 191 und 934 ng/ml. Alle diese Patienten waren älter als 6 Jahre, weiblich und mit supprimierter HI-Viruslast. Eine zusätzliche Medikation mit Rifampicin bestand nicht, eine Patientin nahm Cotrimoxazol ein. Ein Teilnehmer war adipös, ein anderer übergewichtig. Eine weitere Patientin gab an, mindestens eine Dosis der letzten 7 Tage nicht eingenommen zu haben.

3.3 Efavirenz

Es wurden Efavirenzspiegel von insgesamt 21 Patienten gemessen. Bei 4 Patienten (19 %) konnte kein Wirkstoff nachgewiesen werden. Es wurden keine subtherapeutischen Spiegel über der Nachweisgrenze gemessen. 13 (61,9 %) Personen wiesen Medikamentenspiegel zwischen 1.000 und 4.000 ng/ml auf. Weitere 4 (19 %) zeigten Efavirenz-Konzentrationen über 4.000 ng/ml. Abbildung 23 stellt diese Verteilung graphisch dar, Abbildung 24 die EFV-Konzentrationen nach Zeitabstand zwischen Dosisaufnahme und Blutabnahme geordnet.

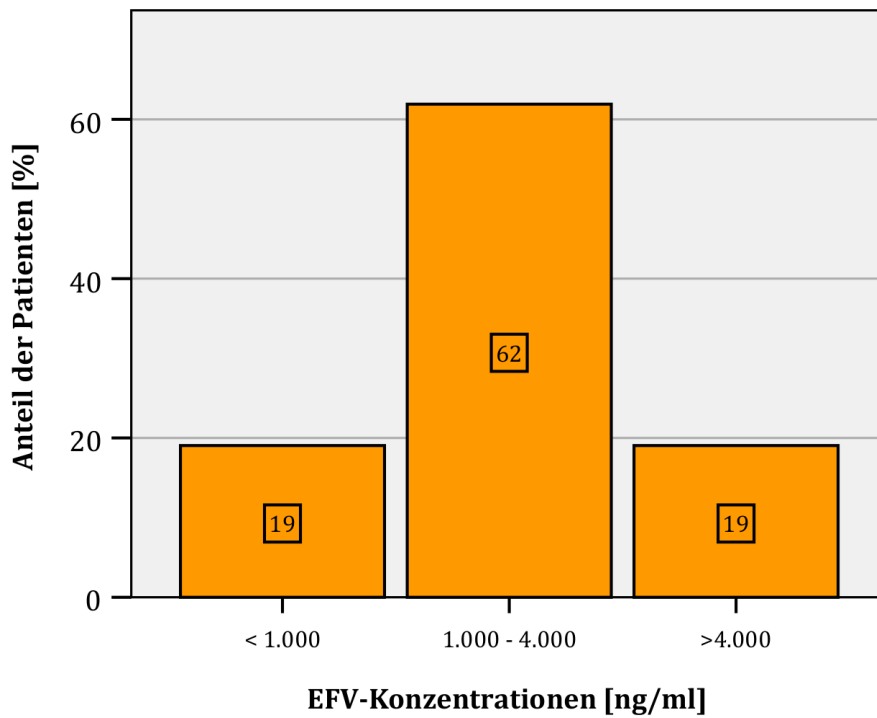


Abbildung 23: Verteilung der EFV Konzentrationen [ng/ml] im untersuchten Patientenkollektiv

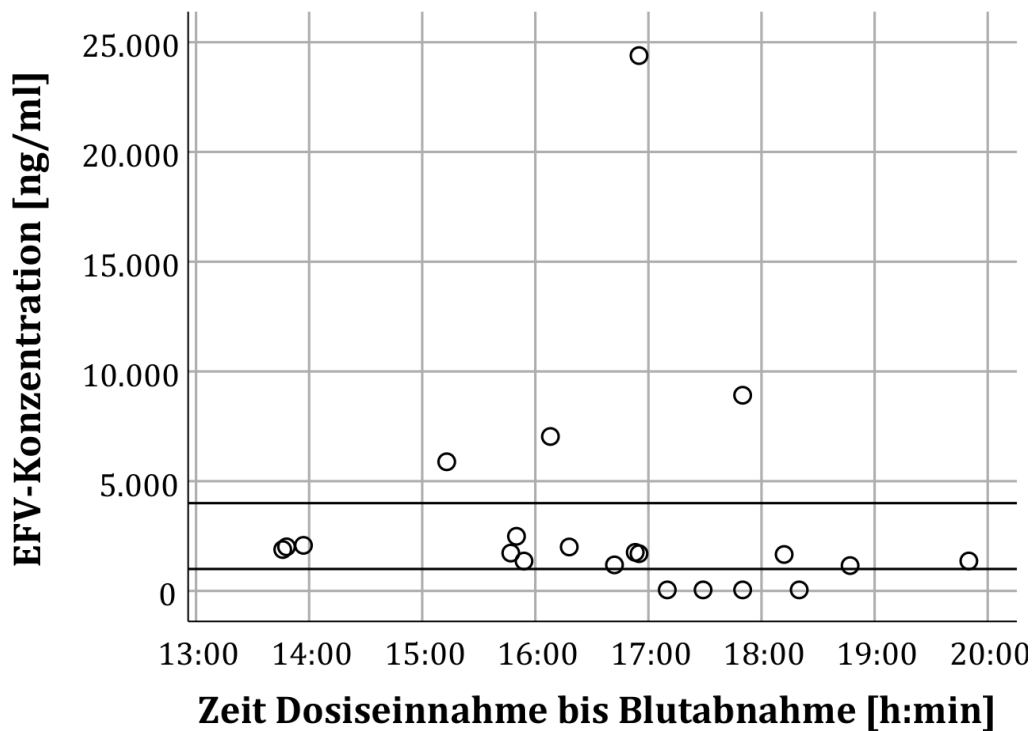


Abbildung 24: Punktdiagramm der EFV-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv, nach Zeitabstand zwischen Dosiseinnahme und Blutabnahme dargestellt. Die obere Trennlinie markiert EFV-Konzentrationen über 4.000 ng/ml, die untere Trennlinie EFV-Konzentrationen unter 1.000 ng/ml. Es bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen Höhe der EFV-Konzentration und Zeit seit der Einnahme der letzten EFV-Dosis ($p = 0,017$).

Die mittlere Efavirenz-Konzentration lag bei $3.275 \pm \text{SD } 5.355$ ng/ml (Median 1.725 ng/ml). Die gemessenen Spiegel lagen zwischen n.n. und 24.390 ng/ml. Das untere 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes betrug 838 ng/ml, das obere 5.713 ng/ml.

In einer graphischen Darstellung der Konzentrationsmessungen erscheinen diese nicht normalverteilt. So wurde die Normalverteilung der Daten abgelehnt und parametrische Signifikanztestungen durchgeführt. In diese Testungen wurden EFV-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze ($< \text{LOD}$) mittels der Substitutionsmethode $\text{LOD}/\sqrt{2}$ einbezogen.

3.3.1 EFV-Konzentrationen und Geschlecht

12 weibliche und 9 männliche Studienteilnehmer nahmen Efavirenz ein. Die mittlere EFV-Konzentration der weiblichen Patienten betrug $1.677 \pm \text{SD } 1.564$ ng/ml (Median 1.679 ng/ml). Die Efavirenzkonzentrationen rangierten zwischen n.n. und 5.883 ng/ml. Männliche Teilnehmer zeigten im Durchschnitt Plasmaspiegel von $5.406 \pm \text{SD } 7.706$ ng/ml (Median 1.886 ng/ml). Der Mittelwert der Jungen war aufgrund einer maximalen EFV-Konzentration von 24.390 ng/ml um 3.729 ng/ml höher als der den Mädchen zugehörige. Die Konzentrationsverteilungen erwiesen sich im Mann-Whitney-U Test als nicht signifikant unterschiedlich ($U = -1,248$; $p = 0,212$).

3.3.2 EFV-Konzentrationen und Alter

Bei 17 Kindern (81 %) zwischen 6 und 12 Jahren sowie 4 Jugendlichen (19%) zwischen 12 und 18 Jahren wurden Efavirenzspiegel gemessen. Im Patientenkollektiv befanden sich keine Kinder unter 6 Jahre, die EFV einnahmen. Im Mittel waren die Teilnehmer $9,9 \pm \text{SD } 2,8$ Jahre alt (Median 9,7 Jahre, Untergrenze des 95% Konfidenzintervalls 8,6 Jahre, Obergrenze 11,2 Jahre). Der jüngste Patient war 6,2 Jahre, der älteste 15,8 Jahre alt. Abbildung 25 zeigt die Altersverteilung der EFV-Gruppe im Boxplot.

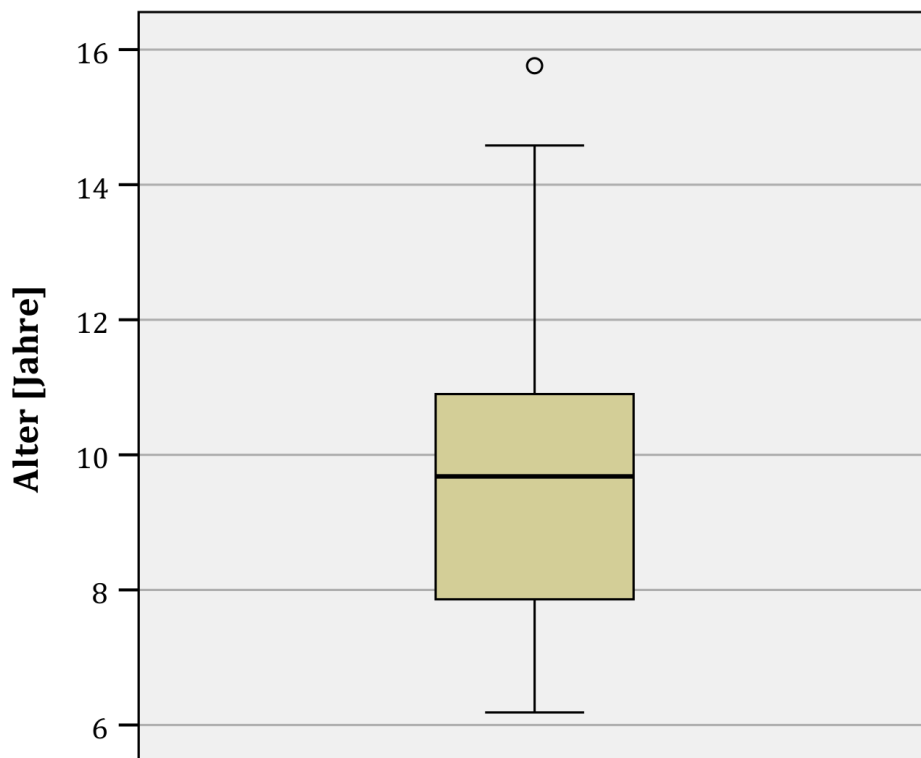


Abbildung 25: Boxplot der Altersverteilung im untersuchten EFV-Patientenkollektiv.
 ◦ markiert einen Ausreißer, der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils.

Im Spearman Test auf Korrelation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Höhe der Efavirenzkonzentration festgestellt werden ($\rho = 0,146$, $p = 0,528$). Die mittlere EFV-Konzentration \pm SD der Kinder bis 12 Jahren betrug 3.723 ± 5.879 ng/ml, bei Jugendlichen über 12 Jahren 1.373 ± 940 ng/ml. Die Differenz beider MW von 2.351 ng/ml war im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant ($U = -0,314$; $p = 0,753$).

3.3.3 EFV-Konzentrationen und ethnische Zugehörigkeit

10 Teilnehmer (47,6%) wurden dem „schwarzen“ Bevölkerungsanteil Südafrikas zugeschrieben, 11 (52,4 %) dem „farbigen“. Die durchschnittliche Medikamentenkonzentration der „schwarzen“ Kinder und Jugendlichen ergab 2.816 ± 3.232 ng/ml gegenüber 3.693 ± 6.895 ng/ml bei „farbigen“. Im Mann-Whitney-U Test war auch dieser Unterschied von 877 ng/ml nicht signifikant ($U = -0,601$; $p = 0,548$).

3.3.4 EFV-Konzentrationen und WHO-Stadium der HIV-Infektion

Die große Mehrheit der Patienten war bereits in fortgeschrittenen WHO Stadien der HIV Erkrankung. Lediglich bei 2 Patienten (9,5%) lag Stadium 2 vor, bei 12 (57,1 %) Stadium 3 und bei 7 (33,3 %) Stadium 4. Die Mittelwerte (MW) \pm SD können der Tabelle 18 entnommen werden. Es bestand im Mann-Whitney-U Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Efavirenzkonzentrationen der Teilnehmer in Stadium 3 vs. Stadium 4 ($U = -1,101$; $p = 0,299$).

Tabelle 18: Mittelwerte der Efavirenz-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv, nach WHO-Stadium aufgeführt.

WHO-Stadium	n	MW der EFV-Konzentrationen [ng/ml]	SD der EFV-Konzentrationen [ng/ml]
2	2	617	805
3	12	4.317	6.624
4	7	2.249	3.044
Total	21	3.275	5.355

3.3.5 EFV-Konzentrationen und CD4 Zellzahl

Die kleinste aktuelle CD4 Zellzahl der Patienten unter Efavirenztherapie betrug 89/ μ l (CD4 % 7,6 %), die größte 2.822/ μ l (52,5 %), im Mittel 904,6 \pm 615,5/ μ l (31,0 \pm 11,4 %). Die mediane CD4 Zellzahl lag bei 736/ μ l (28,8 %). Die Untergrenze für das 95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes errechnete sich bei 624,4/ μ l (25,8 %), die Obergrenze bei 1.184,8/ μ l (36,2 %). Abbildung 26 illustriert die CD4 Zellzahlen der Efavirenzgruppe im untersuchten Patientenkollektiv.

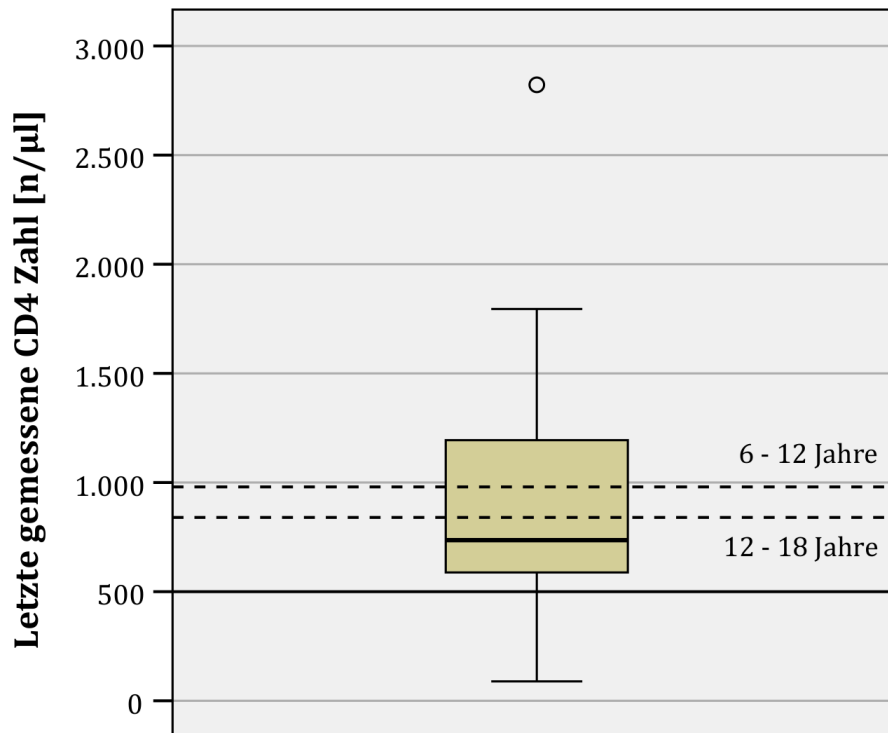


Abbildung 26: Boxplot der zuletzt gemessenen CD4 Zellzahl/ μ l der Efavirenzgruppe im untersuchten Patientenkollektiv. \circ markiert einen Ausreißer, der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils. Die gestrichelten Linien stellen den Median der CD4 Zellzahl bei HIV-negativen Kindern für 6 bis 12 und 12 bis 18 Jahre Lebensalter nach ⁶⁷ dar. Die schwarze durchgezogene Linie kennzeichnet den Grenzwert für eine signifikante HIV-assoziierte Immundefizienz für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren nach ⁹.

