

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

Drug Monitoring
von Efavirenz im Rahmen der antiretroviralen
Kombinationstherapie mit tuberkulostatischer Begleittherapie in
Südafrika

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Nele Möllering
aus Hamburg

Würzburg, August 2017

Referent: Prof. Dr. med. H. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. med. L. Dölken

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das HI-Virus und AIDS	1
1.1.1	Entdeckung	1
1.1.2	Aufbau und Replikation des HI-Virus	1
1.1.3	Ausbreitung	3
1.1.4	Epidemiologie und Übertragungswege	4
1.1.5	Situation in Südafrika	5
1.1.6	Verlauf der HIV-Infektion	6
1.2	Antiretrovirale Therapie (ART)	8
1.2.1	Substanzklassen	8
1.2.1.1	Entwicklung	9
1.2.2	Therapieprinzipien	10
1.2.3	Antiretrovirale Therapie in Südafrika	12
1.3	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	13
1.3.1	Pharmakokinetik	14
1.3.2	Cytochrom-P	15
1.3.2.1	Genetische Polymorphismen	15
1.3.3	TDM in der antiretroviralen Therapie	16
1.4	Efavirenz (EFV)	17
1.4.1	Pharmakokinetische Parameter von EFV	18
1.5	Opportunistische Infektion: Tuberkulose	19
1.5.1	M. tuberculosis	20
1.5.2	Klinik und Verlauf der Tuberkulose bei HIV-Ko-Infektion	20
1.5.3	Epidemiologie und Situation in Südafrika	21
1.5.4	Tuberkulostatika	22
1.5.4.1	Wechselwirkungen zwischen tuberkulostatischer und antiretroviraler Therapie	23
1.6	Fragestellung	24
2	Patienten und Methodik	27
2.1	Einschlusskriterien und Patientendaten	28

2.2	Messung der EFV-Konzentrationen mittels High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)	29
2.3	Statistik	30
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Patientenkollektiv	32
3.2	EFV-Serumkonzentrationen	33
3.2.1	Einfluss des Geschlechts auf die EFV-Serumkonzentrationen	35
3.2.2	Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die EFV-Serumkonzentrationen	36
3.2.3	Einfluss des Alters auf die EFV-Serumkonzentrationen	37
3.2.4	Einfluss des WHO-Stadiums der HIV-Infektion auf die EFV-Serumkonzentrationen	39
3.2.5	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der HI-Viruslast.....	41
3.2.6	EFV-Serumkonzentrationen und CD4-Zellzahl.....	43
3.2.7	Einfluss der Therapieadhärenz auf die EFV-Serumkonzentrationen.....	45
3.2.8	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Körpergewicht.....	47
3.2.9	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der EFV-Dosis.....	48
3.2.10	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall	49
3.2.11	Einfluss der Therapiedauer auf die EFV-Serumkonzentrationen	49
3.2.12	Einfluss des Therapieregimes auf EFV-Serumkonzentrationen.....	50
3.2.13	Korrelationen zwischen EFV-Serumkonzentrationen und Leber- und Nierenwerten.....	51
3.3	Begleiterkrankungen und opportunistische Infektionen	52
3.4	Medikamenteninteraktionen	54
3.4.1	Tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin.....	54
3.4.1.1	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Rifampicindosis.....	55
3.4.1.2	EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit von der Therapiedauer mit Rifampicin.....	56
3.4.2	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von weiteren Begleitmedikamenten	57
3.5	Vergleich der Patientengruppen bezogen auf den angestrebten therapeutischen Bereich.....	60

3.5.1	Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs	60
3.5.2	Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb, innerhalb und oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs.....	63
3.5.3	Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs	65
4	Diskussion.....	69
4.1	Mögliche Einflussfaktoren auf die EFV-Serumkonzentrationen.....	70
4.1.1	Geschlecht	70
4.1.2	Körpergewicht und EFV-Dosis.....	71
4.1.3	Ethnische Zugehörigkeit	72
4.1.4	Alter.....	73
4.1.5	WHO-Stadium.....	73
4.1.6	Viruslast und CD4-Zellzahl	74
4.1.7	Therapieadhärenz	75
4.1.8	Dosierungsintervall	77
4.1.9	Therapiedauer mit EFV	77
4.1.10	Therapieregime	78
4.1.11	Laborparameter	78
4.2	Medikamenteninteraktion und Begleiterkrankungen.....	79
4.2.1	Tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin.....	80
4.2.1.1	Rifampicinindosis.....	80
4.2.1.2	Therapiedauer mit Rifampicin.....	80
4.2.1.3	CYP- Polymorphismen bei Patienten unter antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie	81
4.2.2	Weitere Begleitmedikamente	82
4.2.3	Weitere Begleiterkrankungen.....	83
4.2.3.1	Hepatitis-Ko-Infektion	83
4.3	Vergleich der Patientengruppen bezogen auf den angestrebten therapeutischen Bereich.....	84
4.3.1	Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs	84

4.3.2	Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs	85
4.3.3	Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs	85
5	Zusammenfassung	87
6	Literaturverzeichnis	90
7	Anhang 98	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufbau des HI-Virus, adaptiert nach Hoffmann et al ⁷	2
Abbildung 2:	Replikationszyklus des HI-Virus und Angriffspunkte der ART, adaptiert nach Volberding et al ⁹	3
Abbildung 3:	Zahl der mit HIV-infizierten Menschen weltweit nach Schätzungen der WHO 2012, adaptiert nach WHO 2012 ²¹	5
Abbildung 4:	Immunologischer und virologischer Verlauf der HIV-Infektion unter einer ART, adaptiert nach Volberding et al ⁹	12
Abbildung 5:	EFV-Serumkonzentration in Zusammenhang mit der Virusreplikation und ZNS-Nebenwirkungen, adaptiert nach Marzolini et al. Angestrebte EFV-Serumkonzentration in Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit der Suppression der Virusreplikation (—) und von ZNS-Nebenwirkungen (----) ⁵¹	19
Abbildung 6:	Weltweite HIV-Prävalenz bei neu diagnostizierten TB-Patienten nach Schätzungen der WHO 2013, adaptiert nach WHO ⁶¹	21
Abbildung 7:	Häufigkeitsverteilung der gemessenen EFV-Serumkonzentrationen	34
Abbildung 8:	EFV-Serumkonzentrationen im Patientenkollektiv	34
Abbildung 9:	EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit vom Geschlecht	36
Abbildung 10:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit	37
Abbildung 11:	EFV-Serumkonzentrationen bezogen auf das Alter	38
Abbildung 12:	EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit vom Alter	39
Abbildung 13:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion	40
Abbildung 14:	Häufigkeitsverteilung der Patienten bezogen auf die Viruslast	41

Abbildung 15:	Darstellung der EFV-Serumkonzentrationen und der dazugehörigen HI-Viruslast	42
Abbildung 16:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom virologischen Therapieerfolg	43
Abbildung 17:	Häufigkeitsverteilung der CD4-Zellzahl, gruppiert.....	44
Abbildung 18:	EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit von der CD4-Zellzahl	44
Abbildung 19:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz.....	46
Abbildung 20:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Körpergewicht	47
Abbildung 21:	EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit von der EFV-Dosis	48
Abbildung 22:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall.....	49
Abbildung 23:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer	50
Abbildung 24:	Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv	52
Abbildung 25:	EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne weitere Begleiterkrankungen	54
Abbildung 26:	Häufigkeitsverteilung der Rifampicindosen im Patientenkollektiv (n=80).....	55
Abbildung 27:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Rifampicindosis.....	56
Abbildung 28:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer mit Rifampicin.....	57
Abbildung 29:	Übersicht über die Begleitmedikamente im Patientenkollektiv	58
Abbildung 30:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von einer Begleitmedikation mit Vitamin C	59
Abbildung 31:	Vergleich der Dauer der EFV-Einnahme in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs.....	62
Abbildung 32:	Vergleich der ethnischen Zugehörigkeit in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs.....	66
Abbildung 33:	Vergleich der ALT in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs.....	66
Abbildung 34:	Vergleich der Dauer der Rifampicin-Einnahme in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	WHO-Einteilung der HIV-assoziierten Immundefizienz ²⁹	7
Tabelle 2:	WHO-Stadien anhand HIV-assoziiertes Symptome ²⁹	7
Tabelle 3:	Überblick über pharmakokinetische Eigenschaften von EFV ⁴³	18
Tabelle 4:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht	35
Tabelle 5:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit	37
Tabelle 6:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter	38
Tabelle 7:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion	40
Tabelle 8:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom virologischen Therapieerfolg	42
Tabelle 9:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl gruppiert	45
Tabelle 10:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz.....	45
Tabelle 11:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer	50
Tabelle 12:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Therapieregime.....	51
Tabelle 13:	Laborparameter im Patientenkollektiv	51
Tabelle 14:	EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen	52
Tabelle 15:	EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen	53
Tabelle 16:	EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Rifampicindosis	56
Tabelle 17:	Abhängigkeit der EFV-Serumkonzentrationen von der Vitamin C Einnahme.....	59
Tabelle 18:	Vergleich der Gruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs.....	61
Tabelle 19:	Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb, innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs	64
Tabelle 20:	Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs	67

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired immunodeficiency syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AUC	Area under curve
AZT	Azidothymidin
BMI	Body mass index
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
ccs	Durchschnittskonzentration im Steady State
CD4	Cluster of differentiation 4
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
c _{max}	höchste gemessene Serumkonzentration
c _{min}	niedrigste gemessene Serumkonzentration, Talspiegel
CRF	Case report form
CYP	Cytochrom P
CXCR4	CX-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
d4T	Stavudin
DNA	Desoxyribonucleic acid
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
E	Ethambutol
EFV	Efavirenz
FI	Fusionsinhibitor
Gp	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	Isoniazid
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HB	Hepatitis
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HWZ	Halbwertszeit

