

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Wilms

Therapeutisches Drug Monitoring von Nevirapin – Bedeutung in der Therapie der HIV-
Infektion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Michael Sienz

aus

Würzburg

Würzburg, September 2004

Referent: Prof. Dr. med. H. Klinker

Koreferent: Prof. Dr. K. H. Graefe

Dekan: Prof. Dr. med. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2005

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
I.1. HIV und AIDS	1
I.1.a. Epidemiologie	1
I.1.b. Das Virus	1
I.1.c. Infektionsverlauf	2
I.1.d. Therapie	3
I.2. Nevirapin	5
I.2.a. Chemie	5
I.2.b. Wirkmechanismus	5
I.2.c. Resistenz	6
I.2.d. Wirksamkeit	7
I.2.e. Dosierung, Nebenwirkungen	7
I.2.f. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	8
II. Abkürzungen	9
III. Fragestellung	10
IV. Patienten und Methoden	11
IV.1. Methodik	11
IV.1.a. Datenquellen und Methodik der Datengewinnung	11
IV.1.b. Messung der Nevirapinspiegel	12
IV.1.c. Auswertung der Nevirapinspiegel	13
IV.1.d. Auswertung der akuten Nebenwirkungen der Nevirapintherapie	14
IV.1.e. Vergleich der Messwerte bei guter bzw. eingeschränkter Compliance	15
IV.1.f. Auswertung des Therapieeffektes	16
IV.1.g. Statistik	16
IV.2. Patienten	18
V. Ergebnisse	19
V.1. Indikation zur antiretroviralen Therapie mit Nevirapin	19
V.1. a. Therapiebeginn	19
V.1. b. Indikation für ein Absetzen der Nevirapintherapie	19
V.2. Therapeutisches Drug Monitoring	21
V.2.a. Auswertung der Serum-Nevirapinspiegel	21
V.2.b. Auswertung der Resorptionstests	22
V.2.c. Nevirapinspiegel in Abhängigkeit von der Dosierung	24
V.2.d. Einfluss der Compliance auf die Nevirapinspiegel	25
V.2.e. Nevirapinspiegel in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall	26
V.2.f. Nevirapinspiegel im langfristigen Verlauf	27
V.2.g. Medikamenteninteraktion	29
V.2.h. Einfluss des Körpergewichts auf Nevirapinspiegel	30
V.2.i. Einfluss von Geschlecht, Rauchen, Lebererkrankung und Compliance auf Nevirapinspiegel	32
V.2.j. Korrelationen zwischen Nevirapinspiegeln und Laborwerten	33

V.3. Akute Nebenwirkungen der Nevirapintherapie	35
V.3.a. Einzelfalldarstellungen	35
V.3.b. Statistische Auswertung möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung akuter Nebenwirkungen	36
V.4. Langfristige Einflüsse einer NVP-Therapie auf Laborparameter	39
V.4.a. Leberassoziierte Laborparameter	39
V.4.a.i. GGT	39
V.4.a.ii. GOT, GPT	41
V.4.a.iii. AP	43
V.4.a.iv. LDH	44
V.4.a.v. Bilirubin	46
V.4.a.vi. Statistische Auswertung möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung nevirapinbedingter Hepatotoxizität	48
V.4.b. Laborparameter des Fettstoffwechsels	49
V.4.b.i. Gesamtcholesterin	49
V.4.b.ii. Triglyzeride	50
V.4.b.iii. HDL	50
V.4.b.iv. LDL	51
V.4.b.v. Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL	51
V.4.b.vi. Quotient aus LDL und HDL	52
V.5. Effektivität der Nevirapintherapie	53
V.5.a. Einfluss auf die HI-Viruslast	53
V.5.b. Einfluss auf die CD 4-Zellzahl	56
V.5.c. Statistik	58
VI. Diskussion	61
VI.1. Therapeutisches Drug Monitoring	61
VI.2. Akute Nebenwirkungen der Nevirapintherapie	66
VI.3. Langfristige Einflüsse einer Nevirapintherapie auf Laborparameter	72
VI.4. Effektivität der Nevirapintherapie	76
VII. Zusammenfassung	78
VIII. Literatur	79

I. Einleitung

I.1. HIV und AIDS

I.1.a. Epidemiologie

Seit Beginn der HIV-Pandemie in den 80er Jahren sind mehr als 60 Millionen Menschen infiziert worden. Ein Drittel davon ist bereits verstorben, etwa 42 Millionen leben zum jetzigen Zeitpunkt damit (Stand: Dezember 2002). Damit ist AIDS weltweit inzwischen zur vierthäufigsten Todesursache geworden [1].

70% der Fälle betreffen Afrika südlich der Sahara, dort ist AIDS mittlerweile die häufigste Todesursache.

In Deutschland gab es Ende 2002 etwa 43.000 HIV-Infizierte, knapp ein Viertel davon Frauen.

Mit 50% in Deutschland häufigster Infektionsweg ist homosexueller Kontakt bei Männern. Heterosexuelle Kontakte und Herkunft aus Hochprävalenzgebieten liegen jeweils etwa einem Fünftel der Fälle zugrunde, intravenöser Drogenabusus einem Zehntel und andere Infektionswege wie vertikale Mutter-Kind-Transmission oder Blutkontakte betreffen einen geringen Anteil im Promillebereich [2].

I.1.b. Das Virus

Der Erreger von AIDS ist das Retrovirus Human Immunodeficiency Virus (HIV). Es benötigt zur Vermehrung das Enzym Reverse Transkriptase, das seine RNA in DNA umwandelt. RNA und Proteine sind vom p24 Kapsid umgeben, dieses von einer p17 Matrix. Die Oberfläche bildet eine Hüllmembran mit Hüllproteinen (gp160), die an CD4-Rezeptoren von Zellen binden können. Zielzellen sind deshalb alle CD4-Rezeptor-tragenden Zellen, d.h. T-Zellen und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems [3].

HIV-1 kommt weltweit vor, HIV-2 hauptsächlich in Westafrika.

Das erste Auftreten des Virus beim Menschen konnte mithilfe molekulargenetischer Methoden auf die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts, etwa um 1930, datiert werden. Vermutlich wurde das nah verwandte SIV vom Affen auf den Menschen übertragen [1]

I.1.c. Infektionsverlauf

Wenige Wochen nach der Infektion kommt es zu einer massiven Virusvermehrung, die eine starke Aktivierung des Immunsystems zur Folge hat. Zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und Monozyten können zunächst die Virusreplikation in Grenzen halten, wobei sich ein individuell relativ konstanter, prognostisch bedeutsamer Viruslastspiegel einstellt. Dabei kommt es zu einem hohen turnover der CD4-Zellen, da befallene Zellen vom Immunsystem eliminiert werden und zu Apoptose neigen. Nach 5-10 Jahren ist das Immunsystem erschöpft, was zum Vollbild AIDS führt.

Nach der Centers of Disease Control Classification (CDC) kann der Krankheitsverlauf klinisch von Stadium A bis C und laborchemisch von Stadium 1 bis 3 eingeteilt werden. A steht für das Stadium der sogenannten akuten HIV-Erkrankung, die sich bei den meisten Betroffenen 1-3 Wochen nach der Übertragung mit grippeähnliche Symptomen zeigt, sowie für das folgende Latenzstadium, in dem Lymphknotenvergrößerungen das einzige Symptom sind.

Mit zunehmender Erschöpfung des Immunsystems folgt das Stadium B mit HIV-assoziierten Erkrankungen, die nicht AIDS-definierend sind wie oropharyngeale Candida-Infektionen, orale Haarleukoplakie, Herpes Zoster, periphere Neuropathie oder konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe.

Im Stadium C treten AIDS-definierende Erkrankungen auf. Zu ihnen gehören u.a. die Pneumocystis-carinii-Pneumonie, ösophageale oder tracheale Candida-Infektionen, die Toxoplasma-Enzephalitis, CMV-Retinitis, Tuberkulose, das Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome und die HIV-Encephalopathie.

Im laborchemischen Stadium 1 mit >500 CD 4-Zellen sind noch keine opportunistischen Erkrankungen zu erwarten, im Stadium 2 mit 200-499 Zellen sind Infektionen möglich und bei weniger als 200 CD 4-Zellen muss mit AIDS-definierenden Krankheiten gerechnet werden [4].

I.1.d. Therapie

Als 1984 das HI-Virus entdeckt wurde, gab es noch keine kausal wirksame Therapie gegen die Erkrankung.

1987 kam mit dem Nukleosidanalogen Zidovudin (AZT) das erste antiretrovirale Medikament auf den Markt, weitere Wirkstoffe dieser Gruppe folgten in den nächsten Jahren. Sie werden als falsche Bausteine von der Reversen Transkriptase in die DNA eingebaut, woraufhin die Kettensynthese abbricht.

Eine zweite Gruppe von AIDS-Medikamenten wurde mit den Proteaseinhibitoren (PI) gefunden, deren erster 1995 auf den Markt kam. Diese hemmen die HIV-Protease, welche bei der Replikation Virus-Proteine aus Polypeptid-Vorläufern herausschneidet [5].

Schließlich kam 1996 mit Nevirapin (Viramune[®]) der erste Vertreter der Nichtnukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) hinzu.

In der zweiten Hälfte der 90er Jahre hoffte man, mit einer Kombination aus 3 oder mehr Medikamenten der verschiedenen Substanzklassen das Virus eliminieren zu können, weshalb die Therapieindikation damals großzügig gestellt wurde. Da sich dies nicht bestätigte und Langzeitnebenwirkungen der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) allmählich bekannt wurden, orientiert man sich heute an einer Vielzahl von Parametern, um den Therapiebeginn festzulegen [6,7].

Eine Therapieindikation besteht bei:

- jeder symptomatischen HIV-Infektion
- asymptomatischen Patienten mit weniger als 200/ μ l CD4-Zellen

Fakultative Therapieindikationen sind:

- CD4-Zellzahl zwischen 200/ μ l und 350/ μ l [4,8] und
- CD4-Zellzahl höher als 350/ μ l und hoher Viruslast (als vergleichsweise hoch gelten Werte von über 50.000-100.000 HIV-RNA-copies/ml)

Als Erstmedikation wählt man meist eine Dreifachkombination aus

- 2 NRTI + PI oder
- 2 NRTI + NNRTI.

Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit erfolgt eine Umstellung entsprechend der individuellen Situation.

Damit ist bei der Mehrheit der Patienten eine Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze und ein Verhindern der Krankheitsprogression erreichbar. Wegen der kurzen Halbwertszeit des Virus und seiner ausgeprägten Neigung zur Resistenzbildung spielt die Compliance zum Erreichen des Therapiezieles eine entscheidende Rolle.

Zur Therapiekontrolle dienen Viruslastbestimmung, Bestimmung der CD4-Zellen, Therapeutisches Drug monitoring und bei Viruslastanstieg ohne erkennbare Ursache Resistenztests.

Therapeutisches Drug monitoring ist wegen der intrazellulären Phosphorylierung der NRTI nur für Proteaseinhibitoren und NNRTI sinnvoll und kann mit folgenden Indikationen durchgeführt werden:

- Intestinale Resorptionsstörungen
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme/Ungenügende Therapieadhärenz
- Medikamenteninteraktionen bei Multimedikation
- Erheblich unter- oder übergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen, die durch Dosisanpassung vermieden bzw. beseitigt werden können
- Bei virologischem Therapieversagen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen unzureichenden Wirkstoffspiegeln und Resistenzentwicklung
- Leberfunktionsstörungen
- HAART bei Kindern
- Therapie in der Schwangerschaft
- Experimentelle „once daily“ Regimes mit einmal täglicher Medikamenteneinnahme trotz relativ kurzer Halbwertszeit des Pharmakons
- Einsatz neuer Substanzen, insbesondere solcher mit Interaktionspotenzial [8].

I.2. Nevirapin

Nevirapin (BIRG 587, BIRG 0587 oder BI-RG-587), wurde von Boehringer Ingelheim als erstes Medikament der Gruppe der Nichtnukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren entwickelt. Im April 1991 wurde es in einer Phase I Studie erstmals an Menschen verabreicht [9] und bis zur Zulassung 1996 in den USA folgten 33 weitere klinische Studien an 1752 Personen [10]. Die Zulassung in Deutschland erfolgte Anfang 1998 [11]. Zu diesem Zeitpunkt wurden bereits etwa 40.000 Patienten mit dem Medikament behandelt [12].

I.2.a. Chemie

Nevirapin ist ein Dipyridodiazepinon mit der Summenformel $C_{15}H_{14}N_4O$ (Struktur in Abb. 1).

Die Reinsubstanz ist ein weißes, kristallines Pulver, stark lipophil, wegen der 2 Pyridin-Stickstoffatome eine leichte Base ($pK_{a1}=2,8$ und $pK_{a2}=-0,4$) und chemisch sehr stabil mit Halbwertszeiten von 1200 bzw. 700 Tagen bei pH 3 bzw. pH 11 [10].

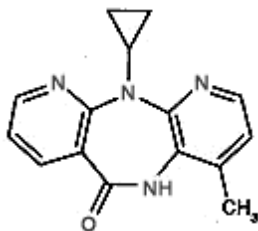


Abb. 1: Strukturformel von Nevirapin

I.2.b. Wirkmechanismus

Als Nichtnukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor hemmt Nevirapin reversibel die Aktivität der HIV-1-Reversen Transkriptase (RT). Dazu bindet es direkt an die RT an den Aminosäureresten 181 und 188, die nahe dem katalytischen Zentrum mit der Polymerase auf der großen Untereinheit (p66) der heterodimeren Reversen Transkriptase (p66/p51) liegen. Die Bindung geschieht vorwiegend durch hydrophobe

Interaktionen zu einer Tasche, die aus 7 β -Einheiten geformt wird. Damit ändert sich die Position einiger entscheidender Aminosäuren im katalytischen Zentrum des Enzyms, mit der Folge, dass die Polymerase blockiert wird.

NVP bindet ausschließlich an HIV-1 RT, andere virale Polymerasen einschließlich der von HIV-2 und SIV und auch eukaryote DNA-Polymerasen werden nicht beeinflusst [10].

I.2.c. Resistenz

Im Gegensatz zu NRTI- und PI-Resistenzentwicklungen genügt zur Entstehung einer NVP-Resistenz eine einzelne Mutation im Bereich der Bindungstasche der RT.

In einer Studie mit 38 Patienten, 24 davon unter NVP-Monotherapie und 14 zusätzlich mit AZT fanden sich bei allen bereits nach einer Woche Resistenzen gegen Nevirapin [13].

Genotypisch lässt sich ohne gleichzeitige Gabe von AZT Tyr181Cys als häufigste Mutation nachweisen. Bei gleichzeitiger Gabe von AZT überwiegen Mutationen an den Positionen 103, 106, 108, 188, 190 [10]. Tab. 1 zeigt die phänotypische Empfindlichkeitsabnahme der einzelnen Genotypen.

Mutation	IC ₅₀ in μ M
Wildtypvirus	0,04
Lys103Asn	0,70
Val106Ala	0,80
Tyr181Cys	2,3
Tyr188Leu	>25
Gly190Ala	1,5
Pro236Leu	0,085

Tabelle 1 : Phänotypische Empfindlichkeitsabnahme einiger häufiger genotypischer RT-Mutationen [10].

Die bei einer Dosierung von 0,4 g/d durchschnittlich erreichte Steady-state-Konzentration von 17 μ M (4,5 μ g/ml) liegt über 400fach über der IC₅₀ des Wildtyps und damit meist über der Empfindlichkeitsabnahme resistenter Viren, die etwa mit dem

Faktor 100-250 angegeben wird [14]. Mehrfachresistenzen führten allerdings in vitro zu über 500fachem Wirksamkeitsverlust [15].

Kreuzresistenzen mit anderen NNRTI sind häufig, zu NRTI oder PI aber nicht bekannt.

I.2.d. Wirksamkeit

Eine gute Wirksamkeit von Nevirapin konnte in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden [16,17,18,19,20,21]. In mehreren PI-Switchstudien erwies es sich als ungefähr gleich effektiv wie Proteaseinhibitoren [22,23,24] und in der COMBINE-Studie sogar deutlich besser als Nelfinavir [24].

4 Kohortenstudien, die NVP mit EFV vergleichen, fanden alle eine bessere virologische Wirksamkeit von EFV [25,26,27,28]. Sie beeindrucken zwar durch große Patientenzahlen zwischen 694 und 2203. Die Patienten wurden aber nichtrandomisiert behandelt, sodass Beobachtungsfehler nicht ausgeschlossen werden können.

I.2.e. Dosierung, Nebenwirkungen

Bereits mit einer Dosierung von 12,5mg/d konnten in Phase I/II – Studien Plasmaspiegel über der IC_{50} des Wildtyps erreicht werden [9]. Dennoch war der virologische Effekt bei Dosierungen bis 200 mg/d wegen rascher Resistenzbildung nur vorübergehend [29,30]. Um die IC_{50} von resistenten Viren zu überschreiten, erfolgte deshalb die Verabreichung von 400 mg/d. Bei gutem virologischen Ansprechen zeigten aber 48% der Patienten zwischen dem 9. und 46. (Median: 13.) Tag ein Exanthem als Nebenwirkung. Aus diesem Grund wurde eine zweiwöchige einschleichende Phase mit 0,2 g/d eingeführt, womit die Häufigkeit von NVP-bedingtem Hautausschlag auf etwa 15% sank [14]. Therapieabbruch aus diesem Grund ist in etwa 7% der Fälle beschrieben und ein Übergang in Stevens Johnson Syndrom (SJS) oder Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) in 0,5% [12].

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Nausea, Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerz, Somnolenz, Bauchschmerzen, Myalgie, Lymphadenopathie, Eosinophilie, Nierenfunktionsstörungen und vor allem bei Kindern Granulozytopenie.

Die häufigsten Laborveränderungen sind Leberwerterhöhungen im Sinne einer toxischen Hepatitis. GOT- oder GPT-Anstieg auf über das fünffache des oberen Normwertes wurde in einer kontrollierten Studie in 8,8% der Verum- und in 6,2% der Placebogruppe gefunden [14].

Sowohl für kutane als auch für hepatische Nebenwirkungen sind die ersten 8 Behandlungswochen ein kritischer Zeitraum, während dieser Zeit ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Der Hersteller empfiehlt eine zweiwöchige Kontrolle der Leberwerte. Bei über 5-fachem Anstieg von GOT oder GPT über die Obergrenze des Normbereichs ebenso wie bei schwerem Hautausschlag oder Hautausschlag in Verbindung mit Allgemeinsymptomen soll das Medikament abgesetzt werden.

I.2.f. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Nevirapin ist ein Induktor von CYP3A4 und CYP2B6, was zu Wechselwirkungen mit Medikamenten führt, die ebenfalls von diesen Enzymen metabolisiert werden.

Bei den antiretroviralen Medikamenten vermindert NVP die Plasmakonzentrationen von Efavirenz, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir und Zidovudin [14,31]. Didanosin-, Nelfinavir-, Ritonavir-, Stavudin- und Zalcitabinkonzentrationen werden nicht beeinflusst.

Eine Beeinflussung der NVP-Konzentration durch die genannten antiretroviralen Substanzen konnte nicht festgestellt werden.

NVP senkt die Plasmakonzentration von Clarithromycin, Ketoconazol, oralen Kontrazeptiva und Methadon [14,32,33]. Bei Patienten unter Methadonsubstitution sind nach Beginn einer Nevirapintherapie Entzugssymptome beobachtet worden, sodass die Methadonkonzentration angepasst werden musste.

Rifabutin- und Rifampicinspiegel werden geringfügig erhöht und Fluconazolspiegel ändern sich nicht bei Komedikation mit Nevirapin.

Rifampicin vermindert Nevirapinspiegel um mehr als 50%, Fluconazol erhöht Nevirapinspiegel um etwa 100% [14].

Hypericum perforatum (Johanniskraut) senkt die Plasmakonzentration von NVP und soll nicht gleichzeitig mit diesem angewendet werden [14,35].

II. Abkürzungen

ABC	Abacavir (ein Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudin (ein Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor)
CD 4-Zellen	CD 4-Rezeptortragende Zellen (T-Zellen und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DDC	Zalcitabin (ein NRTI)
DDI	Didanosin (ein NRTI)
D4T	Stavudin (ein NRTI)
EFV	Efaviranz (ein NNRTI)
FDA	Food and Drug Administration
α_1 GP	Alpha-1-Glykoprotein (ein Akut-phase Protein)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDV	Indinavir (ein PI)
KG	Körpergewicht
LPV	Lopinavir (ein PI)
MW	Mittelwert
NFV	Nelfinavir (ein PI)
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor
NVP	Nevirapin
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PI	Proteaseinhibitor
RTV	Ritonavir (ein PI)
SD	Standardabweichung
SQV	Saquinavir (ein PI)
3TC	Lamivudin (ein NRTI)

III. Fragestellung

Im wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg werden im Rahmen der therapiebegleitenden Diagnostik bei Patienten mit HIV-Infektion regelmäßig Nevirapin-Plasmakonzentrationen bestimmt. In der vorliegenden Arbeit sollen anhand einer statistischen Auswertung der gemessenen Nevirapinspiegel Einflussgrößen auf inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen identifiziert und Kriterien für eine Dosisanpassung in bestimmten klinischen Situationen erarbeitet werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollen akute sowie langfristige Nebenwirkungen der Nevirapintherapie untersucht werden. Dabei wird insbesondere die Entwicklung von Exanthemen sowie die Hepatotoxizität der Therapie anhand von Einzelfalldarstellungen und statistischen Auswertungen untersucht. Darüber hinaus werden Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Nebenwirkungen identifiziert.

Schließlich soll im dritten Abschnitt der Arbeit die Wirksamkeit der Nevirapintherapie anhand von Viruslast- und CD 4-Zellzahlveränderung analysiert werden. Bei Patienten mit Therapieversagen werden mögliche Ursachen hierfür diskutiert.

IV. Patienten und Methoden

IV.1. Methodik

IV.1.a. Datenquellen und Methodik der Datengewinnung

In der Ambulanz des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg werden etwa 220 HIV-Patienten regelmäßig betreut. In ein- bis dreimonatigen Abständen werden dabei Viruslast, CD4-Zellzahl, Standardlaborwerte sowie PI- und NNRTI-Medikamentenspiegel bestimmt.

Alle dort behandelten Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 1996 bis 7/2002 Nevirapin für mindestens 7 Tage erhalten hatten, wurden in die Auswertung für diese Untersuchung eingeschlossen.

Nach Identifikation der Patienten mittels elektronischer Datenverarbeitung wurden aus ambulanten und stationären Krankenakten für jeden Patienten folgende Daten erhoben:

- Alter und Geschlecht
- Körpergewicht
- Infektionsweg
- Krankheitsstadium nach CDC und Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Nikotin- und Alkoholabusus
- bisher durchgeführte antiretrovirale Therapie mit genauer Datierung der NVP-Therapie
- Indikation für An- und Absetzen von NVP
- NVP-bedingte Nebenwirkungen
- Compliance nach Einschätzung des behandelnden Arztes
- Begleitmedikation zusätzlich zur antiretroviralen Therapie in der Zeit der NVP-Einnahme
- Ergebnisse von Resistenztests
- Ergebnisse aller Viruslast- und CD 4-Zellzahlbestimmungen.

Bezüglich der Therapieadhärenz erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen anhand der hierzu regelmäßig durchgeführten Befragung durch den behandelnden Arzt in der Ambulanz. War die Medikamenteneinnahme immer als regelmäßig dokumentiert,

wurden die Patienten unter „compliant“ eingestuft, gab es mindestens einen direkten Hinweis auf Unregelmäßigkeit, als „eingeschränkt compliant“.

In einer EXCEL-Datei wurden aus der Datenbank des Instituts für klinische Biochemie und Pathobiochemie (Direktor: Prof. Dr. Walter) des Klinikums der Universität Würzburg für jeden Patienten alle gemessenen Werte der Laborparameter Gesamteiweiß, Albumin, Gesamt-Bilirubin, GGT, GOT, GPT, LDH, AP, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, HDL und LDL aus der Zeit der Nevirapin-Einnahme und, soweit vorhanden, bis zu zwei Jahren vor NVP-Therapie zusammengetragen.

Für die Auswertung der Nevirapinspiegel wurde auf eine EXCEL-Datenbank des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg zurückgegriffen.

IV.1.b. Messung der Nevirapinspiegel

Die Messung der Nevirapinspiegel erfolgte mit einer im wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie entwickelten Methode mittels Gaschromatographie [36].

500 µg der Serum- oder Plasmaprobe wurden mit derselben Menge Carbonatpuffer und 75 µl Scandicain-Standardlösung vermischt. Es folgte eine zweimalige Extraktion mit je 3 ml Diethylether und Zentrifugieren bei 3.000g. Die organische Phase wurde überführt und mit Stickstoff-Strom bei 37°C eingetrocknet. Der Rückstand wurde in 200 µl Methanol/Dimethyl-Sulfoxid (1:1,v/v) gelöst und direkt in den Gaschromatograph injiziert. Verwendet wurde ein HP 5890 Gaschromatograph mit einem Stickstoff-Phosphor-Detektor. Als Säule diente eine CP-Sil 5 CB Kapillarsäule mit 15m*0,32mm*1,0µm Filmdicke und Trägergas ist Helium 5.0 mit 7 p.s.i. Einlaufdruck.