Bei 63 der 64 analysierten Patienten lagen aktuelle CD4 Zellzahlen sowie CD4+ Zellen pro Gesamtzahl der Lymphozyten vor. Der kleinste gemessene Wert betrug 166/ μ l (4,23%), der höchste 3.441/ μ l (51,40%). Im Mittel ergaben sich $1.320 \pm \text{SD } 840$ / μ l ($29,88 \pm \text{SD } 10,89\%$) gegenüber einem Median von 1.196/ μ l (32,07 %). Das 95% KI lag bei einer Untergrenze von 1.109/ μ l (27,14 %) und Obergrenze von 1.533/ μ l (32,62 %). Im Spearman-Test bei Annahme einer fehlenden Normalverteilung der Messwerte bestand kein Hinweis auf Korrelation der Efavirenz-Konzentrationen mit der CD4 Zellzahl ($\rho = 0,188$, $p = 0,415$) oder dem CD4 Anteil ($\rho = 0,184$, $p = 0,424$).

Patienten mit einer Therapiedauer über 6 Monate hatten eine um 796/ μ l höhere CD4 Zellzahl (CD4 Anteil um 13,5 % höher) als Patienten unter 6 Monate Therapiezeit. Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-U-Test für die CD 4 Zahl signifikant ($U = -2,157$; $p = 0,031$), für den CD 4 Anteil nicht ($U = -1,318$; $p = 0,188$).

3.3.6 EFV-Konzentrationen und Viruslast

Bei allen 21 Patienten lagen aktuelle Viruslasten vor. 2 Patienten zeigten Viruslasten über 400 Kopien/ml, die übrigen wiesen eine supprimierte Virusreplikation auf. Die höchste gemessene Viruslast betrug 865.770 Kopien/ml, der niedrigste Wert war unter der Nachweisgrenze. Der Median lag so ebenfalls unter der Nachweisgrenze (MW 41.317 ± 188.906 Kopien/ml). Der Patient mit der höchsten Viruslast zeigte gleichzeitig keine messbare Efavirenzkonzentration im Serum (letzte Medikamenteneinnahme 18,3 Stunden vor Spiegelmessung). Der zweite Teilnehmer mit einer erhöhten Viruslast von 1.133 Kopien/ml war jedoch im therapeutischen Zielbereich seines Efavirenzspiegels (2.076 ng/ml, letzte Medikamenteneinnahme vor 15,5 Stunden).

Teilnehmer mit unterdrückter Viruslast hatten dieses Therapieziel im Schnitt seit $16,7 \pm 10,3$ Monaten erreicht (Median 18,2 Monate). Die Dauer erstreckte sich zwischen 0 und maximal 33,4 Monaten seit der letzten nicht unterdrückten bzw. dokumentierten Viruslast. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Viruslast und der Höhe der EFV-Konzentrationen im Spearman-Test ($\rho = -0,042$; $p = 0,857$).

3.3.7 EFV-Konzentrationen und Behandlungsdauer

Die mittlere Behandlungsdauer mit Efavirenz betrug $37,0 \pm 28,1$ Monate (Median 35,4 Monate). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % würde bei einer erneuten Messung dieser Mittelwert zwischen 24,3 und 49,8 Monate liegen. Die kürzeste Einnahme von Efavirenz betrug 4,8 Monate, die längste 85,8 Monate (7,15 Jahre). Im Spearman-Test der nicht normalverteilten Daten konnte kein Zusammenhang zwischen Einnahmedauer von Efavirenz und der Höhe der Medikamentenkonzentration festgestellt werden ($\rho = 0,237$, $p = 0,301$).

2 Kinder erhielten seit weniger als 6 Monaten Efavirenz. Hiervon war eines im therapeutischen Bereich seiner Efavirenz-Konzentration (1.758 ng/ml), im Serum des anderen konnte kein Efavirenz nachgewiesen werden. Die mittlere EFV-Konzentration war bei Kindern über 6 Monate Therapiedauer um 2.622 ng/ml

höher als bei den 2 Kindern mit kurzer Efavirenzeinnahme (Mann-Witney-U- Test, $U = -0,901$; $p = 0,367$).

3.3.8 EFV-Konzentrationen und Therapieadhärenz

2 Patienten bzw. deren Eltern gaben an, eine Efavirenzdosis in den letzten 7 Tagen nicht eingenommen zu haben. Bei diesen beiden Fällen wurde eine Efavirenzkonzentration unter der Nachweisgrenze gemessen. Damit gaben die Hälfte der Patienten mit nicht nachweisbaren Medikamentenspiegeln Hinweise auf fehlende Adhärenz zur Therapie.

3.3.9 EFV-Konzentrationen und Ernährungsstatus

Ein Studienteilnehmer unter Efavirenz-Therapie war übergewichtig. Seine EFV-Konzentration betrug 1.660 ng/ml. Die übrigen 20 zeigten einen normalen Ernährungsstatus.

3.3.10 EFV-Konzentrationen und Komedikation

13 Patienten nahmen eine Dreifachtherapie aus ABC, 3TC und EFV ein, die übrigen eine Kombination von EFV mit 3TC und AZT, 3TC und D4T oder DDI und AZT. Die Efavirenz-Konzentrationen unterschieden sich im Mann-Whitney U Test nicht signifikant zwischen Therapieregimen mit ABC oder ohne ($U = -0,218$; $p = 0,827$). Zusätzlich zur antiretroviralen Therapie nahmen 15 Kinder und Jugendliche (71,4 %) höchstens zwei weitere Medikamente, 6 Kinder und Jugendliche (28,6 %) zwischen 3 und maximal 5 weitere Medikamente ein. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit mehr und höchstens 2 Komedikationen bestand nicht (Mann-Whitney U Test: $U = -0,742$; $p = 0,458$). Unter den drei Patienten mit 5 zusätzlichen Medikamenten bestand jedoch der höchste Anteil an erhöhten EFV Spiegeln (Abbildung 27).

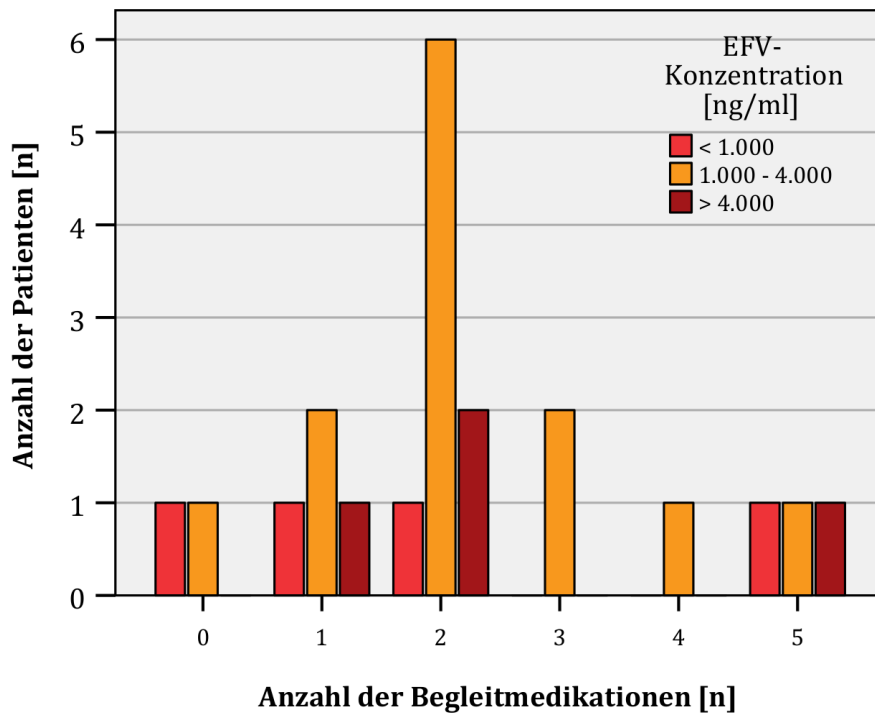


Abbildung 27: Anzahl an Begleitmedikationen der Patienten mit EFV im untersuchten Patientenkollektiv, nach EFV-Konzentrationen gruppiert.

13 von 21 Patienten nahmen zur Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie Cotrimoxazol ein. Die Einnahme von Cotrimoxazol zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Verteilung der EFV-Konzentrationen (Mann-Whitney U Test: $U = -0,908$; $p = 0,364$).

2 Patienten nahmen zusätzlich Rifampicin ein. Der eine zeigte hierunter keinen nachweisbaren EFV-Spiegel im Blut, der andere einen therapeutischen EFV-Spiegel.

Der Patient mit der höchsten Efavirenzkonzentration von 24.390 ng/ml nahm gleichzeitig Isoniazid, Pyridoxin, Methylphenidat, Cotrimoxazol und ein Vitamin B Mischpräparat ein. Ein weiterer Teilnehmer mit erhöhtem Medikamentenspiegel (7.036 ng/ml) war mit Valproat medikamentiert.

3.3.11 EFV-Konzentrationen und Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen

12 Patienten waren zum Zeitpunkt der Spiegelmessung von mindestens einer Begleiterkrankung oder möglichen Nebenwirkung der Medikation betroffen. 9

Patienten zeigten keine Beeinträchtigungen. Daraus ergab sich folgende Aufteilung (Tabelle 19):

Tabelle 19: EFV-Mittelwerte mit SD im untersuchten Patientenkollektiv, nach Anzahl an Begleiterkrankungen gruppiert.

<i>Anzahl Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>MW der EFV-Konzentrationen [ng/ml]</i>	<i>SD der EFV-Konzentrationen [ng/ml]</i>
0	9	1.838	1.730
1	6	5.233	9.414
2	4	4.859	3.680
3	2	704	929
Gesamt	21	3.275	5.355

Im Vergleich der Konzentrationen bei Patienten mit mindestens einer vs. keiner Begleiterkrankung konnte jedoch kein signifikanter Unterschied erkannt werden (Mann-Whitney U Test: $U = -0,642$; $p = 0,521$). Einen Überblick über die Begleiterkrankungen bzw. mögliche Nebenwirkungen gibt Tabelle 20.

Tabelle 20: Begleiterkrankungen/potentielle Nebenwirkungen der untersuchten EFV-Patienten und deren EFV-Konzentrationen. *Bekannte potentielle Nebenwirkungen von Efavirenz sind kursiv gedruckt ³⁵.*

<i>Begleiterkrankung/potentielle Nebenwirkung</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>EFV-Konzentration [ng/ml]</i>
<i>Lipodystrophie</i>	4	0; 1.361; 2.003; 7.036
Oberer Atemwegsinfekt	2	1.186; 1.725
neurologische Entwicklungsverzögerung	2	1.361; 8.916
Tuberkulose	2	0; 1.758
Unterer Atemwegsinfekt	1	1.758
Akute Otitis media	1	0
Chronische Otitis media	1	1.698
Impetigo	1	0
Blindheit	1	8.916
<i>Epilepsie</i>	1	7.036
Analfistel	1	1.361
Obstipation	1	1.725
Lymphadenitis	1	2.076
<i>Erbrechen</i>	1	24.390
Thrombozytopenie	1	2.003

5 Patienten litten unter für Efavirenz charakteristischen Nebenwirkungen. Zwei davon zeigten potentiell toxische Spiegel (7.036 ng/ml, 24.390 ng/ml), ein Patient eine Efavirenzkonzentration unter der Nachweisgrenze.

3.3.11.1 EFV-Konzentrationen und Lipodystrophie

Die häufigste Begleiterkrankung bzw. potentielle Nebenwirkung der Efavirenzgruppe war die Lipodystrophie. Der Mittelwert der vier gemessenen EFV-Konzentrationen befand sich im therapeutischen Bereich von $2.612 \pm \text{SD } 3.060$ ng/ml. Die Patienten waren zwischen 6,4 und 14,3 Jahren alt und nahmen im Schnitt $3,8 \pm \text{SD } 2,6$ Jahre Efavirenz ein. Bei den 3 Patienten, deren cART zusätzlich

ABC und 3TC enthielt, lag die Diagnosestellung mindestens 11,7 Monate zurück. Bei dem weiteren Teilnehmer wurde Lipodystrophie am Tag der Blutabnahme festgestellt. Er nahm D4T, 3TC und Efavirenz seit 3,0 Jahren ein.

3.3.12 EFV-Konzentrationen und Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung

Die Probeentnahme zur Spiegelanalyse erfolgte in der Efavirenzgruppe nach mindestens 13 h 46 min bis maximal 19 h 50 min (Abbildung 24), der Mittelwert \pm SD lag bei 16 h 38 min \pm 1 h 36 min (Median 16 h 53 min). Es bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen Höhe des Efavirenz-Spiegels und Zeit seit der Einnahme der letzten Efavirenz-Dosis (Spearman-Korrelation, $\rho = -0,513$, $p = 0,017$).

3.3.13 Patienten mit erhöhten EFV-Konzentrationen

4 Patienten zeigten EFV-Spiegel über 4.000 ng/ml. Diese bewegten sich zwischen 5.883 und 24.390 ng/ml, mit Abnahme einer Serumprobe nach 15 h 13 min bis 17 h 50 min. Die Kinder waren zwischen 7,9 und 10,8 Jahren alt, mindestens im WHO-Stadium 3 ihrer HIV-Infektion und nahmen Efavirenz mindestens 6,5 Monate ein. Alle Teilnehmer hatten eine aktuell supprimierte Viruslast. Ein Patient war zudem schwer körperlich und geistig behindert und erhielt bereits eine Zweitlinientherapie mittels AZT, DDI und EFV. Ein weiteres Kind war aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber ABC mit D4T medikamentiert. Weitere Besonderheiten der Patienten mit erhöhten EFV-Konzentrationen zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Patienten mit erhöhten EFV-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv und deren Besonderheiten.