IC50	Halbmaximale inhibitorische Konzentration
INI	Integrase-Inhibitor
IQ	c_{min}/IC_{50} = Inhibitorischer Quotient
IRIS	immune reconstitution inflammatory Syndrome
IRTG	International Research Traininggroup
ISTD	Interner Standard
LLQ	lower limit of quantification
LOD	limit of detection
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir + Ritonavir
LTR	long terminal repeat
MDR	multi drug resistant
MIC	Minimale Hemmkonzentration der antiretroviralen Substanz
MVC	Maraviroc
MW	Mittelwert
NNRTI	Nicht nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor, Nukleosid-/ Nukleotianalogon
NVP	Nevirapin
PI	Proteaseinhibitor
PMTCT	Prevention of mother to child transmission
R	Rifampicin
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RNA	Ribonucleic acid
RTV	Ritonavir
S	Streptomycin
SD	Standardabweichung
SIVcpv	Simian Immunodeficiency Virus
SQV	Saquinavir
TB	Tuberkulose
TDF	Tenofovir

TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
ULQ	upper limit of quantification
XDR	extensively drug resistant
VL	Viruslast
WHO	World Health Organization
Z	Pyrazinamid
ZNS	zentrales Nervensystem
3TC	Lamivudin

1 Einleitung

1.1 Das HI-Virus und AIDS

1.1.1 Entdeckung

Das durch das HI-Virus ausgelöste acquired immune deficiency Syndrome AIDS gilt als Endstadium der HIV-Erkrankung. Dieses ist gekennzeichnet durch das Auftreten opportunistischer Infektionen und spezifischer Malignome.

Seit der Erstbeschreibung des acquired immunodeficiency syndrome AIDS 1981¹ konnten zwei Viren, das HIV-1 1983^{2 3} sowie das HIV-2 1986⁴ als dessen Ursache identifiziert werden. Das HIV-2 blieb weitestgehend auf Westzentralafrika beschränkt, wohingegen sich das HIV-1 pandemisch ausbreitete und dadurch wesentlich bedeutender ist. Seit Beginn der Pandemie in den 80er Jahren sind bis 2013 nach Schätzungen der WHO mehr als 36 Millionen Menschen weltweit an den Folgen der HIV-Infektion verstorben⁵.

1.1.2 Aufbau und Replikation des HI-Virus

Das HI-Virus ist ein Retrovirus und gehört zu der Familie der Lentiviren. Lentiviren sind behüllte Einzelstrang-RNA-Viren, die in der Regel langsam progrediente, chronische Krankheiten mit langer Latenzzeit hervorrufen. Damit die auf der viralen RNA enthaltene genetische Information in das menschliche Genom integriert werden kann, muss sie zuvor durch eine viruseigene Reverse Transkriptase (RT) in DNA umgeschrieben werden. Die Information für die Reverse Transkriptase sowie für weitere für den Replikationszyklus wichtige Enzyme, Integrase und Protease, werden durch das Strukturgen pol codiert. Das Strukturgen gag („group-antigen“) codiert für die Capsid-, Nucleocapsid- und Matrixproteine, das env-Gen („envelope“) codiert für die HIV-Hüllproteine gp120 (Glykoprotein) und gp41. Die Expression der viralen Genprodukte wird durch die LTR-Sequenzen (long terminal repeat) der terminalen Enden des Virusgenoms bestimmt, da diese den Start und das Ende der Transkription steuern.

Wie in Abbildung 1 modifiziert nach Hoffmann et al ⁷ dargestellt ist, besitzen HI-Viren außer den Strukturgenen weitere regulatorische und akzessorische Gene: rev, vif, vpr, vpr und nef (HIV-1) ⁶.

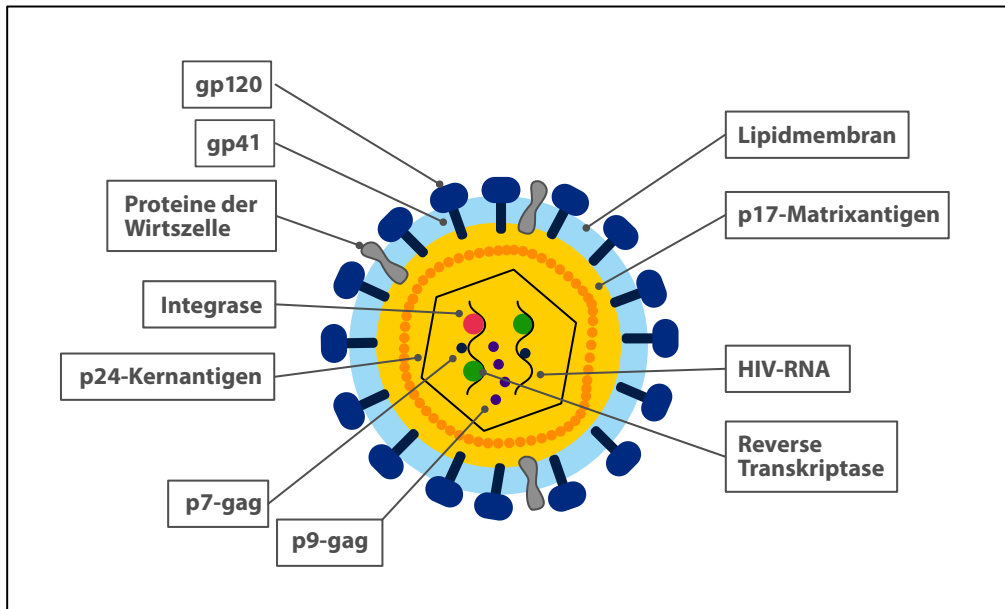


Abbildung 1: Aufbau des HI-Virus, adaptiert nach Hoffmann et al ⁷

Das HI-Virus infiziert CD4 (Cluster of differentiation) positive Zellen, also solche, die den CD4 Rezeptor auf ihrer Zelloberfläche tragen. Dies sind vor allem T-Lymphozyten (T-Helferzellen), Makrophagen und dendritische Zellen. T-Helferzellen spielen eine wichtige Rolle für das humorale und zelluläre Immunsystem.

Das HI-Virus bindet mit seinem gp120 Hüllprotein an ein Oberflächenprotein der CD4 positiven Zelle ⁸. Dieser erste Schritt des Replikationszyklus (Bindung) induziert eine Konformationsänderung in gp120, die die Bindung des Virus an einen der Ko-Rezeptoren, CCR5 oder CXCR4 (Fusin), der Wirtszelle ermöglicht. In Folge kommt es zu einer erneuten Konformationsänderung und schließlich zur Fusion von Virus und Wirtszellmembran. Nach Verlust der Virushülle wird die virale RNA im Zytoplasma durch die Reverse Transkriptase in proteinkodierende DNA umgeschrieben (reverse Transkription), um durch die virale Integrase in das Wirtsgenom eingebaut (Integration) zu werden. Durch Aktivierung der Wirtszelle kommt es zu einer Genexpression mit aktiver Produktion von Viren. In den letzten Schritten des Replikationszyklus der Ausknospung („Budding“) und der Reifung („proteolytic cleavage“) werden die

Präkursor-Proteine und virale RNA mit Hilfe der viruseigenen Protease zu neuen, reifen Viren zusammen gebaut und aus der Wirtszelle ausgeschleust. Die einzelnen Schritte des Replikationszyklus, an denen auch die verschiedenen antiretroviralen Medikamente ansetzen, sind in Abbildung 2 modifiziert nach Volberding et al⁹ dargestellt.