Das Temperaturprogramm lief ab 210°C mit 10° Erhöhung pro Minute bis 310°C für 2 min.

Die qualitative Nachweisgrenze der oben beschriebenen GC, definiert als niedrigste signifikant nachweisbare Nevirapinkonzentration betrug 2ng/ml. Die quantitative Nachweisgrenze als Konzentration, bei der accuracy und precision weniger als 20%

betragen, 10ng/ml. 20.000 ng/ml wurde als Obergrenze für die Messgenauigkeit dieser Methode gesetzt.

Inter- und Intra-day-accuracy und precision betragen bei Kontrollen mit präparierten Serumproben mit 750, 2.500 und 5.500 ng/ml unter 7,5%.

Damit ist die Methode sensitiver als die in der Literatur beschriebenen mit Flüssigkeitschromatographie [37,38].

IV.1.c. Auswertung der Nevirapinspiegel

Für die statistischen Auswertungen wurden die unter 0,2 g/d gemessenen Spiegel sowie alle Spiegel unter 1000 ng/ml, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf mangelnder Compliance beruhen, ignoriert.

Zum Vergleich der Messung aus Serum und Plasma wurden bei einem Teil der Patienten Messungen aus Serum und Plasma durchgeführt. Ein Vergleich der Serum- mit Plasmamessungen erfolgte mittels eines gepaarten T-Tests.

Bei einem Teil der Patienten wurden Resorptionstests durchgeführt. Dazu erfolgte die Abnahme eines Talspiegels morgens vor Medikamenteneinnahme und einer weiteren Probe drei Stunden später.

Ein niedriger Ausgangswert im steady state mit niedrigem Anstieg spricht dabei für eine unvollständige Resorption. Ein niedriger Ausgangswert mit normalem Anstieg ist zu erwarten bei eingeschränkter Compliance oder beschleunigter Metabolisierung, zum Beispiel bei Medikamenteninteraktion. Ein niedriger Anstieg bei vergleichsweise hohem Ausgangswert spricht für verzögerte Resorption und ein hoher Ausgangswert mit normalem Anstieg für verzögerte Metabolisierung beispielsweise bei Medikamenteninteraktion.

Der Zusammenhang zwischen Nevirapinspiegeln und dem Zeitintervall nach der letzten Medikamenteneinnahme wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten beschrieben.

Um eine mögliche tendenzielle Veränderung der NVP-Spiegel im langfristigen Verlauf darzustellen, wurde der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient zwischen Behandlungszeit und NVP-Spiegeln berechnet. Ein Vergleich der Messungen aus den

Wochen 0-49, 50-99, 100-150 und >150 nach Therapiebeginn erfolgte mit der einfaktoriellen ANOVA-Funktion.

Die Abhängigkeit der Nevirapinspiegel von Begleitmedikation wurde mithilfe der verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Dazu wurde für jeden Patienten mit Begleitmedikament der Mittelwert aller relevanter Messungen berechnet und für die Patienten ohne Begleitmedikament der Mittelwert aller Spiegel. So konnte für jedes Begleitmedikament ein Gruppenvergleich durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde die zweiseitige exakte Signifikanz bestimmt.

Der Zusammenhang zwischen Nevirapinspiegeln und Körpergewicht wurde mit dem Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten beschrieben.

Um den Einfluss des Gewichts für einen Teil der folgenden Gruppenvergleiche und Korrelationen zu eliminieren, wurde weiterhin eine Regression der Spiegel-Mittelwerte auf das Gewicht durchgeführt. Als Gewichtswert diente der Mittelwert der während Nevirapintherapie erhobenen Gewichtsmessungen für den jeweiligen Patienten.

Um gewichtsunabhängige Nevirapinspiegel zu erhalten, wurden die Residuen, d.h. die Abstände der Punkte von der Regressionsgeraden im Gewicht-Spiegel-Diagramm berechnet.

Der Zusammenhang zwischen Nevirapinspiegeln und Geschlecht, Rauchen, regelmäßigem Alkoholkonsum, Hepatitis-Koinfektion und Compliance wurde mit Mann-Whitney-U-Tests ermittelt. Für Korrelationen mit Laborwerten und Laborwertveränderungen unter NVP-Therapie wurde der nichtparametrische Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient berechnet.

Dabei ist die Verwendung gewichtsbereinigter Plasmaspiegel immer dann sinnvoll, wenn der Einfluss eines Parameters (z.B. Lebererkrankung) auf NVP-Spiegel untersucht wird. Wird dagegen die Beeinflussung eines Parameters (z.B. eines Leberwertes) durch NVP untersucht, werden die ursprünglichen, nicht gewichtsbereinigten Spiegel verwendet.

IV.1.d. Auswertung der akuten Nebenwirkungen der Nevirapintherapie

Die Einteilung akuter kutaner und hepatischer Nebenwirkungen der Nevirapintherapie erfolgte anhand der WHO-Skala in Grad 1 bis Grad 4 [39].

Einflussgrößen auf die Entwicklung akuter Nebenwirkungen wurden mithilfe von Chi-Quadrat-Tests ermittelt und der exakte Test nach Fischer zur Bestimmung der 2-seitigen Signifikanz gewählt. Zur Beurteilung eines Zusammenhanges zwischen Laborparametern und dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

IV.1.e. Langfristiger Einfluss der Nevirapintherapie auf Laborparameter

Zur Untersuchung des langfristigen Einflusses einer Nevirapin-Einnahme auf die Laborparameter Gesamteiweiß, Albumin, Gesamt-Bilirubin, GGT, GOT, GPT, LDH, AP, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, HDL und LDL wurde für jeden Patienten der Mittelwert aller Messungen jedes Laborparameters vor sowie unter NVP-Therapie berechnet.

Für jeden Laborparameter ergaben sich so Wertepaare (vor/unter NVP-Therapie), mit denen ein gepaarter T-Test durchgeführt wurde. Ein signifikantes Ergebnis bedeutet folglich eine Beeinflussung des Laborwertes durch NVP.

Um den Effekt detaillierter zu beschreiben, wurden zusätzlich für jeden Patienten T-Tests zwischen den Werten vor und unter NVP durchgeführt. Bei signifikantem Ergebnis wurde dann der Schweregrad auf der WHO-Skala bestimmt [39]. Dabei wurde der höchste unter NVP-Therapie gemessene Wert mit dem Mittelwert vorher verglichen.

Für Leberwerte, Gesamt-Cholesterin und Triglyzeride waren bei 29 Patienten hinreichend Daten vorhanden. LDL und HDL wurden erst seit Ende 1999 regelmäßig bei der Laborkontrolle bestimmt, sodass hierfür nur jeweils 17 Patienten ausgewertet werden konnten. Bei diesen Patienten wurden auch die Quotienten Cholesterin/HDL und LDL/HDL berechnet und mit der gleichen Methode statistisch ausgewertet.

Die Patienten mit akuten Nebenwirkungen wurden in diesem Teil nicht berücksichtigt, weil bei ihnen meist keine oder nur einzelne Messungen unter NVP stattfanden und der kausale Zusammenhang ohnehin eindeutig ist.

Der Einfluss von Geschlecht, Begleithepatitis, Nikotin- und Alkoholabusus auf Nevirapin-bedingte Leberwerterhöhung wurde mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Bei den Parametern Hepatitis und Alkoholabusus wurde nur der

Zusammenhang mit dem Leberwertanstieg unter NVP (Δ GGT, Δ GOT, Δ GPT, Δ AP, Δ LDH), nicht aber mit den Leberwerten selbst untersucht, da letztere bei Lebererkrankungen unabhängig von NVP bereits meist erhöht sind.

Zur Beurteilung eines Zusammenhanges zwischen CD 4-Zellzahl am Therapiebeginn und Leberwerterhöhung wurde der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient zwischen diesen Größen berechnet.

IV.1.f. Auswertung des Therapieeffektes

Der Therapieeffekt wurde anhand des Viruslastabfalles und der Zunahme der CD 4-Zellzahl gemessen.

Als Therapieversagen wurde eine Viruslast über $1 \cdot 10^3$ copies/ml am Ende des Beobachtungszeitraumes definiert.

Bei Patienten mit über $1 \cdot 10^3$ copies/ml Viruslast am Therapiebeginn wurde der Logarithmus des Viruslastabfalls pro Zeit bestimmt und der höchste hierbei gefundene Wert in den ersten drei Therapiemonaten als Therapieerfolgssparameter gewertet.

Bei Patienten mit über 50 Therapiewochen wurde außerdem der durchschnittliche CD 4-Zell-Anstieg pro Zeit berechnet. Als CD 4-Ausgangswert wurde dabei der Median aus drei CD 4-Messungen vor bzw. am Therapiebeginn verwendet und als CD 4-Endwert der Median aus drei Messungen am Therapieende.

Ein Zusammenhang zwischen Therapieversagen und Eiweißwerten wurde mit Mann-Whitney-U-Tests untersucht und ein Zusammenhang zwischen Viruslastabfall bzw. CD 4-Zunahme und Eiweißwerten, dem CD 4-Ausgangswert und NVP-Spiegeln mithilfe von Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten.

IV.1.g. Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit EXCEL 2000 und SPSS 11.0..

Als Signifikanzniveau wurde jeweils 5% gewählt.

Bei jeder Auswertung wurden immer nur die Patienten berücksichtigt, für die entsprechende Informationen zur Verfügung standen, sodass die Gesamtzahl der Patienten bei den einzelnen Untersuchungen variiert.

Die für die einzelnen Fragestellungen verwendeten statistischen Verfahren sind in den Abschnitten IV.1.c-f bereits ausführlich dargestellt.

VI.2. Patienten

40 Patienten erhielten zwischen 1996 und 7/2002 Nevirapin für mindestens sieben Tage. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit NVP betrug 62 Wochen.

Elf Patienten (27,5%) waren Frauen, etwa vergleichbar dem Anteil unter allen HIV-Infizierten in Deutschland (vgl. Kapitel I.1.).

Infektionsweg war bei acht männlichen Patienten (20%) homosexueller Geschlechtsverkehr, bei elf Patienten (27,5%) heterosexuelle Kontakte, bei zehn Patienten (25%) needle-sharing bei intravenösem Drogenabusus, bei einem möglicherweise eine Bluttransfusion und bei den übrigen zehn Patienten (25%) war der Infektionsweg nicht bekannt.

Homosexuelle waren also unterrepräsentiert im Vergleich zum gesamtdeutschen Kollektiv (Vgl. Kap. I.1.a.).

Sechs (15%) der Patienten begannen ihre ART mit einem nevirapinhaltigen Regime, bei den übrigen waren zuvor im Mittel 2,6 Therapiewechsel erfolgt. Diese Patienten hatten durchschnittlich bereits 2,9 NRTI und 1,1 PI erhalten. Vier Patienten hatten Vorerfahrung mit Efavirenz.

Die durchschnittliche CD 4-Zellzahl bei Therapiebeginn betrug bei 37 hierfür auswertbaren Patienten 365 Zellen/ μ l. Entsprechend der CDC-Klassifikation konnten acht dieser Patienten (22%) der Laborkategorie I (>500 CD 4-Zellen/ μ l), 19 Patienten (51%) der Kategorie II (200–499 CD 4-Zellen/ μ l) und zehn Patienten (27%) der Kategorie III (<200 CD 4-Zellen/ μ l) zugeordnet werden.

Die Hälfte (20) aller Patienten begannen die Nevirapin-Therapie im CDC-Stadium A, elf Patienten (28%) im Stadium B und neun Patienten im Stadium C (23%).

Zwölf Patienten (30%) tranken regelmäßig Alkohol.

19 Patienten waren Raucher, 13 Nichtraucher und bei acht Patienten war diese Information nicht bekannt.

Sechs Patienten hatten eine Hepatitis C Koinfektion, ein Patient eine chronische Hepatitis B und zwei Patienten eine Hepatitis B und C.

V. Ergebnisse

V.1. Indikation zur antiretroviralen Therapie mit Nevirapin

V.1.a. Therapiebeginn

Die Indikationen für den Therapiebeginn mit NVP sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Indikation:	Anzahl:
vereinfachtes Therapieregime bei eingeschränkter Compliance	10
Therapieversagen der bisherigen 2er- oder 3er- Kombination	9
Ergänzung einer bestehenden 2er-Kombination	2
Abacavir-Unverträglichkeit	6
PI-Unverträglichkeit	5
EFV-Unverträglichkeit	4
auf Wunsch des Patienten als Alternative zu PI	4
aufgrund eines Resistenztests	4
akut niedrige Thrombozytenzahl bei HIV-assoziiertes Thrombopenie	1
mit einem PI ohne NRTI bei Leberzirrhose (Gefahr einer Laktatazidose durch NRTI)	1
Bevorzugung gegenüber PI bei Diabetes	1
Therapieumstellung einer 3er-Kombination bei chron. Niereninsuffizienz wegen möglicher Nephrotoxizität	1
Beginn mit NVP-haltigem Therapieregime	6

Tabelle 2: Indikationen für den Beginn der Nevirapin-Medikation bei 40 Patienten. Mehrfachnennungen kommen vor.

V.1.b. Indikation für ein Absetzen der Nevirapintherapie

27 Patienten erhielten das Medikament bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, bei den übrigen wurde die Therapie aus in Tab. 3 genannten Gründen beendet.

Indikation:	Anzahl:
akute Nebenwirkungen	6
Therapieversagen	5
unklar (auswärts abgesetzt)	2

Tabelle 3: Indikationen für das Absetzen von Nevirapin bei 13 Patienten.

V.2. Medikamentenspiegel

V.2.a. Auswertung der Serum-Nevirapinspiegel

Im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings wurden insgesamt 206 Serum-Nevirapinspiegel bestimmt.

Bei 27 Patienten wurden zwischen einer und 22 (durchschnittlich 7,8) Messungen durchgeführt.

Insgesamt ergab sich ein MW \pm SD von 4.052 ± 1.227 ng/ml, wobei die Mittelwerte bei den einzelnen Patienten von 932 ± 732 ng/ml bis 7.428 ± 1.678 ng/ml schwanken (Abb. 3).

Die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Nevirapinspiegel in verschiedenen Größenbereichen zeigt Abb. 4. 77% der Messwerte lagen im Bereich zwischen 2.000 und 7.000 ng/ml. 48 % der Messwerte lagen über dem anzustrebenden Talspiegel von 4.000 ng/ml [8,40].

Bei acht Patienten wurde im ersten Therapiejahr unter 0,4 g/d mindestens ein Spiegel <3.000 ng/ml gemessen. Der Spiegelmittelwert dieser Patienten lag durchschnittlich bei 3.034 ng/ml.

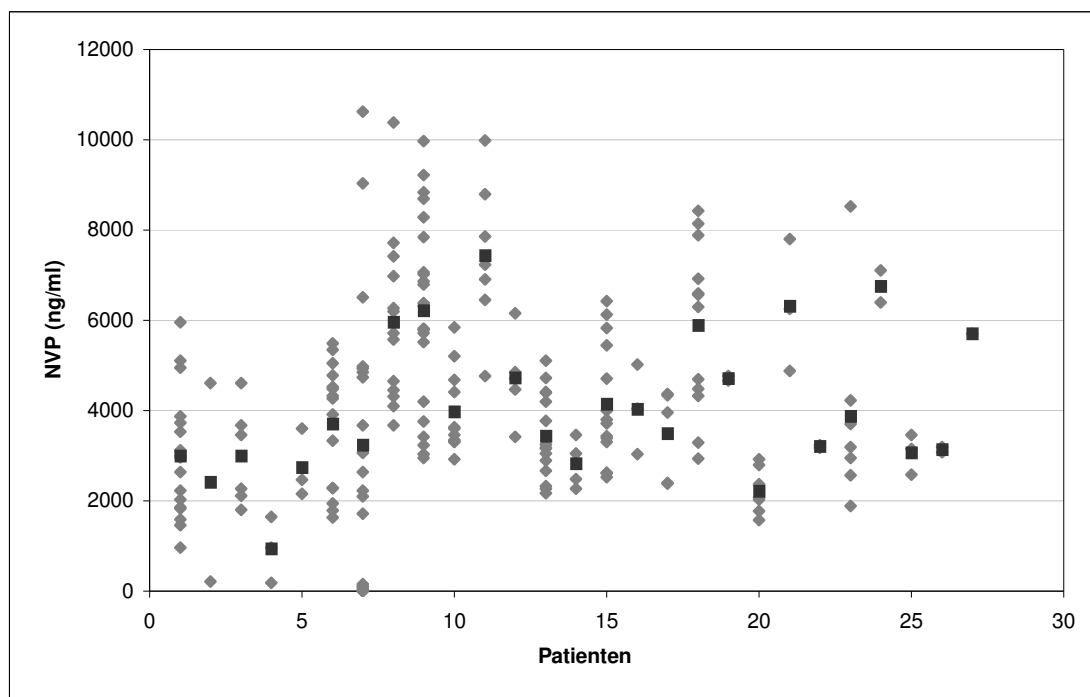


Abb. 3: Intra- und interindividuelle Schwankung der Nevirapinspiegel bei 27 Patienten.

- ◆ Einzelmessung
- Mittelwert aller Messungen bei einem Patienten

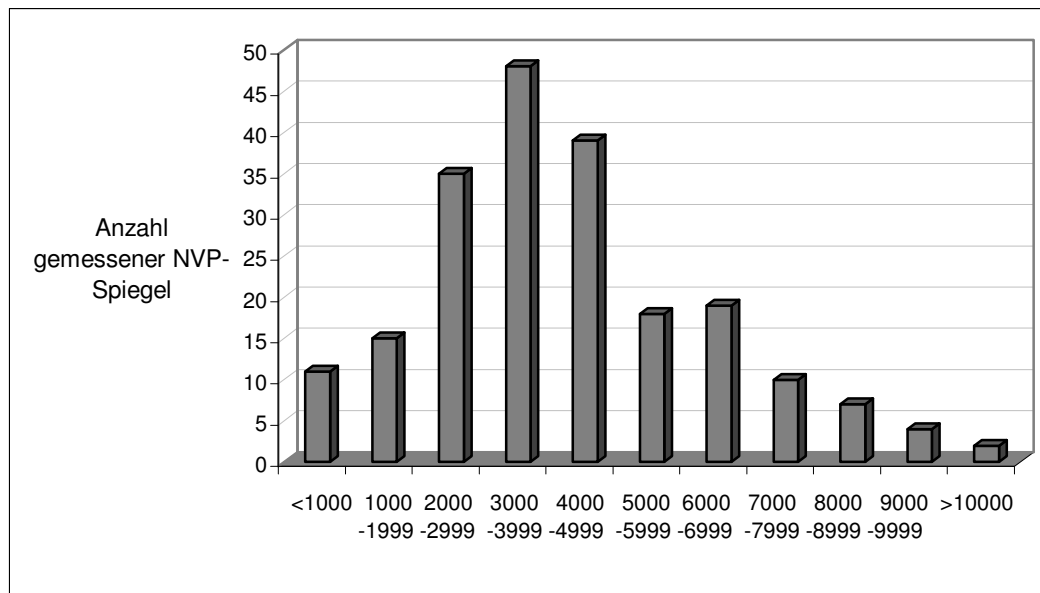


Abb. 4: Anzahl gemessener NVP-Spiegel in Konzentrationsbereichen <1000 ng/ml, bis >10000 ng/ml.

Der Anteil der Standardabweichung am Mittelwert bei einem Patienten kann als Maß für die intra-patient-variability benutzt werden. Über alle Patienten gemittelt lag dieser Wert bei 35%.

Die Standardabweichung der Mittelwerte ist ein Maß für die inter-patient-variability. Sie betrug 1.596 ng/ml; anteilig am Mittelwert der einzelnen Patientenmittelwerte waren es 39%.

Die Variation zwischen verschiedenen Patienten war also etwas größer als die innerhalb eines Patienten.

V.2.b. Auswertung der Resorptionstests

Bei acht Patienten wurden insgesamt 13 Resorptionstests durchgeführt.

Die Talspiegel der Messungen unter 0,4 g/d lagen im Mittel bei 3.821 ± 2.272 ng/ml. Es ergab sich ein mittlerer Anstieg von 1.039 ± 988 ng/ml, dies entspricht 22% des

Ausgangswertes. Bei den unter 0,2 g/d durchgeführten Messungen lag der mittlere Talspiegel bei 1.464 ± 1.271 ng/ml und der mittlere peak bei 3.965 ± 2.084 ng/ml.

Abb. 5 zeigt die Ergebnisse für die einzelnen Patienten.

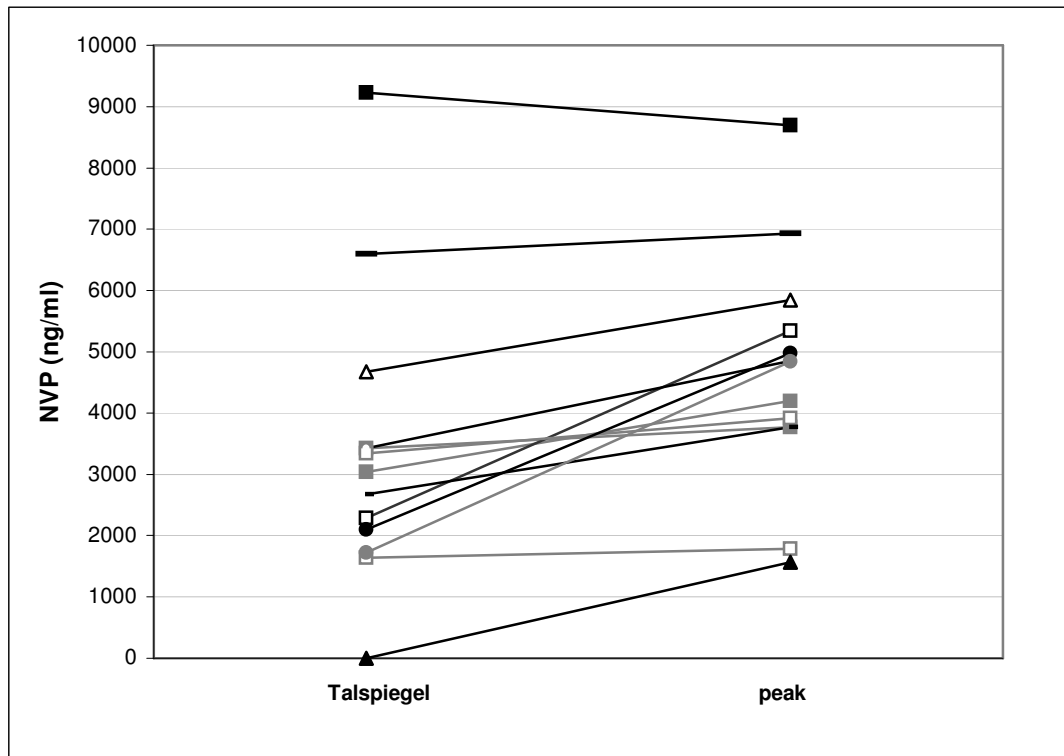


Abb. 5: Ergebnisse von 13 Resorptionstests bei 8 Patienten.

Der mit ■ gekennzeichnete Resorptionstest wurde bei Patient 9 gemessen, bei dem in den vorausgehenden Monaten geringe PI-Spiegel und hohe Viruslasten aufgefallen waren, sodass der Verdacht auf eine eingeschränkte Compliance bestand. Es fällt ein mit über 9.000 ng/ml sehr hoher Talspiegel und ein um 6% niedrigerer 3-Stundenwert auf. Dies dürfte am ehesten auf eine vorzeitige Tabletteneinnahme vor der ersten Messung zurückzuführen sein.

Etwa ein Jahr später wurde bei demselben Patienten während eines stationären Aufenthalts mit i.v. Cotrimoxazoltherapie zwei weitere Resorptionstests durchgeführt (■ in Abb. 5). Da der stationäre Aufenthalt bereits 5 Tage vorher begann, kann von steady-state-Werten ausgegangen werden. Möglicherweise kam es hier zu einer Interaktion mit der hochdosierten Cotrimoxazoltherapie (vgl. Kapitel V.2.h.).

Bei Patient 6 wurden insgesamt drei Resorptionstests durchgeführt (mit □ und □ gekennzeichnet). Der erste Resorptionstest (□) wurde am zweiten Therapietag bei 0,2 g/d gemessen. Es kann also noch nicht von einem steady-state ausgegangen werden, was den relativ starken Anstieg im Dreistundenwert erklärt. Die beiden folgenden wurden etwa ein Jahr später kurz vor (höhere Werte) bzw. während (niedrigere Werte) eines stationären Aufenthalts mit Penicillintherapie einer Lues-Infektion gemessen. Eine Interaktion mit Penicillin könnte das niedrigere Niveau des zweiten Wertepaares erklären (vgl. Kap. V.2.h.). Der geringe Anstieg im 3-Stundenwert bei beiden Wertepaaren ist möglicherweise auf eine gleichzeitig beschriebene starke Diarrhöe im Sinne einer Resorptionsstörung zurückzuführen.