<i>Patient</i>	<i>EFV Konzentration [ng/ml]</i>	<i>Besonderheit</i>
K088	8.916	Zweitlinientherapie mit AZT, DDI
K104	5.883	D4T statt ABC
K131	7.036	Valproat-Therapie
K141	24.390	Polymedikation mit INH, Cotrimoxazol, Methylphenidat, Pyridoyin

3.3.14 Patienten mit erniedrigten EFV-Konzentrationen

4 Kinder und Jugendliche zwischen 6,2 und 13,6 Jahren wiesen Efavirenzkonzentrationen unter 1.000 ng/ml auf. Bei all diesen Patienten war die gemessene Spiegelhöhe nicht nachweisbar erniedrigt, nach einer mittleren Zeit von 17 h 42 min \pm SD 30 min seit der letzten angegebenen Efavirenzeinnahme. Sie standen seit mindestens 4,8 Monaten unter antiretroviraler Therapie. Drei Patientinnen waren weiblich und Teil der „schwarzen“ Bevölkerung Südafrikas, ein Patient männlich und „farbig“. Die WHO Stadien erstreckten sich zwischen 2 und 4. 2 Patienten gaben an, eine Dosis EFV in den letzten sieben Tagen nicht eingenommen zu haben. Die Viruslast dreier Patienten lag unter der Nachweisgrenze, eine Teilnehmerin zeigte jedoch eine hohe Viruslast von 865.770 ng/ml. Diese war gleichzeitig an pulmonaler Tuberkulose, Otitis media und Impetigo erkrankt und nahm zusätzlich Cotrimoxazol, Isoniazid und Rifampicin ein. Zwei weitere Patienten standen unter Cotrimoxazol-Prophylaxe. Ein Patient litt unter Lipodystrophie, ein weiterer gab Husten an.

3.4 Nevirapin

Bei 6 Patienten lagen Nevirapin-Plasmaspiegel vor. Alle diese Patienten nahmen die korrekte Dosis ein und wiesen ausreichende Probenmengen zur Analyse vor. Die mittlere Nevirapin-Konzentration \pm SD betrug 9.643 \pm 2.426 ng/ml (Median 10.590 ng/ml, 95 % KI: zwischen 7.097 und 12.189 ng/ml). Der am niedrigsten gemessene Wert lag bei 6.011 ng/ml, der höchste bei 11.841 ng/ml. Damit waren alle Konzentrationsmessungen über dem minimalen Talspiegel ³⁹. Abbildung 28 stellt die NVP-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv graphisch dar. Aufgrund der geringen Datenmenge wurde auf eine statistische Datenanalyse verzichtet.

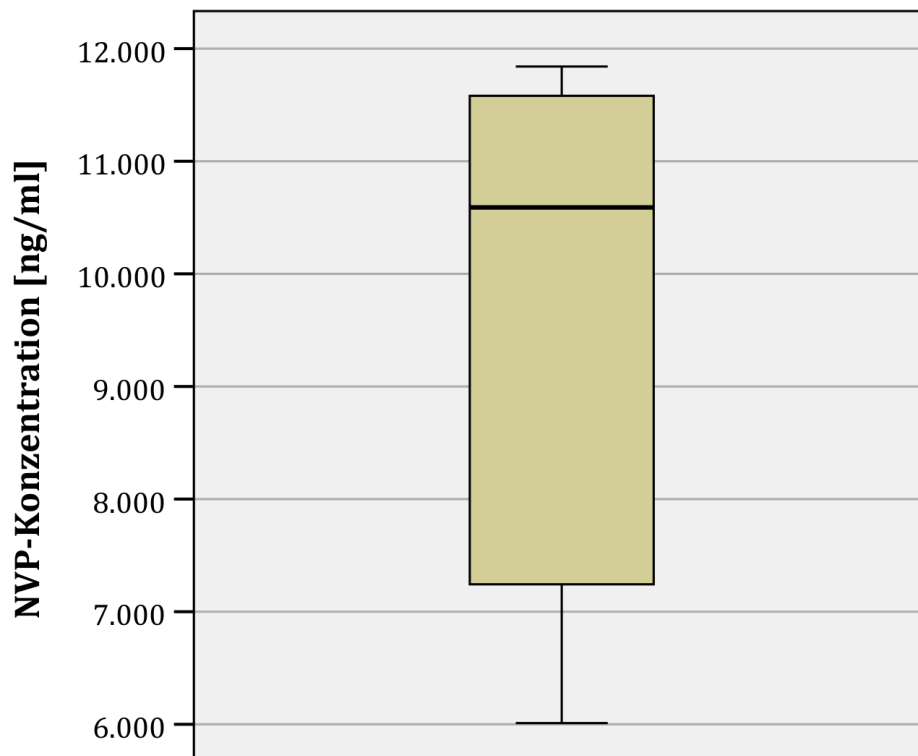


Abbildung 28: Boxplot der NVP-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv. Der Interquartilabstand der Box umfasst Werte im Bereich des 25 % bis 75 % Quantils.

3.4.1 NVP-Konzentrationen und Geschlecht

Der Mittelwert der NVP-Konzentrationen der 3 männlichen Teilnehmer lag um 3.243 ng/ml höher als der der weiblichen NVP-Gruppe (Tabelle 22).

Tabelle 22: NVP-Konzentrationen in der untersuchten Patientengruppe (n=6), nach Geschlecht dargestellt.

<i>Geschlecht</i>		<i>NVP-Konzentration [ng/ml]</i>	<i>MW ± SD [ng/ml]</i>	<i>95 % KI [ng/ml]</i>
männlich	1	11.581		
	2	10.370		
	3	11.841		
	Total		11.264 ± 785	9.314 - 13.214
weiblich	1	10.810		
	2	7.243		
	3	6.011		
	Total		8.021 ± 2.492	1.830 - 14.213

3.4.2 NVP-Konzentrationen und Alter

Die Teilnehmer der Nevirapin-Gruppe waren mindestens 3,2 Jahre alt. Ein Teilnehmer war über 12 Jahre alt. Dieser wies die höchste NVP-Konzentration auf (Tabelle 23). Die 5 Kinder zwischen 3,2 und 7,7 Jahren hatten einen durchschnittlichen Nevirapin-Spiegel von 9.203 ± 2.431 ng/ml.

Tabelle 23: Alter und NVP-Konzentration im untersuchten Patientenkollektiv

<i>Alter in Jahren</i>	<i>NVP - Konzentration [ng/ml]</i>
3,2	10.370
5,6	6.011
6,2	10.810
6,7	7.243
7,7	11.581
15,6	11.841

3.4.3 NVP-Konzentrationen und ethnische Zugehörigkeit

5 Teilnehmer mit Nevirapin gehörten der „schwarzen“ Bevölkerung Südafrikas an. Ihre mittlere Nevirapin-Konzentration betrug 9.497 ± 2.683 ng/ml (Median 10.810 ng/ml, 95 % KI zwischen 6.166 und 12.829 ng/ml). Ein „farbiger“ Patient war mit 10.370 ng/ml innerhalb dieser Standarddeviation des Mittelwertes.

3.4.4 NVP-Konzentrationen und WHO-Stadium der HIV-Infektion

Bei 2 Patienten im WHO-Stadium 2 wurden 10.810 und 6.011 ng/ml Nevirapin im Serum festgestellt. 3 Teilnehmer in Stadium 3 wiesen 7.243, 10.370 und 11.581 ng/ml Serum-Nevirapin vor. Ein Patient im Stadium 4 hatte die höchste NVP-Konzentration von 11.841 ng/ml.

3.4.5 NVP-Konzentrationen und CD4 Zellzahl

Die CD4 Zellzahl der Patienten unter Nevirapin lag im Mittel \pm SD bei 1.394 ± 269 Zellen/ μ l (Median 1.280 Zellen/ μ l). Das 95 % Konfidenzintervall war nach unten durch 1.112 Zellen/ μ l, nach oben durch 1.676 Zellen/ml begrenzt.

Dem gegenüber war ein durchschnittlicher Anteil der CD4 von 36,8 % \pm SD 5,7 % an der gesamten Lymphozytenmenge eines Patienten festzustellen (Untergrenze des 95 % KI: 30,9 %, Obergrenze: 42,8 %; Median: 36,9 %).

3.4.6 NVP-Konzentrationen und Viruslast

Bei allen 6 Kindern und Jugendlichen waren nicht nur die gesamten Nevirapin-Spiegel über dem minimalen therapeutischen Talspiegel, sondern auch alle aktuellen Viruslasten unter 400 Kopien/ μ l und das HI-Virus damit supprimiert. Dies war im Schnitt seit $7,6 \pm 4,4$ Monaten erreicht worden. Ein Patient wies erst bei Spiegelmessung supprimierte Viruszahlen auf. Die maximale Länge des Therapieerfolgs betrug 11,9 Monate.

3.4.7 NVP-Konzentrationen und Behandlungsdauer

Im Durchschnitt wurde Nevirapin über 4,1 Jahre eingenommen (SD \pm 2,8 Jahre, Median 5,2 Jahre). Ein Patient nahm Nevirapin erst 5,3 Monate ein, eine zuvor etablierte Lopinavir/Ritonavir-Gabe wurde nach 21 Tagen wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Der Patient mit der zweitkürzesten Einnahme von Nevirapin hatte früher mehr als 7 Jahre Efavirenz eingenommen, was wegen einer Gynäkomastie umgestellt wurde. Die maximale Behandlungsdauer betrug 7,4 Jahre.

3.4.8 NVP-Konzentrationen und Adhärenz zur Therapie

Ein Patient gab an, eine Dosis in den letzten 7 Tagen nicht eingenommen zu haben. Sein NVP-Spiegel lag bei 11.581 ng/ml.

3.4.9 NVP-Konzentrationen und Ernährungstatus

Ein Teilnehmer zeigte nach der Definition in Kapitel 2.1 Zeichen der schweren Malnutrition. Er maß 10.370 ng/ml NVP im Serum.

3.4.10 NVP-Konzentrationen und Komedikation

Die kombinierte antiretrovirale Therapie beinhaltete bei allen Patienten 3TC. 4 Patienten nahmen zur Trippeltherapie noch ABC ein, einer D4T und ein anderer AZT. 3 Patienten wurden mindestens zwei Medikamente zusätzlich verabreicht. Ein Kind war mit Isoniazid zur Tuberkulose-Prophylaxe medikamentiert. Eine Übersicht über die Komedikationen und Begleiterkrankungen der NVP-Patienten gibt Tabelle 24.

Tabelle 24: NVP-Konzentration, Begleitmedikation und -Erkrankungen

<i>Patient</i>	<i>NVP-Konzentration [ng/ml]</i>	<i>Komedikationen</i>	<i>Begleiterkrankung/ potentielle Nebenwirkung</i>
K070	11.581	Vitamin B Co. ¹ , Cetirizin	Keine
K072	10.370	Vitamin B Co. ¹ , INH, Cotrimoxazol	Enanthem, erhöhte Transaminasen
K080	11.841	Vitamin B Co. ¹ , Cotrimoxazol	Bronchiektasie
K149	10.810		Oberer Atemwegsinfekt
K152	7.243		Pilz-Dermatitis
K154	6.011		Keine

¹enthält Vitamin B1, B2, B3, B5, B7, B12 und Folsäure

3.4.11 NVP-Konzentrationen und Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen

Der Patient mit der niedrigsten Nevirapin-Konzentration wies keine Begleiterkrankungen oder potentielle Nebenwirkungen auf, 4 Patienten höchstens 2 (siehe Tabelle 24). Ein männlicher Patient von 3,2 Jahren zeigte für Nevirapin typische Nebenwirkungen. Seine GPT betrug 62 U/l, sein CD4 Anteil 29,1 %. Seit 5,3 Monaten nahm er Nevirapin ein.

3.4.12 NVP-Konzentrationen und Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung

Die Blutabnahme zur Bestimmung des Nevirapinspiegels erfolgte im Mittel 4 h 18min (SD \pm 47 min, Median 4 h 27 min) nach Medikamenteneinnahme. Die kürzeste Zeit betrug 3 h 10 min, die längste 5 h 5 min.

4 Diskussion

2017 waren weltweit 1,8 Millionen Kinder unter 15 Jahren mit HIV infiziert ¹. 2016 lebten 1,3 Millionen HIV-infizierte Kinder im südlichen und östlichen Afrika. Seit der Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie 2004 in dieser Region konnte die AIDS-assoziierte Mortalität dieser Kinder jährlich reduziert werden ¹⁷. Die lebenslang notwendige Therapie mit antiretroviralen Medikamenten bedarf eines kontinuierlichen Monitorings der Effizienz und Verträglichkeit dieser Wirkstoffe. Für Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren konnte eine Korrelation zwischen Serumkonzentration und antiretroviraler Wirkung gezeigt werden, für NNRTIs korrelierten die Serumspiegel auch mit der Toxizität der Medikamente ^{38,40,60,61,72}. Deshalb eignen sich diese Wirkstoffgruppen grundsätzlich für ein Therapeutisches Drug Monitoring.

Bei Kindern und Jugendlichen stellen sich durch kontinuierliche Prozesse der Reifung, des Wachstums und der Körperfettzusammensetzung eine hohe intra- und interindividuelle Streuung der Medikamentenspiegel ein ⁵²⁻⁵⁴. Die Adhärenz bei Kindern und Jugendlichen stellt ebenso eine therapeutische Herausforderung dar wie die lebenslange Einnahme der antiretroviralen Wirkstoffe mit ihrer potentiellen Toxizität. So könnte gerade bei diesen Patienten das Therapeutische Drug Monitoring zu einer verbesserten Effizienz und Sicherheit der cART beitragen. TDM ist jedoch nicht Bestandteil des therapeutischen Managements HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher in Südafrika. Zudem gibt es nur wenige pharmakokinetische Daten über antiretrovirale Medikamente und den Einsatz von TDM bei Kindern ⁶².

In der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb aus zufällig im Klinikalltag der Stationen und Ambulanzen für Infektiologie in Kapstadt, Südafrika entnommenen Serumproben von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen Medikamentenkonzentrationen gemessen und interpretiert.

4.1 Therapeutischer Bereich der Konzentration antiretroviraler Medikamente

Es gibt Empfehlungen für bestimmte Konzentrationsbereiche der antiretroviralen Wirkstoffe, die als sicher und effektiv zur Hemmung der HI-Virusreplikation gelten. In Dosis/Wirkungsanalysen über Efavirenz und Lopinavir wurden jeweils Talspiegel über 1.000 ng/ml angedeutet, bei vorbehandelten Patienten zur effizienten Therapie möglicher resistenter HI-Viren ein Lopinavir-Talspiegel von mindestens 4.000 ng/ml ^{60-62,73}. Nevirapin-Talspiegel über 3.000 ng/ml erwiesen sich als ausreichend wirksam ^{39,40}. Für Nevirapin besteht bislang keine eindeutige Korrelation zwischen Medikamententoxizität und Höhe der gemessenen Arzneimittelkonzentrationen, ab einem Talspiegel über 6.000 ng/ml ist jedoch ein signifikanter Zusammenhang mit Hepatotoxizität beobachtet worden ^{59,72,74}. Ab einem Efavirenz-Talspiegel über 4.000 ng/ml wurde in der überwiegenden Anzahl an Studien eine deutliche Zunahme von neurotoxischen Nebenwirkungen beobachtet ³⁸. Dies konnte für Kinder bisher nicht bestätigt werden. Hinsichtlich Lopinavir wurde bisher kein Zusammenhang zwischen Toxizität und Wirkstoffspiegel beschrieben, sodass keine Grenzwerte für erhöhte Talspiegel definiert worden sind ^{62,75}. Die Empfehlungen für Medikamentenspiegel gelten hierbei gleichermaßen für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ⁶².