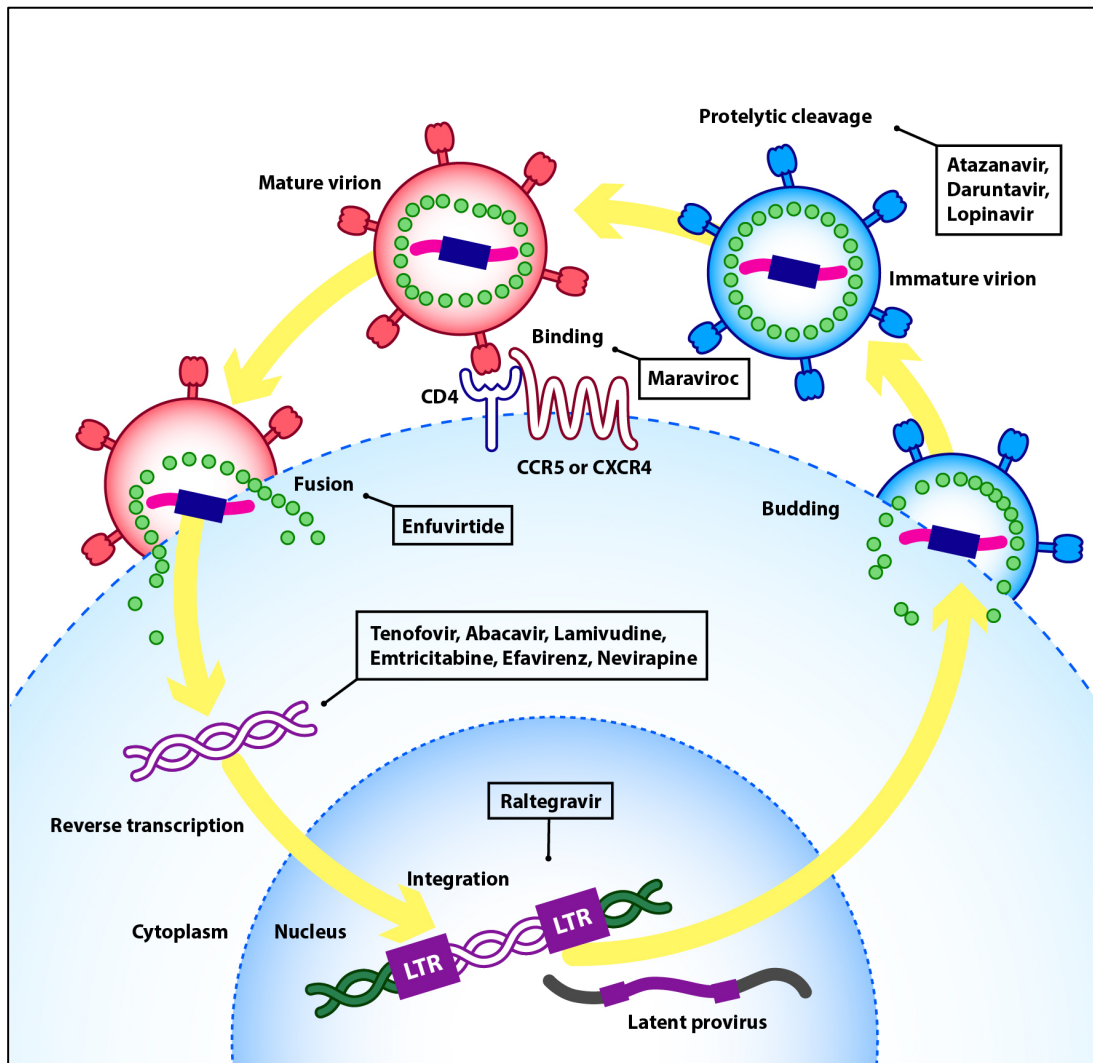


Abbildung 2: Replikationszyklus des HI-Virus und Angriffspunkte der ART, adaptiert nach Volberding et al⁹

1.1.3 Ausbreitung

Das Affenvirus SIVcpz (Simian Immunodeficiency Virus des Schimpansen) wurde zu Beginn des 20sten Jahrhunderts durch den Verzehr von Affenfleisch auf den Menschen übertragen¹⁰⁻¹⁴. Von den westzentralafrikanischen Ländern Gambia und Kamerun breitete sich das HIV-1 pandemisch aus. HIV-1 wird seit 2009 in vier verschiedene

Gruppen, die Gruppen M, N, O, P unterteilt ¹⁵. Die pandemische Form von HIV-1, Gruppe M (main-group), infizierte seit seiner Entdeckung bis zum Jahr 2008 mindestens 60 Millionen Menschen weltweit und verursacht ca. 90% aller HIV-Infektionen ¹⁶. Die Gruppen werden weiter in verschiedene Subtypen (A,B,C,D,F,G,H,J,K,N,O) unterteilt. Durch Ko-Infektionen können außerdem neue rekombinante Formen (Circulating recombinant forms-CRFs) entstehen. Das HIV-1 Subtyp C-Virus verursacht die meisten HIV-Infektionen weltweit und ist auch in Südafrika vorherrschend ¹⁷. Das HIV-2 hingegen blieb seit der Übertragung des SIVsm (SIV des Mangaben) auf den Menschen weitgehend auf Westzentralafrika beschränkt ¹⁸.

1.1.4 Epidemiologie und Übertragungswege

Weltweit lebten Ende 2012 nach Schätzungen der UNAIDS und der WHO ca. 35,3 Millionen HIV-infizierte Menschen. Obwohl die Zahl der an HIV und AIDS Verstorbenen von 2,3 Millionen in 2005 auf 1,6 Millionen in 2012 gesenkt werden konnte, gehört AIDS weiterhin zu den 10 häufigsten Todesursachen weltweit. 70% der HIV-Infizierten leben in Afrika südlich der Sahara. Das entspricht nach Angaben der WHO von 2013 ca. jedem 20igsten Menschen in dieser Region ¹⁹.

Das HI-Virus kann unter anderem durch Körperflüssigkeiten, wie Blut, Sperma und Vaginalsekret Infizierter auf andere Menschen übertragen werden. Aus diesem Grund zählen ungeschützter Geschlechtsverkehr, gemeinsamer Gebrauch von kontaminiertem Drogenbesteck und Nadelstichverletzungen zu den Risikofaktoren. Außerdem besteht die Gefahr der vertikalen Übertragung während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder beim Stillen von der Mutter auf das Kind.

In Deutschland waren Ende 2012 nach Schätzungen des Robert Koch Institut 78.000 Menschen mit dem HI-Virus infiziert. Der Hauptübertragungsweg in Deutschland ist mit etwa 73,5% der sexuelle Kontakt zwischen Männern. Heterosexuelle Kontakte, intravenöser Drogenmissbrauch und insbesondere die Übertragung von der Mutter auf das Kind stellen in Deutschland weitaus seltenere Übertragungswege dar. Nur ca. 20% der Infizierten sind weiblich ²⁰.

1.1.5 Situation in Südafrika

Nach Schätzungen der UNAIDS leben ca. 70% aller mit HIV-Infizierten in Afrika südlich der Sahara. Das entspricht etwa 25 Millionen Menschen (siehe Abbildung 3 adaptiert nach WHO ²¹). Davon leben ca. 6,1 Millionen in Südafrika.

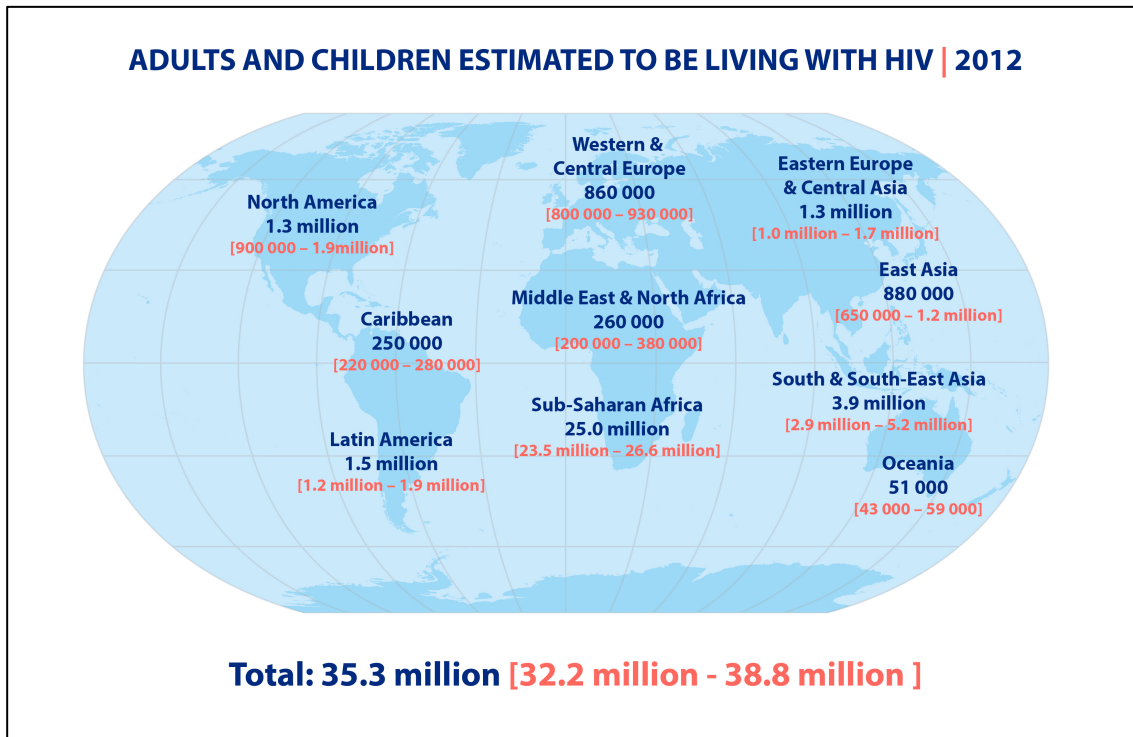


Abbildung 3: Zahl der mit HIV-infizierten Menschen weltweit nach Schätzungen der WHO 2012, adaptiert nach WHO 2012 ²¹

Trotz sinkender Inzidenz von 640.000 in 2001 auf 370.000 in 2012 (entspricht ca. 42%) steigt die Gesamtzahl der HIV-Infizierten aufgrund steigender Lebenserwartung durch verbesserte Therapiemöglichkeiten in Südafrika weiterhin an. Die sinkende Inzidenz ist unter anderem auf die weltweit größte „HIV Counselling and Testing campaign“, den höheren Gebrauch von Kondomen sowie die verbesserte Versorgung mit einer antiretroviralen Therapie (ART) zurückzuführen ^{22,23}. Gemäß Schätzungen der UNAIDS erhalten 81% aller HIV-Infizierten in Südafrika, die diese benötigen, eine antiretrovirale Therapie.

Im Gegensatz zu Deutschland liegt der Anteil der mit dem HI-Virus infizierten Frauen bei über 50% (3,4 Millionen in 2012). Daher hat die Prävention der Übertragung des

HI-Virus durch heterosexuelle Kontakte sowie die Stärkung der Rolle der Frau eine besondere Bedeutung²⁴.

Ein weiterer Hauptübertragungsweg ist die Übertragung von der Mutter auf das Kind. Durch spezielle Programme (prevention of mother-to-child transmission - PMTCT) sind die Zahlen rückläufig. Auch die Anzahl der mit HIV-infizierten Kinder konnte 2012 auf 21.000 von 75.000 in 2001 gesenkt werden.