Die mit ▫ bezeichneten Werte von Patient 13 mit guter Compliance wurden bei niedrigen PI-Spiegeln und Durchfall in der Vorgeschichte erhoben. Es zeigt sich ein Ausgangswert im mittleren Bereich und eine gute Resorption mit einem Anstieg um 41%.

Der Ausgangswert der mit ■ markierten Spiegel von Patient 18 liegt für diesen Patienten im Normbereich, es fällt allerdings ein relativ geringer Anstieg zum peak-Wert von nur 5 % auf.

Patient 10 (Δ) wies bei chronisch kompensierter Niereninsuffizienz mit Proteinurie von 7g/d durchschnittliche Nevirapinspiegel auf. Dagegen waren Ritonavirspiegel trotz guter Therapieadhärenz weder beim Tal- noch beim 3-Stundenwert nachweisbar.

Die mit ● und ● gekennzeichneten Messungen gehören zu Patient 7 während stationärer Tuberkulose-Therapie. Nach einer Therapiepause durch den Patienten wurde erstere am letzten Tag der 0,2 g/d-Dosierung, die zweite am ersten Tag mit 0,4 g/d erhoben.

Bei Patient 22 mit eingeschränkter Compliance wurde bereits am ersten NVP-Therapietag ein Resorptionstest durchgeführt (▲). Es erfolgte eine gute Resorption der 0,2 g innerhalb der ersten 3 Stunden.

V.2.c. Nevirapinspiegel in Abhängigkeit von der Dosierung

Aus der zweiwöchigen Anfangsphase mit 0,2 g/d standen von 3 Patienten Resorptionstests zur Verfügung. Patient Nr. 1 erhielt wegen fortgeschrittener

Leberzirrhose dauerhaft über einen Zeitraum von viereinhalb Jahren 0,2 g/d Nevirapin. Alle anderen Werte wurden bei der üblichen Dosis von 0,4 g/d erhoben.

Der Mittelwert aller Spiegel unter 0,2 g/d nach mindestens einer Therapiewoche betrug mit 3.237 ng/ml 70% des Mittelwerts aller Spiegel bei 0,4 g/d.

Der Mittelwert des Patienten mit dauerhaft 0,2 g/d betrug mit 2.996 ng/ml 68% des Mittelwertes der übrigen Mittelwerte.

V.2.d. Einfluss der Compliance auf die Nevirapinspiegel

Anhand der in II.1. erläuterten Einteilung konnten 17 Patienten als „compliant“ eingestuft werden, neun als „eingeschränkt compliant“ (Abb.6).

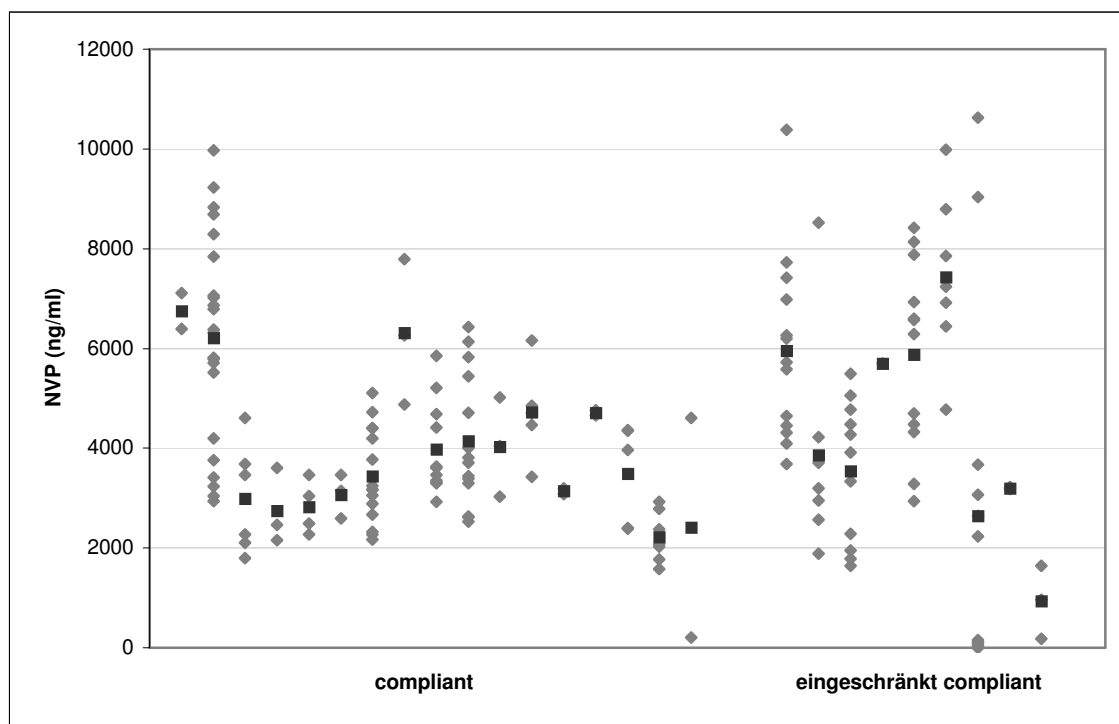


Abb. 6: Nevirapinspiegel bei 27 Patienten nach Compliance geordnet.

- ◆ Einzelmessung
- Mittelwert aller Messungen bei einem Patienten

Der Mittelwert aller Nevirapin-Plasmaspiegel betrug bei den therapieadhärenten Patienten 4.126 ± 525 ng/ml und bei den Patienten mit eingeschränkter

Therapieadhärenz 5.128 ± 2.322 ng/ml. Die Standardabweichung betrug in der erstgenannten Gruppe 13% des Mittelwertes, in der letztgenannten 45%.

Die Streuung der gemessenen Nevirapinspiegel nahm also mit dem Grad abnehmender Adhärenz zu.

V.2.e. Nevirapinspiegel in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall

Für 114 Plasmaproben war das Zeitintervall nach der Medikamenteneinnahme bekannt (Abb. 7).

Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Nevirapinspiegeln und Zeitintervall mit $k = -0,26$ ($p = 0,005$).

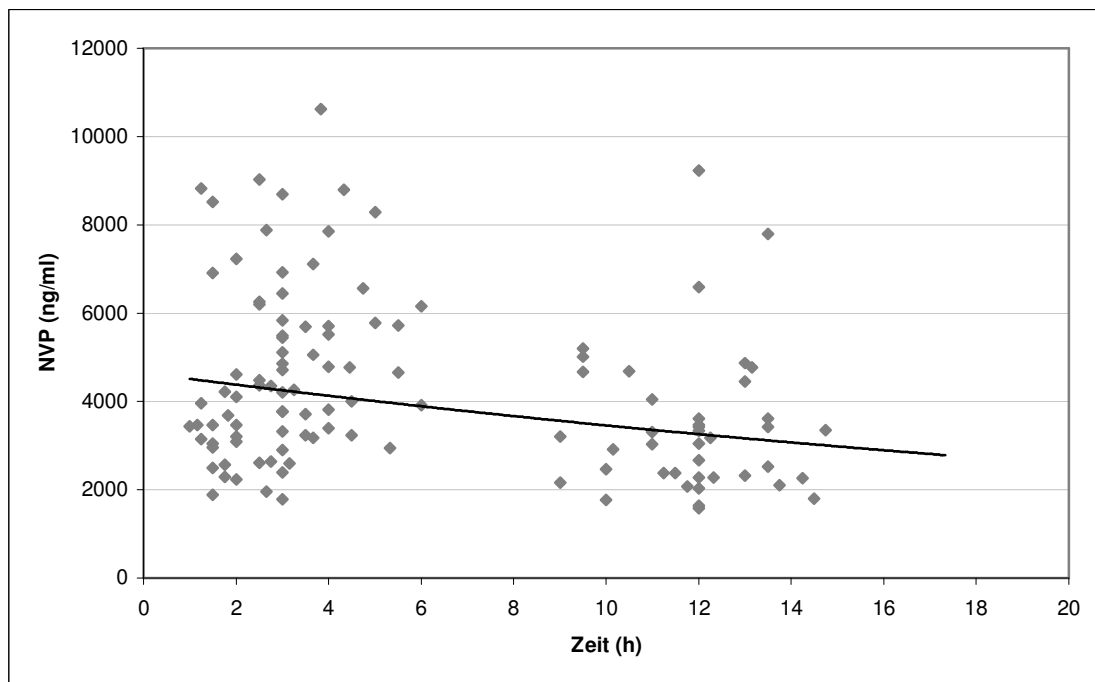


Abb. 7: Nevirapinspiegel in Abhängigkeit vom Zeitintervall nach Medikamenteneinnahme. Die exponentielle Trendlinie hat die Gleichung $y = 4644,4 * e^{-0,0296x}$.

Aus der Gleichung der exponentiellen Trendlinie in Abb. 6 lässt sich die Halbwertszeit mittels $k = \ln 2 / T_{1/2}$ berechnen. Es ergab sich $T_{1/2} = 23,4$ Stunden, was etwa dem in der Literatur beschriebenen Wert von 25-30 Stunden entspricht [10,14]

Nach erfolgter Resorption wird der Verlauf des Plasmaspiegels $c(t)$ durch folgende Gleichung beschrieben:

$$c(t) = c_0 \cdot e^{-kt} \quad \text{mit } k = \ln 2 / T_{1/2}.$$

Damit lässt sich $c(12h) = c_{\min}$ aus $c(t)$ und der Halbwertzeit berechnen:

$$c_{\min} = c(t) \cdot e^{-k(12h-t)}$$

und mit $k = -0,0296$ (Gleichung der Trendlinie in Abb. 6):

$$c_{\min} = c(t) \cdot e^{-0,0296(12h-t)}$$

Für die 114 zur Verfügung stehenden Spiegel mit bekanntem Zeitintervall wurde jeweils dieser Wert berechnet. Die errechneten Spiegel korrelieren mit $k=0,001$ und $p=0,99$ nicht mehr mit dem Zeitintervall nach Medikamenteneinnahme.

In Tab. 4 sind die Korrekturfaktoren für die in der Praxis meist benötigten Zeitintervalle wiedergegeben.

$c_{\min} = c(1h) \cdot 0,737$
$c_{\min} = c(2h) \cdot 0,758$
$c_{\min} = c(3h) \cdot 0,779$
$c_{\min} = c(4h) \cdot 0,801$
$c_{\min} = c(5h) \cdot 0,823$
$c_{\min} = c(6h) \cdot 0,847$
$c_{\min} = c(7h) \cdot 0,871$
$c_{\min} = c(8h) \cdot 0,895$
$c_{\min} = c(9h) \cdot 0,920$
$c_{\min} = c(10h) \cdot 0,946$
$c_{\min} = c(11h) \cdot 0,973$

Tab. 4: Formeln für die Berechnung von c_{\min} aus $c(t)$. Der Mittelwert der angegebenen Korrekturfaktoren beträgt 0,86.

V.2.f. Nevirapinspiegel im langfristigen Verlauf

Abb. 8 zeigt alle gemessenen Werte in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn. Der Korrelationskoeffizient zwischen Zeit nach Therapiebeginn und Nevirapinspiegeln bei 184 hierfür auswertbaren Messwerten betrug $k = 0,028$ ohne Signifikanz ($p = 0,73$). Dies spricht gegen einen Zusammenhang zwischen der Höhe der NVP-Spiegel und der Zeit nach Therapiebeginn.

Abb. 9 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen von Nevirapinspiegeln aus jeweils 50-wöchigen Zeitintervallen. Die statistische Auswertung mithilfe der einfaktoriellen

ANOVA-Funktion ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen von Messwerten ($p = 0,63$).

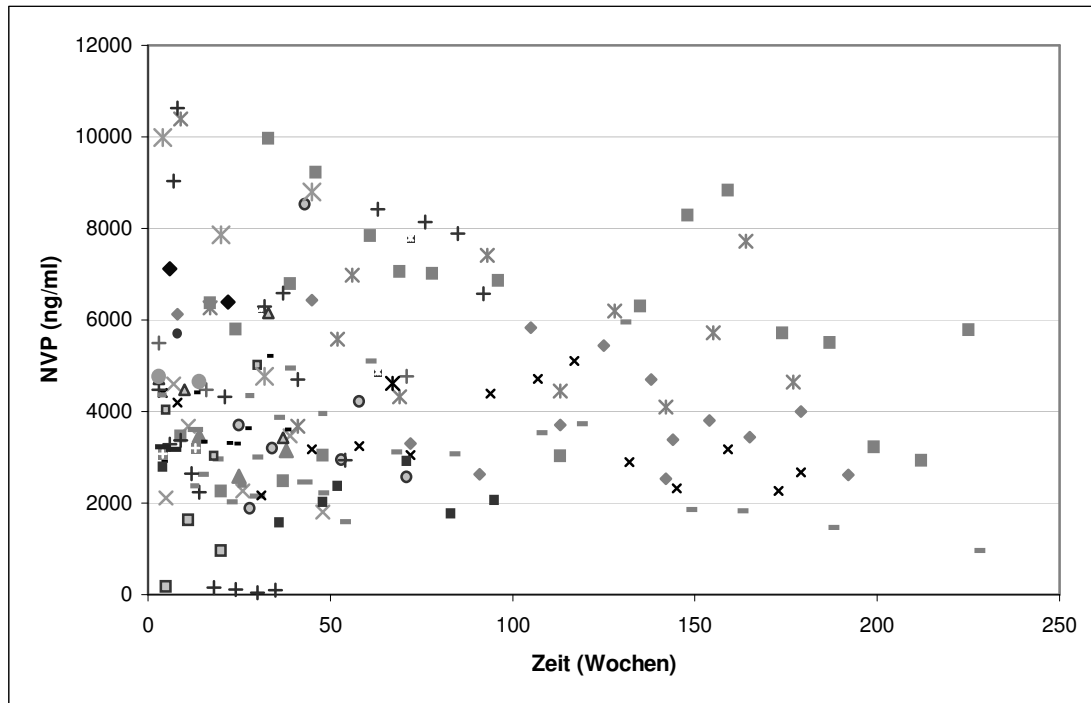


Abb. 8: Nevirapinspiegel in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn bei 27 Patienten.

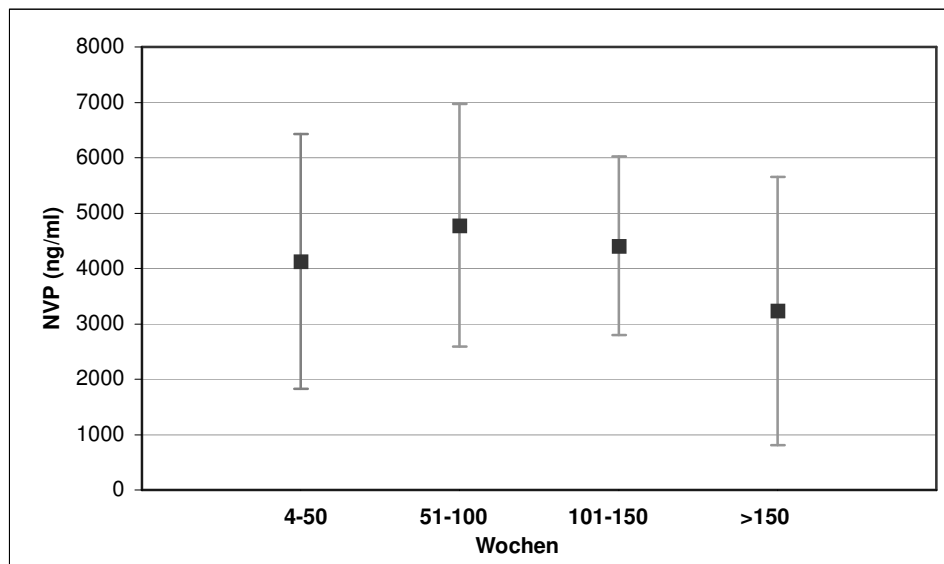


Abb. 9: Mittelwerte \pm Standardabweichungen von Nevirapinspiegeln aus jeweils 50-wöchigen Zeitintervallen nach Therapiebeginn.

V.2.g. Medikamenteninteraktion

Tab. 5 zeigt die Ergebnisse von Mann-Whitney-U-Tests für die Abhängigkeit der Nevirapinspiegel von verschiedenen Begleitmedikationen.

Begleit-medikament	Anzahl der Patienten mit Begleitmedikament	mittlerer Rang ohne/ mit Begleitmedikament	exakte 2-seitige Signifikanz
AZT	16	12,6/13,2	0,86
3TC	17	10,5/14,2	0,26
D4T	8	13,1/12,8	0,93
DDI	6	13,9/10,0	0,27
ABC	3	12,8/14,3	0,78
SQV	3	12,7/15,3	0,61
RTV	3	13,3/10,3	0,55
LPV	2	13,4/8,0	0,37
IDV	1	12,7/20,0	0,48
NFV	2	12,8/15,5	0,67
Cotrimoxazol	5	13,4/11,4	0,621
Omeprazol	3	13,5/9,7	0,45
Pentamidin	2	12,6/17,0	0,48
Codein	2	12,0/24,5	0,021

Tab. 5:

Abhängigkeit der NVP-Spiegel von Begleitmedikationen. Für die Spiegel-Mittelwertbildung wurden immer nur die Spiegel berücksichtigt, bei denen das Begleitmedikament gleichzeitig dokumentiert war. Die Gesamtzahl der Patienten beträgt jeweils 25.

Bei der mit Indinavir (IDV) behandelten Patientin 18 fielen überdurchschnittliche Nevirapinspiegel auf. Es handelt sich aber um eine Einzelbeobachtung.

Die bei zwei Patienten während Codein-Komedikation gemessenen Nevirapinspiegel waren signifikant erhöht im Vergleich zu den Spiegelmittelwerten der übrigen Patienten.

Cotrimoxazol wurde bei 4 Patienten zur PCP-Prophylaxe 3 mal pro Woche oral verabreicht und bei einem Patienten im Rahmen der hochdosierten PCP-Therapie. Dabei zeigte sich zunächst keine signifikante Interaktion. Bei einem Vergleich der

Messungen unter der hochdosierten i.v.-Gabe von Cotrimoxazol (4 Messwerte) mit den übrigen bei diesem Patienten erhobenen Nevirapinspiegeln (18 Messwerte) waren die unter Cotrimoxazol gemessenen Werte signifikant erniedrigt ($p=5,0 * 10^{-6}$).

Unter dem Antidepressivum Fluoxetin wurden bei einer Patientin Werte gemessen, deren Mittel mit 8.282 ng/ml über dem der übrigen von 5.399 ng/ml liegt mit Signifikanz im zugehörigen T-Test ($p=0,00038$).

Bei einem Patienten, der wegen Leberzirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion mit 0,2 g/d behandelt wurde, lagen die NVP-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von Penicillin V bei 1.592 ng/ml und einige Zeit später mit Cefpodoximproxetil bei 971 ng/ml. Beide Medikamente führten zu NVP-Spiegeln deutlich unter dem Durchschnitt von 3.097 ng/ml ohne Komedikation mit Signifikanz im T-Test ($p=0,013$). Auch bei einem weiteren Patienten (Pat. Nr. 6) wurde während einer Penicillintherapie ein mit 1.710 ng/ml im Vergleich zu Vorwerten mit gemittelt 3.965 ng/ml deutlich erniedrigter NVP-Spiegel gemessen.

Auch unter Rifampicin (Pat. Nr. 7) im Rahmen einer Tuberkulosetherapie lagen die NVP-Plasmaspiegel mit einem Mittelwert von 2.901 ng/ml deutlich unter den Werten, die in einer (Rifampicin-) Therapiepause gemessen wurden (9.033 ng/ml bzw. 10.627 ng/ml). Das entspricht einer Senkung des Mittelwertes um 70% mit Signifikanz im zugehörigen T-Test ($p=0,04$).

V.2.h. Einfluss des Körpergewichts auf Nevirapinspiegel

Bei einer Darstellung der NVP-Plasmaspiegel (Abb.10) in Abhängigkeit vom Körpergewicht lagen bei Patienten mit <70 kg KG die Spiegel im Mittel bei 4.906 ± 1.352 ng/ml, während in der Gruppe >70 kg KG 3.623 ± 1.545 ng/ml gemessen wurden. Es ergab sich eine lineare Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $R=0,556$ ($p=0,003$). Die Variation der Spiegel-Mittelwerte war mit $R^2=30,9\%$ durch das Gewicht erklärbar.

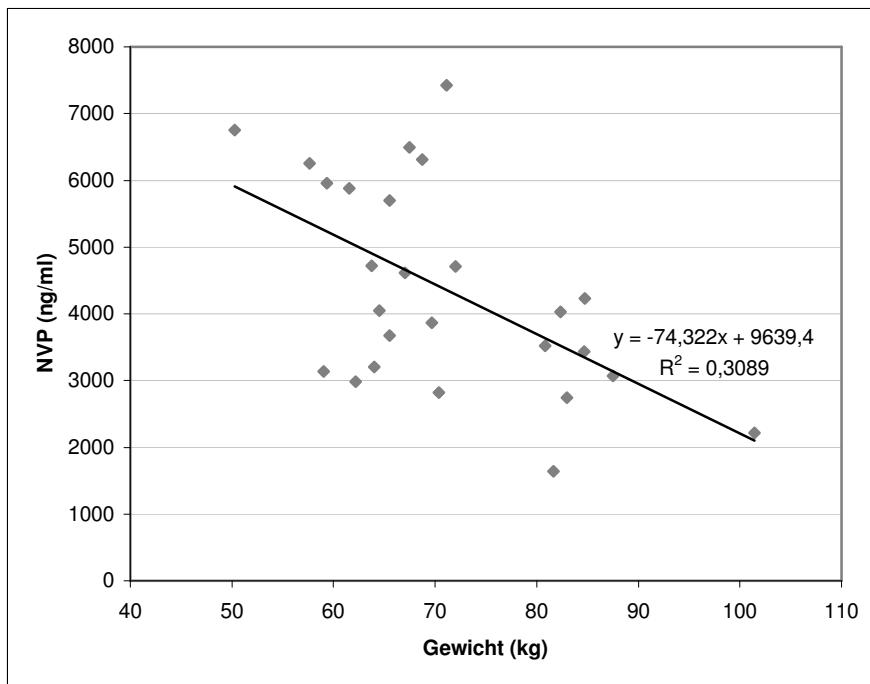


Abb. 10: Mittelwerte von Nevirapinspiegeln in Abhängigkeit vom Gewicht bei 27 Patienten.

Aus der Gleichung der Regressionsgeraden ergibt sich als Dosierung, bei der durchschnittlich 4.500 ng/ml erreicht werden, 5,78 mg/kg Körpergewicht.

Ab einer Dosierung von 6,45 mg/kg Körpergewicht wurde bei allen untersuchten Patienten ein Spiegelmittelwert von über 3.000 ng/ml erreicht und ab 6,78 mg/kg ein Mittelwert über 4.500 ng/ml.

Die Abstände der Punkte von der Regressionsgeraden können als gewichtsbereinigte Spiegel angesehen werden. Sie wurden mittels Regression berechnet und sind in Abb. 11 wiedergegeben, wobei jeweils der Mittelwert aller NVP-Spiegel addiert wurde.

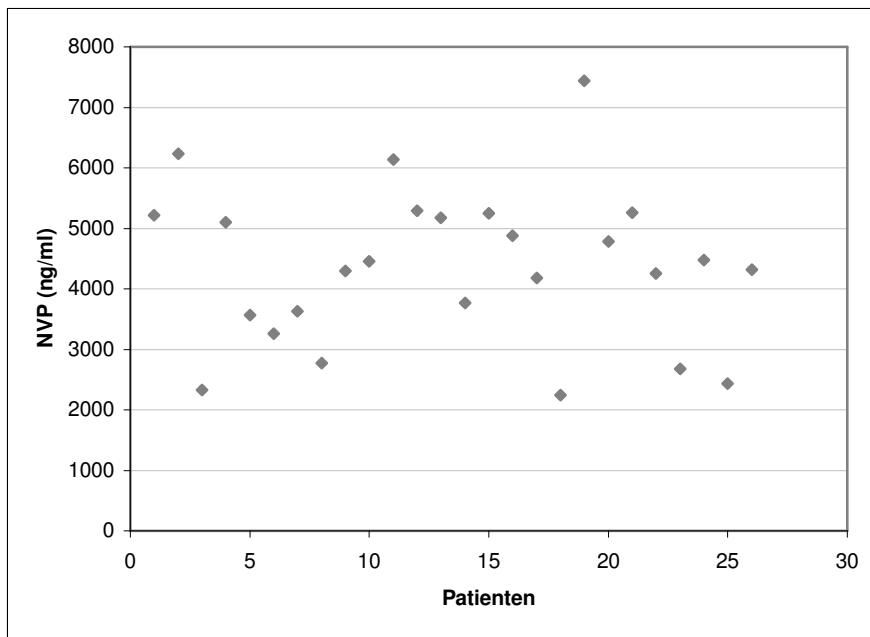


Abb. 11: Interindividuelle Schwankung von gewichtsbereinigten Nevirapinspiegeln bei 27 Patienten.

V.2.i. Einfluss von Geschlecht, Rauchen, Lebererkrankung und Compliance auf Nevirapinspiegel

Tab. 6 zeigt Zusammenhänge zwischen ursprünglichen bzw. gewichtsbereinigten NVP-Spiegeln und Geschlecht, Rauchen, regelmäßigem Alkoholkonsum, Hepatitis-Koinfektion und Compliance.