Von 98 Studienteilnehmern waren 54,1 % (53) im empfohlenen Konzentrationsbereich. 45,9 % (45) wiesen entweder niedrigere oder höhere Medikamentenspiegel auf.

74,6 % (53 von 71) der Patienten mit Lopinavir zeigten Wirkkonzentrationen über 1.000 ng/ml, davon 15 Teilnehmer erhöhte Spiegel über c_{max} . Von den 25,4 % (18) mit geringeren Wirkstoffspiegeln konnte bei 18,3 % (13) keinerlei Lopinavir im Serum festgestellt werden. 5 Patienten, die mit Lopinavir therapiert wurden, hatten erniedrigte Medikamentenspiegel, die jedoch noch messbar waren.

61,9 % (13 von 21) der Personen, die mit Efavirenz behandelt wurden, wiesen Efavirenz-Spiegel zwischen 1.000 und 4.000 ng/ml auf. Bei 19 % (4) der Patienten konnte kein Wirkstoff nachgewiesen werden. Es waren keine subtherapeutischen

Spiegel über der Nachweisgrenze gemessen worden. Weitere 19 % (4) zeigten Efavirenz-Konzentrationen über 4.000 ng/ml.

Alle 6 Studienteilnehmer, die Nevirapin einnahmen, zeigten Medikamentenspiegel über 6.000 ng/ml. Damit waren alle NVP-Konzentrationen über dem subtherapeutischen Bereich, jedoch auch alle im Bereich eines erhöhten Risikos für Hepatotoxizität. Dies bezieht sich auf Talspiegel, die in dieser Studie nicht gemessen worden waren. Da 4 der vorliegenden Messungen aber auch über dem vom Hersteller angegebenen Konfidenzintervall von c_{max} (5.740 ng/ml, KI 5.000 bis 7.440 ng/ml) lagen, wurden diese Messungen als erhöht bezeichnet ³⁹.

Mögliche Einflussfaktoren auf diese Konzentrationen wurden im Folgenden herausgearbeitet.

4.2 Besondere Patienteneigenschaften und ihr Einfluss auf die gemessene Medikamentenkonzentration

4.2.1 Geschlecht

In der vorliegenden Untersuchung waren entgegen der häufigen Unterrepräsentation von Frauen in klinischen Studien fast die Hälfte der Patienten weiblich (47 Mädchen und 51 Jungen). Die weltweite HIV Prävalenz ist unter Frauen seit 1996 sogar höher als die unter Männern ¹⁷.

Median und Mittelwert der LPV-Konzentrationen waren bei Mädchen höher als bei Jungen, aber nicht signifikant. Auch in einer Studie aus Südafrika (medianes Patientenalter 8,8 Monate) und USA (Patientenalter zwischen 4 und 18 Jahre) konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede von LPV-Spiegeln festgestellt werden ^{76,77}. Eine populationspharmakokinetische Studie wies eine höhere Clearance von Lopinavir bei heranwachsenden Jungen über 12 Jahren gegenüber Mädchen nach, wodurch Jungen eher subtherapeutische Lopinavir-Spiegel aufweisen könnten ⁷⁷. In der vorliegenden Untersuchung waren jedoch bei lediglich 1 von 3 Jungen gegenüber 1 von 4 Mädchen über 12 Jahren erniedrigte Spiegel festzustellen.

Jungen wiesen in diesem Patientenkollektiv aufgrund eines Ausreißers höhere mittlere EFV-Spiegel als Mädchen auf, die Mediane zeigten jedoch nur geringe Differenzen. In verschiedenen pharmakokinetischen Studien zu Efavirenz bei Kindern in Uganda, USA und Südafrika sind ebenfalls keine Unterschiede in der Efavirenz-Plasmakonzentration zwischen Mädchen und Jungen festgestellt worden ^{64,78,79}. Jungen unter 8 Jahren zeigten in Studien eine schlechtere Suppression des HI-Virus unter Efavirenz als Mädchen gleichen Alters ⁸⁰⁻⁸². In dieser Untersuchung hatten alle 3 Jungen unter 8 Jahren supprimierte Viruslasten. Die NVP-Spiegel von Jungen waren im Mittel höher als die der Mädchen. Einen Rückschluss auf eine allgemeine geschlechtsspezifische Pharmakokinetik von NVP ist bei der kleinen Fallzahl (n = 6) nicht möglich. Vielmehr kann dies als Ausdruck der bereits vorbeschriebenen hohen Variabilität der Nevirapin-Plasmakonzentrationen bei Frauen gesehen werden ⁸³. Regazzi et al. sahen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Plasmaspiegel zwischen Männern und Frauen ⁸⁴.

Als Ursache für eine erhöhte Inzidenz von Nevirapin-induzierten Exanthenen bei Frauen wird eine geschlechtsspezifische Biotransformation, besonders der 12-hydroxy- und 3-hydroxy-Nevirapin-Metaboliten diskutiert ⁸⁵⁻⁸⁷. Nur ein männlicher Teilnehmer fiel jedoch mit einem Exanthem und erhöhten Transaminasen auf.

Unterschiedliche Verteilungsmuster und Anteile an Körperfett je nach Geschlecht und hormoneller Entwicklung sind bekannt ⁸⁸. Dies könnte die Distribution antiretroviraler Medikamente im Körper und damit deren Plasmaspiegel maßgeblich verändern. Tanner-Stadien zur Feststellung der pubertären Entwicklung wurden in dieser Untersuchung nicht erhoben. Jedoch gab es im untersuchten Patientenkollektiv auch bei Jungen und Mädchen unter 12 Jahren, also eher präpubertären Teilnehmern, keine Hinweise auf unterschiedliche antiretrovirale Plasmaspiegel.

Therapeutisches Drug Monitoring müsste demnach eher nicht geschlechtsspezifisch eingesetzt werden.

4.2.2 Alter

Je nach Alter zeigen Kinder und Jugendliche unterschiedliche Reifegrade ihrer Organsysteme und damit ihrer Fähigkeiten, antiretrovirale Medikamente aufzunehmen, im Körper zu verteilen und schließlich zu verstoffwechseln.

Die in diese Arbeit eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen waren zwischen 4,8 Monate und 17,4 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 6,6 Jahre \pm SD 4,3. Alle Kinder bis 3,2 Jahre nahmen Lopinavir ein, das jüngste Kind mit Efavirenz-Einnahme war 6,2 Jahre alt. 7 Jugendliche über 12 Jahren nahmen Lopinavir ein, 4 Jugendliche Efavirenz und ein 15-jähriger Jugendlicher Nevirapin.

Für Lopinavir und Efavirenz konnte keine Altersabhängigkeit der gemessenen Plasmaspiegel festgestellt werden. Auch Kinder unter 2 Jahren, die als Risikogruppe für erniedrigte Lopinavir-Spiegel gelten, zeigten keine signifikant niedrigeren Spiegel, jedoch war der Anteil der subtherapeutischen Spiegel bei diesen Patienten mit 41 % deutlich höher als bei Teilnehmern mit mindestens 2 Jahren Lebensalter (17 %) ⁸⁹. Saez-Llorens et al. konnten 2003 in einer pharmakokinetischen Studie bei 27 Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren keinen altersabhängigen Effekt auf die Lopinavir-Talspiegel feststellen, wohl aber einen im Vergleich zu Erwachsenen um 67 % niedrigeren Lopinavir-Talspiegel (Dosis: LPV/RTV 300/75 mg/m² zweimal täglich) ⁹⁰.

Chadwick et al. untersuchten 2011 in einer prospektiven Studie 31 Kleinkinder aus USA und Brasilien, die seit dem 1. bis 6. Lebensmonat Lopinavir in höherer Dosierung (Dosis: LPV/RTV 300/75 mg/m² zweimal täglich) einnahmen ⁹¹. Hierbei wurde ein positiv signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den gemessenen Lopinavir-Talspiegeln beschrieben. Trotz niedrigerer Plasmaspiegel bis zum 12. Lebensmonat konnten 94 % der Studienteilnehmer eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreichen. Dieses Ergebnis konnte von Nikanjam et al. 2012 nachvollzogen werden ⁹².

Jullien et al. fanden 2006 in einer populations-pharmakokinetischen Studie mit 157 Kindern und Jugendlichen erniedrigte Lopinavir-Spiegel bei Säuglingen vor dem 6. Lebensmonat und heranwachsenden Jungen ab 12 Jahren ⁹³. Dies wurde als von der Adhärenz unabhängig gesehen (da die Plasmaverteilung nicht im gleichen

Maße wie die Clearance abnahm) und widersprach so der gängigen Meinung, Jugendliche seien pharmakokinetisch gesehen mit Erwachsenen vergleichbar.

Da in dieser Untersuchung nur ein Kind unter LPV-Therapie jünger als sechs Monate war (LPV-Konzentration 8.383 ng/ml), kann über diese interessante Altersgruppe wenig beigetragen werden. Vier Mädchen über 12 Jahre hatten tatsächlich höhere LPV-Spiegel als drei Jungen der gleichen Altersgruppe, jedoch war ein Mädchen auch 1,3-fach überdosiert und ein Junge mit einer LPV-Konzentration unter der Nachweisgrenze berichtete von wechselnden Bezugspersonen, Alkohol- und Cannabiskonsum, sodass Non-Adhärenz vermutet werden konnte.

Jugendliche über 12 Jahre hatten niedrigere Efavirenz-Spiegel als Kinder unter 12 Jahren, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Dies könnte an einer zunehmenden Eliminationsrate von Efavirenz mit steigendem Alter liegen ⁷³. Auch von Hentig et al. konnten bei Kindern ab 35 kg eine signifikant höhere Gefahr subtherapeutischer Spiegel feststellen ⁹⁴. Inwiefern Nicht-Adhärenz bei Jugendlichen die Plasmaspiegel beeinflusst, wird gesondert in Kapitel 4.2.8 diskutiert.

Der älteste Junge der Nevirapin-Gruppe hatte gleichzeitig auch die höchste gemessene Nevirapin-Plasmakonzentration. Hinsichtlich Nevirapin scheinen Kinder insgesamt höhere Medikamentenspiegel als Erwachsene aufzuweisen, so auch in der vorliegenden Untersuchung, im ersten Lebensjahr bzw. unter 6 kg Körpergewicht jedoch potentiell auch subtherapeutische Spiegel ⁹⁵⁻⁹⁷. Nikanjam et al. konnten 2012 weitgehend therapeutische Nevirapinspiegel bei Kindern feststellen, die nach Körpergewicht mit dem WHO Dosierschema therapiert worden waren ⁹⁸.

Die nicht nachweisbare Altersabhängigkeit der Plasmaspiegel könnte allgemein an der geringen Anzahl der pharmakokinetisch interessanten Patienten unter 6 Monaten liegen. Zum anderen wurden die Kinder nach dem neuesten Dosierungsschema behandelt, in das der Erfahrungswert vieler zitierter Studien eingeflossen ist. So könnte eine Dosierung nach Gewichtsklassen bei Kindern doch

eine adäquate Strategie darstellen, auch wenn der Einfluss der körperlichen Entwicklung auf die Pharmakokinetik hierbei nicht berücksichtigt wird.

4.2.3 Ethnische Zugehörigkeit

Die am Transport und an der Metabolisierung antiretroviraler Substanzen beteiligten Transporter (z.B. ABCC2, SLC01B1) und Enzyme wie CYP3A zeigen Polymorphismen auf, die je nach genetischer Herkunft verstärkt auftreten ^{43,99,100}.

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Lopinavir-Spiegel zwischen 41 Kindern des „schwarzen“ und 29 des „farbigen“ Bevölkerungsanteils festgestellt werden. Auch andere Analysen ergaben ebenfalls keinen klinischen Einfluss der ethnischen Herkunft auf den Lopinavir-Metabolismus ^{100,101}.

Die EFV-Spiegel der 10 „schwarzen“ Kinder wichen nicht signifikant von denen der 11 „farbigen“ Kinder ab. Da bestimmte CYP2B6 Polymorphismen, die gehäuft bei Menschen aus Subsahara-Afrika vorkommen, zu erhöhten Efavirenz-Spiegeln führen können, wäre eine zusätzliche Bestimmung der Genpolymorphismen dieses Enzyms bei den Kindern mit erhöhten EFV-Spiegeln interessant ^{44,102-105}.

Diese Ergebnisse könnten einerseits gegen die Betonung einer besonderen Pharmakokinetik unter „schwarzen“ Kindern sprechen. Andererseits ist bereits eine große genetische Varianz von am Metabolismus antiretroviraler Substanzen beteiligten CYP450 Enzymen unter Afrikanern vorbeschrieben ^{45,106}. Zudem erfolgte die Einteilung in ethnische Zugehörigkeiten aufgrund des kulturellen Zugehörigkeitsgefühls des Patienten und nicht nach biologischen Kriterien.

4.2.4 WHO-Stadium der HIV-Infektion

85 % der Patienten waren bereits mindestens in WHO-Stadium 3 der HIV-Infektion. Dies könnte dem rascheren Voranschreiten der Immundefizienz bei perinatal HI-infizierten Kindern geschuldet sein ¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Ein signifikanter Einfluss des WHO-Stadiums auf die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen bei Kindern konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden. Es ist jedoch bei Kindern

ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen ab WHO-Stadium 3 festgestellt worden, dem durch Therapeutisches Drug Monitoring zusätzlich vorgebeugt werden könnte ^{111,112}.

4.2.5 CD4 Zellzahl und anteilige CD4 Zellzahl

Die CD4 Zellzahl wird als Ausdruck der Immunrestitution unter der antiretroviralen Therapie verwendet und sollte unter der Therapie zumindest nicht weiter abfallen ^{26,113,114}. Für Kinder bis 5 Jahre ist die relative CD4 Zellzahl aussagekräftiger als die absolute, da sie unabhängiger von der altersbedingten Lymphozytenzahl ist ^{115,116}.

Die Kinder dieser Studie wiesen im Mittel einen CD4 Anteil von $30,1 \pm 10,7$ % auf. Es wird altersabhängig erst ab weniger als 26 % des CD4 Anteils von einer signifikanten HIV-assoziierten Immundefizienz ausgegangen ⁹.

Eine Korrelation zwischen der Höhe der antiretroviralen Plasmakonzentrationen und der absoluten bzw. relativen CD4 Zellzahl fand sich nicht. Erwartungsgemäß waren die CD4 Anteile bei den 15 Kindern, die Lopinavir seit weniger als 6 Monate einnahmen, signifikant niedriger als bei den 53 Kindern unter längerer LPV-Therapie. Eine signifikante Korrelation zwischen CD4 Anteilen und LPV-Spiegel in dieser Subgruppe bestand jedoch nicht. Auch die CD4 Zellzahlen der 2 Kinder, die vor weniger als 6 Monaten anfangen Efavirenz einzunehmen, waren signifikant niedriger und ihre Efavirenzkonzentrationen um 2.622 ng/ml deutlich weniger.

Es wäre also zu erwarten, dass deren CD4 Zellzahlen mit zunehmender Therapiedauer weiter ansteigen werden. Dies entspräche anderen Untersuchungen, in denen therapeutische antiretrovirale Plasmaspiegel nach Beginn der Medikamenten-einnahme bei Kindern mit einer steigenden CD4 Zellzahl korrelierten ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Ein fehlender signifikanter Zusammenhang zwischen CD4 Zellzahlen und antiretroviralen Plasmaspiegeln könnte der durchschnittlich langen Behandlungsdauer von im Mittel mehr als 28 Monaten, sowie des hohen Anteils an Patienten im AIDS-Stadium (85 %) geschuldet sein. Pathophysiologisch könnte es diesen

Kindern trotz suffizienter antiretroviraler Therapie unmöglich sein, ihre CD4 Zellzahlen weiter zu steigern.