Südafrika ist ein ethnisch sehr vielfältiges Land. Bis zum Jahr 1991 teilte die Regierung die Bevölkerung in 4 „Rassen“: Schwarze, Weiße, Farbige (Coloured) und Asiaten. Als Folge sind auch nach Ende der Apartheid unterschiedliche Bevölkerungsgruppen häufig noch getrennt lebend und bezeichnen sich selbst als „white“, „black“, „coloured“ oder „asian“. Auch in offiziellen staatlichen Statistiken wird die Bevölkerung noch in unterschiedliche Ethnien unterteilt. In „Western Cape“ lebten im Jahr 2011 48,8% „Farbige“, 32,9% „Schwarze“, 15,7% „Weiße“, 1% „Asiaten“ und 1,6 % „Others“²⁵. Der Großteil der mit dem HI-Virus infizierten Bevölkerung in Südafrika ist schwarz oder farbig.

1.1.6 Verlauf der HIV-Infektion

Zu Beginn der HIV-Infektion kommt es zu einer sehr hohen Virusreplikation und Aktivierung des humoralen und zellulären Immunsystems. Diese ein- bis zweiwöchige, akute Krankheitsphase ist gekennzeichnet durch unspezifische, grippeähnliche Symptome, ein leichtes Exanthem und Lymphknotenschwellungen. Durch die hohe Viruslast ist die Gefahr der Ansteckung in diesem Stadium sehr hoch. Außerdem führt der Befall der CD4 positiven T-Lymphozyten durch das HI-Virus zu einem starken Abfall der CD4-Zellzahl. Die normale CD4-Zellzahl eines Erwachsenen liegt zwischen 500/ μ l und 1.500/ μ l und unterliegt inter- und intraindividuellen Schwankungen. In der anschließenden Latenzphase besteht eine prognostisch bedeutsame, relativ konstante Viruslast. Dieses symptomfreie oder symptomarme Stadium kann Monate bis Jahre dauern. Durch den Abfall der CD4-Zellzahl kommt es unbehandelt meist jedoch innerhalb von 5-10 Jahren zum Versagen der zellulären Immunabwehr²⁶. Die sinkende CD4-Zellzahl ist somit mit dem Schweregrad der Immundefizienz assoziiert. Bei einer

CD4-Zellzahl unter 200/ μ l ist das Risiko für opportunistische Infektionen und AIDS definierende Erkrankungen stark erhöht^{4,6,27}.

Durch eine antiretrovirale Therapie kann die Virusreplikation reduziert und somit die Viruslast gesenkt werden. In Folge kommt es in der Regel zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl, wodurch das Fortschreiten der HIV-Infektion langfristig aufgehalten werden kann. Bei einigen HIV-Patienten, so genannten „elite controllern“, liegt die CD4-Zellzahl auch ohne eine ART im Normalbereich und die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze²⁸.

Seit 2007 teilt die WHO den Schweregrad der Immundefizienz immunologisch anhand der CD4-Zellzahl, das Stadium der HIV-Infektion klinisch durch das Auftreten spezifischer Symptome und Infektionen ein. Einen Überblick über die WHO Einteilungen geben Tabelle 1 und Tabelle 2.

Tabelle 1: WHO-Einteilung der HIV-assoziierten Immundefizienz²⁹

HIV-assoziierte Immundefizienz	CD4-Zellzahl in Zellen/μl
keine oder nicht signifikant	> 500
leicht	350-499
fortgeschritten	200-349
schwer	<200 oder <15 %

Anmerkung: Die Einteilung ist altersbezogen und gilt für Patienten über 5 Jahren.

Tabelle 2. WHO-Stadien anhand HIV-assoziiierter Symptome²⁹

HIV-assoziierte Symptome	WHO-Stadium
asymptomatisch	1
leicht	2
fortgeschritten	3
schwer	4

Im WHO-Stadium 1 bestehen keine Symptome oder lediglich eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie.

Das WHO-Stadium 2 ist unter anderem gekennzeichnet durch einen unerklärbaren Gewichtsverlust von weniger als 10% des Körpergewichts, Infektionen wie Herpes

Zoster oder rezidivierende Infektionen des Respirationstrakts (z.B. eine Sinusitis, eine Tonsillitis, eine Otitis media), eine Pharyngitis oder Mundwinkelrhagaden.

Im fortgeschrittenen Stadium, WHO-Stadium 3, können unter anderem ein unerklärbarer Gewichtsverlust von über 10% des Körpergewichts, länger als einen Monat bestehende unerklärbare Durchfälle, eine Anämie, eine orale Candidose, eine orale Haarleukoplakie sowie eine pulmonale Tuberkulose auftreten.

Im WHO-Stadium 4, dem Endstadium der HIV-Infektion, kann der Untergang der Immunabwehr unter anderem zu einer Pneumocystis Pneumonie, einem Kaposi-Sarkom, einer HIV-Enzephalopathie, einer extrapulmonalen Tuberkulose und dem HIV-Wasting-Syndrom führen. Letzteres ist definiert als ein Gewichtsverlust von über 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten kombiniert mit Fieber und/ oder Durchfall ohne erkennbare Ursache oder Erregernachweis.

Wurde ein Patient durch zuvor gemessene CD4-Zellzahlen oder bestehende Symptome oder Erkrankungen einmal einem Stadium zugeteilt, so bleibt er ungeachtet seiner aktuellen CD4-Zellzahl oder klinischen Konstitution in diesem Stadium. Eine Rückklassifikation in ein niedrigeres Stadium ist also nicht möglich.

HIV-Patienten, bei denen bei Erstvorstellung eine CD4-Zellzahl von $<350/\mu\text{l}$ gemessen wird oder eine AIDS definierende Erkrankung vorliegt, werden als „late presenter“ bezeichnet³⁰. Der späte Therapiebeginn mit einer ART ist mit einem höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert³¹.

1.2 Antiretrovirale Therapie (ART)

1.2.1 Substanzklassen

Die unterschiedlichen Substanzklassen der ART greifen an unterschiedlichen Stellen des Replikationszyklus des HI-Virus ein (siehe Abbildung 2, Seite 3). Durch eine kontinuierliche ART konnte die Lebenserwartung der HIV-Patienten in den letzten Jahren massiv erhöht werden³². Zu den sechs Substanzklassen, die im Jahr 2014 zu der Behandlung der HIV-Infektion zugelassen sind, zählen Nukleosidale Reverse

Transkriptase Hemmer (NRTI), Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase Hemmer (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI), Integrase-Inhibitoren (INI), Fusions-Inhibitoren und CCR5-Inhibitoren.

1.2.1.1 Entwicklung

1987 wurde das Nukleosidanalogen Azidothymidin (AZT) als erstes antiretrovirales Medikament zugelassen. Nukleosidanaloga werden durch die Reverse Transkriptase als falscher Baustein in die DNA eingebaut, wodurch es zum Kettenabbruch kommt. AZT zählt gemeinsam mit dem 1994 zugelassenen Stavudin (d4T) zu den NRTI.

Im August 1995 wurde der erste Vertreter der PI, Saquinavir (SQV), zugelassen. Durch Inhibition der viruseigenen Protease entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. Nach der Zulassung der PI wurde 1996 der Begriff der „hochaktiven antiretroviralen Therapie“, HAART, eingeführt. Dieser beschreibt eine Kombinationstherapie aus in der Regel drei oder mehr antiretroviralen Wirkstoffen.

Im gleichen Jahr wurde mit Nevirapin (NVP) der erste NNRTI zugelassen. Im Juni 1998 kam ein weiterer Vertreter dieser Substanzklasse, Efavirenz (EFV), auf den Markt. NNRTI werden im Gegensatz zu NRTI nicht als falsche Bausteine in die DNA eingebaut, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym Reverse Transkriptase. Im November 2011 wurde Rilpivirin (RPV) als so genannter NNRTI der zweiten Generation in Europa zugelassen. Ein Vorteil gegenüber den NNRTI der ersten Generation, wie EFV, ist, dass es auch gegen die meisten resistenten Stämme wirkt. Des Weiteren wurde eine bessere Verträglichkeit von RPV im Vergleich zu EFV beschrieben^{33,34}.

Seit Mai 2003 ist der Fusionsinhibitor Enfuvirtide bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen. Enfuvirtide bindet an das virale gp41 Protein in seiner Intermediär-Position und verhindert dadurch die Fusion von Virus und Wirtszellmembran.

Der 2007 zugelassene CCR5-Inhibitor Maraviroc (MVC) bindet allosterisch an den CCR5-Korezeptor, wodurch die Bindung des Virus an die Zelle erschwert wird.

Maraviroc wirkt also nur bei CCR5-tropen Viren. Daher ist vor dem Einsatz von Maraviroc eine Tropismusbestimmung notwendig.

Im Dezember des gleichen Jahres wurde Raltegravir (RAL) als erster Vertreter der Integrase-Inhibitoren (INI) zugelassen. RAL inhibiert das Enzym Integrase, das normalerweise die durch reverse Transkription entstandene DNA in die Wirts-DNA integriert. Dolutegravir (DTG) wurde als weiterer INI im Jahr 2013 in Europa zugelassen.

Darunavir (DRV) ist ein weiterer im Jahre 2007 in Deutschland zugelassener PI. Initial wurde diese Substanz zunächst bei vorbehandelten Patienten eingesetzt. Seit 2008 wurde die Indikation auf alle behandlungsbedürftigen HIV-Patienten ausgeweitet.