Nach Ausschluss des Körpergewichts fand sich Nikotinkonsum als deutlichster Einflussfaktor auf NVP-Spiegel.

Für die Faktoren Geschlecht, Hepatitis-Koinfektion, regelmäßiger Alkoholkonsum und eingeschränkte Compliance konnte kein wesentlicher Einfluss auf Nevirapinspiegel gezeigt werden.

Einflussgröße		Anzahl	Mittlerer Rang ⁽¹⁾	Exakte Signifikanz ⁽¹⁾	Mittlerer Rang ⁽²⁾	Exakte Signifikanz ⁽²⁾
Geschlecht:	männlich	21	11,9	0,113	12,3	0,331
	weiblich	4	18,4		16,5	
Raucher:	nein	9	14,8	0,12	14,4	0,17
	ja	14	10,2		10,4	
Hepatitis:	nein	21	12,3	0,23	12,7	0,60
	ja	4	16,8		14,8	
Alkohol:	nein	17	13,1	0,95	12,6	0,68
	ja	8	12,9		13,9	
Compliance:	gut	17	12,3	0,27	13,1	0,75
	eingeschränkt	9	15,8		14,2	

Tabelle 6:

Mann-Whitney-U-Tests für verschiedene Einflussgrößen auf NVP-Spiegel.

⁽¹⁾ mittlerer Rang bzw. exakte Signifikanz für ursprüngliche Spiegel

⁽²⁾ mittlerer Rang bzw. exakte Signifikanz für gewichtsbereinigte Spiegel

V.2.j. Korrelationen zwischen Nevirapinspiegeln und Laborwerten

Tab. 7 zeigt Zusammenhänge zwischen Laborwerten und gemessenen sowie gewichtsbereinigten NVP-Spiegeln.

Laborwert	n	Korrelationskoeffizient ⁽¹⁾	p ⁽¹⁾	Korrelationskoeffizient ⁽²⁾	p ⁽²⁾
TP	26	0,07	0,75	-0,006	0,975
Alb	26	0,22	0,28	0,06	0,79
TP-Alb	26	-0,89	0,67	-0,16	0,43
α_1 GP	20	0,14	0,56	0,34	0,14
GGT	26	0,21	0,32	0,34	0,09
Δ GGT	24	0,36	0,082	0,40	0,051
GOT	26	0,25	0,21	0,18	0,37
Δ GOT	24	0,36	0,36	0,37	0,18
GPT	26	0,12	0,12	0,15	0,48
Δ GPT	24	0,29	0,89	0,13	0,54
AP	26	0,035	0,86	0,14	0,50
Δ AP	24	0,40	0,051	0,37	0,073
LDH	26	0,28	0,17	0,31	0,13
Δ LDH	24	0,25	0,24	0,29	0,17
Cholesterin	26	-0,04	0,86	0,29	0,15
Δ Cholesterin	24	0,36	0,08	0,46	0,023
Triglyzeride	26	0,066	0,75	0,14	0,50
Δ Triglyzeride	24	0,055	0,80	0,17	0,42
LDL	25	-0,30	0,14	-0,13	0,54
Δ LDL	18	0,19	0,45	0,40	0,10
HDL	25	0,08	0,70	0,05	0,81
Δ HDL	18	0,30	0,23	0,26	0,31

Tabelle 7:

Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen NVP-Spiegeln und Mittelwerten von verschiedenen Laborwerten für jeweils n Patienten. TP: Gesamteiweiß unter NVP, Alb: Albumin unter NVP, TP-Alb: Differenz aus TP und Alb, Δ GGT: Differenz aus dem GGT-Mittelwert unter und dem vor NVP, die folgenden analog.

⁽¹⁾ Korrelation bzw. Signifikanz mit ursprünglichen Spiegeln

⁽²⁾ Korrelation bzw. Signifikanz mit gewichtsbereinigten Spiegeln

Bei den gewichtsbereinigten Spiegeln lagen die Ergebnisse für Δ GGT, Δ AP und α_1 GP nahe am Signifikanzniveau, für Δ Cholesterin war das Ergebnis signifikant.

V.3. Akute Nebenwirkungen der Nevirapintherapie

V.3.a. Einzelfalldarstellungen

Sechs der 40 Patienten dieser Studie zeigten akute, klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei allen zum Therapieabbruch führten. Die einzelnen Fälle sollen im folgenden beschrieben werden.

Patientin 29 erhielt im Stadium B2 der HIV-Erkrankung Nevirapin in Kombination mit AZT + 3TC. Eine Woche nach Therapiebeginn trat ein Exanthem an Füßen und Unterschenkeln, schwächer auch an den Händen auf. Nevirapin wurde abgesetzt. Bei der nächsten Wiedervorstellung 16 Tage später war das Exanthem nicht mehr zu sehen und der Laborstatus normal. Als Ersatz für Nevirapin erhielt die Patientin Efavirenz, das sie gut vertrug.

Patientin 30 mit Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C und Alkoholabusus begann eine AZT/3TC/NVP-Therapie nach viermonatiger Therapiepause, die sie nach dreijähriger Therapie mit AZT + ddC selbst eingelegt hatte. Nach neun Tagen begann ein progredienter Hautausschlag mit Fieber und Kopfschmerzen und alle Medikamente wurden abgesetzt. Die Beschwerden besserten sich während einwöchiger Steroid- und Antihistaminikatherapie und nach drei Wochen war das Exanthem weitgehend abgeklungen. Eine Blutentnahme erfolgte erst neun Tage nach Therapieende. Sämtliche Befunde waren im Normbereich.

Patient 32 erhielt Nevirapin im Rahmen einer Therapieumstellung nach einer genotypischen Resistenztestung. Etwa zehn Tage später trat ein generalisiertes Arzneimittellexanthem mit starker Gesichtsschwellung auf, das nach Absetzen des verursachenden Medikaments wieder rückläufig war. Zwei Tage nach Therapieabbruch zeigten GOT und GPT mit 420 U/l bzw. 520 U/l eine Grad 4 Lebertoxizität an, die LDH war auf 746 U/l erhöht, die GGT nur minimal und die AP im Normbereich.

Die Patientin 35 erhielt NVP aufgrund einer akuten HIV-assoziierten Thrombopenie ergänzend zu einer bestehenden Zweierkombination. Zusätzlich wurde eine Methadonsubstitution durchgeführt. Eine Pyrazolon-Überempfindlichkeit war anamnestisch bekannt. Fünf Tage nach der ersten NVP-Einnahme begann ein juckendes Exanthem am gesamten Integument. Dieses verschlechterte sich bis zum 14. Tag unter

weiter fortgesetzter Therapie. Bei rascher Besserung nach Absetzen von NVP erfolgte einen Monat später die nächste Kontrolle der Laborparameter mit unauffälligem Ergebnis.

Patientin 38 hatte bereits eine Efavirenz- und eine Abacavir-Unverträglichkeit in der Vorgeschichte. Schon nach zwei Tagen NVP-Therapie klagte sie über Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen. Am siebten Tag kamen Fieber bis 40°C und Schüttelfrost, am achten Tag ein diskreter makulöser Hautausschlag an beiden Unterarmen hinzu. Trotz Absetzens des Medikaments verschlimmerte sich die Situation am nächsten Tag hin zu einem generalisierten, stammbetonten, makulopapulösen Exanthem mit starkem Juckreiz, Quincke-Ödem, Lidschwellung und Gelenkschmerz.

Im Labor war zu diesem Zeitpunkt nur LDH geringfügig erhöht, zwei Tage später jedoch betrugen GPT 42 U/l, GGT 100 U/l und LDH 1020 U/l bei normwertiger AP und GOT. Nach weiteren 5 Tagen kam es zu einem weiteren Anstieg der GOT auf 32 U/l, der GPT auf 56 U/l, der GGT auf 236 U/l, der AP auf 280 U/l und der LDH auf 407 U/l. Nach weiteren fünf Tagen war nur noch GGT nennenswert erhöht. Es handelt sich um eine Grad 2 Hepatotoxizität mit einem Anstieg der GPT auf das zwölfwache bei niedrigem Ausgangswert.

Die Patientin 40 befand sich im Stadium C2 und wünschte eine Therapieumstellung bei subjektiver EFV-Unverträglichkeit. Eine Allergie auf Erythromycin, Carbamazepin und Ciprofloxacin war bekannt. Vier Wochen nach der Umstellung setzte sie wegen zunehmender Übelkeit, Kopfschmerz, Fieber und Schüttelfrost alle Medikamente ab. Drei Tage später betrugen die GOT 48 U/l, die GPT 212 U/l, die GGT 633 U/l, die AP 784 U/l, die LDH 246 U/l und Bilirubin 3,3 mg/dl. Fünf Tage nach Therapieabbruch berichtete sie wieder von Wohlbefinden und die Laborwerte normalisierten sich weitgehend innerhalb von zwei Wochen.

V.3.b. Statistische Auswertung möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung akuter Nebenwirkungen

Tab. 8 zeigt die statistische Auswertung verschiedener Einflussgrößen auf die Entwicklung akuter Nebenwirkungen.

Diese traten bei Frauen mit $p=0,005$ signifikant häufiger auf als bei Männern. Das Ergebnis bleibt mit $p=0,019$ auch dann signifikant, wenn nur die Patienten mit Exanthem ($n=5$) in die Auswertung eingeschlossen werden.

Ein Einfluss von Rauchen, Begleithepatitis oder regelmäßigem Alkoholkonsum konnte nicht festgestellt werden.

Einflussgröße		N	Anzahl	NW	Exakte Signifikanz
Geschlecht:	männlich	38	27	1	0,005
	Weiblich		11	5	
Rauchen:	nein	32	13	1	1,00
	ja		19	2	
Hepatitis:	nein	38	30	5	1,00
	ja		8	1	
Alkohol:	nein	38	27	5	0,65
	ja		11	1	

Tab. 8:

Chi-Quadrat-Tests mit exakter 2-seitiger Signifikanz nach Fischer für Einflussgrößen auf die Entwicklung akuter Nebenwirkungen.

Tab. 9 zeigt Zusammenhänge zwischen Laborparametern und dem Auftreten akuter Nebenwirkungen.

Hinsichtlich des Immunstatus bei Therapiebeginn zeigten die Patienten mit Nebenwirkungen einen höheren CD 4-Zell-Ausgangswert (durchschnittlich 500 Zellen/ μ l) als die Patienten ohne Nebenwirkungen (durchschnittlich 368 Zellen/ μ l). Der Unterschied erreichte aber nicht das Signifikanzniveau ($p=0,074$).

Ein tendenzieller Zusammenhang ergab sich auch für das Gewicht: Patienten mit akuten Nebenwirkungen wiesen ein unterdurchschnittliches Gewicht auf.

Gesamteiweiß, Albumin und die Differenz aus beiden lagen bei den Patienten mit Nebenwirkungen tendenziell niedriger, die Aktivität von α_1 GP dagegen war signifikant erhöht.

Parameter	n	Anzahl Patienten ohne/mit NW	mittlerer Rang ohne/mit NW	exakte 2-seitige Signifikanz
CD 4	34	28/6	16,1/24,2	0,074
Gewicht	38	32/6	20,5/14	0,20
TP	38	32/6	19,9/17,2	0,59
Alb	38	32/6	20,4/14,5	0,24
TP-Alb	38	32/6	20,2/15,8	0,38
α_1 GP	25	22/3	11,8/21,7	0,027

Tab. 9:

Korrelation des Auftretens akuter Nebenwirkungen mit Laborparametern.

CD 4: Zahl der T4-Helferzellen bei Therapiebeginn; TP: Gesamteiweiß; Alb: Albumin; TP-Alb: Gesamteiweiß-Albumin.

V.4. Langfristige Einflüsse einer NVP-Therapie auf Laborparameter

V.4.a. Leberassoziierte Laborparameter

Von 29 Patienten standen für diese Auswertung Daten zur Verfügung.

V.4.a.i. GGT

Abb. 12 zeigt 519 Werte von n=29 Patienten im Zeitraum vor bzw. unter der Therapie mit NVP.

Die GGT-Mittelwerte stiegen von durchschnittlich 37 U/l auf 66 U/l signifikant mit $p=0,0093$.

Bei 15 der 29 Patienten lagen die GGT-Werte unter NVP signifikant höher als die Messungen vor NVP-Therapie (Abb. 13). Auf der WHO-Skala konnten die Werte bei drei dieser Patienten als Grad 0, bei vier als Grad 1, bei vier als Grad 2, bei drei als Grade 3 und von einem als Grad 4 Erhöhung klassifiziert werden.

Ein Patient hatte signifikant niedrigere Werte unter NVP.

Die Mehrzahl der Patienten mit einem GGT-Anstieg zeigte diesen innerhalb der ersten 8 Therapiewochen (Abb.14). Nach dem initialen Anstieg blieb die GGT bei 13 der 15 erwähnten Patienten auch im Zeitintervall >16 Wochen nach Therapiebeginn im Vergleich zu den Vorwerten signifikant erhöht.

Der Patient mit Grad 4 Erhöhung (Nr. 9, in Abb. 12 und 13 mit ■ gekennzeichnet) erhielt NVP in Kombination mit d4T und ddI. Im ersten Therapiejahr wurde eine eingeschränkte Compliance dokumentiert, im weiteren Verlauf aber war die Therapieadhärenz gut. Die Therapie wurde bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fortgeführt.

Der einzige Patient mit signifikantem Abfall (Nr. 14, in Abb. 12 und 13 mit ▲ gekennzeichnet) war alkoholkrank, aber etwa ab einem Jahr vor Beginn der NVP-Therapie abstinent, was das Absinken der GGT-Werte zu diesem Zeitpunkt erklären kann.

Patientin 8 (mit • gekennzeichnet) erhielt bereits vor NVP eine Codein-, später eine Methadon-Substitution und litt unter chronischer Hepatitis B und C. Bei ihr sind also mehrere Gründe für die Leberwerterhöhung denkbar.

Der in Abb. 12 und 13 mit ○ gekennzeichnete Patient 7, bei dem eine starke GGT-Erhöhung am Therapiebeginn auffällt, wurde zu diesem Zeitpunkt stationär wegen einer Lymphknotentuberkulose u.a. mit Rifampicin behandelt. Möglicherweise lag hier eine Wechselwirkung zwischen NVP und RFP vor.

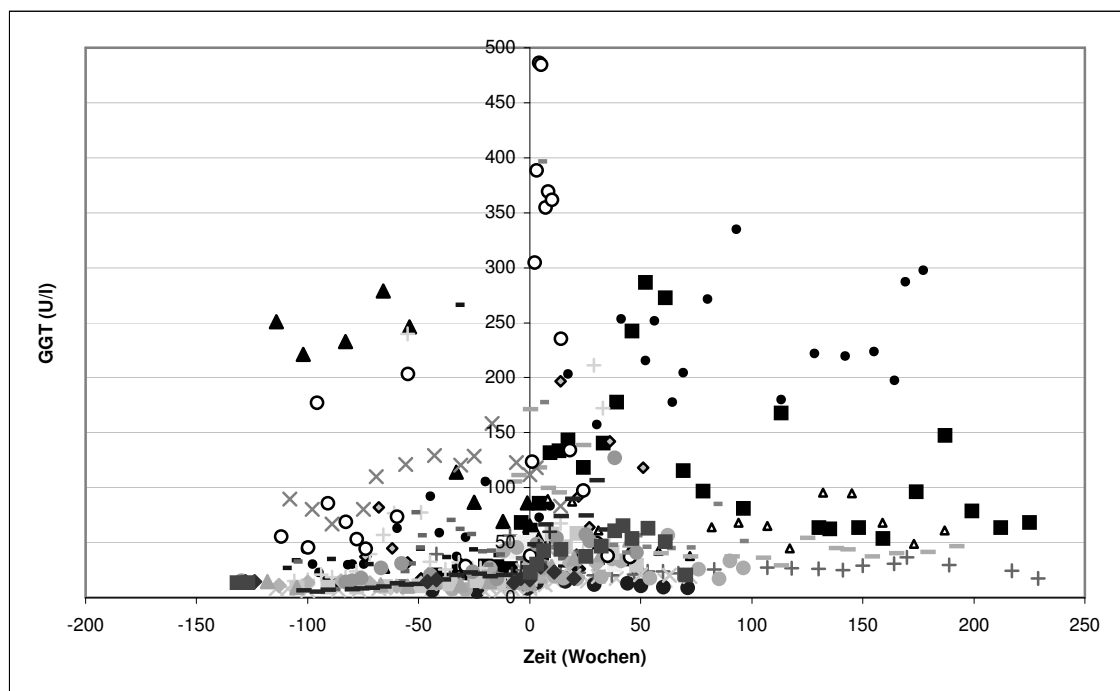


Abb. 12: GGT-Werte von 29 Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (0: Beginn der NVP-Therapie).

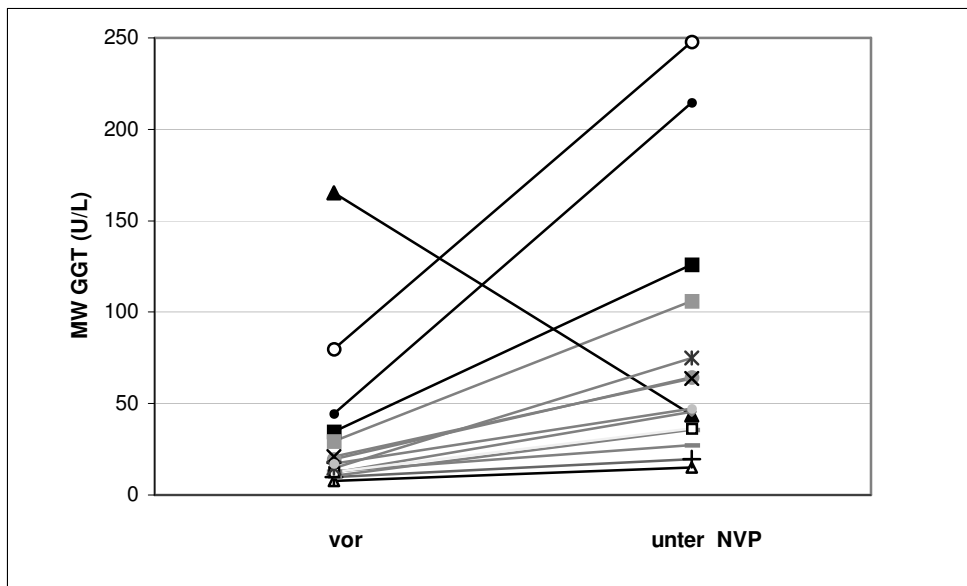


Abb. 13: Mittelwerte der GGT vor und unter NVP-Therapie bei 15 Patienten mit signifikanter Veränderung.

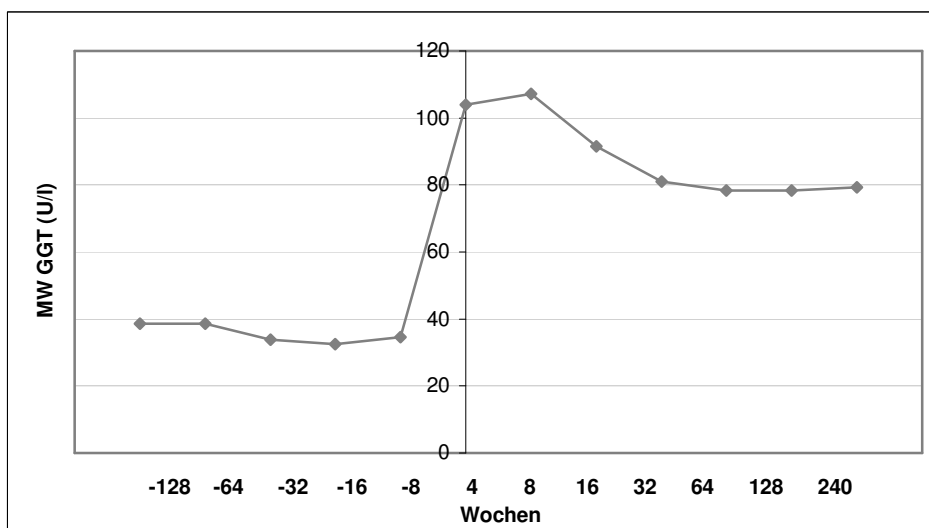


Abb. 14: Mittelwerte der GGT vor und nach Beginn einer Therapie mit Nevirapin.

V.4.a.ii. GOT, GPT

Für GOT und GPT konnte mit $p=0,56$ bzw. $p=0,46$ keine signifikante Veränderung der Mittelwerte vor gegenüber unter NVP-Therapie gefunden werden.

Bei GOT standen drei Patienten mit signifikantem Anstieg (zwei Grad 1, einer Grad 2) zwei Patienten mit signifikantem Abfall gegenüber (Abb. 15).

Im Verlauf der GPT war bei sechs Patienten ein signifikanter Anstieg zu beobachten (zwei Grad 0, drei Grad 1 und einer Grad 3), während es bei drei Patienten unter der Therapie zu einem Abfall mit Signifikanz kam (Abb. 16).

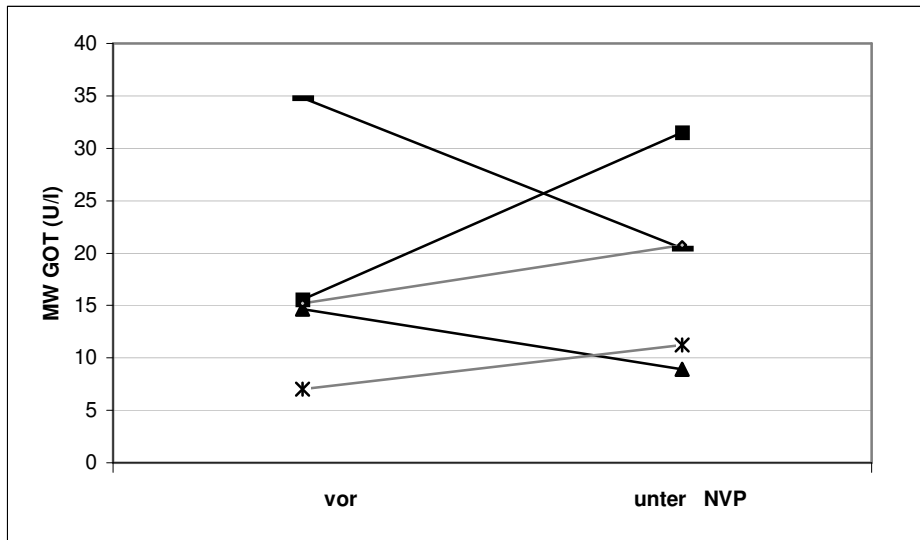


Abb. 15: Mittelwerte der GOT vor und unter NVP-Therapie bei 5 Patienten mit signifikanter Veränderung.

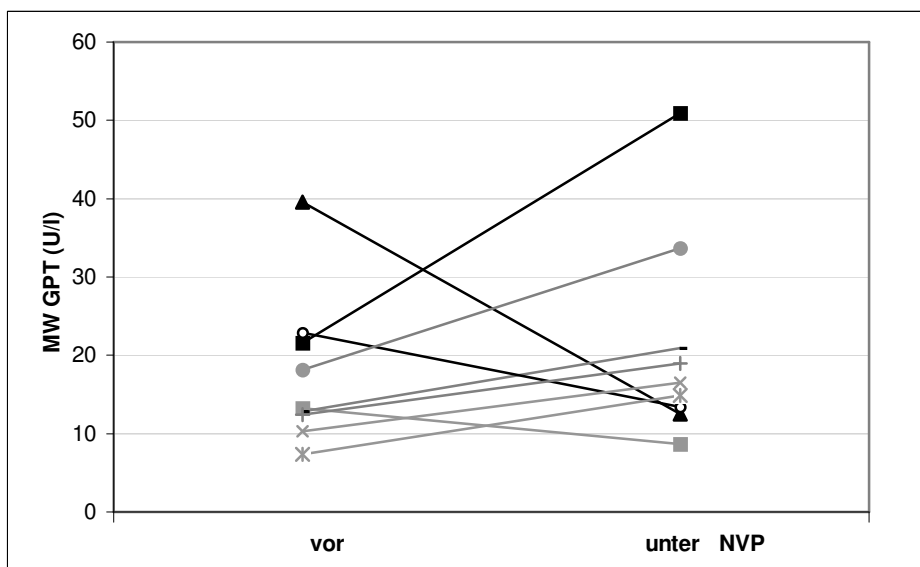


Abb. 16: Mittelwerte der GPT vor und unter NVP-Therapie bei 9 Patienten mit signifikanter Veränderung.

Der Patient mit der ausgeprägtesten GOT- und GPT-Erhöhung (Grad 2 bzw. Grad 3, in den Diagrammen mit ■ gekennzeichnet) wies zugleich den höchsten GGT-Anstieg auf und wurde im vorhergehenden Kapitel näher beschrieben.

Patient 14 mit GGT-Abfall wies auch signifikant niedrigere GOT- und GPT-Werte unter NVP auf. (▲ in Abb. 12,13,15 und 16).

Bei Patient 1 (■ in Abb. 15) mit signifikantem GOT-Abfall war eine Hepatitis C-Koinfektion mit fortgeschrittener Leberzirrhose bekannt.