4.2.6 Viruslast

Die Bestimmung der Viruslast ist fester Bestandteil des Therapie-Monitorings bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen in Südafrika ²⁶. Die Höhe der Viruslast ist eine der relevantesten Informationen, die über die Fortsetzung oder den Wechsel des antiretroviralen Regimes entscheidet. Sie kann zwar Hinweise für eine zu niedrige Dosierung von HIV Medikamenten geben, wie dies für Lopinavir, Efavirenz und Nevirapin bei Kindern und Jugendlichen gezeigt werden konnte ^{41,77,117-120}. Moholisa et al. sahen hingegen 2016 keinen Zusammenhang zwischen Viruslast und NVP Plasmaspiegel ¹²¹. Hohe Viruslasten können jedoch auch Ausdruck einer Resistenzentwicklung gegen die Virustatika sein. Hier könnte eine gleichzeitige Spiegelbestimmung der antiretroviralen Medikamente helfen zu differenzieren ⁹⁰.

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen Höhe der Viruslast und der Höhe des antiretroviralen Medikamentenspiegels untersucht. Für Nevirapin hatten 2 ausreichend hohe und 4 von 6 Kindern erhöhte Serumspiegel und zeigten alle eine supprimierte Viruslast. Die Efavirenz-Gruppe beinhaltete nur zwei Patienten mit erhöhter Viruslast, von denen jedoch ein Patient einen therapeutischen Medikamentenspiegel aufwies. Nur einer der vier Teilnehmer mit einer EFV-Konzentration unter der Nachweisgrenze zeigte eine erhöhte Viruslast. Die Lopinavir-Spiegel der 49 Kinder und Jugendlichen mit unterdrückter Viruslast war zudem nicht signifikant höher als bei den 20 ohne Unterdrückung ihrer Viruslast.

Die mindestens 5-fach längere Halbwertszeit von Nevirapin und Efavirenz könnte hier temporäre subtherapeutische Spiegel weniger niedrig und somit „verzeihlicher“ gemacht haben als unter Lopinavir-Einnahme. Die Messung antiretroviraler Serumkonzentrationen bei Kindern könnte hier deshalb anfällig für temporäre Einflüsse sein. Trotzdem kann Therapeutisches Drug Monitoring bei

guter Adhärenz helfen, kontrolliert die antiretrovirale Medikamentendosis an erhöhte Viruslasten anzupassen ¹²².

4.2.7 Behandlungsdauer

Viele Faktoren, die den Erfolg der antiretroviralen Therapie bei jungen HIV-infizierten Patienten mitbestimmen, hängen stark vom Faktor Zeit ab. Wann erreicht die Leber die höchste Kapazität zur Metabolisierung und Elimination antiretroviraler Substanzen? Wie schnell zeigen sich Nebenwirkungen durch Akkumulation des Wirkstoffes im Körper? Wie rasch müssen Wirkspiegel erreicht werden, um das Risiko einer Resistenzbildung gering zu halten? Um über die Zeit der Behandlung eine sichere Wirkung der HIV-Therapie zu gewährleisten, könnte Therapeutisches Drug Monitoring besonders an bestimmten wichtigen „Wendepunkten“ der Behandlung sinnvoll sein.

Die Studienteilnehmer dieser Untersuchung nahmen im Mittel seit mindestens 34 Monaten antiretrovirale Medikamente ein. Eine Korrelation zwischen Dauer der Medikamenteneinnahme und Höhe des Plasmaspiegels fand sich nicht. Dies spricht gegen eine zunehmende Metabolisierung oder Eliminierung der Wirkstoffe mit Länge der Therapie. In einer Untersuchung von Fletcher et al. war hingegen 2008 die Clearance von Efavirenz bei Kindern und Jugendlichen mit HIV innerhalb eines Jahres deutlich angestiegen ¹¹⁹.

16 von 69 LPV-Patienten und 2 der 21 EFV-Teilnehmer nahmen erst seit weniger als 6 Monaten LPV bzw. EFV ein. Ihre Plasmakonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant von der jeweiligen Gruppe mit einer Einnahmedauer länger als sechs Monate. Bei 31 % der LPV-Patienten mit kurzer versus 21 % mit langer Therapiedauer konnten Spiegel unter 1.000 ng/ml festgestellt werden. Ihre Viruslast war zudem signifikant häufiger nicht unterdrückt. Bei einem der zwei Teilnehmer mit EFV-Einnahme seit weniger als 6 Monaten konnte kein EFV im Serum nachgewiesen werden.

Um erniedrigte Spiegel oder Non-Adhärenz in dieser Phase der hohen Virämie früh zu erkennen und zu verbessern, könnte das Therapeutische Drug Monitoring demnach eingesetzt werden.

4.2.8 Therapieadhärenz

Eine hohe Einnahmезuverlässigkeit ist für den Erfolg der antiretroviralen Therapie essentiell. Zum Einen bedarf die kurze Halbwertszeit des Lopinavir/Ritonavir Kombinationspräparats von 5 bis 6 Stunden eine regelmäßige Einnahme zweimal pro Tag zur Erreichung wirksamer Plasmaspiegel im *steady state* ³⁴. Zum Anderen führt eine geringe Therapieadhärenz zu beschleunigter Resistenz des HI-Virus, besonders gegen NNRTIs mit niedriger genetischer Resistenzbarriere ¹²³.

Es gibt verschiedene Herausforderungen in der Gabe von antiretroviralen Medikamenten an Kinder in Südafrika: der bisher einzige verfügbare Protease-Inhibitor und *first line* Wirkstoff Lopinavir/Ritonavir ist entweder in einer großen Tablette oder als Sirup mit bitterem Geschmack erhältlich. In einer Analyse der Therapieadhärenz zu Protease-Inhibitoren von Kleinkindern in Südafrika war so das häufigste Hindernis zur Medikamentengabe die fehlende Kooperation des Kindes ³⁰. Zudem gibt es für Kinder noch keine Kombinationspräparate wie bei erwachsenen HIV-Patienten, welche die Einnahme auf eine Tablette pro Tag beschränken. Stattdessen sind drei verschiedene Sirupe oder Tabletten alle 12 Stunden die Regel. Scanlon et al. fassten weitere Gründe auf individueller, gesellschaftlicher und systemspezifischer Ebene für Kinder und Jugendliche unter Ressourcen-limitierten Bedingungen zusammen: individuelle Ursachen wie Eigenverständnis der Krankheit und Aufklärung über die Diagnose, Abhängigkeit von Erziehungsberechtigten und Familienstrukturen, gesellschaftliche Stigmatisierung wie auch Probleme im Kontakt mit dem Gesundheitssystem ¹²⁴.

Ein direkter Vergleich von Therapeutischem Drug Monitoring und anderen Mitteln zur Messung der Adhärenz zur Medikamenteneinnahme ist für Kinder und Jugendliche bisher nur selten durchgeführt worden ^{125,126}.

Die hier aufgeführten Daten zeigen für Lopinavir bei kleiner Fallzahl (n=6) keinen Unterschied zwischen den Wirkspiegeln von Patienten mit angegebener Adhärenz und Non-Adhärenz. 12 Kinder hatten Lopinavir-Spiegel unter der Nachweisgrenze, sodass differentialdiagnostisch auch an eine Non-Adhärenz gedacht werden muss. Jedoch hatte keiner dieser Teilnehmer dies berichtet. Eine Wiederholung der Medikamentenspiegelmessung unter stationären Bedingungen war bei einem der

Patienten mit nicht nachweisbarer LPV-Konzentration trotz 100 % angegebener Adhärenz erfolgt und ein LPV-Talspiegel von 3.649 ng/ml im stationären Setting gemessen worden. In diesem Fall hat die Messung des Medikamentenspiegels bei der Erkennung von Non-Adhärenz geholfen. Für Efavirenz hatten 2 von 4 Teilnehmern ohne messbaren Plasmaspiegel Non-Adhärenz angegeben.

Jugendliche über 12 Jahren unter LPV-Einnahme hatten höhere LPV-Spiegel als jüngere Teilnehmer. Damit gab es in dieser Patientengruppe keine Hinweise, dass Jugendliche weniger zuverlässig ihre antiretroviralen Medikamente einnehmen würden als Kinder unter 12 Jahren. EFV-Patienten über 12 Jahre hatten um 2.351 ng/ml deutlich niedrigere EFV-Konzentrationen als Kinder unter 12 Jahren. Auch wenn nur 1 Jugendlicher über 12 Jahre Non-Adhärenz angegeben hatte, könnte dies trotzdem eine Rolle gespielt haben.

Ein Patient gab an, Nevirapin nicht regelmäßig eingenommen zu haben, und zeigte dennoch eine ausreichende Wirkkonzentration. Die vorübergehende Nichteinnahme könnte durch die lange Halbwertszeit von Nevirapin sich deshalb nicht auf die Spiegelmessung ausgewirkt haben.

Auch Bienczak et al. befanden 2016, dass Plasmaspiegel möglicherweise die Langzeitadhärenz unzureichend widerspiegeln⁸⁰. Ausgeprägte Schwankungen der antiretroviralen Medikamentenspiegel innerhalb eines Patienten und geringere Adhärenz zwischen den Ambulanz-Vorstellungen können hierzu beitragen^{127,128}.

Zufällige Plasmaspiegelmessungen antiretroviraler Substanzen konnten in der vorliegenden Studie jedoch Patienten detektieren, deren Adhärenz noch einmal überprüft werden oder deren Medikamentendosis gegebenenfalls angepasst werden sollte. Genauere Vergleiche der Werkzeuge zur Kontrolle der Adhärenz müssten noch untersucht werden, um gerade in Gesundheitssystemen mit eingeschränkten Ressourcen wirkungsvolle und leistbare Methoden empfehlen zu können^{129,130}.

4.2.9 Ernährungsstatus

Mangelernährung und Untergewicht sind wichtige Faktoren, die über die Morbidität und Mortalität von Kindern mit HIV entscheiden¹³¹⁻¹³³. Es konnte

gezeigt werden, dass im Gegenzug durch den Beginn der antiretroviralen Therapie sich die Malnutrition rückbilden kann ¹³⁴⁻¹³⁶. Für die antiretrovirale Therapie stellt die Mangelernährung jedoch auch zusätzliche Herausforderungen dar: so steigt mit Abnahme des Körpergewichts die Gefahr zur Entwicklung von Resistenzen des HI-Virus gegen antiretrovirale Substanzen ¹³⁷. Es existieren jedoch nur wenige Studien, die den Einfluss der Mangelernährung auf die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen untersucht haben. Es gibt Hinweise, dass Malnutrition durch eine veränderte Bioverfügbarkeit von Lopinavir, Efavirenz und Nevirapin Medikamentenkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereiches verursachen kann ¹³⁸. Pollock et al. konnten jedoch bei mangelernährten Kindern unter NVP-Einnahme keine Veränderung ihrer Plasmaspiegel gegenüber normal ernährten Kindern feststellen ⁹⁷.

In der vorliegenden Untersuchung waren 20 % der Teilnehmer mangelernährt, 5 % übergewichtig oder adipös. Der höchste gemessene Lopinavir-Spiegel lag bei einem Kind mit marasmischem Kwashiorkor vor. Ein Kind mit EFV-Einnahme war adipös und hatte eine EFV-Konzentration nahe dem Median. Ein Teilnehmer der NVP-Gruppe war schwer mangelernährt, sein NVP-Spiegel lag nur etwas über dem Mittelwert (727 ng/ml höher). Ein Einfluss des Ernährungsstatus auf die Höhe des gemessenen Medikamentenspiegels konnte entgegen einiger Voruntersuchungen nicht festgestellt werden ^{73,138}.

4.2.10 Komedikation

Je mehr Medikamente ein Patient einnimmt, desto unkalkulierbarer wird das Interaktionspotential zwischen den einzelnen Substanzen und damit deren Pharmakokinetik ¹³⁹⁻¹⁴¹. Kinder und Jugendliche unter antiretroviraler Kombinationstherapie nehmen per se schon dauerhaft drei Substanzen ein, komplizierend kommen dann noch etwaige Tuberkulostatika oder die leitliniengerechte Substitution von Vitaminen, Mineralien oder Cotrimoxazol zur Prävention einer *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie hinzu ²⁶. So ist beispielsweise für Tuberkulostatika wie Rifampicin bereits ein erheblicher Einfluss auf die

Pharmakokinetik von Lopinavir, Efavirenz und Nevirapin über eine Induktion des Cytochroms CYP3A4 nachgewiesen worden ¹⁴²⁻¹⁴⁴.

In dieser Untersuchung nahmen Patienten zusätzlich zur antiretroviralen Trippeltherapie bis zu 14 verschiedene Wirkstoffe pro Patient ein, die nicht alle einzeln auf einen signifikanten pharmakokinetischen Effekt getestet werden konnten (s.Tabelle 15). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Komedikationen und nicht-therapeutischen Medikamentenspiegeln. Der Patient mit 14 Komedikationen wies aber die höchste gemessene Lopinavir-Konzentration (27.708 ng/ml) auf. Diesem schwer kranken Kind (AIDS, marasmischer Kwashiorkor, Tuberkulose, Anämie) war kein Medikament verordnet worden, von dem eine Erhöhung des LPV-Spiegels durch Interaktionen vorbeschrieben wurde. Durch die vielen Medikamente und Organdysfunktionen sind die pharmakokinetischen Einflüsse jedoch nicht mehr kalkulierbar.

Ein wichtiges Ergebnis ist, dass eine gleichzeitige Rifampicin-Einnahme keinen Unterschied bei Kindern unter Lopinavir/Ritonavir auf deren Wirkstoffspiegel machte, wenn eine zusätzliche Ritonavir-Dosis (zweimal täglich 0,75 x Menge der gleichzeitig eingenommenen Lopinavirdosis) gegeben wurde ³³. Damit scheint der „Boost“- Effekt für Lopinavir über die CYP3A4 Inhibition bei diesen Teilnehmern effektiv zu sein.

In der Efavirenz-Gruppe wies einer der vier Patienten mit toxischen Wirkspiegeln die höchste Zahl an Begleitmedikationen auf, von denen keine für eine Interaktion bisher bekannt war (Isoniazid, Pyridoxin, Methyphenidat, Trimethoprim, Sulfamethoxazol) ¹⁴⁵. Ein Kind mit Efavirenz-Konzentration über dem therapeutischen Niveau nahm auch Valproat ein, von dem bisher ebenso kein Interaktionspotential mit Efavirenz dokumentiert wurde ¹⁴⁵. Klinische oder laborchemische Hinweise auf eine hepatotoxische Wirkung der Medikamente lagen bei diesen Patienten nicht vor.

Die zwei Kinder mit den höchsten Nevirapin-Spiegeln nahmen gleichzeitig ein Vitamin-B-Kombinationspräparat und Trimethoprim/Sulfamethoxazol ein. Auch hier ist bisher keine Interaktion vorbeschrieben ¹⁴⁵.

Ein Einfluss der Zusammensetzung der antiretroviralen Kombinationstherapie auf die Serumkonzentration der hier verwendeten NNRTIs und Protease-Inhibitoren fand sich nicht.