1.2.2 Therapieprinzipien

In den Therapierichtlinien der WHO von 2013 wird der Therapiebeginn bei allen Patienten mit einer CD4-Zellzahl $\leq 500/\mu\text{l}$ empfohlen³⁵. Eine absolute Therapieindikation besteht bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter oder gleich $350/\mu\text{l}$ und Patienten im WHO-Stadium drei oder vier ungeachtet ihrer CD4-Zellzahl. Unabhängig von der CD4-Zellzahl oder dem WHO-Stadium wird ein Therapiebeginn bei Patienten mit aktiver Tuberkulose, einer Hepatitis B-Infektion mit schwerer chronischer Leberfunktionsstörung, schwangeren oder stillenden Frauen und Patienten, die in einer Partnerschaft mit einem HIV negativen Partner leben, empfohlen³⁵.

In den aktuellen Therapierichtlinien der WHO von 2016 wird der Therapiebeginn bei allen HIV-Infizierten unabhängig von der CD4-Zellzahl oder des WHO-Stadiums empfohlen. Eine absolute Therapieindikation besteht bei HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter $350/\mu\text{l}$ oder Patienten im WHO-Stadium drei oder vier und allen Patienten mit einer aktiven Tuberkulose³⁶.

Die empfohlene Therapie der HIV-Infektion besteht aus einer Kombinationstherapie (HAART), die lebenslang einzunehmen ist. Die Therapie der HIV-Infektion bei adulten Patienten besteht aus einer Kombinationstherapie aus zwei NRTI und einem NNRTI oder einem PI oder einem INI.

Bei adulten HIV-Patienten mit aktiver Tuberkulose besteht die first line Therapie nach Empfehlungen der WHO von 2016 aus Tenofovir (TDF), Emtricitabin (FTC) oder Lamivudin (3TC) und EFV. Bei Kontraindikationen gegen eine dieser antiretroviralen Substanzen sind weitere Kombinationen als Alternative möglich (AZT + 3TC+ EFV oder NVP, TDF+ 3TC/FTC+NVP). Bei Versagen der first line Therapie kann die Behandlung der Patienten auf eine second line Kombinationstherapie umgestellt werden. Zu den Substanzen der zweiten Wahl zählen die PI Lopinavir (LPV) und Atazanavir (ATV). Die Gabe von d4T als Medikament erster Wahl wird auf Grund der ausgeprägten metabolischen Toxizität nicht mehr empfohlen.

Ziel der ART ist die Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml und idealerweise die vollständige Hemmung der Virusreplikation. In der Folge kommt es in der Regel zu einer Rekonstitution des Immunsystems und zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl, wodurch das Fortschreiten der HIV-Erkrankung verhindert werden kann. Eine weitere Folge einer erfolgreichen ART ist die Vermeidung von Resistenzbildungen. Durch eine kontinuierliche ART kann dieses Ziel bei den meisten Patienten erreicht werden ^{9,37}. In Abbildung 4 ist modifiziert nach Volberding et al ⁹ beispielhaft der Verlauf der CD4-Zellzahl und der Viruslast dargestellt.

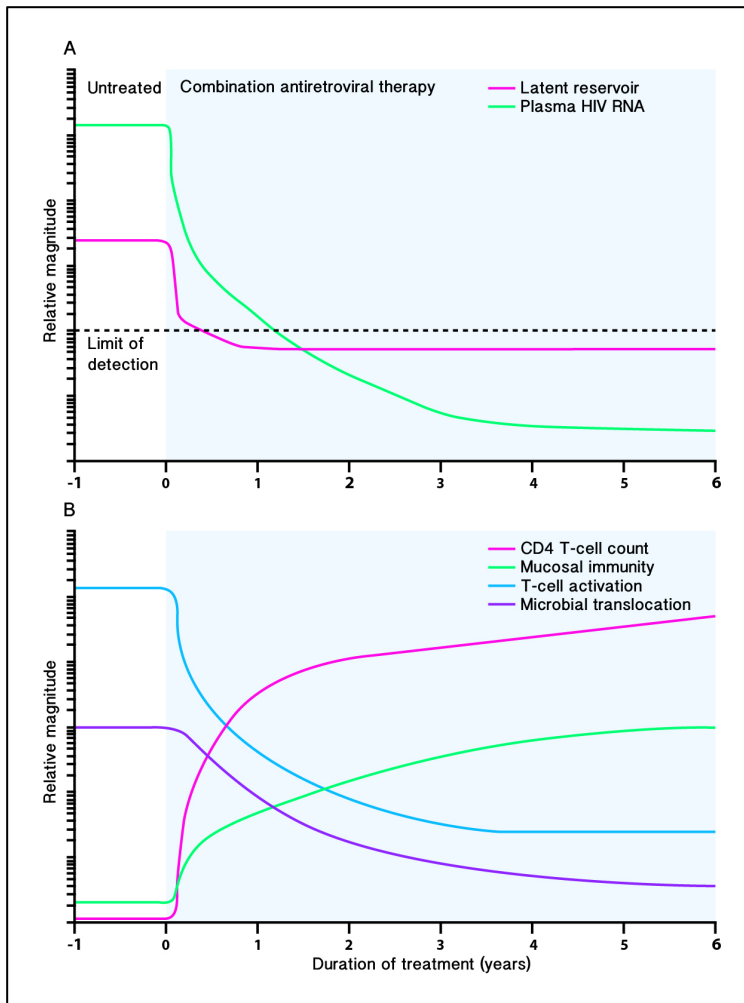


Abbildung 4: Immunologischer und virologischer Verlauf der HIV-Infektion unter einer ART, adaptiert nach Volberding et al⁹

Langzeitnebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Resistenzentwicklungen beeinflussen den Erfolg der ART. Eine weitere wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche ART ist die Therapietreue (Adhärenz). Der Therapieerfolg wird unter anderem durch die Bestimmung der CD4-Zellzahl und der Viruslast kontrolliert.

1.2.3 Antiretrovirale Therapie in Südafrika

Nach den südafrikanischen Therapierichtlinien von 2013 sind HIV-Patienten ungeachtet des WHO-Stadiums bei einer CD4-Zellzahl von $\leq 350/\mu\text{l}$ berechtigt, eine ART zu erhalten. Bei HIV positiven schwangeren oder stillenden Frauen, Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter $200/\mu\text{l}$ oder im WHO-Stadium 4 und bei HIV-Infizierten mit

einer aktiven Tuberkulose und einer CD4-Zellzahl unter 50/ μ l sollte schnellst möglich eine ART begonnen werden²². Die 2013 empfohlene first line und second line Therapie entspricht der der WHO von 2013.

In dem Zeitraum der Patientenrekrutierung für die vorliegende Arbeit galten noch die südafrikanischen Leitlinien von 2010. Die Berechtigung für den Beginn einer ART ungeachtet des klinischen WHO-Stadiums hatten zu dieser Zeit erst Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter 200/ μ l. Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter 350/ μ l erhielten nur, wenn sie schwanger waren oder an einer aktiven Tuberkulose erkrankt waren, eine ART. Unabhängig von der CD4-Zellzahl wurden alle Patienten im WHO-Stadium 4 oder mit multiresistenter bzw. extrem resistenter Tuberkulose (MDR- oder XDR-TB) behandelt. Die Therapie sollte bei Schwangeren, Patienten mit einer sehr niedrigen CD4-Zellzahl von unter 100/ μ l, im WHO-Stadium 4 oder bei XDR- und MDR-TB so schnell wie möglich begonnen werden.

Die first line Therapie bestand 2010 aus einer einmal täglichen Kombinationstherapie aus 300 mg TDF und 300 mg 3TC oder 300 mg FTC und 600 mg EFV (400 mg bei einem Körpergewicht von unter 40 kg) oder 200 mg NVP (zweimal täglich). Bei HIV-Patienten mit einer aktiven Tuberkulose sollte bevorzugt EFV und bei Schwangeren NVP eingesetzt werden. Patienten, die bereits gut auf d4T eingestellt waren, sollten die Therapie mit d4T, 3TC und EFV fortsetzen. Bei Kontraindikationen für TDF, wie z.B. Niereninsuffizienz, sollte ein Wechsel auf AZT erfolgen.

Die second line Therapie beinhaltete die Kombinationstherapie aus TDF, 3TC oder FTC und LPV plus Ritonavir (LPV/r) oder AZT, 3TC und LPV/r.

1.3 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Unter TDM versteht man die Messung von Wirkstoffkonzentrationen und die Dosisanpassung an einen therapeutischen Bereich. Der therapeutische Bereich ist definiert als Bereich der optimalen Wirkstoffkonzentration einer Substanz zur

Vermeidung von Toxizität durch zu hohe und Therapieversagen durch zu niedrige Konzentrationen.

TDM ist eine etablierte Methode zur Dosisanpassung von Substanzen mit einem engen therapeutischen Bereich, hohen interindividuellen und eher niedrigen intraindividuellen Schwankungen und einer engen Korrelation zwischen der Medikamentenkonzentration und der Wirkstärke bzw. der Toxizität³⁸.