Bei Patient 10 (◦ in Abb. 16) war eine d4T- oder ddI-Unverträglichkeit u.a. mit Leberwerterhöhung in der Vorgeschichte beschrieben, was den signifikanten Abfall der GPT-Werte erklären kann.

Alle Patienten mit signifikantem GOT-Anstieg zeigten auch eine signifikante GPT-Erhöhung.

Bei fünf der sechs Patienten mit signifikanter GPT-Erhöhung war auch die GGT signifikant erhöht.

V.4.a.iii. AP

Bei der AP stiegen die Mittelwerte von durchschnittlich 138 U/l auf 155 U/l signifikant ($p=0,035$).

Neun Patienten haben signifikant höhere (davon sieben Grad 0 und zwei Grad 1), drei niedrigere Werte unter NVP-Therapie (Abb. 17).

Die Mittelwerte unter NVP-Therapie lagen jedoch nur bei drei Patienten oberhalb des Normbereichs von 70 U/l bis 175 U/l.

Acht der neun Patienten mit signifikantem Anstieg zeigten auch eine signifikante GGT-Erhöhung.

Bei den mit ■ und ▲ gekennzeichneten Patienten war auch GOT unter NVP signifikant erniedrigt.

Auch für die AP ist der Anstieg innerhalb der ersten 8 Wochen am ausgeprägtesten (Abb. 18).

Betrachtet man nur das Zeitintervall ab 16 Wochen nach Therapiebeginn, ergibt sich für den Anstieg der Mittelwerte keine Signifikanz ($p=0,0501$).

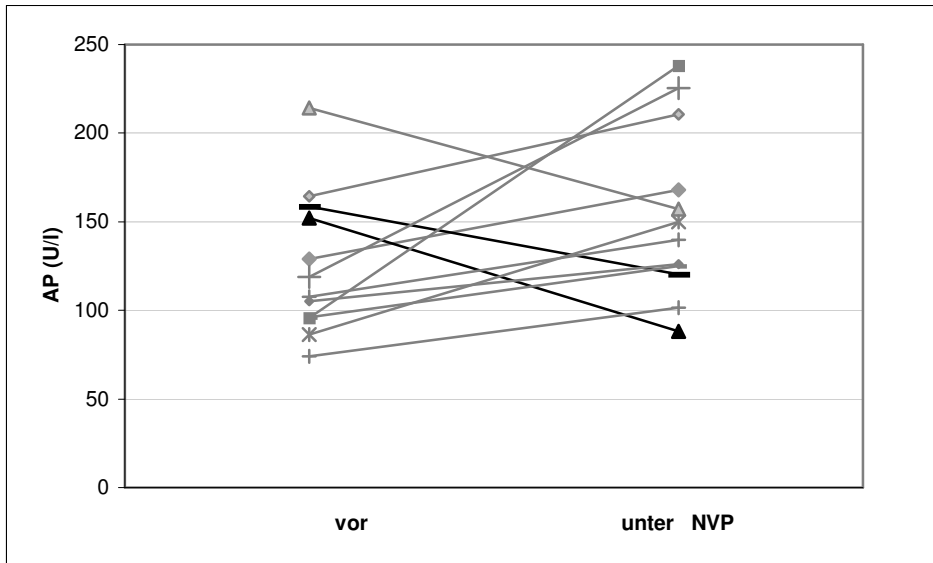


Abb. 17: Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase (AP) vor und unter NVP-Therapie. 12 von 29 Patienten zeigten eine signifikante Veränderung.

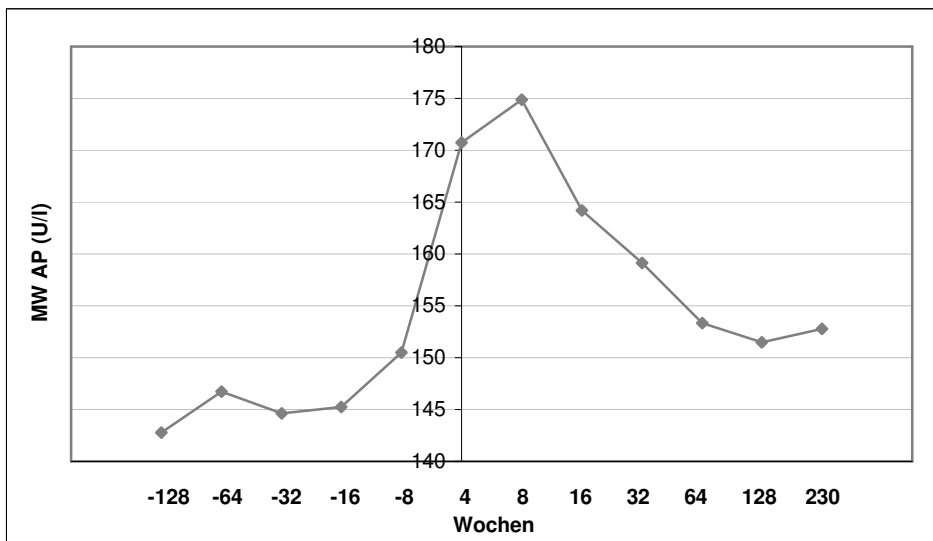


Abb. 18: Mittelwerte der alkalischen Phosphatase (AP) bei 29 Patienten vor und nach Beginn einer Therapie mit Nevirapin.

V.4.a.iv. LDH

Bei einer Auswertung der LDH stieg diese im Mittel von 201 U/l auf 218 U/l signifikant an ($p=0,016$).

Eine signifikante Erhöhung fand sich bei zehn Patienten, acht mit Grad 0 und zwei mit Grad 1. Jedoch lag bei nur drei dieser Patienten der LDH-Mittelwert unter NVP oberhalb des Normbereichs von 120-240 U/l (Abb.19).

Zwei Patienten wiesen eine signifikante Erniedrigung auf.

Acht der Patienten mit signifikanter LDH-Erhöhung zeigten gleichzeitig einen signifikanten GGT-Anstieg.

Der mit ■ gekennzeichnete Patient 9 zeigte auch GGT-, GOT- und GPT-Erhöhung und wurde in III.5.a.i. bereits genauer beschrieben. Bei Patient 10 (+) mit hohem LDH-Ausgangswert war eine d4T- oder ddI-Unverträglichkeit u.a. mit Leberwerterhöhung in der Vorgeschichte bekannt.

Aus Abb. 20 wird deutlich, dass der LDH-Anstieg analog zu den Ergebnissen bei GGT und AP überwiegend in den ersten 8 Therapiewochen stattfand.

Die Mittelwerte der LDH-Messungen ab der 16. Therapiewoche unterschieden sich nicht signifikant von den LDH-Mittelwerten vor Therapiebeginn ($p=0,17$).

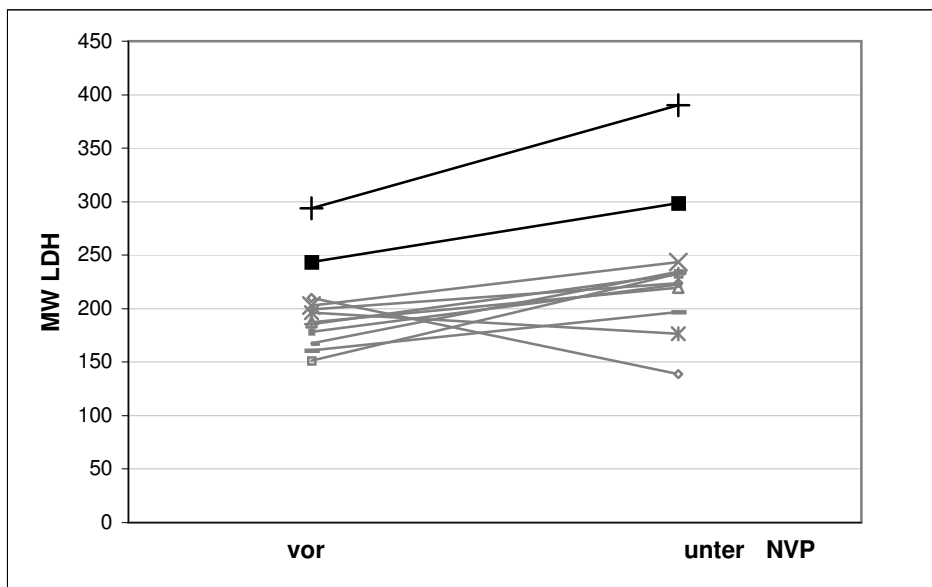


Abb. 19: Mittelwerte der LDH vor und unter NVP-Therapie bei 9 Patienten mit signifikanter Veränderung.

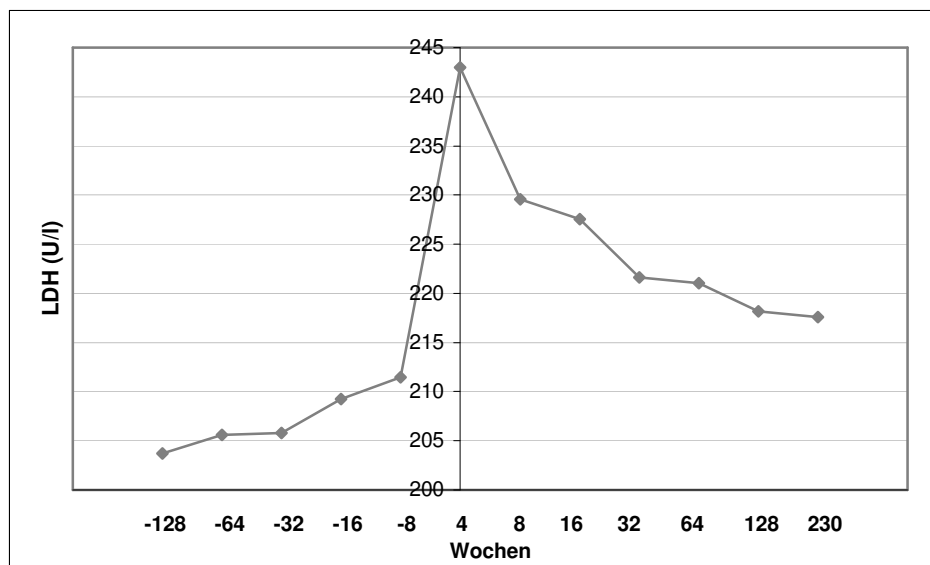


Abb. 20: Mittelwerte der LDH bei 29 Patienten vor und nach Beginn einer Therapie mit Nevirapin.

V.4.a.v. Bilirubin

Es ergab sich ein signifikanter Abfall der Bilirubin-Mittelwerte von 0,89 mg/dl vor NVP-Therapie auf 0,49 mg/dl unter Nevirapin ($p=0,012$).

15 Patienten zeigten unter NVP signifikant niedrigere Werte und ein Patient signifikant höhere (Abb.22).

Sieben der Patienten mit signifikantem Abfall hatten in der Vorgeschichte Indinavir (Crixivan[®]) erhalten.

Zu ihnen gehören die in Abb. 21 und 22 mit ✕, —, und ♦ markierten Patienten. Der mit — gekennzeichnete Patient 1 mit Leberzirrhose erhielt AZT, 3TC und IDV über insgesamt zwei Jahre. Aufgrund der Leberzirrhose wurde die IDV-Dosis im Verlauf von 2.400 mg/d zunächst auf 600 mg/d und schließlich auf 200 mg/d reduziert. Kurz nach der zweiten Reduktion wurden AZT und 3TC durch NVP ersetzt.

Die Patientin mit signifikantem Anstieg (mit ♦ gekennzeichnet) erhielt Indinavir gleichzeitig mit Nevirapin.

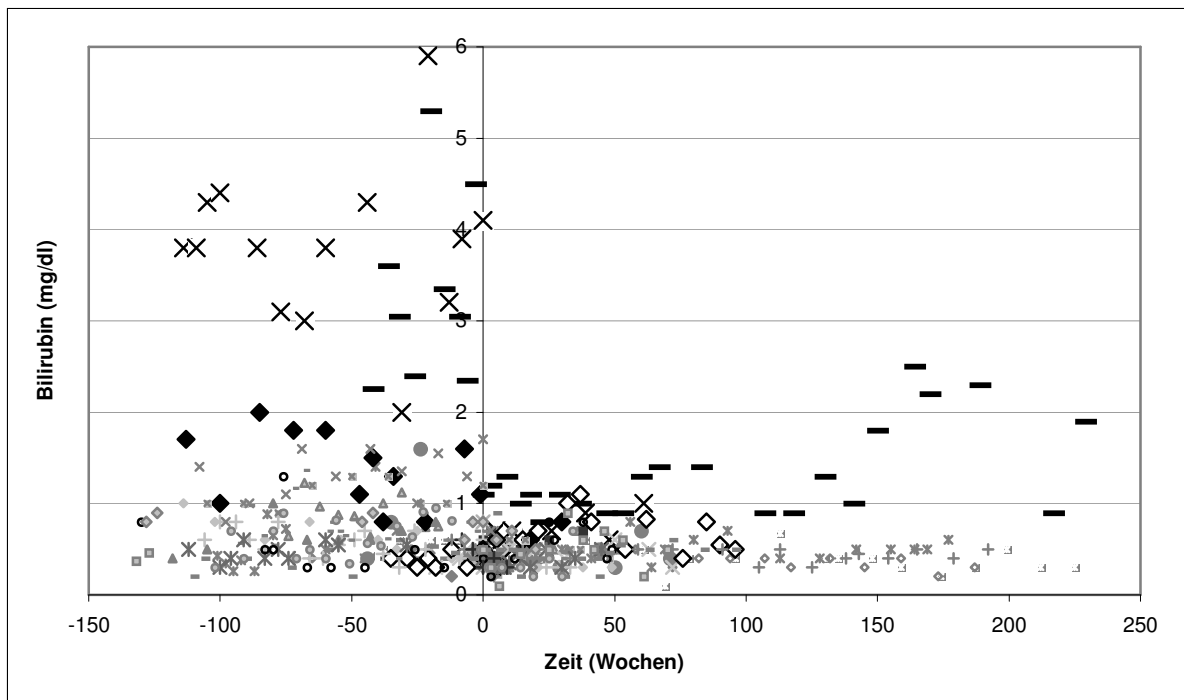


Abb. 21: Gesamt-Bilirubin-Werte in Abhängigkeit von der Zeit nach Beginn der NVP-Therapie bei 29 Patienten.

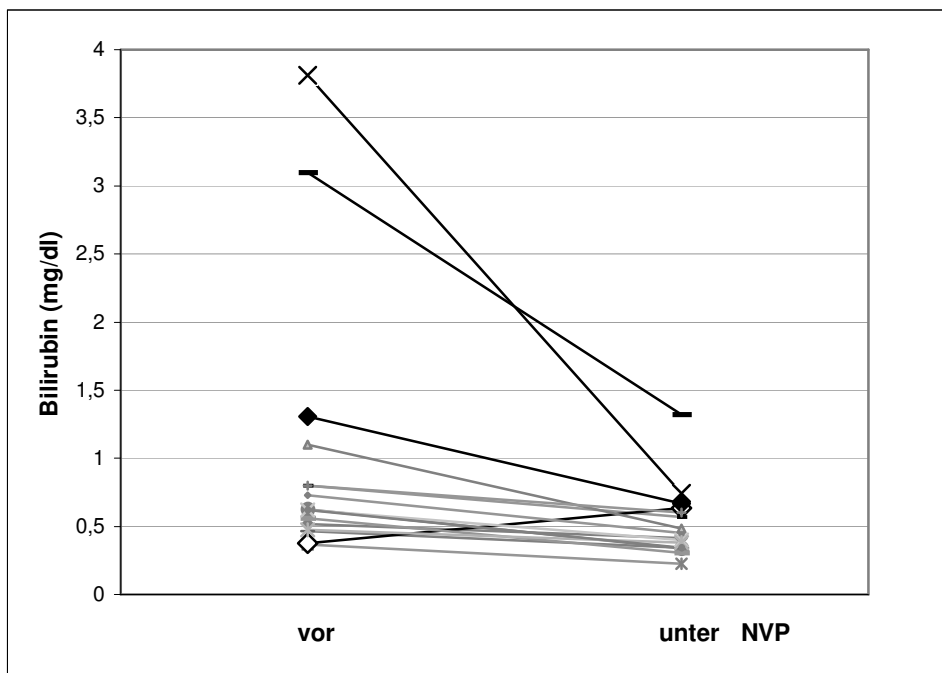


Abb. 22: Mittelwerte von Gesamt-Bilirubin vor und unter NVP-Therapie. 16 von 29 Patienten zeigten eine signifikante Veränderung.

V.4.a.vi. Statistische Auswertung möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung nevirapinbedingter Hepatotoxizität

Die Tabellen 10-14 zeigen statistische Zusammenhänge zwischen NVP-bedingter Leberwerterhöhung und Geschlecht, Rauchen, viraler Hepatitis, regelmäßigem Alkoholkonsum und CD 4-Zellzahl am Therapiebeginn.

Es zeigten sich tendenziell höhere NVP-bedingte Leberwertanstiege bei Frauen und bei Nichtrauchern.

Für Hepatitis B bzw. C, regelmäßigen Alkoholkonsum und CD 4-Zellzahl war kein Zusammenhang mit Leberwerterhöhungen unter NVP erkennbar.

<u>Geschlecht</u>	GGT	ΔGGT	GOT	ΔGOT	GPT	ΔGPT	AP	ΔAP	LDH	ΔLDH
Mittl. Rang ♂ / ♀	14/20	13/19	14/19	13/18	14/19	14/16	14/20	13/19	15/17	13/16
p	0,08	0,10	0,19	0,14	0,38	0,59	0,13	0,13	0,58	0,55

Tab. 10: Mann-Whitney-U-Tests für Zusammenhänge zwischen NVP-bedingter Leberwerterhöhung und Geschlecht.

GGT: GGT-Mittelwert unter NVP.

ΔGGT: Differenz aus dem GGT-Mittelwert unter und dem vor NVP.

Die weiteren Abkürzungen analog.

<u>Rauchen</u>	GGT	ΔGGT	GOT	ΔGOT	GPT	ΔGPT	AP	ΔAP	LDH	ΔLDH
Mittl. Rang ohne/mit NA	16/15	18/12	16/15	17/13	15/16	17/13	17/14	18/12	19/13	19/11
p	0,68	0,07	0,93	0,16	0,65	0,15	0,34	0,10	0,06	0,008

Tab. 11: Mann-Whitney-U-Tests für Zusammenhänge zwischen NVP-bedingter Leberwerterhöhung und Nikotinabusus (NA).

<u>Begleithepatitis</u>	ΔGGT	ΔGOT	ΔGPT	ΔAP	ΔLDH
Mittl. Rang ohne/mit Hepatitis	16/20	16/21	17/16	16/19	18/14
p	0,37	0,30	0,77	0,54	0,40

Tab. 12: Mann-Whitney-U-Tests für Zusammenhänge zwischen NVP-bedingter Leberwerterhöhung und viraler Begleithepatitis.

<u>Alkoholabusus</u>	ΔGGT	ΔGOT	ΔGPT	ΔAP	ΔLDH
Mittl. Rang ohne/mit AA	16/19	17/17	17/17	16/20	18/15
p	0,53	0,95	0,92	0,31	0,54

Tab. 13: Mann-Whitney-U-Tests für Zusammenhänge zwischen NVP-bedingter Leberwerterhöhung und Alkoholabusus (AA).

<u>CD 4-Ausgangswert</u>	GGT	ΔGGT	GOT	ΔGOT	GPT	ΔGPT	AP	ΔAP	LDH	ΔLDH
Korrelationskoeffizient CD4	0,12	0,11	-0,03	-0,01	0,03	0,04	0,09	0,12	0,10	0,17
p	0,56	0,59	0,90	0,96	0,88	0,86	0,66	0,56	0,63	0,41

Tab. 14: Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten zwischen CD 4-Zellzahl am Therapiebeginn und NVP-bedingter Leberwerterhöhung.

V.4.b. Laborparameter des Fettstoffwechsels

V.4.b.i. Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin stieg im Mittel von 187 mg/dl um 9% auf 201 mg/dl. Der Anstieg war jedoch nicht signifikant (p=0,096).

13 Patienten zeigten eine signifikante Erhöhung des Gesamtcholesterins unter NVP, einer eine signifikante Erniedrigung.

V.4.b.ii. Triglyzeride

Der Verlauf der Triglyzeride zeigte keine wesentliche Beeinflussung durch NVP. Der Mittelwert vor NVP-Therapie (164 mg/dl) unterschied sich nur geringfügig und nicht signifikant von dem unter NVP (167 mg/dl).

Drei Patienten mit signifikantem Anstieg standen drei Patienten mit signifikantem Abfall gegenüber.

V.4.b.iii. HDL

Der HDL-Wert stieg im Mittel von 50 mg/dl um 23% auf 61 mg/dl ($p=0,00089$).

16 Patienten mit Zunahme des HDL-Wertes steht einer mit einem nur geringen Abfall von 56 mg/dl auf 54 mg/dl gegenüber (Abb. 23).

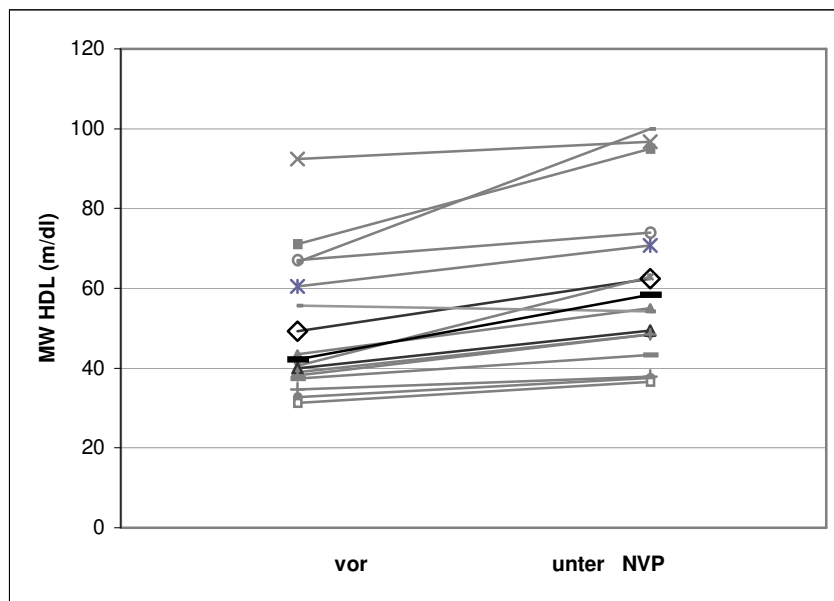


Abb. 23: Mittelwerte der HDL vor und unter NVP-Therapie bei 17 Patienten

Fünf Patienten zeigten Signifikanz jeweils mit Anstieg des Mittelwertes (Abb. 24).

Neun der hier ausgewerteten 17 Patienten und zwei der fünf Patienten mit signifikantem

Anstieg (– und \diamond) hatten vor Beginn der NVP-Therapie Proteaseinhibitoren erhalten.

Die Patienten ohne PI in der Vorgeschichte hatten vor NVP-Therapie einen mittleren HDL-Wert von 52 mg/dl und unter NVP 65 mg/dl. Bei den Patienten mit PI-Vortherapie waren es 48 mg/dl bzw. 57 mg/dl.

Bezüglich der HDL-Vorwerte, der HDL-Werte unter NVP und des HDL-Anstieges unter NVP konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne PI-Vortherapie gefunden werden ($p=0,64$, $p=0,44$, $p=0,37$, resp.).

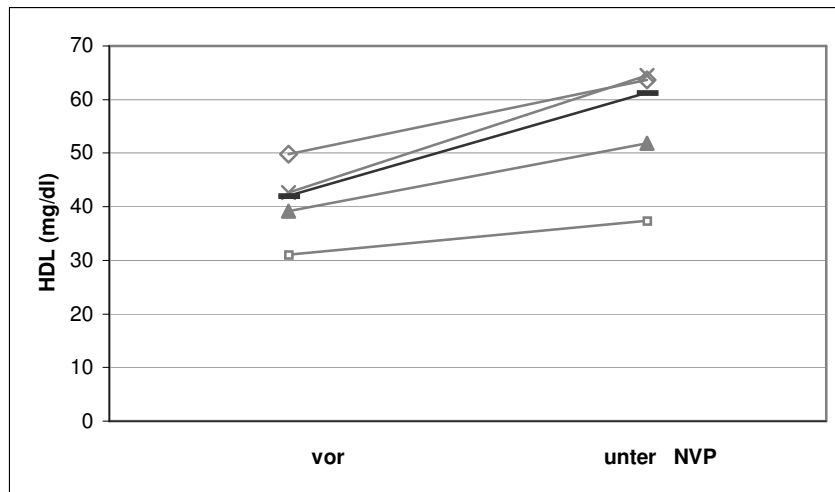


Abb. 24: Mittelwerte der HDL vor und unter NVP-Therapie bei 5 Patienten mit signifikanter Veränderung.

V.4.b.iv. LDL

LDL stieg von 128 mg/dl auf 131 mg/dl geringfügig ohne Signifikanz ($p=0,56$).

Drei Patienten zeigten eine signifikante Erhöhung, ein Patient eine Erniedrigung.