Zusammenfassend überrascht der geringe Einfluss der zum Teil erheblichen Anzahl an Begleitmedikationen auf die antiretroviralen Wirkspiegel. In therapeutischer Sicherheit kann man sich jedoch ob der Vielzahl an Interaktionsmöglichkeiten und der geringen Studieninformationen über Kinder unter ART dennoch nicht wiegen.

4.2.11 Begleiterkrankungen/ potentielle Nebenwirkungen

85 % der untersuchten Kinder erfüllten bereits die Kriterien von AIDS. Durch die erworbene Immunschwäche sind sie so anfälliger für Infektionen und deren Folgen. Diese Begleiterkrankungen, aber auch potentielle Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente, können wiederum Einfluss auf deren Pharmakokinetik haben. Dies spielt zum Beispiel bei verminderter Resorption während Diarrhoen oder durch vermehrte akute-Phase-Proteine im Rahmen einer Infektion eine Rolle, da diese Lopinavir binden können ^{64,146}. Weitere Veränderungen der Wirkspiegel treten durch die bereits im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Medikamente zur Therapie dieser Begleiterkrankungen auf. 60 von 98 Teilnehmern waren von einer bis maximal 9 Begleiterkrankungen oder potentiellen Nebenwirkungen betroffen. Ein Zusammenhang zwischen den antiretroviralen Wirkspiegeln und dem Vorliegen mindestens einer Komorbidität konnte nicht festgestellt werden.

In der Lopinavir-Gruppe waren 8 Kinder an Tuberkulose erkrankt. Da alle diese Kinder Rifampicin einnahmen, decken sich deren Beobachtungen mit denen in Kapitel 4.2.10. 9 Kinder wiesen eine Entwicklungsverzögerung auf, eine Tatsache, die HIV-positive Kinder häufiger als nicht HIV-infizierte Kinder betrifft. Die Gründe hierfür liegen wahrscheinlich in einem komplexen Zusammenspiel von Fortschreiten der HIV-Infektion, sowie neurologischer, psychiatrischer und sozialer Faktoren ¹⁴. Typische bekannte Nebenwirkungen von Lopinavir waren

Exantheme (5 Patienten), Lipoatrophie (3), Transaminasenerhöhung (3) und Diarrhoe (1). Hinweise auf erhöhte Lopinavir-Spiegel fanden sich nur bei zwei dieser Patienten.

Auch 4 Kinder, die Efavirenz einnahmen, wiesen Zeichen der Lipodystrophie auf. Dabei erstreckten sich ihre Efavirenz-Spiegel zwischen Spiegeln unter der Nachweisgrenze und deutlich erhöhten Werten. Bei den zwei Patienten mit deutlich erhöhten EFV-Spiegeln (7.036 ng/ml; 24.390 ng/ml) konnte eine potentielle toxische Wirkung von Efavirenz festgestellt werden.

Nur einer der Teilnehmer mit erhöhten Nevirapin-Spiegeln wies einen Transaminasenanstieg sowie ein orales Enanthem auf. Dies überrascht, da 4 NVP-Spiegel höher als die vom Hersteller angegebene C_{max} und alle 6 im Bereich der potentiellen Hepatotoxizität waren ^{39,72}.

Die Prävalenz der Lipodystrophie von 19 % in der Efavirenz-Gruppe lag niedriger als die Prävalenz aus einem vergleichbaren Kollektiv HIV positiver südafrikanischer Kinder (36 %) ¹⁴⁷. Bei Kindern wird ein kumulatives Risiko für Lipodystrophie mit zunehmender antiretroviraler Therapiedauer vermutet ¹⁴⁸. Bei den betroffenen untersuchten Patienten lagen keine erhöhten Spiegel vor. Die Dauer der Medikamentenexposition könnte für die Entwicklung einer Lipodystrophie relevanter sein als die Höhe der Wirkstoffkonzentration. Die Teilnehmer mit Lipodystrophie waren in der vorliegenden Untersuchung im Mittel fast 5 Jahre unter antiretroviraler Therapie.

4.2.12 Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Konzentrationsmessung

Die Höhe der Wirkstoffspiegel im Blut hängt von der Zeit seit der letzten Medikamenteneinnahme ab. Für eine aussagekräftige Interpretation der Medikamentenkonzentrationen sollte sich der Spiegel zudem bereits im *steady state* befinden und die Medikamenteneinnahme zuverlässig erfolgen ¹⁴⁹.

Für Lopinavir wie auch Efavirenz konnte in dieser Studie eine signifikant negative Korrelation zwischen Medikamentenspiegel und Zeitraum seit der letzten Wirkstoffeinnahme festgestellt werden. Damit wurde die Relevanz der

regelmäßigen Medikamenteneinnahme für wirksame Plasmaspiegel unterstrichen. Die Höhe der LPV-Konzentrationsschwankungen zum gleichen Messzeitraum nahm ab, je länger die Dosisaufnahme her war. EFV-Spiegel wurden im Mittel nach 16 h 38 min nach Dosisaufnahme gemessen, sodass es sich hier annähernd um Talspiegel handelte. Bei der Interpretation von zufällig abgenommenen Patientenproben zur Wirkspiegelmessung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings sollte stets auf den Zeitpunkt der vorherigen Applikation geachtet werden.

4.2.13 Darreichungsform

Besonders bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern spielt die Darreichungsform der Medikamente eine große Rolle. Je nach Tablettengröße und Entwicklung des Schluckaktes können die Kinder unterschiedlich früh von Sirup auf Kapseln oder Tabletten umgestellt werden ²⁶. Je früher Tabletten eingenommen werden können, desto eher werden Anwendungsprobleme wie die Notwendigkeit der kühlen Lagerung der Sirups, der bittere Geschmack des Sirups mit LPV/RTV oder mögliche Dosierungsfehler vermieden. Die Größe der Tabletten stellt eine Herausforderung für den Schluckakt eines Kleinkindes dar. Efavirenz-Kapseln können auch geöffnet und beispielsweise mittels eines Löffels Joghurt oder in einer Spritze oral appliziert werden ³⁵.

In dieser Studie zeigten 24 % der Kinder mit Lopinavir als Lösung gegenüber 22 % Patienten mit Lopinavir in Tablettenform erniedrigte Spiegel (<1.000 ng/ml), was kein signifikanter Unterschied war. In dieser Gruppe gab es deshalb keine Hinweise, dass die Sirupeinnahme schwieriger als die Einnahme in Tablettenform war. Rakhmanina et al. (2009) stellten fest, dass Lopinavir in Lösung gegenüber einer Kapsel bei Kindern doppelt so schnell absorbiert wurde. Signifikant unterschiedliche Plasmaspiegel wurden aber ebenso nicht gemessen ⁷⁷.

Efavirenz als Lösung hatte eine bis zu 46,6 % verringerte Bioverfügbarkeit gegenüber Efavirenz-Kapseln oder Tabletten gezeigt ^{150,151}. In Südafrika wurde Efavirenz jedoch lediglich als Kapsel oder Tablette angewandt ³³.

4.2.14 Nahrungsaufnahme

Die Einnahme der antiretroviralen Medikamente zusammen mit Nahrung kann die Absorption von Lopinavir und Efavirenz verbessern. Aufgrund der Lipidlöslichkeit der Substanzen wird eine gleichzeitige Einnahme mit einer mindestens moderat fettreichen Nahrung empfohlen^{34,35,98}. Die Absorption von Nevirapin ist laut Fachinformation von NVP unabhängig von der Nahrungsaufnahme³⁹.

Bei den hier untersuchten Kindern unter Lopinavir-Therapie lag bei Einnahme einer mindestens moderat fettreichen Nahrung zur Medikamentenapplikation eine nicht signifikante, geringfügig höhere mittlere Lopinavir-Serumkonzentration vor (Differenz 197 ng/ml), als bei Einnahme ohne fettreiche Mahlzeit. In der Studie wurden Patienten und Eltern gebeten, den Umfang ihrer Mahlzeit zu beschreiben. Dies könnte zu einer subjektiven Fehleinschätzung dieses Parameters geführt haben.

4.3 Patienten mit erhöhten Medikamentenkonzentrationen

Das Mädchen mit der höchsten gemessenen Lopinavir-Konzentration (24.074 ng/ml) nahm den Wirkstoff in einer 1,3 fachen Dosierung ein. Hier konnte die Spiegelmessung einen Verschreibungsfehler detektieren. Gleichzeitig nahm die Patientin bis vor weniger als 40 Tagen Rifampicin ein, was eigentlich zur Induktion von CYP3A4 und damit Verminderung des LPV-Spiegels führen kann, jedoch hatte sie deswegen eine zusätzliche Ritonavirdosis eingenommen („Booster“-Effekt). Von der übrigen eingenommenen Medikation für MDR Tuberkulose ist bisher kein Effekt auf die LPV-Pharmakokinetik gesehen worden¹⁵².

2 von 15 Kindern mit erhöhten Lopinavir-Spiegeln ($c > c_{\max}$ 4 Stunden nach LPV-Einnahme) zeigten für LPV vorbeschriebene Nebenwirkungen (Lipodystrophie, Diarrhoe), obgleich nicht alle eine Suppression der Viruslast erzielten. Alle Kinder mit höheren LPV-Spiegeln nahmen LPV seit mindestens 4 Monaten ein.

Der Patient mit einer mehr als sechsfach höheren Efavirenz-Konzentration als der höchste Spiegel im empfohlenen therapeutischen Bereich nahm gleichzeitig

Isoniazid, Cotrim, Methylphenidat und Pyridoxin ein. Eine Wechselwirkung der Substanzen mit Efavirenz ist bisher nicht beschrieben worden ¹⁴⁵.

Bei 4 Patienten mit NVP-Einnahme wurden erhöhte NVP-Spiegel festgestellt ($c > c_{\max}$ 4 Stunden nach NVP-Einnahme). Alle 6 NVP-Spiegel lagen zudem im Bereich einer potentiellen Hepatotoxizität ($> 6.000 \text{ ng/ml}$) ⁷². Ein Einfluss der erhobenen Patientendaten auf diese erhöhten NVP-Konzentrationen lässt sich aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl nicht erschließen. Dennoch fällt auf, dass die Patienten mit einer mittleren Behandlungsdauer \pm SD von $4,1 \pm 2,8$ Jahren NVP schon länger einnahmen und allesamt eine unterdrückte Viruslast vorwiesen, wobei nur ein Patient erhöhte Transaminasen als potentiell toxische Wirkung des Medikaments zeigte. Die Patienten in der vorliegenden Untersuchung schienen die hohen Spiegel also gut zu vertragen und ihr Therapieziel zu erreichen.

4.4 Patienten mit erniedrigten Medikamentenkonzentrationen

Auch hier konnten Medikamentenspiegel unter der Nachweisgrenze bei einem Patienten mit zu niedriger Lopinavir-Dosierung (0,6 der empfohlenen Dosis) detektiert werden. 8 weitere zeigten ebenfalls nicht messbar niedrige Lopinavir-Konzentrationen. Non-Adhärenz lag nach mündlichen Angaben der Patienten oder deren Eltern nicht vor. Dennoch müsste Non-Adhärenz differentialdiagnostisch angesichts der Spiegel in Betracht gezogen werden. Alter spielte keine Rolle.

Alle 4 Kinder mit erniedrigten, aber messbaren Lopinavir-Spiegeln ($< 1.000 \text{ ng/ml}$) waren Mädchen über 6 Jahre, die bisher nicht als Risikogruppe für erniedrigte LPV-Konzentrationen galten ¹⁵³. Mögliche Risikofaktoren waren Übergewicht und Adipositas ($n = 2$) und angegebene Non-Adhärenz ($n = 1$). Alle 4 Patientinnen erzielten trotzdem eine unterdrückte Viruslast.

Bei 4 Patienten wurden nicht messbar erniedrigte Efavirenz-Spiegel festgestellt, sodass auch hier Non-Adhärenz erwogen werden muss. 3 von 4 waren weiblich. Alle waren älter als 6 Jahre. Ein Kind gab Non-Adhärenz an, ein weiteres hatte eine erhöhte Viruslast (865.770 Kopien/ml).

4.5 Nutzenbewertung des Therapeutischen Drug Monitoring aufgrund der Ergebnisse dieser Studie

Im untersuchten Patientenkollektiv lagen lediglich 54,1 % der antiretroviralen Medikamentenkonzentrationen im therapeutischen Bereich. Der hohe Anteil an nicht therapeutischen Konzentrationen zeigt den Bedarf eines regelmäßigen Drug Monitorings. Auch wenn zu vielen Patienteneigenschaften keine signifikante Korrelation mit der Höhe der Medikamentenkonzentrationen gefunden werden konnte, wurde bei einzelnen besonders vulnerablen Patienten (mit Auftreten von typischen Nebenwirkungen, s. Kapitel 4.2.11, oder einer außergewöhnlich hohen Komedikationszahl, s. Kapitel 4.2.10) auch deutlich erhöhte Plasmaspiegel festgestellt. Insgesamt konnte die Komplexität des zu behandelnden Patientenkollektivs der HIV-positiven Kinder und Jugendlichen illustriert werden: sei es durch die Bandbreite an Altersgruppen und damit unterschiedliche Entwicklungsgrade, die zumeist fortgeschrittene HIV-Infektion, die jeweilige Therapiedauer und das Therapieansprechen, den Ernährungsstatus oder die verschiedenen Begleiterkrankungen und ihre medikamentöse Behandlung. Das Gesamtbild dieser vielschichtigen Einflussfaktoren birgt ein Risiko für nicht therapeutische Medikamentenkonzentrationen. Therapeutisches Drug Monitoring kann dem entgegen wirken und so den Kindern und Jugendlichen mit HIV ein sicherere und wirkungsvollere antiretrovirale Therapie ermöglichen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden aus zu zufälligen Zeitpunkten entnommenen Blutproben Serumkonzentrationen antiretroviraler Substanzen von Kindern und Jugendlichen im klinischen Alltag von pädiatrischen HIV-Ambulanzen und Krankenstationen in Kapstadt, Südafrika bestimmt. Mit Hilfe zusätzlich erhobener klinischer und laborchemischer Daten wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Höhe der gemessenen Medikamentenspiegel untersucht.

Die prospektive Studie umfasste 98 Patienten im Alter zwischen 4,8 Monaten und 17,4 Jahren (Median 6,5 Jahre, 51 männlich, 47 weiblich). 85 % der Kinder hatten bereits mindestens das WHO-Stadium III der HIV-Infektion erreicht. Im Mittel dauerte die antiretrovirale Therapie zum Zeitpunkt der Blutabnahme 35,3 Monate, mindestens jedoch 9 Tage.

Bei 18 % der Patienten, die LPV einnahmen, respektive 19 % unter EFV, lag die Plasmakonzentration unter der Nachweisgrenze ($<LOD$). Keiner dieser Patienten unter LPV-Einnahme und nur 50 % unter EFV-Therapie hatten Non-Adhärenz angegeben. 7 % der LPV-Patienten zeigten messbare subtherapeutische Konzentrationen geringer als 1.000 ng/ml. Bei all diesen Patienten lagen zum Zeitpunkt der Blutentnahme supprimierte Viruslasten vor (< 400 Kopien/ml).