1.3.1 Pharmakokinetik

Schwankungen der Medikamentenkonzentrationen sind unter anderem begründet in der Pharmakokinetik eines Wirkstoffes. Diese beschreibt den Einfluss des Organismus auf einen Wirkstoff in Abhängigkeit von der Zeit und befasst sich mit Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung eines Wirkstoffes. Die folgenden Parameter werden unter anderem zur Beschreibung der Pharmakokinetik herangezogen.

c_{max} (ng/ml)= Maximale Plasmakonzentration im Dosisintervall

c_{min} (ng/ml)= Konzentration vor erneuter Arzneimittelgabe=Talspiegel

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

c_{ss} = Durchschnittskonzentration im Steady State

AUC= Area under the plasma concentration-time curve

MIC= Minimale Hemmkonzentration der antiretroviralen Substanz

IC50= Halbmaximale inhibitorische Konzentration

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

Nach Beginn einer Therapie dauert es ca. vier bis fünf HWZ bis sich ein Konzentrationsgleichgewicht („steady state“) eingestellt hat. Die Durchführung eines TDM ist nur im steady state sinnvoll.

c_{min} , d.h. die Serumkonzentration einer Substanz gegen Ende bzw. Beginn des Dosierungsintervalls ist der bedeutendste Parameter zur Einschätzung der Wirksamkeit. Sind diese sogenannten Talspiegel der ARVs eines Patienten ausreichend hoch, kann auch davon ausgegangen werden, dass über den restlichen Tag ausreichend hohe Plasmakonzentrationen bestehen, um die Virusreplikation zu unterdrücken und Resistenzbildungen zu vermeiden. c_{max} liegen in der Regel nach vollständiger

Resorption, ca. ein bis drei Stunden nach der Medikamenteneinnahme vor. Die Bestimmung der maximalen Plasmakonzentrationen ist wichtig für die Beurteilung der Toxizität eines Medikaments und ist hauptsächlich abhängig von der Dosierung des Medikaments.

Unter anderem stellen Alter, Geschlecht, Begleitmedikationen, Begleiterkrankungen, Nahrung und ethnische Zugehörigkeit wichtige Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik dar. Medikamentenabbauende Enzyme, z.B. Cytochrom-P-Enzyme, bestimmen maßgeblich die Metabolisierung einer Substanz in der Leber.

1.3.2 Cytochrom-P

Cytochrome sind Enzyme, die wasserunlösliche Wirkstoffe durch Oxidation abbauen und hauptsächlich in der Leber lokalisiert sind. Die Cytochrom-P-Enzyme (CYP) repräsentieren eine Superfamilie, die wiederum in Familien und Subfamilien bzw. in Isoenzyme unterteilt wird. Die verschiedenen CYP-Isoenzyme können z.B. bei Menschen verschiedener Ethnien primär unterschiedlich stark exprimiert sein. Durch das Vorliegen von Erkrankungen oder Entzündungen kann die Expression von CYP-Enzymen ebenfalls beeinflusst werden³⁹. CYP-Enzyme können außerdem durch unterschiedliche Substanzen inhibiert oder induziert werden, was wiederum z.B. bei PI und NNRTI, die hauptsächlich über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert werden, zu Veränderungen der Serumkonzentrationen führen kann^{40,41}.

Ein klinisch relevantes Beispiel stellt das Tuberkulostatikum Rifampicin dar. Rifampicin ist ein starker Induktor des CYP3A4 und CYP2B6. Bei gleichzeitiger Gabe mit PI oder NNRTI kann es zu einem beschleunigten Abbau der antiretroviralen Medikamente und folglich zu einer niedrigeren Serumkonzentration kommen⁴². Ein weiterer Induktor des CYP3A4 ist EFV selbst⁴³. EFV kann somit seinen eigenen Abbau induzieren⁴¹. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass EFV hauptsächlich über das CYP2B6 metabolisiert wird⁴⁴.

1.3.2.1 Genetische Polymorphismen

Es konnten genetische Polymorphismen für CYP 2B6 identifiziert werden, die zu einer langsameren Metabolisierung von z.B. EFV und in Folge zu hohen

Serumkonzentrationen führen^{45,46}. Patienten mit diesen Polymorphismen werden als „slow metabolizer“ bezeichnet.

Der Genotyp CYP2B6 516 TT ist beispielsweise mit fünfmal höheren EFV-Serumkonzentrationen als der Genotyp CYP2B6 516 GT oder 516 GG assoziiert. Dieser Polymorphismus kommt überdurchschnittlich häufig in der schwarzen Bevölkerung vor^{47,48}. Patienten mit dem Genotyp CYP2A6 516 TT sind folglich „slow metabolizer“.

Im Gegensatz dazu liegen bei Patienten mit dem Polymorphismus CYP2B6 51 GT aufgrund der gesteigerten Metabolisierung signifikant niedrigere EFV-Serumkonzentrationen vor; sie werden demnach als „rapid metabolizer“ bezeichnet⁴⁹.

1.3.3 TDM in der antiretroviralen Therapie

In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen inadäquaten Medikamentenspiegeln von PI und NNRTI und Nebenwirkungen bzw. unzureichender Suppression der Viruslast und Therapieversagen gezeigt werden⁵⁰⁻⁵².

Die langfristige Therapieadhärenz ist unter anderem für das Erreichen konstanter Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich entscheidend. Adhärenzprobleme als Ursache eines Therapieversagens könnten durch TDM identifiziert werden.

Jedoch können Veränderungen in der Pharmakokinetik durch die oben genannten Einflussgrößen und Resistenzbildungen auch bei guter Adhärenz und der richtigen Einnahme zu einer insuffizienten Suppression der Viruslast führen. TDM kann helfen, insuffiziente Medikamentenkonzentrationen frühzeitig zu erkennen und die Therapie kostengünstig zu optimieren⁵³.

Voraussetzungen für den sinnvollen Einsatz von TDM sind ein enger therapeutischer Bereich einer Substanz, hohe interindividuelle und eher niedrige intraindividuelle Schwankungen und eine enge Korrelation zwischen der Medikamentenkonzentration und der Wirkstärke bzw. der Toxizität. Es sollte des Weiteren eine etablierte, spezifische Methode zur Messung der Serumkonzentrationen zur Verfügung stehen.

Über die klinische Wertigkeit und Anwendbarkeit des TDM im klinischen Alltag der ART besteht jedoch weiterhin Uneinigkeit^{38,50,54}. Nach der Meinung amerikanischer und europäischer Experten ist TDM für PI und NNRTI in speziellen Patientengruppen und klinischen Situationen sinnvoll und liefert außerdem weitere wichtige Daten zur Pharmakokinetik im Rahmen der langfristigen ART. Daher wird TDM in Deutschland, Österreich, England und Frankreich z.B. bei Schwangeren, Kindern, Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen und bei Verdacht auf mangelnde Therapieadhärenz oder Medikamenteninteraktionen empfohlen⁵⁵⁻⁵⁷. In den südafrikanischen Leitlinien von 2013 wird TDM hingegen nicht berücksichtigt²².

Ein TDM für NRTI ist nicht sinnvoll, da NRTI erst intrazellulär in ihre wirksame Form umgewandelt werden und somit die Plasmakonzentration nicht ausreichend mit ihrer Wirksamkeit korreliert.

1.4 Efavirenz (EFV)

Efavirenz wurde am 21. September 1998 als zweiter NNRTI zugelassen. In Südafrika sind günstigere Generika erhältlich. Ein Kombinationspräparat mit TDF und FTC ist seit 2006 zugelassen. EFV ist ein NNRTI der ersten Generation und gehört in vielen Leitlinien zur Therapie der ersten Wahl. Dennoch ist die Therapie mit EFV mit einigen Problemen verbunden. Das schnelle Auftreten von Resistenzen durch nur eine einzige Mutation, Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen stellen die wichtigsten Limitationen dar.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS), wie Schwindel und Schlaftrunkenheit bis hin zu Alpträumen, Halluzinationen und Depressionen. Sie treten gehäuft innerhalb der ersten ein bis zwei Tage nach Therapiebeginn auf und verschwinden meist nach zwei bis vier Wochen wieder. Weitere Nebenwirkungen sind Hautausschlag, gastrointestinale Beschwerden und Hepatotoxizität. EFV sollte einmal am Tag auf nüchternen Magen in einer Dosierung von 600 mg eingenommen werden. Aufgrund der ZNS-Nebenwirkungen wird die abendliche Einnahme empfohlen. Bei adulten Patienten mit einem Gewicht von unter 40 kg sollte die Dosis auf 400 mg täglich reduziert werden⁴³.

1.4.1 Pharmakokinetische Parameter von EFV

EFV wird hauptsächlich in der Leber über die Enzyme des CYP450-Systems metabolisiert und ist gleichzeitig selbst Induktor der Enzyme CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C1. EFV kann also einerseits seinen eigenen Abbau und den anderer Medikamente verstärken und wird andererseits durch die gleichzeitige Gabe von CYP-Induktoren selbst verstärkt abgebaut^{41,58}. Daher wird in einigen Leitlinien z.B. bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin eine Dosiserhöhung auf 800 mg/Tag empfohlen.

Die Bioverfügbarkeit von EFV beträgt 84 bis 95%, unterliegt jedoch erheblichen Schwankungen. EFV hat eine relativ lange HWZ von 40-76 Stunden. Daher ist die einmal tägliche Einnahme möglich. Die direkt vor der nächsten Einnahme von EFV gemessenen Serumkonzentrationen entsprechen den Talspiegeln. Im steady state können aufgrund der langen HWZ von EFV über den Tag relativ konstante Serumkonzentrationen erreicht werden. Daher besteht zwischen der am morgen nach einer abendlichen EFV-Einnahme gemessenen Serumkonzentration und dem Talspiegel kein großer Unterschied. Die Dauer bis zum Erreichen des steady state für EFV beträgt aufgrund der langen HWZ ca. sieben bis 15 Tage.

Ein Nachteil der langen HWZ ist der damit verbundene längere Einfluss von Medikamenteninteraktionen auf die Plasmakonzentration. Durch Induktion der CYP450-Enzyme verkürzt EFV seine eigene HWZ.

Einen Überblick über die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von EFV gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Überblick über pharmakokinetische Eigenschaften von EFV⁴³

HWZ (h)	Cmin (ng/ml)	Cmax (ng/ml)	Proteinbindung (%)
40- 76	1.800	4.100	>99%

Von Marzolini et al wurde ein therapeutischer Bereich von 1.000 ng/ml bis 4.000 ng/ml empfohlen, der inzwischen allgemein akzeptiert wird⁵¹. Wie in Abbildung 5 modifiziert nach Marzolini et al⁵¹ dargestellt, ist bei steigender Serumkonzentration die

Wahrscheinlichkeit der Suppression der Virusreplikation, aber auch das Risiko für ZNS-Nebenwirkungen erhöht.