V.4.b.v. Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL

Die Mittelwerte des Quotienten Gesamtcholesterin/HDL fielen von durchschnittlich 4,75 vor der NVP-Therapie um 16% auf 3,97 unter der NVP-Therapie ($p=0,0005$).

V.4.b.vi. Quotient aus LDL und HDL

Auch der Quotient LDL/HDL sank signifikant um 15% von 2,94 vor der NVP-Therapie auf 2,51 unter der NVP-Therapie ($p=0,001$).

V.5. Effektivität der Nevirapintherapie

V.5.a. Einfluss auf die HI-Viruslast

Abb. 25 zeigt alle Viruslastbestimmungen unter NVP-Therapie.

Von 32 Patienten hatten 5 (15,6%) am Ende der NVP-Therapie bzw. am Ende des Beobachtungszeitraumes eine Viruslast über 10^3 copies/ml. Sie sollen im folgenden näher beschrieben werden.

Patient 28 (▲ in Abb. 25) erhielt NVP, nachdem innerhalb von 15 Monaten bereits 5 Therapieregimes eingesetzt worden waren. Unmittelbar zuvor hatte der Patient selbst eine Therapiepause eingelegt, die Compliance war eingeschränkt und NVP wurde zur zuletzt verwendeten Zweierkombination (bestehend aus 3TC + d4T) hinzugefügt. Die Viruslast sank zunächst, stieg aber nach 5 Monaten wieder an, was nach 12 Monaten zum erneuten Therapiewechsel führte.

Bei Patient 33 (◆ in Abb. 25) stieg die Viruslast nach 5 Therapiemonaten auf $2 \cdot 10^3$ copies/ml an, er entzog sich jedoch der weiteren Beobachtung. Eingeschränkte Compliance war vor, nicht aber während der NVP-Therapie beschrieben.

Patient 34 (mit – markiert) hatte bereits 5 Therapiewechsel mit insgesamt 5 PI's und 5 NRTI's hinter sich, wobei die Viruslast nie unter 1.000 gefallen war. NVP wurde zu einer bestehenden NRTI-PI-Kombination hinzugefügt und auch damit sank die Viruslast nie in den erwünschten Bereich, was nach 6 Monaten zu einem erneuten Therapiewechsel führte. Die Compliance war unter NVP als gut, zuvor bei niedrigen PI-Spiegeln als fraglich dokumentiert. 15 Monate später fanden sich in einem Resistenztest Resistenzen gegen alle 3 Stoffklassen, auch gegen NVP.

Der mit • gekennzeichnete Patient 7 zeigte einen Viruslastabfall in den ersten 3 Therapie-Monaten, dann wieder einen Anstieg bei gleichzeitig zu niedrigen NVP-Spiegeln (<200 ng/μl) und bekannter geringer Compliance.

Patient 2 (×) wies während der ersten 16 Monate der NVP-Therapie eine gute Suppression der Viruslast auf. Dann stieg die HI-Viruslast auf $>2 \cdot 10^5$ copies/ml, wobei gleichzeitig ein niedriger Medikamentenspiegel bei allerdings laut Patient guter Compliance auffielen.

Vor Beginn der NVP-Therapie waren bei den fünf Patienten mit Therapieversagen durchschnittlich 3,2 Therapiewechsel vorgenommen worden.

Bei den übrigen 27 Patienten waren es im Mittel 1,9 Therapiewechsel. Eine deutliche Viruslasterhöhung ($>10^3$ copies/ml) unter NVP trat bei diesen höchstens vorübergehend auf.

Erwähnenswert ist an dieser Stelle auch Patient 1 (□ in Abb. 25), der wegen einer Leberzirrhose über 4½ Jahre lediglich eine Zweifachkombination aus 200mg/d IDV und 200mg/d NVP erhielt und dessen Viruslast dennoch bei allen Messungen ab der fünften Therapiewoche unter 100 copies/ml lag.

Abb. 26 zeigt den Anteil der Patienten mit Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (20 copies/ml) in Abhängigkeit von der Zeit.

Am Therapiebeginn hatten ein Drittel der Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast, nach 16 Wochen die Hälfte und nach 64 Wochen drei viertel.

Der durchschnittliche logarithmische Abfall der HI-Viruslast in den ersten 32 Therapiewochen ist in Abb. 27 dargestellt. Der Viruslastabfall fand überwiegend in den ersten vier Therapiewochen statt und von der 16. bis zur 32. Woche stieg die Viruslast wieder geringfügig.

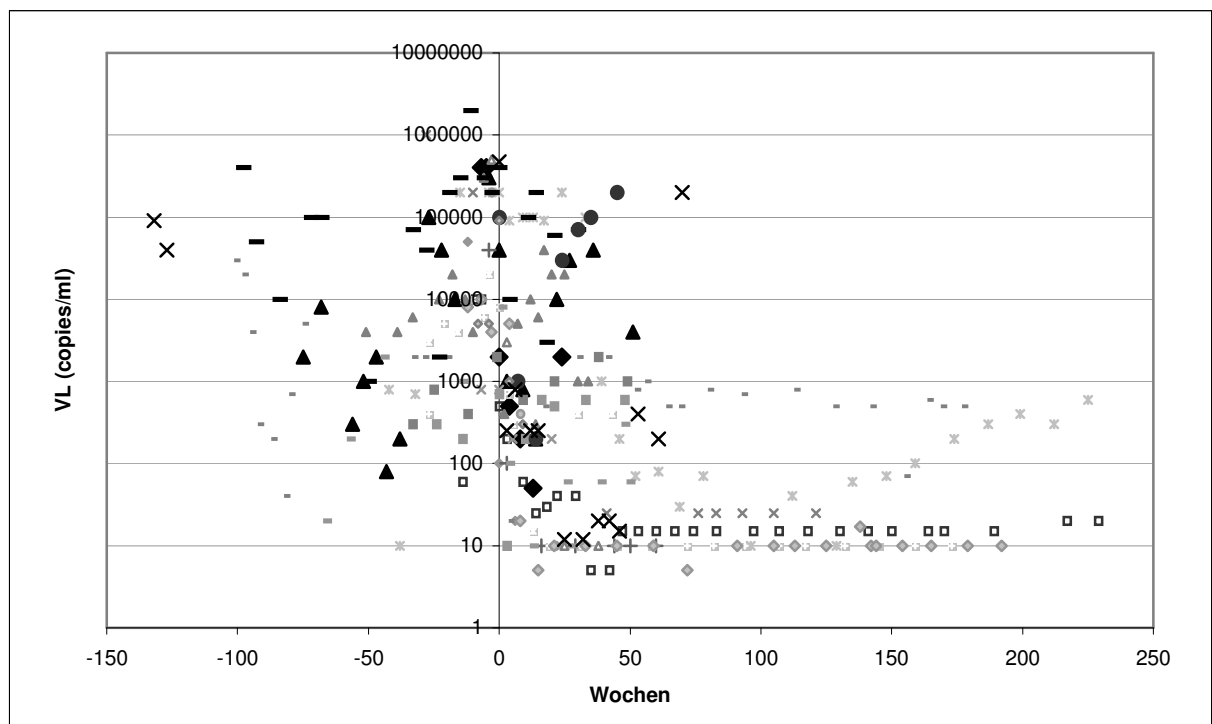


Abb. 25: HI-Viruslast vor und unter NVP-Therapie bei 32 Patienten.

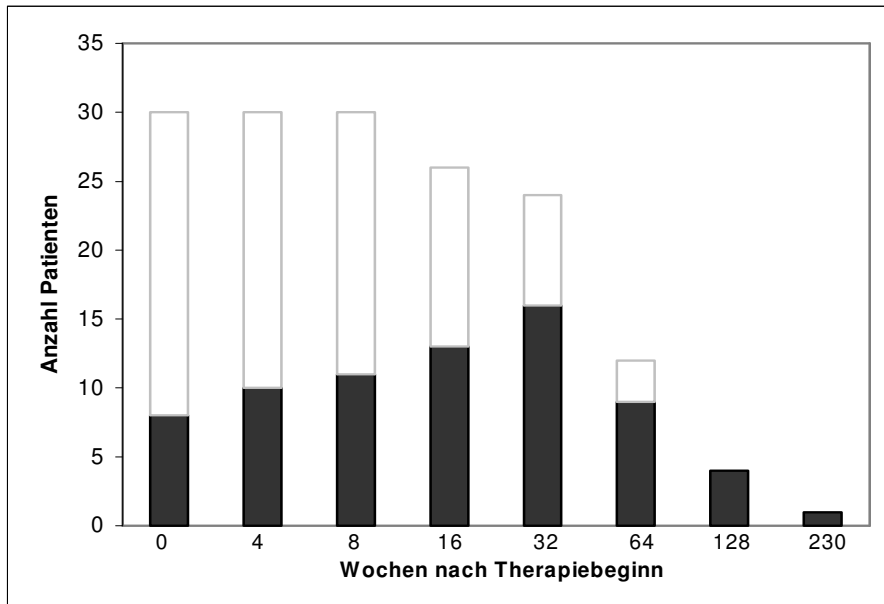


Abb. 26: Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast im Vergleich zur Patientenzahl mit nachweisbarer Viruslast in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn.

- Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast
- Patienten mit Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze (20 copies/ml).

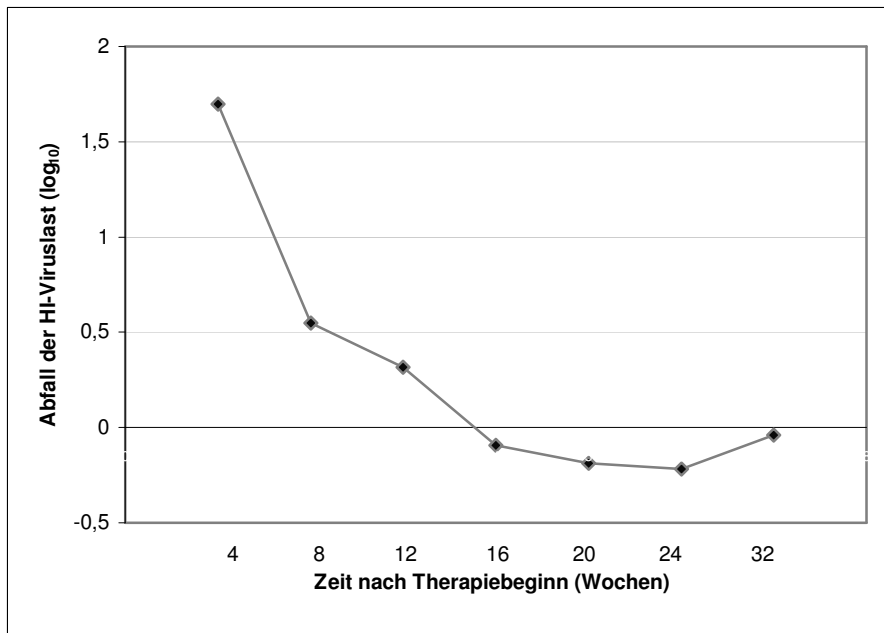


Abb. 27: Abfall der HI-Viruslast in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn bei 15 Patienten mit $>1 \cdot 10^3$ copies/ml Viruslast am Therapiebeginn

V.5.b. Einfluss auf die CD 4-Zellzahl

Abb. 28 zeigt die Ergebnisse aller CD 4-Zellzahl-Bestimmungen bei 32 Patienten.

Neun Patienten hatten am Ende der Beobachtungszeit weniger CD 4-Zellen als am Therapiebeginn.

Von diesen hatten drei gleichzeitig eine erhöhte Viruslast und wurden bereits im vorigen Kapitel näher beschrieben (Patienten 28, 7, 2; mit ▲, ● und × gekennzeichnet).

Bei einem weiteren war eine eingeschränkte Compliance mit selbst eingelegten Therapiepausen beschrieben (Patient 11, + in Abb. 28). Eine Leukozytose am Therapiebeginn war bei Patient 24 (◆ in Abb.28) und Leukopenie am Therapieende bei den Patienten 20 (Δ) bzw. 3 (○) für den CD 4-Abfall verantwortlich.

Bei Patient 21 (□) war die CD 4-Verminderung mit 4 Zellen nach 63 Therapiewochen nur minimal und bei einem Patienten konnte keine Ursache für einen Abfall gefunden werden.

Insgesamt ergab sich ein mittlerer Anstieg von $1,5 \pm 1,6$ Zellen/ml pro Woche (MW \pm SD).

Ein rascher Anstieg in den ersten 10 Therapiewochen war von einem langsameren, kontinuierlich anhaltenden ab der 24. Woche gefolgt (Abb. 29).

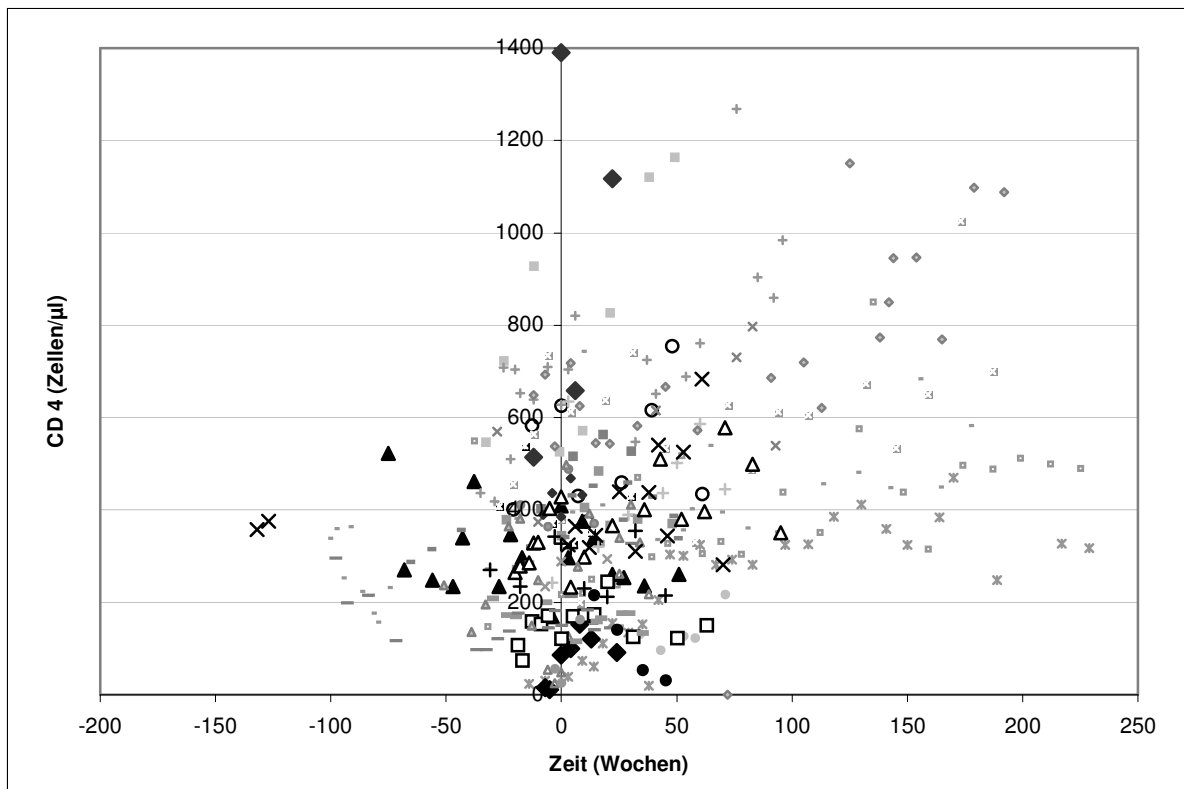


Abb. 28: CD 4-Bestimmungen vor und unter NVP-Therapie bei 32 Patienten

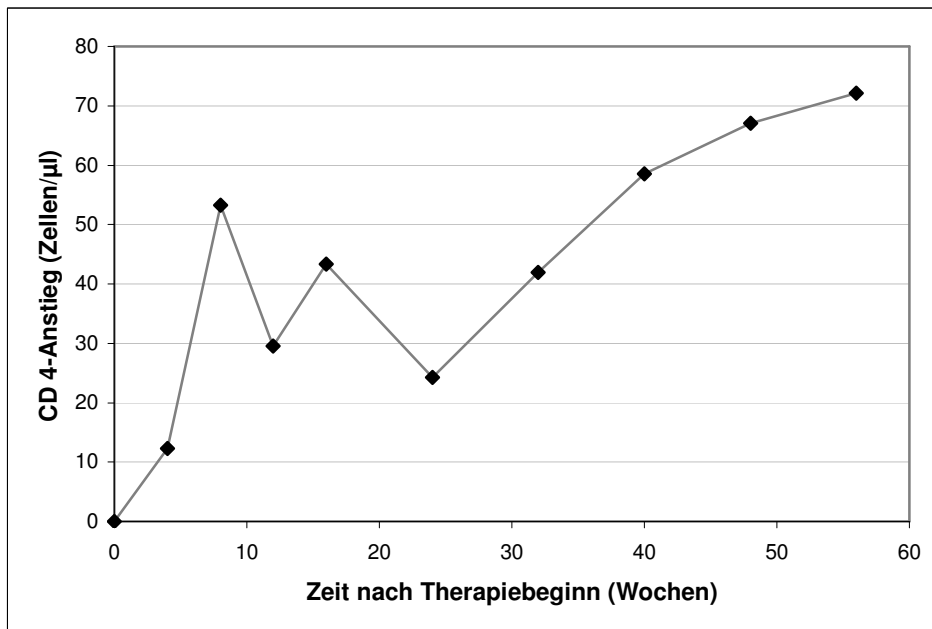


Abb. 29: Mittlerer Anstieg der CD4-Zellen in den ersten 58 Therapiewochen bei 16 Patienten.

V.5.c. Statistik

Ein Zusammenhang zwischen den Eiweißwerten (Gesamteiweiß, Albumin, Differenz aus Gesamteiweiß und Albumin und α_1 GP) und den Parametern Therapieerfolg oder Therapieversagen konnte nicht festgestellt werden (Tab. 15).

Eine signifikante negative Korrelation ergab sich jedoch zwischen CD4-Zunahme/Zeit und Gesamteiweiß.

Der maximale Viruslastabfall/Zeit korrelierte näherungsweise signifikant mit der α_1 GP-Konzentration und zwischen CD 4-Zunahme/Zeit und maximalem Viruslastabfall/Zeit zeigte sich eine hohe Korrelation, die ebenfalls näherungsweise Signifikanz erreichte (Tab. 16).

	TP	Alb	TP-Alb	α_1 GP
Mittl. Rang TE/TV	17/12	16/20	16/20	11/13
p	0,29	0,36	0,39	0,91
n	32	32	32	22

Tab. 15: Vergleich von Patienten mit erfolgreicher NVP-Therapie (TE) mit Patienten mit Therapieversagen (TV) hinsichtlich Gesamteiweiß (TP), Albumin (Alb), Differenz aus Gesamteiweiß und Albumin (TP-Alb) und α_1 GP.

	TP	Alb	TP-Alb	α_1 GP	CD 4 AW	NVP-Spiegel	max. VL-Abfall	
CD4-Zunahme/Zeit	k	-0,72	0,16	-0,25	-0,10	0,29	-0,22	0,771
	p	0,008	0,62	0,43	0,83	0,36	0,53	0,07
	n	12	12	12	5	12	10	6
max. VL-Abfall/Zeit	k	0,17	-0,28	0,02	0,56	-0,15	0,33	1
	p	0,49	0,27	0,93	0,08	0,57	0,25	
	n	18	18	18	11	16	14	18

Tab. 16: Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten zwischen Therapieerfolgsparametern (CD 4-Zunahme/Zeit, maximaler Viruslastabfall/Zeit), Eiweißwerten, CD 4-Ausgangswerten (CD 4 AW) und Nevirapin-Spiegeln.

VI. Diskussion

VI.1. Therapeutisches Drug Monitoring von Nevirapin

Bei der medikamentösen Therapie der HIV-Erkrankung wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erzielt. Seit der Einführung von Nevirapin als erstem NNRTI stehen Medikamente aus drei verschiedenen Substanzgruppen zur Verfügung. Mit einer Kombination von Wirkstoffen aus mindestens zwei dieser Substanzgruppen ist bei der Mehrzahl der Patienten eine hinreichende Suppression der Viruslast erreichbar. Hierfür sind allerdings langfristig ausreichend hohe und möglichst stabile Medikamentenspiegel erforderlich. Therapeutisches Drug monitoring stellt daher einen wesentlichen Teil der Therapiekontrolle dar und wird in der Ambulanz des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg routinemäßig bei allen HIV-infizierten Patienten durchgeführt.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden zunächst Serum-Nevirapinspiegelmessungen statistisch ausgewertet.

Dabei fiel eine erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite auf. Die in der Literatur empfohlene Mindestkonzentration von 3.400 ng/ml [87] wurden bei einem Teil der Patienten deutlich unterschritten, sodass eine Dosisanpassung grundsätzlich sinnvoll erscheint.

Bei etwa einem Drittel der Patienten wurde im ersten Therapiejahr mindestens ein Spiegel unter 3.000 ng/ml gemessen. Da der Spiegelmittelwert dieser Patienten etwa 50% unter dem empfohlenen Wert liegt, könnte die Dosis bei diesen Patienten um die Hälfte auf 0,6 g/d erhöht werden. Zuvor müssten allerdings andere mögliche Ursachen für eine individuelle Spiegelschwankung wie z.B. eine Resorptionsstörung, mangelhafte Compliance oder eine Medikamenteninteraktion ausgeschlossen werden.

Nevirapinspiegel in Abhängigkeit von der Dosierung

Der Mittelwert der in der Anfangsphase unter 0,2 g/d gemessenen Nevirapinspiegel lag deutlich über der Hälfte des Mittelwertes der unter 0,4 g/d gemessenen Werte.

Dies spricht für eine stärkere Enzyminduktion bei 0,4 g/d als bei 0,2 g/d und steht im Einklang mit einer von Cheeseman et al. in [9] beschriebenen pharmakokinetischen Untersuchung, die einen linearen Spiegelanstieg im Dosierungsintervall von 12,5 bis 200 mg, aber nur einen 1,2-fachen Anstieg der AUC beim Übergang von 200 auf 400 mg/d fand. Dabei handelte es sich allerdings um eine Single-Dose-Studie, was die Vergleichbarkeit mit den hier ermittelten Werten einschränkt.

Die bei Patient 1 mit Leberzirrhose und unter dauerhaftem 0,2 g/d-Regime gemessenen Nevirapinspiegel lagen ebenfalls über der Hälfte des Mittelwertes der übrigen Messungen.

Grundsätzlich können bei Patienten mit Leberzirrhose erhöhte oder auch erniedrigte Medikamentenspiegel auftreten, da es sowohl zu einer Induktion des mikrosomalen Enzymsystems, als auch, in fortgeschrittenen Stadien, zu einer Beeinträchtigung der Metabolisierung kommen kann [8]. Angesichts des fortgeschrittenen Zirrhosestadiums bei dem hier beschriebenen Patienten (Child B) ist das Ergebnis nachvollziehbar.

Die Vorgehensweise der Dosisreduktion bei fortgeschrittener Leberzirrhose hat sich in diesem Fall bewährt und könnte bei weiteren Patienten mit Leberzirrhose angewendet werden.

Bemerkenswert ist auch, dass die Nevirapinspiegel bei einem Patienten mit chronisch kompensierter Niereninsuffizienz im Normbereich lagen (vgl. Kapitel V.2.c.), obwohl die Substanz zu über 80% renal eliminiert wird [10]. In der Literatur ist allerdings eine Anreicherung von Nevirapinmetaboliten bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz beschrieben [14].

Einfluss der Compliance auf die Nevirapin-Serumspiegel

Die Schwankungsbreite der NVP-Messwerte bei den Patienten mit eingeschränkter Compliance ist deutlich größer als die der Messwerte bei guter Therapieadhärenz.

Ähnliche Ergebnisse sind für Proteaseinhibitoren in der Literatur beschrieben [41,42].

Bemerkenswert ist weiterhin, dass Patienten, die zuvor Proteaseinhibitoren erhalten hatten, mit Nevirapin häufig eine bessere Compliance zeigten. Dass bei 2/3 der Patienten unter NVP keine Unregelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme beschrieben war, spricht ebenfalls für die Akzeptanz bei den Patienten.

Nevirapinspiegel in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall

Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen gemessenen Nevirapinspiegeln und Zeitintervall nach der letzten Medikamenteneinnahme. Mithilfe einer Exponentialgleichung konnte der Einfluss des Zeitintervalls auf die Messwerte eliminiert werden. Dabei war aber nur ein geringer Anteil der Variation der Spiegel durch das Zeitintervall erklärbar. Er kann mit $k^2 = 0,068$ auf etwa 7 % abgeschätzt werden.

Für die Berechnungen wurde eine relativ rasche Resorption und eine bei allen Patienten gleiche Halbwertszeit vorausgesetzt, was mögliche Fehlerquellen sind. Eine individuelle Bestimmung dieser Größen erscheint aber bei der großen intraindividuellen Schwankungsbreite der Nevirapinspiegel nicht sinnvoll.