15 % der LPV-Patienten wiesen eine Konzentration über dem altersabhängigen C_{max} auf, wobei deren Bedeutung bei nicht definierten toxischen Obergrenzen für LPV unklar bleibt. Zwei dieser Patienten zeigten für LPV typische Nebenwirkungen (Diarrhoe, Lipodystrophie).

Bei keinem Patienten unter EFV wurden messbare subtherapeutische Spiegel festgestellt. 19 % ($n = 4$) zeigten Efavirenz-Konzentrationen über 4.000 ng/ml. 2 dieser Patienten wiesen für EFV typische Nebenwirkungen auf (Epilepsie, Erbrechen, Lipodystrophie).

Die Konzentrationsmessungen von 4 der 6 Kinder unter NVP lagen über der C_{max} (5.740 ng/ml, KI 5.000 bis 7.440 ng/ml). Jedoch bestanden nur bei einem Patienten potentiell durch NVP verursachte Nebenwirkungen (Transaminasenanstieg, orales Enanthem). Alle NVP-Teilnehmer hatten eine unterdrückte Viruslast.

Für folgende Merkmale konnte kein signifikanter Zusammenhang zur Höhe des Medikamentenspiegels für LPV und EFV gefunden werden: Geschlecht, Alter, Krankheitsstadium, ethnische Zugehörigkeit, Immunstatus und Viruslast, Länge der antiretroviralen Therapie, Komedikation (insbesondere Rifampicin), Anzahl der Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen, Adhärenz, Ernährungsstatus, Darreichungsform des Wirkstoffes und Einnahme der Medikation mit einer fettreichen Mahlzeit.

Eine signifikant negative Korrelation zwischen LPV- bzw. EFV-Spiegel und Zeitspanne seit der letzten Wirkstoffeinnahme hob die Relevanz der regelmäßigen Medikamenteneinnahme hervor. Bei LPV-Patienten mit weniger als 6 monatiger Behandlungsdauer war die Viruslast signifikant höher und die CD4 Anteile signifikant niedriger. Auch die CD4 Zellzahl der EFV-Patienten unter 6 Monate Therapiedauer war signifikant niedriger. Diese Patienten profitieren demnach von einer möglichst engmaschigen Kontrolle ihres Therapieerfolgs.

Trotz des nicht signifikanten Einflusses der Polypharmazie auf die Medikamentenspiegel fiel auf, dass die Patienten mit der jeweils höchsten LPV- und EFV-Konzentration auch die größte Anzahl an Komedikationen (n=14 bzw. n = 5) aufwiesen.

Mit 54,1 % der Patienten im therapeutischen Bereich wies die untersuchte Kohorte eine verbesserungsfähige Medikamentenexposition auf. Es zeigten sich bei 21,7 % der Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen Hinweise auf eine potentielle Toxizität des antiretroviralen Wirkstoffes. Non-Adhärenz zur Therapie zeigte zum Zeitpunkt der Untersuchung keinen messbaren Einfluss auf den Therapieerfolg, sollte aber bei allen Patienten mit nicht messbar erniedrigten Spiegel im Hinblick auf einen langfristigen Therapieerfolg überwunden werden. Drug Monitoring kann Non-Adhärenz detektieren.

Aufgrund der hohen interindividuellen Varianz der antiretroviralen Plasmaspiegel mit einem großen Anteil außerhalb des therapeutischen Bereiches, der z.T. ausgeprägten Polypharmazie, des Risikos für Non-Adhärenz sowie des Vorhandenseins ART-spezifischer Nebenwirkungen kann Drug Monitoring bei den Kindern und Jugendlichen zur Verbesserung ihres Therapieerfolgs und der Therapiesicherheit beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. UNAIDS. UNAIDS Data 2018. 2018. (Accessed 2018-08-08, at http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf.)
2. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013.
3. Shisana O, Rehle T, Simbayi LC, et al. South African National HIV Prevalence, Incidence and Behaviour Survey, 2012. Cape Town 2014. Report No.: 978-0-7969-2456-8.
4. Dellar RC, Dlamini S, Karim QA. Adolescent girls and young women: key populations for HIV epidemic control. *Journal of the International AIDS Society* 2015;18:19408.
5. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, et al. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *The New England journal of medicine* 2008;358:1590-602.
6. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science (New York, NY)* 2006;313:523-6.
7. Freed E. HIV-1 Replication. *Somat Cell Mol Genet* 2001;26:13-33.
8. Smith S, Melvin A, Zeichner S, et al. The scientific basis of pediatric HIV care. In: Zeichner S, Read J, eds. *Handbook of Pediatric HIV Care*. 2006 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006:3-77.
9. WHO. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: WHO Press; 2007.
10. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion* 2009;49:2454-89.
11. Rich KC, Fowler MG, Mofenson LM, et al. Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics* 2000;105:e8.
12. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004;364:1236-43.
13. Rouet F, Sakarovitch C, Msellati P, et al. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. *Pediatrics* 2003;112:e289.
14. Loughton B, Cornell M, Boivin M, et al. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *Journal of the International AIDS Society* 2013;16:18603.
15. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2001;345:1522-8.
16. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally

- acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:918-24.
17. AIDSinfo online Database. UNAIDS, 2016. (Accessed 2016-08-24, at <http://www.aidsinfoonline.org>.)
 18. Craig JC, Duncan IB, Hockley D, et al. Antiviral properties of Ro 31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. *Antiviral research* 1991;16:295-305.
 19. Cameron B, Japour A, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999;13(2):213-24.
 20. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004;24:198-211.
 21. Strizki JM, Tremblay C, Xu S, et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49:4911-9.
 22. Merck & Co., Inc.. Prescribing Information Isentress® (raltegravir). 2014.
 23. National Department of Health South Africa. Clinical guidelines for the management of HIV & AIDS in adults and adolescents. 2010. (Accessed 2015-03-10, at http://www.sahivsoc.org/upload/documents/Clinical_Guidelines_for_the_Management_of_HIV_AIDS_in_Adults_Adolescents_2010.pdf.)
 24. National Department of Health South Africa. Guidelines for the Management of HIV in Children. 2010. (Accessed 2015-03-10, at http://www.sahivsoc.org/upload/documents/Guidelines_for_Management_of_HIV_in_Children_2010.pdf.)
 25. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS (London, England)* 1998;12:F51-8.
 26. Department of Health South Africa. National consolidated guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) and the management of HIV in children, adolescents and adults. 2014. (Accessed 2015-03-10, at http://www.sahivsoc.org/upload/documents/HIV%20guidelines%20_Jan%202015.pdf.)
 27. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection; second edition 2016. Geneva: WHO Press; 2015.
 28. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, et al. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. *AIDS (London, England)* 2014;28 Suppl 2:S137-46.
 29. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine* 2000;133:21-30.
 30. Teasdale CA, Abrams EJ, Coovadia A, et al. Adherence and viral suppression among infants and young children initiating protease inhibitor-based

- antiretroviral therapy. *The Pediatric infectious disease journal* 2013;32:489-94.
31. Genberg BL, Wilson IB, Bangsberg DR, et al. Patterns of antiretroviral therapy adherence and impact on HIV RNA among patients in North America. *AIDS (London, England)* 2012;26:1415-23.
 32. Janssen M, Mihov G, Welting T, et al. *Drugs and Polymers for Delivery Systems in OA Joints: Clinical Needs and Opportunities* 2014.
 33. Child and Adolescent Committee of the SA HIV Clinicians Society in collaboration with the Department of Health. *Antiretroviral drug dosing chart for children 2013*. 2013. (Accessed 2016-07-02, at <http://www.sahivsoc.org/practise-guidelines/sa-hiv-clinicians-society-guidelines>.)
 34. Abbott Laboratories. Product Information. Kaletra. 2013.
 35. Bristol-Myers Squibb Company. Sustiva® (efavirenz) Prescribing Information. 2017.
 36. Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? *Clinical pharmacokinetics* 2002;41:235-53.
 37. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, 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. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2003;306:287-300.
 38. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)* 2001;15:71-5.
 39. Boehringer Ingelheim. Fachinformation: Viramune® 200mg Tabletten. 2016.
 40. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS (London, England)* 2001;15:1089-95.
 41. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *The Journal of infectious diseases* 1996;174:713-21.
 42. Else LJ, Taylor S, Back DJ, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antiviral therapy* 2011;16:1139-47.
 43. Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, et al. ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir. *Pharmacogenetics and genomics* 2010;20:217-30.
 44. Sinxadi PZ, Leger PD, McIlleron HM, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure in HIV-infected adults and children in South Africa. *British journal of clinical pharmacology* 2015;80:146-56.
 45. Mhandire D, Lacerda M, Castel S, et al. Effects of CYP2B6 and CYP1A2 Genetic Variation on Nevirapine Plasma Concentration and

- Pharmacodynamics as Measured by CD4 Cell Count in Zimbabwean HIV-Infected Patients. *Omics : a journal of integrative biology* 2015;19:553-62.
46. Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotient. A method for interpreting minimum inhibitory concentration data. *Jama* 1981;246:1575-8.
 47. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:266-85.
 48. Richman DD, Havlir D, Corbeil J, et al. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *Journal of virology* 1994;68:1660-6.
 49. Bachelier LT, Anton ED, Kudish P, et al. Human immunodeficiency virus type 1 mutations selected in patients failing efavirenz combination therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44:2475-84.
 50. Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet* 2012;380:1250-8.
 51. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *The Journal of infectious diseases* 2013;207 Suppl 2:S85-92.
 52. Chadwick EG, Pinto J, Yogev R, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. *The Pediatric infectious disease journal* 2009;28:215-9.
 53. Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS (London, England)* 2003;17:1157-65.
 54. Justesen US. Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2006;98:20-31.
 55. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2008;48:303-32.
 56. Strougo A, Yassen A, Monnereau C, et al. Predicting the "First dose in children" of CYP3A-metabolized drugs: Evaluation of scaling approaches and insights into the CYP3A7-CYP3A4 switch at young ages. *Journal of clinical pharmacology* 2014;54:1006-15.
 57. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, et al. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS (London, England)* 2004;18:1915-24.
 58. Sherman LA, Temple R, Merkatz RB. Women in clinical trials: an FDA perspective. *Science (New York, NY)* 1995;269:793-5.
 59. De Maat MM, Mathot RA, Veldkamp AI, et al. Hepatotoxicity following nevirapine-containing regimens in HIV-1-infected individuals. *Pharmacological research* 2002;46:295-300.

60. Breilh D, Pellegrin I, Rouzes A, et al. Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study). *AIDS (London, England)* 2004;18:1305-10.
61. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;46:2926-32.
62. Burger DM. The role of therapeutic drug monitoring in pediatric HIV/AIDS. *Therapeutic drug monitoring* 2010;32:269-72.
63. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Version 7. 2017. (Accessed 2018-06-21, at <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1.>)
64. von Bibra M, Rosenkranz B, Pretorius E, et al. Are lopinavir and efavirenz serum concentrations in HIV-infected children in the therapeutic range in clinical practice? *Paediatrics and international child health* 2014;34:138-41.
65. WHO. The WHO Child Growth Standards. 2016. (Accessed 2018-08-03, at [http://www.who.int/childgrowth/standards/en/.](http://www.who.int/childgrowth/standards/en/))
66. Croghan CW, Egeghy PP. *Methods of Dealing With Values Below the Limit of Detection Using SAS2003.*
67. Bunders M, Cortina-Borja M, Newell ML. Age-related standards for total lymphocyte, CD4+ and CD8+ T cell counts in children born in Europe. *The Pediatric infectious disease journal* 2005;24:595-600.
68. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. CID=5381226. (Accessed 2018-02-09, at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5381226.>)
69. European Medicines Agency. Kaletra (r) oral solution (Lopinavir/Ritonavir); Summary of product characteristics. (Accessed 2018-09-02, 2016, at <http://www.ema.europa.eu.>)
70. DiCenzo R, Peterson D, Cruttenden K, et al. Effects of Valproic Acid Coadministration on Plasma Efavirenz and Lopinavir Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:4328-31.
71. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic acids research* 2006;34:D668-72.
72. De Requena DG, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Changes in nevirapine plasma concentrations over time and its relationship with liver enzyme elevations. *AIDS research and human retroviruses* 2005;21:555-9.
73. Hirt D, Urien S, Olivier M, et al. Is the recommended dose of efavirenz optimal in young West African human immunodeficiency virus-infected children? *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:4407-13.
74. Almond LM, Boffito M, Hoggard PG, et al. The relationship between nevirapine plasma concentrations and abnormal liver function tests. *AIDS research and human retroviruses* 2004;20:716-22.
75. Kappelhoff BS, Crommentuyn KM, de Maat MM, et al. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clinical pharmacokinetics* 2004;43:845-53.

76. Shiao S, Kuhn L, Strehlau R, et al. Sex differences in responses to antiretroviral treatment in South African HIV-infected children on ritonavir-boosted lopinavir- and nevirapine-based treatment. *BMC pediatrics* 2014;14:39.
77. Rakhmanina N, van den Anker J, Baghdassarian A, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir predict suboptimal therapeutic concentrations in treatment-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:2532-8.
78. Fillekes Q, Natukunda E, Balungi J, et al. Pediatric underdosing of efavirenz: a pharmacokinetic study in Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2011;58:392-8.
79. Saitoh A, Fletcher CV, Brundage R, et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;45:280-5.
80. Bienczak A, Denti P, Cook A, et al. Plasma Efavirenz Exposure, Sex, and Age Predict Virological Response in HIV-Infected African Children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2016;73:161-8.
81. Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, et al. Predictors of long-term viral failure among ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;46:187-93.
82. Jittamala P, Puthanakit T, Chaiinseard S, et al. Predictors of virologic failure and genotypic resistance mutation patterns in thai children receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *The Pediatric infectious disease journal* 2009;28:826-30.
83. von Hentig N, Carlebach A, Gute P, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy. *British journal of clinical pharmacology* 2006;62:552-9.
84. Regazzi M, Villani P, Seminari E, et al. Sex differences in nevirapine disposition in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)* 2003;17:2399-400.
85. Burger DM, Siebers MC, Hugen PW, et al. Pharmacokinetic variability caused by gender: do women have higher indinavir exposure than men? *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2002;29:101-2.
86. Currier JS, Spino C, Grimes J, et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2000;24:316-24.
87. Marinho AT, Rodrigues PM, Caixas U, et al. Differences in nevirapine biotransformation as a factor for its sex-dependent dimorphic profile of adverse drug reactions. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69:476-82.
88. Staiano AE, Katzmarzyk PT. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International journal of obesity (2005)* 2012;36:1261-9.