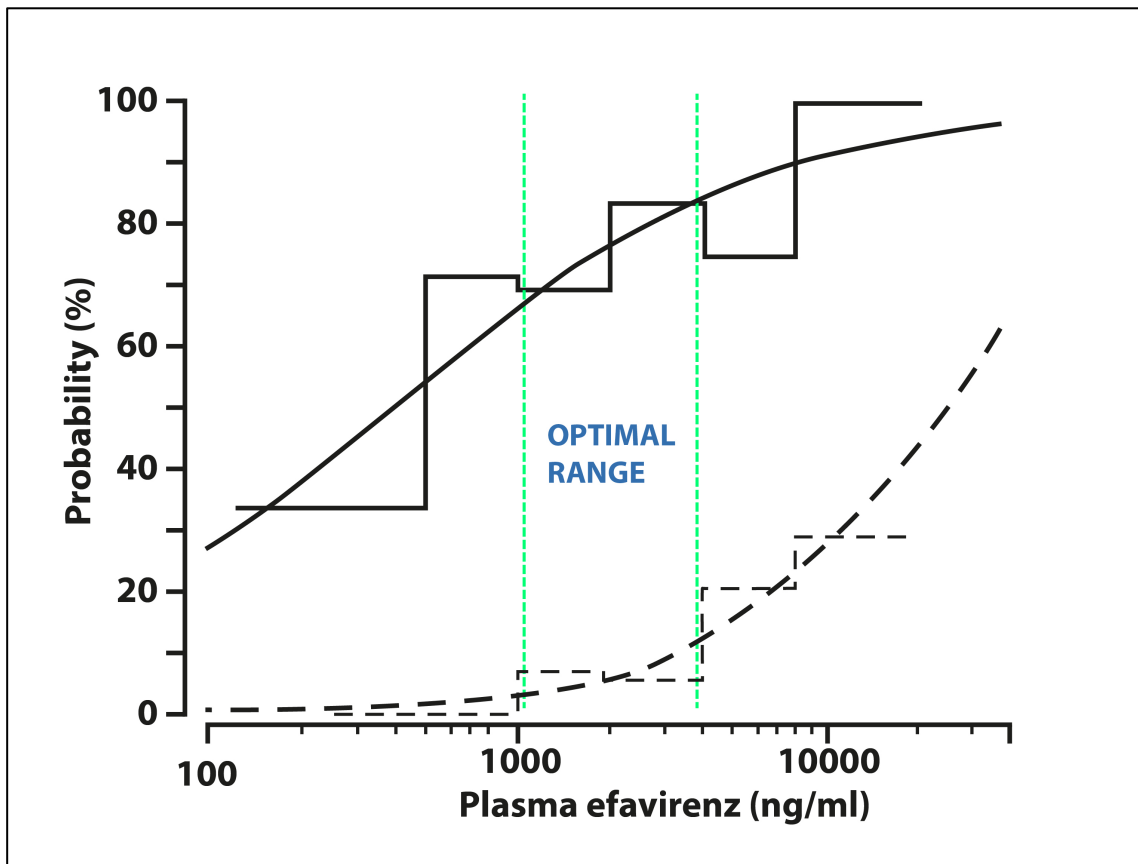


Abbildung 5: EFV-Serumkonzentration in Zusammenhang mit der Virusreplikation und ZNS-Nebenwirkungen, adaptiert nach Marzolini et al. Angestrebte EFV-Serumkonzentration in Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit der Suppression der Virusreplikation (—) und von ZNS-Nebenwirkungen (-----)⁵¹

1.5 Opportunistische Infektion: Tuberkulose

Die Tuberkulose (TB) ist eine weltweit vorkommende Infektionserkrankung, die durch Mykobakterien ausgelöst wird. Der wichtigste Erreger der TB beim Menschen ist das Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis). Seltene Erreger sind unter anderem Mycobacterium bovis und africanum.

1.5.1 M. tuberculosis

M. tuberculosis ist ein grampositives, säurefestes Stäbchen, das 1882 von Robert Koch entdeckt wurde. Die Übertragung erfolgt am häufigsten aerogen durch Erwachsene mit aktiver, pulmonaler TB. Eine TB kann sich praktisch in jedem Organ manifestieren, betrifft meist jedoch die Lunge. Extrapulmonale Tuberkuloseformen, wie die Miliar-TB oder die urogenitale TB, entstehen meist durch hämatogene oder lymphogene Streuung. Nur ein Teil der Infizierten erkrankt an einer behandlungsbedürftigen TB. Bei über 90% der Immunkompetenten kann die Erkrankung durch das Immunsystem abgewehrt werden. Es kommt zur Abkapselung der Mykobakterien und der Ausbildung einer latenten TB. Im Gegensatz dazu sind Menschen mit einer Immunschwäche und Kleinkinder besonders gefährdet an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken. Das Erkrankungsrisiko ist in den ersten zwei Jahren nach einer TB - Primärinfektion am höchsten. Es kann aber auch nach Jahrzehnten, z.B. durch eine erworbene Immunschwäche, zu einer Reaktivierung und zum Ausbruch der Erkrankung kommen.

1.5.2 Klinik und Verlauf der Tuberkulose bei HIV-Ko-Infektion

Das Risiko, an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, ist bei HIV- und TB-Ko-Infizierten trotz ART wesentlich höher (ca. 50 bis 60%) als bei HIV negativen Personen⁵⁹⁻⁶³. Im Gegensatz zu anderen opportunistischen Erkrankungen kann eine TB unabhängig von der CD4-Zellzahl auch schon in früheren Krankheitsstadien auftreten⁶⁴. Die Reaktivierung einer latenten TB führt dann meist zu einer klassischen pulmonalen TB mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Eine niedrige CD4-Zellzahl, niedriges Körpergewicht, eine Anämie und eine hohe VL erhöhen jedoch das Risiko, an einer TB zu erkranken⁶⁵.

Die Infektion mit M. tuberculosis ist assoziiert mit der Abnahme der CD4-Zellzahl und dem Anstieg der VL und führt somit zur Progression der HIV-Erkrankung⁶⁶. Mit Fortschreiten der Immundefizienz und insbesondere ab einer CD4-Zellzahl von unter 200/µl kommt es gehäuft zur hämatogenen und lymphogenen Streuung der Erreger und in Folge zu einer extrapulmonalen TB⁶⁷. Die häufigste Manifestationsform der extrapulmonalen TB ist eine zervikale Lymphadenopathie. Außerdem kann es zu einer

basalen Meningitis mit Beteiligung der Hirnnerven und zu einer peritonealen TB kommen. Diese äußert sich klinisch mit abdominellen Schmerzen und Aszites.

Die Infektion mit resistenten Stämmen wird als multi- und extensiv resistente TB bezeichnet. Multiresistent (multi drug resistant-MDR) bedeutet, dass Resistenzen gegen Rifampicin und Isoniazid bestehen. Ist der Erreger zusätzlich resistent gegen eines der Fluorchinolone und eines der injizierbaren TB Medikamente, wird die Infektion als extensiv resistent (extensively drug resistant-XDR) bezeichnet. HIV-Patienten sind besonders gefährdet für schwere und tödliche Verläufe von multi- und extensiv resistenter TB ^{68,69}.

1.5.3 Epidemiologie und Situation in Südafrika

Südafrika ist eines der 22 „High Burden Countries“ in denen insgesamt ca. 4.4 Millionen der weltweit ca. 7 Millionen Tuberkulosefälle zu verzeichnen sind ⁶¹. Wie in Abbildung 6 modifiziert nach Schätzungen der WHO ⁶¹ ersichtlich, sind in Südafrika über 50 Prozent der Tuberkulosefälle mit HIV assoziiert.

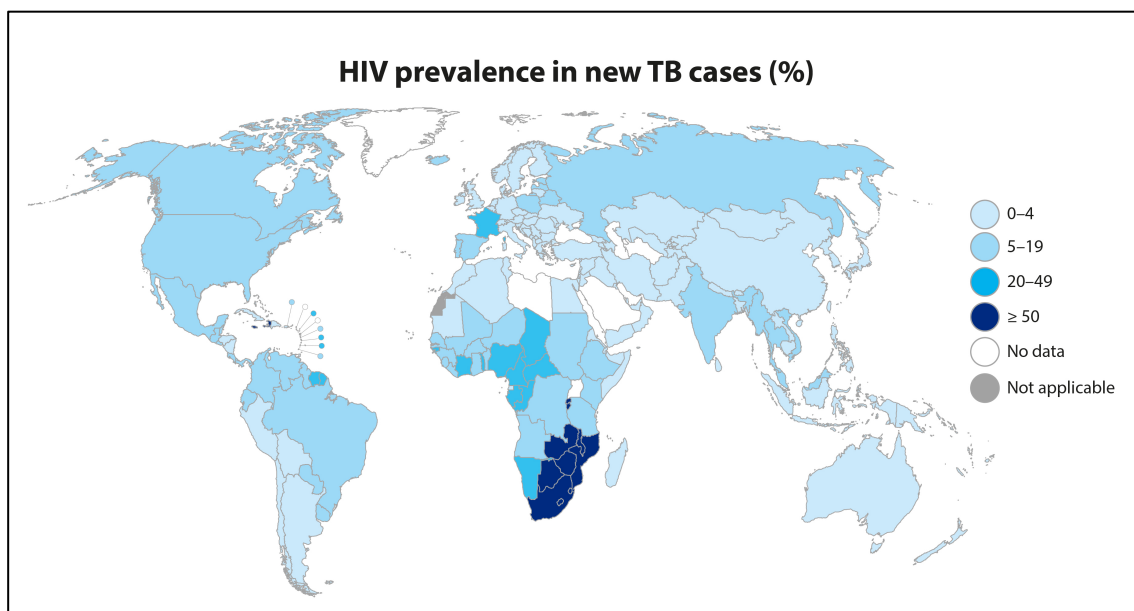


Abbildung 6: Weltweite HIV-Prävalenz bei neu diagnostizierten TB-Patienten nach Schätzungen der WHO 2013, adaptiert nach WHO ⁶¹

Die Tuberkulose ist die Haupttodesursache HIV-infizierter Menschen in Südafrika ¹⁹.