Veldkamp et al. stellten in [43] lineare Gleichungen zur Berechnung der AUC_{12h} aus Spiegelmessung und Zeitintervall auf. Auch hier konnte nur ein relativ geringer Teil der Spiegelvariation mit dem Dosierungsintervall in Zusammenhang gebracht werden.

Insgesamt sollte bedacht werden, dass bei der langen Halbwertszeit und 12-stündigem Dosierungsintervall die durchschnittliche vom Zeitparameter verursachte Variation der Spiegel relativ gering ist. Sie kann mit dem Mittelwert der in Tab. 4 wiedergegebenen Korrekturfaktoren auf $1 - 0,86 = 14\%$ abgeschätzt werden.

Nevirapinspiegel im langfristigen Verlauf

Die Ergebnisse aller statistischer Tests sprechen gegen eine tendenzielle Veränderung der Nevirapinspiegel im langfristigen Verlauf.

Dies stimmt überein mit einer von van Praag et al. veröffentlichten pharmakokinetischen Studie, die über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren keine signifikanten Änderungen von Nevirapinspiegeln fand [44].

Medikamenteninteraktion

Einleitend wurde bereits erwähnt, dass der bisherigen Studienlage zufolge Zidovudin (AZT), Stavudin (D4T), Didanosin (DDI), Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV),

Nelfinavir (NFV), Lopinavir (LPV) und Indinavir (IDV) die Nevirapinspiegel nicht beeinflussen. Die in Tab. 5 gezeigten Ergebnisse können dies bestätigen und für die NRTI Lamivudin (3TC) und Abacavir (ABC) erweitern. Da NRTI nur eine geringe mikrosomale Metabolisierung erfahren, ist ihr Interaktionspotenzial insgesamt gering [8].

Für die PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol gab es keinen Hinweis auf eine Wechselwirkung. Bei der PCP-Therapie mit hochdosiertem Cotrimoxazol fielen dagegen signifikant erniedrigte Nevirapinspiegel auf. Wie auch bei den Auswertungen für Fluoxetin, Penicillin-/Cephalosporinderivaten und Rifampicin wurden hier aber mehrere Messwerte von einem Patienten für die statistische Auswertung verwendet, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht beurteilt werden sollten.

Für Rifampicin fiel allerdings eine erhebliche Differenz zwischen Nevirapin-Spiegeln mit und ohne Rifampicin-Begleitmedikation auf. Eine NVP-Spiegelsenkung durch den induktorischen Effekt von Rifampicin ist in der Literatur bereits beschrieben und liegt in der Größenordnung von etwa 50% [14,34]. Ob bei der Komedikation grundsätzlich eine Dosisanpassung erforderlich ist, lässt sich anhand der bisher bekannten Daten nicht abschätzen.

Eine Nevirapin-Dosissteigerung kann aber dann erfolgen, wenn die unter Rifampicin gemessenen Nevirapinspiegel unterhalb des therapeutisch wirksamen Bereichs liegen oder der Patient bereits vor Rifampicin-Therapie niedrige NVP-Spiegel aufwies.

Das Problem kann umgangen werden, wenn statt Rifampicin Rifabutin verordnet wird, für das keine Beeinflussung der Nevirapinspiegel nachgewiesen werden konnte [14].

Einfluss des Körpergewichts auf Nevirapinspiegel

Der Korrelationskoeffizient zwischen Patientengewicht und Spiegel-Mittelwerten lag mit 0,556 im mittleren Bereich und konnte 30,9% der Spiegelvariationen zwischen verschiedenen Patienten erklären. Unter den hier untersuchten Parametern stellte das Gewicht damit den stärksten Einflussfaktor auf die inter-patient-variability dar.

Aus Abb. 10 geht hervor, dass ab einem Gewicht von >80 kg alle untersuchten Patienten einen Spiegelmittelwert unter 4.500 ng/ml hatten. Hier wäre eine Dosisanpassung denkbar. Dabei könnte die Dosierung entweder auf 3 Tabletten pro Tag

erhöht werden oder mit Nevirapin-Suspension eine genaue Abstimmung auf das Körpergewicht erfolgen. Entsprechend den in V.2.i. beschriebenen Daten erscheint eine Einstellung auf 6-7 mg/kg KG sinnvoll.

Einfluss von Geschlecht, Rauchen, Lebererkrankung und Compliance auf die Nevirapinspiegel

Raucher hatten in dieser Untersuchung tendenziell niedrigere Nevirapinspiegel (Tab. 6). Rauchen bewirkt der Literatur zufolge eine Enzyminduktion [45], sodass dies die niedrigeren Spiegel erklären kann.

Die überdurchschnittlich hohen absoluten Nevirapinspiegel der weiblichen Patienten sind auf deren geringeres Körpergewicht im Vergleich zu den Männern zurückzuführen. Bei den gewichtsbereinigten Spiegeln war kein Geschlechtsunterschied mehr erkennbar. Ebenso hatten die mit Virushepatitis koinfizierten Patienten ein unterdurchschnittliches Gewicht, nach Gewichtsbereinigung unterschieden sich die Spiegel der Hepatitiskranken nur noch minimal von denen der Gesunden.

Der Parameter „regelmäßiger Alkoholkonsum“ hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die NVP-Spiegel.

Hinsichtlich der Compliance fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Dies stimmt überein mit Ergebnissen anderer Publikationen, aus denen hervorgeht, dass Therapeutisches Drug Monitoring allein nicht zur Messung der Compliance geeignet ist [8,41].

Korrelationen zwischen Nevirapinspiegeln und Laborwerten

Nevirapin ist im Blut zu etwa 60% an Eiweiße gebunden. Da der gebundene Anteil für biochemische Reaktionen nicht zur Verfügung steht, können Eiweißwerte theoretisch sowohl Nevirapinspiegel als auch die Wirksamkeit des Medikaments beeinflussen. Dies gilt insbesondere für α_1 GP, welches als Akutphase Protein z.B. im Rahmen von Infektionen erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt. Da bei niedrigem α_1 GP mehr freies NVP verfügbar ist, kann mehr pro Zeiteinheit metabolisiert werden und der Gesamtspiegel erniedrigt sich. Der positive Korrelationskoeffizient

zwischen α_1 GP und gewichtsbereinigten NVP-Spiegeln mit näherungsweise Signifikanz war deshalb erwartungsgemäß [41].

Der GGT-Anstieg unter NVP korrelierte mit $p=0,082$ näherungsweise signifikant mit den gemessenen Nevirapinspiegeln.

GOT und GPT zeigten keine Korrelation mit Nevirapinspiegeln in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass bei diesen Werten auch keine wesentliche Änderung unter NVP-Therapie gefunden wurde (vgl. III.5.a.ii).

Der AP-Anstieg dagegen korrelierte wiederum näherungsweise signifikant mit Nevirapinspiegeln und für LDH und Δ LDH war bei Korrelationskoeffizienten von 0,28 bzw. 0,25 ein statistischer Zusammenhang denkbar.

Bemerkenswert ist, dass alle zehn für Leberwerte berechneten Korrelationskoeffizienten positiv sind. Wenn auch keiner der Einzelwerte das Signifikanzniveau erreicht, so spricht dies doch deutlich für einen Zusammenhang zwischen Nevirapinspiegeln und Leberwerterhöhung.

Da eine Leberwerterhöhung eine Nebenwirkung von NVP ist, liegt die Vermutung nahe, dass höhere NVP-Spiegel ausgeprägtere Leberwerterhöhung verursachen. Die positiven Korrelationskoeffizienten für Δ GGT, Δ GOT, Δ GPT, Δ LDH und Δ AP unterstützen diese These. Denkbar ist aber auch, dass Patienten mit Lebererkrankung aufgrund fehlender Enzyminduktion höhere Nevirapinspiegel aufweisen. Hierfür sprechen die positiven Korrelationskoeffizienten zwischen gewichtsbereinigten Spiegeln und GGT, GOT, GPT, LDH und AP.

Aufgrund des Studiendesigns (Fall-Kontroll-Studie) könnte dies auch die Ursache für einen von de Requena et al. in [46] gefundenen Zusammenhang zwischen Nevirapinspiegeln und Leberwerterhöhung sein. Die Koexistenz von erhöhten Leberwerten, erhöhten Nevirapinspiegeln und Virushepatitis lässt noch keine Schlüsse auf Kausalitäten zu.

Bezüglich des Fettstoffwechsels fand sich ein tendenzieller Zusammenhang mit dem Gesamtcholesterinanstieg unter NVP. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Kapitel III.5.b. könnte dies als Korrelation mit dem Anstieg der HDL-Fraktion des Cholesterins gedeutet werden.

Für LDL und HDL wurde bei geringeren Patientenzahlen keine Signifikanz erreicht.

Dosisanpassung auf Grundlage der beschriebenen Ergebnisse

Insgesamt konnten die erheblichen inter- und intraindividuellen Unterschiede der Nevirapinspiegel nur teilweise erklärt werden. Um dennoch bei allen Patienten eine gute Wirksamkeit bei vertretbarer Nebenwirkungsrate zu erreichen, erscheint eine Dosisanpassung bei einem Teil der Patienten sinnvoll.

Bei Patienten mit Körpergewicht über 80 kg kann die Dosis auf 6-6,5 mg/kg KG eingestellt werden.

Liegt bei einem Patienten bei den ersten drei Messungen unter 0,4 g/d mindestens ein NVP-Spiegel unter 3.000 ng/ml, ohne dass dafür eine behebbare Ursache gefunden werden kann, kann die Dosis auf 0,6 g/d erhöht werden.

VI.2. Akute Nebenwirkungen der Nevirapintherapie

Zusammenfassung der Einzelfalldarstellungen

Ein Exanthem trat bei fünf von 38 (13%) diesbezüglich auswertbaren Patienten auf. Es wurde als makulopapulös beschrieben und war teilweise von Juckreiz begleitet. In zwei Fällen kam Gesichtsschwellung im Sinne eines Quincke-Ödems hinzu. Auf der WHO-Skala konnte es in allen Fällen den Schweregraden 1 oder 2 zugeordnet werden .

In drei Fällen war es von einer systemischen Reaktion begleitet. Dabei wurden Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber und Schüttelfrost berichtet.

Bei zwei Patienten erfolgte eine Laborkontrolle, die bei einem eine Grad 2- und bei dem anderen eine Grad 4-Hepatotoxizität zeigte.

Der Hautausschlag begann fünf bis zehn, im Median neun Tage nach Therapiebeginn. Eine Patientin hatte bereits nach zwei Tagen Übelkeit, Kopf- und Gliederschmerzen. Hepatotoxizität wurde jeweils erst einige Tage später beobachtet.

Bei einer Patientin trat vier Wochen nach der ersten Einnahme von Nevirapin eine systemische Reaktion mit Allgemeinsymptomen und Grad 3-Hepatotoxizität, aber ohne Exanthem auf.

Bei den Patienten mit Leberwerterhöhung waren GOT, GPT, GGT, AP und LDH in unterschiedlichem Verhältnis zueinander erhöht. Jedoch lag die GPT stets höher als die GOT, was auf eine leichtere Leberzellschädigung hinweist.

Eine Therapie der Überempfindlichkeitsreaktion mit Steroiden erfolgte bei einer Patientin.

In der Literatur sind neben den genannten kutanen Symptomen auch schwere Reaktionen bis hin zu einem Stevens Johnson Syndrom und Toxischer Epidermaler Nekrolyse mit schlaffer Blasenbildung, großflächiger Ablösung der Epidermis und Schleimhautulzerationen beschrieben [12,47,48]. In Einzelfällen wurde auch eine Urtikaria beobachtet [49].

Als Ausdruck von Hepatotoxizität können zu den bei unseren Patienten beobachteten gastrointestinalen Symptomen und Leberwerterhöhung Ikterus, Leberdruckschmerz und Lebervergrößerung hinzukommen [50,51,52,53]. Soweit in Einzelfallberichten der

Literatur IgE und Eosinophile bestimmt wurden, waren sie immer erhöht [50,51,52,53,54,55,56].

Bei der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Patienten trat ein Exanthem in Verbindung mit Allgemeinsymptomen und Hepatotoxizität als DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) [53,55,56,57] auf. Es sind aber auch kutane Nebenwirkungen ohne Leberschädigung und Hepatotoxizität ohne Exanthem möglich [50].

Die Leberwerterhöhung kann dem Exanthem vorausgehen oder folgen. Letzteres ist in den Fallberichten aus der Literatur häufiger beschrieben.

Möglich ist auch ein teilweise gefährlicher weiterer Leberwertanstieg nach Absetzen des Medikaments. So fiel eine Patientin mit medikamentöser HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP) sieben Tage nach der letzten NVP-Einnahme nach weiterer Verschlechterung mit Leberversagen ins Koma und musste lebertransplantiert werden [58]. Bei einer anderen Patientin stieg das Bilirubin ebenfalls nach Absetzen des Medikamentes von 5,7mg/dl bis auf 21mg/dl. Sieben Monate später verstarb die Patientin infolge Hepatitis C - bedingter Zirrhoseprogression [59].

In einer Untersuchung zum Stevens Johnson Syndrom trat dieses bei 15 mit Nevirapin behandelten Patienten zwischen dem 10. und 240., im Median am 12. Tag (nur in drei Fällen nach dem 17. Tag) auf [48]. Bei den 22 der FDA gemeldeten Fällen von schweren Nebenwirkungen durch PEP mit NVP wurden kutane Symptome nach durchschnittlich neun, hepatische nach 21 Tagen beobachtet [58].

Bei keinem der in der Literatur beschriebenen Fälle trat ein Exanthem vor dem 7. Therapietag auf. Patientin 38 aus unserer Auswertung mit EFV-Unverträglichkeit in der Vorgeschichte jedoch beschrieb Allgemeinsymptome bereits nach zwei und ein Exanthem nach fünf Tagen NVP-Einnahme. Als Erklärung wäre eine immunologische Kreuzreaktion zwischen den verwandten Substanzen denkbar.

Eine Steroid-Therapie erfolgte in sechs Einzelfallberichten aus der Literatur und wurde bei allen als erfolgreich beschrieben [51,54,55,56,57,58]. Bei einer Patientin verschwanden innerhalb von acht Stunden Sepsis-Symptome (Fieber bis 41°C, Tachykardie, Somnolenz) und die Leberwerte verbesserten sich. Nach 24 Stunden waren Hautausschlag, Leberdruckschmerz und Vigilanzstörung bereits weitgehend

verschwunden. Bei zwei weiteren normalisierten sich Leberwerte innerhalb von zwei bis drei Tagen, in zwei Fällen verschwand das Exanthem.

In sieben Fallberichten ohne Steroid-Therapie erfolgte die Besserung nach Absetzen von NVP wesentlich langsamer [50,58,59,60]. Die Leberwertnormalisierung dauerte zwischen 2½ und 18 Wochen, ein Patient hatte noch vier Wochen Fieber und die zwei bereits erwähnten Patienten mit verzögerter Leberwerterhöhung gehören auch in diese Gruppe.

In zwei Fällen besserten sich die Symptome mit Prednisolon deutlich, traten nach dessen Absetzen wieder auf [58,60] und verschwanden bei einem davon erst nach erneuter Steroidgabe endgültig.

Risikofaktoren für die Entwicklung akuter Nebenwirkungen

Unter den hier ausgewerteten möglichen Risikofaktoren konnte für Rauchen, Hepatitis und Alkoholkrankheit kein Einfluss auf die Entwicklung akuter Nebenwirkungen festgestellt werden (Tab. 8).

Ein signifikantes Ergebnis ergab sich aber hinsichtlich des Geschlechts. Obwohl nur elf der 38 (29%) hierfür auswertbaren Patienten Frauen waren, gehörten fünf der sechs Patienten (83%) mit akuten Nebenwirkungen dem weiblichen Geschlecht an. Da von den Frauen 45% (fünf von elf) und von den Männern 3,7% (einer von 27) betroffen waren, hatten Frauen also ein 12,3-fach höheres Risiko als Männer.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in mehreren klinischen Studien gefunden. In [61] entwickelten Frauen 8,3 mal häufiger ein Exanthem (9 von 95 Frauen gegenüber 3 von 263 Männern) und schwere NVP-bedingte Lebertoxizität doppelt so oft wie männliche Patienten. In [67] traten Exantheme bei Patientinnen 3,4 mal häufiger auf (n=429). Ein bei weiblichen Patienten „dreifach höheres Risiko für Hepatotoxizität in Verbindung mit Hautausschlag“ wird auch vom Hersteller in der 2003 aktualisierten Fachinformation angegeben [14].

CD 4-Zell-Ausgangswerte lagen bei den Patienten mit akuten Nebenwirkungen überdurchschnittlich hoch. Dies stimmt ebenfalls überein mit mehreren Publikationen [14,61,62,63], die bei größeren Kollektiven z.T. auch signifikante Zusammenhänge

zwischen den beiden Parametern fanden. Auch dieser mögliche Risikofaktor wird in der aktualisierten Version der Fachinformation erwähnt [14].

Die Patienten mit akuten Nebenwirkungen wiesen ein unterdurchschnittliches Gewicht auf. Auch wenn für diesen Parameter keine Signifikanz erreicht wurde, ist ein derartiger Zusammenhang durchaus nachvollziehbar, da ein niedrigeres Gewicht mit höheren Nevirapinspiegeln einhergeht und ein Zusammenhang zwischen Nevirapinspiegeln und Nebenwirkungsrate in der Literatur beschrieben ist [30,46]. So könnte auch das niedrigere Gewicht weiblicher Patienten teilweise deren höhere Nebenwirkungsrate erklären.

Da NVP im Blut zu 60% an Plasmaproteine bindet, ist bei niedrigen Eiweißwerten die freie Wirkstoffkonzentration erhöht und könnte auch mehr Nebenwirkungen hervorrufen. Die tendenziell niedrigeren Gesamteiweiß- und Albuminwerte bei den Patienten mit akuten Nebenwirkungen stützen diese Hypothese, nicht aber die signifikant höhere α_1 GP-Aktivität in dieser Gruppe. Die statistische Aussagekraft des letztgenannten Ergebnisses ist mit nur drei Patienten in der Auswertung aber eher gering.

Prävention nevirapinassoziierter akuter Nebenwirkungen

Da akute Nebenwirkungen der Nevirapintherapie schwer und lebensbedrohend sein können, stellt sich die Frage, ob die Nebenwirkungsrate durch präventive Maßnahmen gesenkt werden kann.

Aufgrund obiger Ergebnisse erscheint dabei zunächst eine strengere Indikationsstellung bei weiblichen Patienten und bei Patienten mit hohen CD 4-Ausgangswerten sinnvoll.

Ebenso sollte das Medikament nicht zur Postexpositionsprophylaxe nach Nadelstichverletzung eingesetzt werden [58].

In der Literatur sind fünf Studien zu weitergehenden präventiven Maßnahmen beschrieben [64,65,66,67,68,69]. In vier davon wurde Prednisolon in 40 bis 50mg-Dosierungen täglich während der ersten zwei Wochen verabreicht. Eine fand weniger, die übrigen aber mehr Exanthemfälle als in der jeweiligen Kontrollgruppe. Interessant ist, dass in einer Studie mit negativem Effekt Exantheme während der Zeit der Steroid-

Komedikation seltener, danach aber umso häufiger auftraten [69] und dass in der Studie mit präventivem Effekt Prednisolon nur jeden zweiten Tag verabreicht wurde.

Möglicherweise verhindert Steroidapplikation die Toleranzbildung, die mit der 0,2 g/d-Dosierung am Anfang erreicht werden soll.

Bezüglich der Gabe von Antihistaminika ist die Datenlage widersprüchlich. Während eine Studie weniger Exanthemfälle nachweisen konnte [66], fand eine andere einen höheren Anteil [67].

Konsistente Ergebnisse jedoch liefern zwei Veröffentlichungen zu einem stufenweise einschleichenden Dosierschema [66,68]. Die Patienten erhielten anfangs je eine Woche 0,1g/d, 0,2g/d, 0,3g/d und dann dauerhaft 0,4g/d. Bei der einen sinkt die Exanthemhäufigkeit auf 60% derjenigen bei Normaldosierung. Bei der anderen stehen 4,7% Therapieabbrüche wegen Exanthems im neuen Dosisregime 8,5% bei 0,2g/0,4g-Dosierung gegenüber.

Diese Ergebnisse sind durchaus nachvollziehbar, da ja bereits das Einschleichen mit 0,2 g/d zu weniger allergischen Reaktionen führt.

Erwähnenswert ist an dieser Stelle auch der Versuch einer Desensibilisierung nach allergischer Reaktion [49], der bei zwei von drei Patienten erfolgreich war.

Pathophysiologie

Der Reaktionsmechanismus der NVP-bedingten akuten Nebenwirkungen wurde bislang nicht genauer untersucht.

Aus dem klinischen Bild sprechen aber folgende Merkmale für eine immunologische, T-Zell-vermittelte, d.h. zytotoxische Reaktion:

- der Übergang schwerer kutaner Reaktionen in Stevens Johnson Syndrom und Toxische Epidermale Nekrolyse, für die der genannte Mechanismus nachgewiesen ist
- Beginn der Reaktion nach mehr als 5 Tagen
- Häufigeres Auftreten bei Frauen
- Ansprechen auf Steroide [70]
- niedrigere Nebenwirkungsrate bei einschleichender Dosierung, was immunologisch mit Toleranzbildung erklärbar ist

- Hepatitis mit Allgemeinsymptomen, Exanthem und Eosinophilie sind charakteristische Zeichen einer immunologisch bedingten Hepatotoxizität [71]
- zwei Fälle von akutem Leberversagen nach NVP zeigten in der Histologie Leberzellnekrosen [58,60], was ebenfalls für einen zytotoxischen Mechanismus spricht.

Interessant und bislang ebenfalls noch nicht näher untersucht ist auch die Fragestellung, ob es eine genetische Disposition für die allergische Reaktion gibt.

VI.3. Langfristige Einflüsse einer NVP-Therapie auf Laborparameter

Leberassoziierte Laborparameter

Über die Hälfte der Patienten hatten signifikant erhöhte GGT-Werte unter Nevirapin. Insgesamt stieg der Mittelwert aller GGT-Messungen in den ersten Therapiewochen auf über das Dreifache des Ausgangswertes anstieg, um dann wieder auf ein Niveau abzufallen, das etwa dem Doppelten der Werte vor der NVP-Therapie entspricht. Nevirapin bewirkt eine Enzyminduktion, die in den ersten Therapiewochen einsetzt und im weiteren Verlauf bestehen bleibt [14]. Da die GGT ein Enzym ist und bei Enzyminduktion ansteigt [59], kann dies den Anstieg auf ein höheres Niveau im langfristigen Verlauf erklären. Ein Anstieg der GGT-Werte auf etwa das doppelte des Ausgangswertes wurde auch in einer von E. Martínez et al. durchgeführten Studie an 610 Patienten gefunden [72].

Für die GOT- und GPT-Aktivität war ein langfristiger Anstieg nicht eindeutig nachweisbar.

Dennoch zeigten einzelne Patienten signifikante Veränderungen, für die z.T. individuelle Gründe nachweisbar waren.

Bei allen Patienten mit Signifikanz lag die GPT jeweils höher als die GOT, was für eine leichtere Schädigung der Leberzellen spricht.

AP- und LDH-Aktivitäten stiegen bei etwa einem Drittel der Patienten signifikant an, waren jedoch mit WHO-Grad 0 und Grad 1 jeweils nur gering ausgeprägt.

Dass die Anzahl der Patienten mit signifikantem Anstieg jeweils deutlich größer war als die mit Abfall, unterstützt aber das Ergebnis des Mittelwertanstiegs.

Auch die AP- und LDH-Erhöhung fand überwiegend in den ersten acht Therapiewochen statt.

Indinavir (Crixivan[®]) bewirkt bei der Mehrzahl der damit behandelten Patienten eine Bilirubinerhöhung [73]. Bei Therapieumstellung kann es deshalb zu einem Abfall der Bilirubinwerte kommen, was bei einem Teil der Patienten den signifikanten Bilirubinabfall unter NVP erklärt.

Ein ähnliches Ergebnis mit Abfall der Gesamtbilirubinwerte unter NVP ist in [72] beschrieben.

Bemerkenswert ist, dass der GGT-Anstieg in den ersten Therapiewochen am ausgeprägtesten war und bei der AP- und der LDH-Aktivität sogar überwiegend in diesem Zeitraum stattfand. Dies spricht für einen vergleichbaren Reaktionsmechanismus wie bei den akuten Nebenwirkungen, die ebenfalls überwiegend am Therapiebeginn auftraten und legt die Vermutung nahe, dass für die Hepatotoxizität ähnliche Risikofaktoren gelten wie für die akuten Nebenwirkungen.

Hinsichtlich des Geschlechtes konnten zwar keine signifikanten Unterschiede der Leberwerterhöhungen gefunden werden (Tab.10), jedoch lag der mittlere Rang bei allen Leberparametern für Frauen höher als für Männer. Für GGT und Δ GGT wurde sogar näherungsweise Signifikanz erreicht.

Eine stärkere Leberwerterhöhung bei Frauen ist also mit den Ergebnissen zumindest gut vereinbar. Dies stimmt überein mit der Tatsache, dass bei Frauen auch häufiger akute Nebenwirkungen mit ausgeprägter Leberwerterhöhung gefunden wurden (vgl. Kap. III.3.b.).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bezüglich des Nikotinkonsums (Tab. 11). Raucher wiesen tendenziell geringere Leberwerterhöhungen als Nichtraucher auf, wobei der Zusammenhang für den LDH-Anstieg signifikant war.