89. Verweel G, Burger DM, Sheehan NL, et al. Plasma concentrations of the HIV-protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antiviral therapy* 2007;12:453-8.
90. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *The Pediatric infectious disease journal* 2003;22:216-24.
91. Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, et al. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2011;25:643-9.
92. Nikanjam M, Chadwick EG, Robbins B, et al. Assessment of lopinavir pharmacokinetics with respect to developmental changes in infants and the impact on weight band-based dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2012;91:243-9.
93. Jullien V, Urien S, Hirt D, et al. Population analysis of weight-, age-, and sex-related differences in the pharmacokinetics of lopinavir in children from birth to 18 years. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006;50:3548-55.
94. von Hentig N, Koenigs C, Elanjikal S, et al. Need for therapeutic drug monitoring in HIV-1 infected children receiving efavirenz doses according to international guidelines. *European journal of medical research* 2006;11:377-80.
95. Bienczak A, Cook A, Wiesner L, et al. Effect of diurnal variation, CYP2B6 genotype and age on the pharmacokinetics of nevirapine in African children. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016.
96. L'Homme R F, Kabamba D, Ewings FM, et al. Nevirapine, stavudine and lamivudine pharmacokinetics in African children on paediatric fixed-dose combination tablets. *AIDS (London, England)* 2008;22:557-65.
97. Pollock L, Else L, Poerksen G, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children with and without malnutrition receiving divided adult fixed-dose combination tablets. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;64:1251-9.
98. Nikanjam M, Kabamba D, Cressey TR, et al. Nevirapine exposure with WHO pediatric weight band dosing: enhanced therapeutic concentrations predicted based on extensive international pharmacokinetic experience. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:5374-80.
99. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, et al. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Advanced drug delivery reviews* 2002;54:1271-94.
100. Mpeta B, Kampira E, Castel S, et al. Differences in genetic variants in lopinavir disposition among HIV-infected Bantu Africans. *Pharmacogenomics* 2016;17:679-90.
101. van der Leur MR, Burger DM, la Porte CJ, et al. A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults. *Therapeutic drug monitoring* 2006;28:650-3.

102. Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS (London, England)* 2004;18:2391-400.
103. Wang J, Sonnerborg A, Rane A, et al. Identification of a novel specific CYP2B6 allele in Africans causing impaired metabolism of the HIV drug efavirenz. *Pharmacogenetics and genomics* 2006;16:191-8.
104. Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochemical and biophysical research communications* 2004;319:1322-6.
105. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *British journal of clinical pharmacology* 2006;61:148-54.
106. Alessandrini M, Pepper MS. Priority pharmacogenetics for the African continent: focus on CYP450. *Pharmacogenomics* 2014;15:385-400.
107. Auger I, Thomas P, De Gruttola V, et al. Incubation periods for paediatric AIDS patients. *Nature* 1988;336:575-7.
108. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *Jama* 1996;275:606-10.
109. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *The Pediatric infectious disease journal* 1992;11:630-5.
110. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *The New England journal of medicine* 1989;321:1791-6.
111. Zoufaly A, Fillekes Q, Hammerl R, et al. Prevalence and determinants of virological failure in HIV-infected children on antiretroviral therapy in rural Cameroon: a cross-sectional study. *Antiviral therapy* 2013;18:681-90.
112. Costenaro P, Penazzato M, Lundin R, et al. Predictors of Treatment Failure in HIV-Positive Children Receiving Combination Antiretroviral Therapy: Cohort Data From Mozambique and Uganda. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015;4:39-48.
113. Sleasman JW, Nelson RP, Goodenow MM, et al. Immunoreconstitution after ritonavir therapy in children with human immunodeficiency virus infection involves multiple lymphocyte lineages. *The Journal of pediatrics* 1999;134:597-606.
114. Essajee SM, Kim M, Gonzalez C, et al. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1-infected children. *AIDS (London, England)* 1999;13:2523-32.
115. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *The Pediatric infectious disease journal* 1992;11:1018-26.

116. Raszka WV, Jr., Meyer GA, Waecker NJ, et al. Variability of serial absolute and percent CD4+ lymphocyte counts in healthy children born to human immunodeficiency virus 1-infected parents. *Military Pediatric HIV Consortium. The Pediatric infectious disease journal* 1994;13:70-2.
117. Delaugerre C, Teglas JP, Treluyer JM, et al. Predictive factors of virologic success in HIV-1-infected children treated with lopinavir/ritonavir. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2004;37:1269-75.
118. Brundage RC, Yong FH, Fenton T, et al. Inpatient variability of efavirenz concentrations as a predictor of virologic response to antiretroviral therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:979-84.
119. Fletcher CV, Brundage RC, Fenton T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz and nelfinavir in HIV-infected children participating in an area-under-the-curve controlled trial. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2008;83:300-6.
120. Foissac F, Bouazza N, Frange P, et al. Evaluation of nevirapine dosing recommendations in HIV-infected children. *British journal of clinical pharmacology* 2013;76:137-44.
121. Moholisa RR, Schomaker M, Kuhn L, et al. Effect of Lopinavir and Nevirapine Concentrations on Viral Outcomes in Protease Inhibitor-experienced HIV-infected Children. *The Pediatric infectious disease journal* 2016;35:e378-e83.
122. Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV clinical trials* 2006;7:59-69.
123. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, et al. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS (London, England)* 2009;23:1035-46.
124. Scanlon ML, Vreeman RC. Current strategies for improving access and adherence to antiretroviral therapies in resource-limited settings. *Hiv/Aids* 2013;5:1-17.
125. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, et al. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *The Pediatric infectious disease journal* 2008;27:686-91.
126. Bunupuradah T, Wannachai S, Chuamchaitrakool A, et al. Use of taste-masking product, FLAVORx, to assist Thai children to ingest generic antiretrovirals. *AIDS research and therapy* 2006;3:30.
127. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;42:1189-96.
128. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Archives of internal medicine* 1990;150:1509-10.
129. Phillips AN, Cambiano V, Nakagawa F, et al. Cost Effectiveness of Potential ART Adherence Monitoring Interventions in Sub-Saharan Africa. *PloS one* 2016;11:e0167654.

130. Smith C, Gengiah TN, Yende-Zuma N, et al. Assessing Adherence to Antiretroviral Therapy in a Rural Paediatric Cohort in KwaZulu-Natal, South Africa. *AIDS and behavior* 2016;20:2729-38.
131. Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *Jama* 2007;298:1888-99.
132. Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, et al. Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC pediatrics* 2007;7:13.
133. Prendergast A, Bwakura-Dangarembizi MF, Cook AD, et al. Hospitalization for severe malnutrition among HIV-infected children starting antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2011;25:951-6.
134. Musoke PM, Mudiope P, Barlow-Mosha LN, et al. Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC pediatrics* 2010;10:56.
135. Wamalwa DC, Farquhar C, Obimbo EM, et al. Early response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected Kenyan children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;45:311-7.
136. Banerjee T, Pensi T, Banerjee D, et al. Impact of HAART on survival, weight gain and resting energy expenditure in HIV-1-infected children in India. *Annals of tropical paediatrics* 2010;30:27-37.
137. Rossouw TM, Feucht UD, Melikian G, et al. Factors Associated with the Development of Drug Resistance Mutations in HIV-1 Infected Children Failing Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy in South Africa. *PloS one* 2015;10:e0133452.
138. Bartelink IH, Savic RM, Dorsey G, et al. The effect of malnutrition on the pharmacokinetics and virologic outcomes of lopinavir, efavirenz and nevirapine in food insecure HIV-infected children in Tororo, Uganda. *The Pediatric infectious disease journal* 2015;34:e63-70.
139. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral therapy* 2010;15:413-23.
140. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ (Clinical research ed)* 2015;350:h1059.
141. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, et al. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs & aging* 2013;30:613-28.
142. Cohen K, van Cutsem G, Boulle A, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;61:389-93.
143. L'Homme R F, Nijland HM, Gras L, et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS (London, England)* 2009;23:863-5.

144. Stohr W, Back D, Dunn D, et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antiviral therapy* 2008;13:675-85.
145. Liverpool HIV Pharmacology Group. HIV Drug Interaction Checker. University of Liverpool. (Accessed 2017-02-05, at <http://www.hiv-druginteractions.org/>.)
146. Ford J, Khoo SH, Back DJ. The intracellular pharmacology of antiretroviral protease inhibitors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004;54:982-90.
147. Innes S, Cotton MF, Haubrich R, et al. High prevalence of lipoatrophy in pre-pubertal South African children on antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC pediatrics* 2012;12:183.
148. Innes S, Abdullah KL, Haubrich R, et al. High Prevalence of Dyslipidemia and Insulin Resistance in HIV-infected Prepubertal African Children on Antiretroviral Therapy. *The Pediatric infectious disease journal* 2016;35:e1-7.
149. Parienti JJ, Paterson DL. Number of missed doses: why 1 x 7 does not make 7 x 1? *AIDS (London, England)* 2012;26:1437-40.
150. Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, et al. High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;45:133-6.
151. ter Heine R, Scherpbier HJ, Crommentuyn KM, et al. A pharmacokinetic and pharmacogenetic study of efavirenz in children: dosing guidelines can result in subtherapeutic concentrations. *Antiviral therapy* 2008;13:779-87.
152. van der Laan LE, Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, et al. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Lopinavir-Ritonavir Administered with First- and Second-Line Antituberculosis Drugs in HIV-Infected Children Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2018;62.
153. Umeh OC, Currier JS. Sex differences in pharmacokinetics and toxicity of antiretroviral therapy. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2006;2:273-83.

Anhang

Fallerhebungsformular der IRTG Forschungsgruppe für das Projekt „The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS“

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

Ethnic group

Black	
Coloured	
Indian/Asian	
White	

Date of informed consent

D	D	M	M	Y	Y

Sex

male	
female	

PHYSICAL EXAMINATION

Weight

kg		

Height

cm		

NUTRITIONAL CLASSIFICATION

	Yes	No
Kwashiorkor		
Marasmic Kwashiorkor		
Underweight		

HIV DIAGNOSIS

Date of first diagnosis

D	D	M	M	Y	Y

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	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>h</td><td>h</td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td> </tr> </table>							D	D	M	M	Y	Y							h	h	m	m			Cells/ μ l	
D	D	M	M	Y	Y																						
h	h	m	m																								
CD8 cells	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>							D	D	M	M	Y	Y	Cells/ μ l													
D	D	M	M	Y	Y																						
Creatinine	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>							D	D	M	M	Y	Y	μ mol/l													
D	D	M	M	Y	Y																						
Viral load	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>							D	D	M	M	Y	Y	Copies/ml													
D	D	M	M	Y	Y																						
Serum albumin	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>							D	D	M	M	Y	Y	g/l													
D	D	M	M	Y	Y																						

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

Pat. -No.			
-----------	--	--	--

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

MEAL PRIOR TO BLOOD SAMPLING

Heavy meal (e.g. a full plate of food)

Medium meal (e.g. a sandwich)

Light meal (e.g. a biscuit, cracker or fruit)

No meal

Time of meal

h	h	m	m

TB MEDICATION

Medication	Time of medication intake <i>prior</i> to blood sampling								
Rifampicin	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>h</td> <td>h</td> <td>m</td> <td>m</td> </tr> </table>					h	h	m	m
h	h	m	m						

LABORATORY - BLOOD SAMPLING

1. First blood sample (trough level)

Collection time

h	h	m	m

Collection date

D	D	M	M	Y	Y

2. Medicine taken

h	h	m	m

3. Second blood sample (if applicable)

Collection time

h	h	m	m

Pat. -No.			
-----------	--	--	--

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

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

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Hartwig Klinker, für seine ausdauernde, zuverlässige und kompetente Begleitung dieser Doktorarbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Bernd Rosenkranz für seine freundliche, geduldige und fachkundige Unterstützung meiner Forschungszeit in Südafrika. Desweiteren bin ich Frau Ulrike Lenker und dem Therapeutischen Drug Monitoring Labor der Universitätsklinik Würzburg für das Messen der Medikamentenkonzentrationen dankbar.

Die ärztlichen und pflegerischen Teams der Infectious disease clinic Tygerberg, der Forschungsstation „KIDCRU“ in Tygerberg und der Delft community clinic, darunter besonders Dr. Helena Rabie, Dr. Claire Edson und Dr. Steve Innes, waren sehr wichtig für den Forschungseinstieg und die Rekrutierung von Patienten.

Besonders dankbar bin ich den Kindern und Jugendlichen mit ihren Eltern für die vertrauensvolle Teilnahme an dieser Studie.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Frau Nelisa für die ermutigende Begleitung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Nikolaus Johannes Bauer

Geboren: am 14.05.1987 in Tübingen

Nationalität: deutsch

Arbeitserfahrung	<p>Seit Februar 2020 <i>Assistenzarzt der Chirurgie</i> Abteilung Unfallchirurgie, Alb-Donau Klinikum, Blaubeuren</p> <p>Juli 2018 – Januar 2020 <i>Weiterbildungsassistent der Allgemeinmedizin</i> Praxis für Innere Medizin und hausärztliche Versorgung Dres. Wiehe, Blaubeuren</p> <p>Mai 2015 – April 2018 <i>Weiterbildungsassistent der Allgemein- und Inneren Medizin</i> Abteilung Innere Medizin, Alb-Donau Klinikum, Blaubeuren</p>
Studium	<p>Oktober 2007 – November 2014 <i>Humanmedizin</i> an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Abschluss: Ärztliche Prüfung Approbation als Arzt im November 2014</p>
Praktisches Jahr	<p>August 2013 – Juli 2014 <i>Kinderheilkunde</i> Tygerberg Hospital, Stellenbosch University, Kapstadt, Südafrika <i>Kinder- und Allgemein Chirurgie</i> East London Hospital Complex, Walter Sisulu-University, East London, Südafrika <i>Innere Medizin</i> Juliusspital Würzburg</p>
Forschung	<p>Seit April 2012 Doktorand der Infektiologie, Universitätsklinik Würzburg <i>„Der Einfluss von Therapeutic Drug Monitoring auf die antiretrovirale Therapie von Kindern und Jugendlichen mit HIV/AIDS“</i> Doktorvater: Herr Prof. Hartwig Klinker</p>

	<p>April 2012 – August 2012 Forschungsaufenthalt am Tygerberg Hospital, Kapstadt, Südafrika</p> <p>Publikationen</p> <p>N Bauer, M von Bibra, B Rosenkranz, M Cotton, H Rabie: “Did subtherapeutic drug levels of efavirenz or lopinavir predict virological failure in children on antiretroviral therapy?” 56th Academic Year Day, Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, South Africa</p> <p>S P Zvada, S Sy, N Bauer, M von Bibra, D Clemens, H Klinker, H Derendorf, B Rosenkranz: “Pharmacokinetics of Efavirenz Among HIV Infected South Africans Across Different Age Groups Including Pregnant Women” PAGE (Population Approach Group in Europe) Meeting 2015, Heronissos, Crete, Greece, Abstract II-77</p> <p>N Bauer, B Rosenkranz, H Rabie, S Innes, C Edson, M von Bibra, U Lenker, M Cotton, H Klinker: “Lopinavir and Efavirenz serum concentrations in routine care of paediatric HIV-patients” Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress 2019, Hamburg</p>
<p>Stipendien</p>	<p>April 2010 – November 2014 Cusanuswerk – bischöfliche Studienförderung der katholischen Kirche</p> <p>April – August 2012 Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) – Förderung der Auslandsforschung</p>
<p>Freiwilligendienst</p>	<p>August 2006 – August 2007 Internationaler Freiwilligendienst der Salesianer Don Boscos im landwirtschaftlich-technischen Internat Ambrosio Olmos, Río Cuarto, Argentinien</p>
<p>Schullaufbahn</p>	<p>1997 – 2006 Eugen-Bolz-Gymnasium, Rottenburg am Neckar Abschluss: Allgemeine Hochschulreife</p>

Zusatz-qualifikationen	Mai 2019 <i>Zusatzbezeichnung Notfallmedizin</i> November 2017 <i>Anerkennung als Arzt in Südafrika</i>	
Sprachkenntnisse	<i>Englisch</i> (fließend) <i>Spanisch</i> (fließend)	<i>Latinum</i> <i>isiXhosa</i> (Grundlagen)