Das Ergebnis ist nachvollziehbar, da Raucher in dem hier untersuchten Kollektiv auch niedrigere Nevirapinspiegel aufwiesen als Nichtraucher (Vgl. Kapitel III.3.j.).

Für Alkoholabusus und Virushepatitis konnte kein Zusammenhang mit Leberwertveränderungen gefunden werden (Tab. 12 und 13).

Von den zahlreichen bisher publizierten Studien zu nevirapinbedingter Hepatotoxizität sollen einige im folgenden kurz dargestellt werden. Insgesamt muss bei der Beurteilung der Studien bedacht werden, dass Leberwerterhöhungen bei HIV-Patienten häufig sind und eine Vielzahl von Ursachen haben können.

So fand eine an 222 Patienten durchgeführte Studie, die NNRTI-haltige Therapieregime mit PI-haltigen und NNRTI+PI-haltigen verglich, in allen Patientengruppen etwa 10% Grad 3 oder Grad 4 Hepatotoxizität, wobei Alkoholabusus, Hepatitis C und Alter als Risikofaktoren identifiziert wurden [74].

Die mit 2249 Patienten umfangreichste randomisierte Studie zu Leberwerterhöhungen unter NVP (Studie 1090) fand eine Grad 3-4 Leberwerterhöhung sowohl in der NVP- (2 NRTI + NVP) als auch in der Placebogruppe (2 NRTI + Placebo) in jeweils 8,2% der Fälle. Eine Klinische Hepatitis wurde im NVP-Studienarm in 2,8%, in der Placebogruppe in 1,4% der Fälle beobachtet und Leberversagen bei einem Patienten mit NVP und bei drei mit Placebo behandelten Patienten [75].

Eine in Südafrika an 468 Patienten, davon 95% weiblichen Geschlechts, durchgeführte Studie zum Vergleich von NVP mit EFV zeigte Grad 4 Hepatotoxizität bei 9,4% der Patienten mit NVP, aber bei keinem Patienten mit EFV. Bei 33 der 36 Patienten mit Grad 4 Leberwerterhöhung trat diese innerhalb der ersten vier Therapiewochen auf und Frauen waren signifikant häufiger betroffen [76].

In einer Studie an 272 vorwiegend männlichen Patienten einer New Yorker Praxis wurde eine NVP-bedingte Grad 3-4 Hepatotoxizität bei 1,4% der Patienten gefunden. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen wurden hier Fälle von Leberwerterhöhung, für die eine andere Ursache als Nevirapin gefunden werden konnte, ignoriert. Die Autoren vermuten, dass der hohe Anteil der Männer (90%) am Studienkollektiv Ursache für die niedrige Hepatotoxizitätsrate sein könnte [77].

Für den Einfluss von Hepatitis B oder C auf die Entwicklung NVP-bedingter Hepatotoxizität gibt es unterschiedliche Daten. In manchen Publikationen wurde ein Zusammenhang gefunden [46,72,78], in anderen nicht [77,79]. Das gleiche gilt für erhöhte Leberwerte am Therapiebeginn.

Zur Beurteilung der Hepatotoxizität wurde in den meisten Publikationen ein Ausgangswert am Therapiebeginn mit dem höchsten unter NVP gemessenen verglichen. Bei Patienten mit Lebererkrankung findet man mit dieser Methode aber zwangsläufig häufiger Leberwerterhöhungen.

Laborparameter des Fettstoffwechsels

Die HDL-Werte stiegen unter NVP deutlich um über 20% im Vergleich zu Vorwerten an. Ein Zusammenhang mit vorausgegangener PI-Therapie konnte dabei nicht festgestellt werden.

Da auch die LDL-Konzentration geringfügig (nichtsignifikant) zunahm, ist die leichte Erhöhung des Gesamtcholesterins erwartungsgemäß. Der absolute Anstieg des Gesamtcholesterinmittelwertes von 14 mg/dl entsprach dabei etwa der Summe aus den Mittelwertanstiegen von HDL und LDL mg/dl, welche 15 mg/dl betrug.

Die arterioskleroseprotektiven Parameter GesChol/HDL und LDL/HDL sanken unter NVP um jeweils etwa 15%. Das Ergebnis zeigte wie auch beim HDL-Anstieg eine deutliche Signifikanz.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in mehreren Publikationen beschrieben.

Die zuverlässigste Untersuchung hierzu dürfte eine Substudie der Atlantik-Studie sein. Sie ordnete 114 therapienaive Patienten randomisiert einem NVP-, IDV-, oder 3TC-haltigen Therapieregime zu. Nach 24 Wochen fand sich im NVP-Arm eine signifikante Zunahme des HDL um 49%, von Apolipoprotein AI um 19%, Lipoprotein AI um 38% und der HDL-Partikelgröße um 3 %. Bei einer signifikanten LDL-Zunahme um 18% führte dies immer noch zu einer signifikanten Abnahme des Chol/HDL-Quotienten um 14%. Nach 96 Wochen blieb der Effekt mit 40% HDL-Erhöhung und 6% Chol/HDL-Absenkung weiter signifikant [80,81].

Andere Studien hierzu untersuchten meist PI-Switch-Regimes, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind. Alle publizierten Studien fanden aber Verbesserungen von Fettstoffwechselwerten, allerdings mit unterschiedlichen Konstellationen der einzelnen Parameter [81].

Ob die laborchemisch arterioskleroseprotektive Konstellation auch entsprechende klinische Auswirkungen mit Verlängerung der Lebenszeit hat, ist bislang nicht untersucht.

VI.4. Effektivität der Nevirapintherapie

Insgesamt konnte eine gute Wirksamkeit der NVP-Therapie gezeigt werden.

Bei den Patienten mit hoher Viruslast ($>10^3$ copies/ml) oder abgefallener CD 4-Zellzahl am Ende des Beobachtungszeitraumes gab es in fast allen Fällen individuelle Gründe für die eingeschränkte Wirksamkeit der Therapie.

Im Gesamtkollektiv fiel die Viruslast in den ersten 12 Therapiewochen rasch um mehrere Zehnerpotenzen, um in den folgenden Wochen wieder leicht anzusteigen (Abb. 27). Dies kann vermutlich auf eine beginnende Resistenzbildung zurückgeführt werden, die der Literatur zufolge in diesem Zeitabschnitt erfolgt [14,82].

Die CD 4-Zellzahl zeigte bis zur achten Therapiewoche einen deutlichen Anstieg, der als Rückverteilung von CD 4-Gedächtniszellen aus dem Gewebe ins Blut zu interpretieren ist. Dabei handelt es sich um ein passives Phänomen als direkte Folge der Virussuppression. Da ein Teil unserer Patienten bei Therapiebeginn bereits eine vollständige Suppression der Viruslast aufwies, ist bei diesen Patienten keine Rückverteilung der CD 4-Zellen zu erwarten. Der durchschnittliche Anstieg von 53 Zellen in den ersten acht Wochen war deshalb geringer als der in der Literatur beschriebene von über 40 Zellen/Monat in den ersten 12 Therapiewochen [83].

Der folgende langsamere, kontinuierliche Anstieg der CD 4-Zellen ist auf eine Neubildung von Zellen im Thymus und anderen lymphatischen Geweben zurückzuführen und bei jüngeren Patienten ausgeprägter als bei älteren. Der bei unseren Patienten gefundene mittlere Anstieg von 6,4 Zellen/Monat liegt im Bereich des in [83] beschriebenen von drei bis 15 Zellen/Monat.

Da NVP im Blut zu 60% an Eiweiße gebunden, aber nur der freie Anteil virologisch wirksam ist, könnten hohe Eiweißwerte im Serum theoretisch zu einer eingeschränkten Wirksamkeit des Medikaments führen. Die signifikante negative Korrelation zwischen Gesamteiweiß und CD4-Anstieg (Tab. 16) unterstützt diese Vermutung.

Die enge Korrelation zwischen Viruslastabfall und CD4-Anstieg spricht für einen gegebenen Zusammenhang zwischen virologischem und immunologischem Ansprechen auf die Therapie sowie für die Validität der Parameter.

Weder für die NVP-Spiegel, noch für die CD4-Zellzahl am Therapiebeginn konnte bei unseren Patienten ein Zusammenhang mit dem Therapieerfolg gezeigt werden.

Für den CD 4-Ausgangswert ist eine solche Korrelation mehrfach in der Literatur beschrieben [26,84,85] und für Nevirapinspiegel in [86]. Hier muss auf die geringe Patientenzahl in dieser Auswertung verwiesen werden.

VII. Zusammenfassung

Bei den gemessenen Nevirapinspiegeln fiel eine erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite auf.

Die intraindividuelle Streuung war bei Patienten mit anamnestisch eingeschränkter Compliance größer als bei Patienten mit guter Therapieadhärenz.

Das Patientengewicht konnte als stärkster Einflussfaktor auf die interindividuelle Streuung der Nevirapinspiegel identifiziert werden. Raucher zeigten niedrigere Spiegel als Nichtraucher.

Hinweise auf mögliche Medikamenteninteraktionen wurden für Codein, Cotrimoxazol hochdosiert i.v., Penicillinderivate und Fluoxetin gefunden.

Niedrige Nevirapinspiegel bei den ersten Messungen und überdurchschnittliches Körpergewicht wurden als mögliche Indikationen für eine Dosisanpassung identifiziert.

In den ersten Behandlungswochen traten Hautausschlag und Leberwerterhöhung als Nebenwirkungen häufig gemeinsam auf. Eine Steroidtherapie führte in allen beschriebenen Fällen zu einer deutlichen Besserung der Symptome.

Frauen zeigten signifikant häufiger akute Nebenwirkungen als Männer. Ein häufigeres Auftreten bei Patienten mit hoher CD4-Zahl am Therapiebeginn ist ebenfalls wahrscheinlich.

Im langfristigen Verlauf stieg die GGT-Aktivität auf etwa das doppelte des Ausgangswertes an. Die GOT- und GPT-Aktivitäten änderten sich kaum und bei der LDH und der AP konnte ein Anstieg vor allem in den ersten acht Therapiewochen beobachtet werden.

Hepatitis B- bzw. C- Koinfektion zeigten keinen Einfluss auf NVP-bedingte Leberwerterhöhung.

Ein deutlicher Anstieg des HDL sowie der arterioskleroseprotektiven Parameter Gesamtcholesterin/HDL und LDL/HDL konnte in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur gefunden werden.

Eine gute Wirksamkeit der NVP-Therapie wurde auf Grund einer anhaltenden Suppression der Viruslast sowie eines deutlichen Anstieges der CD4-Zellzahl nachgewiesen.

VIII. Literatur

1. Internetseite von Medicine-Worldwide 2003:
<http://www.m-ww.de/krankheiten/infektionskrankheiten/aids.html>
2. Internetseite des Robert-Koch-Instituts 2004:
http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EPIDEMIO/EPI.HTM
3. Deutsche AIDS-Hilfe e.V./HIV-Arbeitsgruppe Südwest (Hrsg.): HIV und AIDS. Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene. Springer-Verlag 2003:4-7.
4. Deutsche AIDS-Hilfe e.V./HIV-Arbeitsgruppe Südwest (Hrsg.): HIV und AIDS. Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene. Springer-Verlag 2003:14.
5. Internetseite HIV.net 2004:
<http://hiv.net/2010/buch/haart/historie.htm>
6. Internetseite des Robert-Koch-Instituts 2004:
http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM
7. Internetseite AIDSinfo – A Service of The U.S. Department of Health and Human Services 2004:
http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_111003.pdf
8. Klinker H, Langmann P: Therapeutisches Drug monitoring in der HIV-Therapie. Jäger: AIDS und HIV-Infektionen 2003;41:II-5.3:1-17
9. Cheeseman SH, Hattox SE, McLaughlin MM et al. Pharmacokinetics of Nevirapine: Initial Single-Rising-Dose Study in Humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993;37:178-82.
10. Murphy RL, Montaner J: Nevirapine: a review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. Expert Opin Investig Drugs 1996;5:1183-99.
11. Internetseite HIV.net 2004:
<http://hiv.net/2010/news1998n0318.htm>
12. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. Lancet 1998;351:1133.
13. Richman DD, Havlir D, Corbeil J et al. Nevirapine Resistance Mutations of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Selected during Therapy. J Virol 1994; 68:1660-6.

14. Boehringer Ingelheim, Prescribing information Viramune® 2003.
<http://www.viramune.com/>
15. Iglesias-Ussel MD, Casado C, Yuste E et al. In vitro analysis of human immunodeficiency virus type 1 resistance to nevirapine and fitness determination of resistant variants. *J Gen Virol* 2002;83:93-101
16. Montaner J, Reiss P, Cooper D et al. A Randomized, Double-blind Trial Comparing Combinations of Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for HIV-Infected Patients. The INCAS Trial. *JAMA* 1998;279:930-7.
17. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P et al. Combination treatment with Zidovudine, Didanosine, and Nevirapine in Infants with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *N Engl J Med* 1997;336:1343-9
18. Harris M, Duracovic C, Rae S et al. A Pilot Study of Nevirapine, Indinavir, and Lamivudine among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease Who Have Had Failure of Combination Nucleoside Therapy. *J Inf Dis* 1998;177:1514-20.
19. Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L et al: The Effect of Nevirapine in Combination With Nelfinavir in Heavily Pretreated HIV-1-Infected Patients. *JAIDS* 2001;27:124-9
20. Richard T, D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA et al. Nevirapine, Zidovudine, and Didanosine Compared with Zidovudine and Didanosine in Patients with HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1996;124:1019-30.
21. Easterbrook PJ, Newson R, Ives N et al: Comparison of virologic, immunologic, and clinical responses to five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:350-64.
22. Negredo E, Cruz L, Paredes R et al. Virological, Immunological, and Clinical Impact of Switching from Protease Inhibitors to Nevirapine or to Efavirenz in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Long-Lasting Viral Suppression. *Clin Inf Dis* 2002;34:504-10.
23. Ruiz L, Negredo E, Domingo B et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:229-36.
24. Einedke D: Hoch aktive antiretrovirale Therapie mit Nevirapin. Die Therapietreue entscheidet über den Erfolg. *MWW-Fortschritte der Medizin* 2001;Sonderheft 1:64-7.

25. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
26. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95.
27. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Monforte A et al: Virologic and Immunologic Response to Regimens Containing Nevirapine or Efavirenz in Combination with 2 Nucleoside Analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) Study. *J Inf Dis* 2002;185:1062-1069.
28. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A et al. Virological and clinical outcome of NNRTI-containing Regimes for 1923 Patients in EuroSIDA. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Abstract 324.
29. Cheeseman SH, Havlir D, McLaughlin MM et al. Phase I/II Evaluation of Nevirapine Alone and in Combination with Zidovudine for Infection with Human Immunodeficiency Virus. *J AIDS Hum Ret* 1995;8:141-51.
30. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin MM et al. High-Dose Nevirapine : Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Effect in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Inf Dis* 1995;171:537-45.
31. Murphy RL, Sommadossi JP, Lamson M et al. Antiviral Effect and Pharmacokinetic Interaction between Nevirapine and Indinavir in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Inf Dis* 1999;179:1116-23.
32. Altice FL, Friedland GH, Cooney FEL. Nevirapine induced opiate withdrawas among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999;13:957-62.
33. Otero MJ Fuertes A, Sanchez R et al. Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert. *AIDS* 1999;13:1004-5.
34. Ribera E, Pou L, Lopez RM et al. Phramacokinetic Interaction Between Nevirapine and Rifampicin in HIV-Infected Patients with Tuberculosis. *JAIDS* 2001;28:450-1.
35. Internetseite HIV Nachrichten 2001:
www.hivnachrichten.de/hn043/hn_04305.htm.
36. Langmann P, Schirmer D, Vãth T et al. Rapid determination of nevirapine in human plasma by gas chromatography. *J Chromatogr B* 2002;767:69-74.

37. Villani P, Feroggio M, Gianelli L et al. Antiretrovirals : simultaneous determination of five protease inhibitors and three nonnucleoside transcriptase inhibitors in human plasma by a rapid high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay. *Ther Drug Monit.* 2001;23:380-8.
38. Dailly E, Thomas L, Kergueris MF et al.: High-perfomance liquid chromatographic allay to determine the plasma levels of HIV-protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir) and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (nevirapine) after liquid-liquid extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;758:129-35.
39. Miller AB, Hoogstraten B, Straquet M et al.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
40. Kliniker H: Therapeutisches Drug Monitoring. In: Deutsche AIDS-Hilfe e.V./HIV-Arbeitsgruppe Südwest (Hrsg.): HIV und AIDS. Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene. Springer-Verlag 2003:34-8
41. Back D, Gatti G, Fletcher C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV-infection: current status and future direction. *AIDS* 2002;16(suppl 1):S5-37.
42. Hugué P et al.: Compliance to HIV-Protease inhibitors (PIs) is more accurately measured by combining various methods, including MEMS (electronic monitoring) and therapeutic drug monitoring. XIII International Conference on AIDS 2000, Abstract 5029.
43. Veldkamp AI, Heeswijk RPG, Mulder JW et al. Limited sampling strategies for the estimation of the systemic exposure to the HIV-1 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Nevirapine. *Ther Drug Monit* 2001;23:606-11.
44. van Praag RME, Weert ECM, Heeswijk RPG et al. Stable Concentrations of Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, Abacavir, and Nevirapine in Serum and Cerebrospinal Fluid during 2 Years of Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:896-9.
45. Langmann P, Bienert A, Zilly M et al. Influence of smoking on Cotinine and Caffeine Plasma Levels in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Eur J Med Res* 2000;5:217-21
46. de Requena GD, Nunez M, Jimenez-Nacher I et al. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
47. Warren K, Boxwell DE, Kim NY et al. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1998;351:567.
48. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15:1843-8.

49. Demoly P, Messaad D, Fabre J et al. Nevirapine-induced cutaneous hypersensitivity reaction and successful tolerance induction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:504-5.
50. Bundow D, Rosoff L, Aboulafia DM et al. Optimal Treatment of Nevirapine-Associated Hepatotoxicity Remains uncertain. *AIDS Reader* 2001;11:577-80.
51. Leitze Z, Nadeem A, Choudhary A et al. Nevirapine-induced hepatitis treated with corticosteroids? *AIDS* 1998;12:1115-7.
52. Cattelan AM, Erne E, Salatino A et al. Severe Hepatic Failure related to Nevirapine Treatment. *Clin Inf Dis* 1999;29:455-6.
53. Claudio GA, Martin AF, Perrino S et al. DRESS Syndrome Associated with Nevirapine Therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:2501-2
54. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G et al. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001;33:475-6.
55. Bourezane Y, Salard D, Hoen B et al. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Syndrome Associated with Nevirapine Therapy. *Clin Inf Dis* 1998;27:1321-2.
56. Sissoko D, Ajana F, de la Tribonniere X et al. Cutaneous, hepatic and hematologic manifestations due to nevirapine: DRESS syndrome? *Presse Med* 2000;29:1041-2.
57. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L et al. Toxic epidermal necrolysis induced by nevirapine therapy: Description of two Cases and Review of the Literature. *J Inf Dis* 2001;42:246-54.
58. Internetseite des Robert-Koch-Instituts 2001:
www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2001/5TEXT_01.PDF
59. Piliero PJ, Purdy B, PharmD. Nevirapine-induced Hepatitis: A Case Series and review of the literature. *AIDS Reader* 2001;11:379-82.
60. Johnson S, Baraboutis JG. Adverse Effects Associated With Use of Nevirapine in HIV Postexposure Prophylaxis for 2 Health Care Workers. *JAMA* 2000;284:2722-3.
61. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA et al. Sex differences in Nevirapine Rash. *Clin Inf Dis* 2001;32:124-9.
62. Wit FWNM, Wood R, Horban A et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2002;15:2423-9.

63. Coplan PM, Nikas AA, Leavitt RY et al.: Female sex and the use of antiallergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001;15:1579-86.
64. Barreiro P, Soriano V, Casas E et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow escalation and/or corticosteroids. *AIDS* 2000;14:2153-7.
65. Rey D, Partisani M, Krantz V et al. Prednisolone does not prevent the occurrence of nevirapine-induced rashes. *AIDS* 1999;13:2307.
66. Barreiro P, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Prevention of nevirapine-associated rash. *Lancet* 2001;357:392.
67. Coplan PM, Nikas AA, Leavitt RY et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001;15:1579-86.
68. Anton P, Soriano V, Jimenez-Jacher I et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS* 1999;13:524-5.
69. Wit FWNM, Wood R, Horban A et al.: Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2002;15:2423-9.
70. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas.* Springer-Verlag 1998:201-4.
71. Bissel DM, Gores GJ, Laskin DL et al. Drug-Induced Liver Injury: Mechanisms and Test Systems. *Hepatology* 2001;33:1009-14.
72. Martínez E., Blanco JL, Arnaiz JA et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
73. Internetseite MSD Crixivan 2004:
<http://www.msd-egypt.com/product/crixivan.html#side-effects>
74. Núñez M, Lana R, Mendoza JL et al.: Risk factors for severe Hepatic Injury After Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAIDS* 2001;27:426-31.
75. Cahn P., Johnson M, Nusrat R et al. Hepatic safety with nevirapine (NVP) and two nucleosides in patients with advanced HIV infection, from a placebo (PBO) controlled clinical endpoint trial (1090). *AIDS* 2000;14(Suppl 4):11.
76. Barlett J. Severe Liver Toxicity in Patients Receiving Two Nucleoside Analogues and a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 19.

77. Palmon R, Koo BCA, Shoultz DA et al. Lack of Hepatotoxicity Associated With Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *JAIDS* 2002;29:340-5.
78. Sulkowski M, Thomas DL, Metha SH et al. Hepatotoxicity Associated With Nevirapine or Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy: Role of Hepatitis C and B Infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
79. Sulkowski M., Metha S, Thomas D et al. Hepatotoxicity Associated with NNRTI Use: Role of Drugs and Chronic Viral Hepatitis. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 618.
80. Valk M van der, Kastelein JJP, Murphy RL et al. Nevirapine containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atheogenetic lipid profile. *AIDS* 2001;15:2407-14.
81. Valk M van der, Kastelein JJP, Murphy RL et al. Nevirapine containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atheogenetic lipid profile: 96 Weeks Results from the Atlantic Study. 8th ECCATH 2001, Poster P126.
82. Cheeseman SH, Havlir D, Mc Laughlin MM et al. Phase I/II evaluation of Nevirapine alone and in combination with Zidovudine for infection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immund Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:141-51.
83. Barreiro P, Soriano V, Casas E et al. Different degree of immune recovery using antiretroviral regimens with protease inhibitors or non-nucleosides. *AIDS* 2002; 16:245-9.
84. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ Cell Count, Not Viral Load, Correlates with Virologic Suppression Induced by Potent Antiretroviral Therapy. *JAIDS* 2001;28:313-319.
85. Easterbrook PJ, Newson R, Ives N et al.: Comparison of virologic, immunologic, and clinical responses to five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:350-64.
86. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JMA et al. High exposure to Nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001;15:1089-95.
87. Internetseite AIDSinfo – A Service of The U.S Department of Health and Human Services 2004:
http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/TABLE27_AA_032304.pdf

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Langmann für die Themenstellung und die stets gute Zusammenarbeit bedanken.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Klinker danke ich für die Korrektur.

Weiterhin möchte ich mich bei den Assistenzärzten, Schwestern, Pflegern und allen weiteren Mitarbeitern der Station Schottmüller, die mir beim Zusammentragen der Daten behilflich waren, bedanken.

Den Mitarbeitern des wissenschaftlichen Labors des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg danke ich für die Erklärung der gaschromatographischen Methode sowie für das Bereitstellen von Dateien und Arbeitsmaterialien.

Der Sekretärin der Medizinischen Bibliothek Frau Meister danke ich für die Hilfe bei der Literatursuche.

Würzburg, 28.09.2004,

Michael Sienz

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Michael Sienz
Geburtsdatum: 23.09.1974
Geburtsort: Lindenberg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1981 - 08/1985 Grundschule Scheidegg
09/1985 - 07/1994 Gymnasium Lindenberg.

Zivildienst

07/1994 - 09/1995 Caritas Sozialstation Lindenberg

Universitätsausbildung

10/1995 - 10/1996 Studium der Mathematik und Physik in Augsburg
10/1996 – 03/1997 Studium der Pharmazie and er Universität Würzburg
04/1997 - 11/2003 Studium der Medizin an der Universität Würzburg
03/1999 Ärztliche Vorprüfung
03/2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002 – 10/2002 Freisemester für Promotion
10/2002 – 10/2003 Praktisches Jahr in den Abteilungen Innere Medizin
(Missionsärztliche Klinik Würzburg), Chirurgie (Spital Uznach,
Schweiz) und Kinderheilkunde (LKH Coburg)
11/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit

01/2004 – 08/2004 AiP im Krankenhaus Markt Werneck, Fachbereich Innere
Medizin

seit 09/2004 AiP/Assistenzarzt im Marienhospital Arnsberg, Fachbereich
Innere Medizin

Würzburg, 28.09.2004,