1.5.4 Tuberkulostatika

Die Therapie der aktiven TB besteht immer aus einer Kombinationstherapie und ist in zwei oder drei Phasen unterteilt. Die Standardtherapie (Regime 1) in Südafrika besteht aus einer zweimonatigen Initialphase und einer viermonatigen Kontinuitätsphase. In der Initialphase werden täglich Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol (R,H,Z,E) verabreicht; in der Kontinuitätsphase nur R und H. Die empfohlene Rifampicin-Dosis in beiden Phasen beträgt 10 mg/kg (8-12 mg/kg) täglich. In den südafrikanischen TB-Leitlinien wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung gewichtsadaptiert „fixed-dose“ Präparate empfohlen. Die Patienten erhalten die Therapie täglich unter Aufsicht (directly observed therapy), um die Adhärenz zu überwachen und Therapieversagen bzw. Resistenzbildungen zu vermeiden. Eine vorangegangene TB-Therapie erhöht das Risiko für Resistenzbildungen. Daher erhalten Patienten, die zum wiederholten Mal eine tuberkulostatische Therapie erhalten, eine achtmonatige, sogenannte Zweitrangtherapie (Regime 2). In den ersten zwei Monaten erhalten die Patienten täglich Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin (S). Anschließend erhalten sie für einen Monat nur Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol und zum Schluss für fünf Monate Rifampicin, Isoniazid und Ethambutol. Die tuberkulostatische Therapie HIV- und TB-Ko-Infizierter entspricht den allgemeinen Therapieempfehlungen.

Bei bestehender aktiver TB kann es bei HIV-Patienten zu Beginn der ART durch Aktivierung des Immunsystems zu einer TB-assoziierten, entzündlichen Reaktion kommen. Dieses Syndrom wird als „immune reconstitution inflammatory Syndrome“ (IRIS) bezeichnet und präsentiert sich meist mit geschwollenen Lymphknoten, Allgemeinsymptomen und Fieber. Das IRIS ist ein schwer zu behandelndes Syndrom. Daher sollte vor Beginn der ART ein TB-Screening durchgeführt werden. Zusätzlich werden in den südafrikanischen Leitlinien zur Behandlung von HIV-Patienten von 2009 regelmäßige TB Screenings empfohlen. Bestehen bei einem HIV-Patienten zwei oder mehr der folgenden Symptome, sollte an eine TB gedacht werden und eine Sputum-Untersuchung erfolgen: Länger als zwei Wochen bestehender Husten, Fieber, Nachtschweiß, produktiver Husten, ggf. mit Blutbeimengungen, unerklärbarer

Gewichtsverlust, Appetitverlust, Müdigkeit, Brustschmerzen, Atemnot oder neu aufgetretene Lymphknotenschwellungen.

HIV- und TB-Ko-infizierte, die noch keine ART erhalten, sollten zuerst mit der TB Therapie beginnen. Die ART sollte schnellst möglich, jedoch nur bei guter Verträglichkeit der Tuberkulostatika, frühestens nach ca. zwei bis vier Wochen eingeleitet werden. Nebenwirkungen der TB-Medikamente treten bei HIV-Patienten häufiger auf und nehmen mit Fortschreiten der Immundefizienz zu. Bei Patienten, die bereits eine ART erhalten, sollte die ART fortgeführt und schnellst möglich eine TB-Therapie begonnen werden. Bei Patienten, die bisher keine ART erhalten und bei denen eine latente TB vorliegt, sollte mit einer Prophylaxe mit Isoniazid begonnen werden.

Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung der MDR- und XDR-TB dar. Selbst in hochindustrialisierten Ländern liegt der Behandlungserfolg der XDR-TB bei nur 40 %.

1.5.4.1 Wechselwirkungen zwischen tuberkulostatischer und antiretroviraler Therapie

Für die Therapie der HIV- und der TB-Infektion existieren jeweils hoch wirksame Medikamente. Die gleichzeitige Therapie wird jedoch durch sich potenzierende Nebenwirkungen und zahlreiche Wechselwirkungen kompliziert. Rifampicin gehört zu den potentesten tuberkulostatischen Medikamenten und wird in der Standardtherapie und in der Zweitrangtherapie eingesetzt.

Rifampicin ist ein starker Induktor von CYP 3A4 und CYP 2B6 und verstärkt somit den Abbau von Medikamenten, die Substrat dieses Enzyms sind. Zu diesen Medikamenten gehören PI, NNRTI und Rifampicin selbst. Die daraus resultierenden erniedrigten Serumkonzentrationen der antiretroviralen Medikamente erhöhen das Risiko für Therapieversagen und die Ausbildung von Resistenzen. Der enzyminduzierende Effekt von Rifampicin hält ca. 2-3 Wochen an.

Obwohl für EFV auch eine Reduktion der Serumkonzentrationen beschrieben wurde, wird es für die gleichzeitige Therapie mit Rifampicin eingesetzt ^{70,71}. In den Produktinformationen wird bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin die Erhöhung der EFV-Dosis bei Patienten mit einem Gewicht von über 50 Kilogramm von 600 mg/d auf

800 mg/d empfohlen⁴³. In den südafrikanischen Leitlinien wird eine Dosisanpassung jedoch nicht empfohlen. Die Therapieempfehlungen stimmen also nicht überein und auch in der Literatur besteht weiterhin Uneinigkeit⁷²⁻⁷⁵.

Die Rifampicindosis von 600 mg/d muss bei gleichzeitiger Therapie mit EFV nicht erhöht werden⁷³. Es bestehen signifikante interindividuelle Unterschiede in dem Effekt, den Rifampicin auf die EFV-Serumkonzentrationen hat. Z.B. haben „slow metabolizer“ trotz einer Therapie mit Rifampicin hohe EFV-Serumkonzentrationen^{42,45,76}. TDM könnte helfen, die EFV-Dosis individuell anzupassen und die Therapie HIV- und TB-Ko-Infizierter zu optimieren.

1.6 Fragestellung

Die in Europa und Nordamerika vergleichsweise seltene Tuberkulose ist in Südafrika die häufigste opportunistische Infektion bei HIV-Patienten. Eine gleichzeitige antiretrovirale und tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin kann zu kritischen Medikamenteninteraktionen und Veränderungen der Medikamentenspiegel führen. Durch TDM könnten diese Veränderungen frühzeitig erkannt werden. Da TDM in Südafrika nicht routinemäßig durchgeführt wird, liegen keine hinreichenden Daten für z.B. eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie vor.

Außerdem bestehen besondere ethnische, infrastrukturelle und epidemiologische Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik bei südafrikanischen im Vergleich zu nordamerikanischen oder europäischen Patienten, die die Medikamentenspiegel der antiretroviralen Therapie beeinflussen könnten.

Neben den ethnischen Unterschieden sind in Südafrika im Gegensatz zu Nordamerika und Europa über 50% der HIV-Patienten weiblich. In den klinischen Studien, die meist in Europa oder Nordamerika durchgeführt werden, sind die unterschiedlichen Ethnien, Frauen und Kinder jedoch deutlich unterrepräsentiert.

Die in Südafrika weit verbreitete Armut und der durch infrastrukturelle Bedingungen erschwerte Zugang zu der antiretroviralen Therapie können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen und zu insuffizienten Medikamentenspiegel führen.

Ziel dieser Arbeit ist es, pharmakokinetische Daten südafrikanischer HIV-Patienten unter antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie zu erheben und mögliche Einflussfaktoren auf die EFV-Serumkonzentrationen zu untersuchen. Dazu wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche EFV-Serumkonzentrationen stellen sich bei südafrikanischen HIV-Patienten unter tuberkulostatischer Begleittherapie ein?
- Welche Einflussfaktoren bewirken subtherapeutische oder hohe EFV-Serumkonzentrationen südafrikanischer HIV-Patienten unter tuberkulostatischer und antiretroviraler Therapie bei Routinemessungen?
- Wie beeinflusst die ethnische Zugehörigkeit die EFV-Serumkonzentrationen?
- Wie beeinflusst das Geschlecht die EFV-Serumkonzentrationen?
- Wie beeinflusst das Körpergewicht die EFV-Serumkonzentrationen?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Alter der Patienten und den EFV-Serumkonzentrationen?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem WHO-Stadium der HIV-Infektion und den EFV-Serumkonzentrationen?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen den EFV-Serumkonzentrationen und der Viruslast?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen den EFV-Serumkonzentrationen und der CD4-Zellzahl?
- Wie wirkt sich eine gute oder eingeschränkte Therapieadhärenz auf die EFV-Serumkonzentrationen aus?

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen den EFV-Serumkonzentrationen und der Dosierung oder dem Dosierungsintervall?
- Wie wirkt sich die Therapiedauer oder das Therapieregime auf die EFV-Serumkonzentrationen aus?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Höhe der bei den Patienten gemessenen Leber- und Nierenwerte und den EFV-Serumkonzentrationen?
- Welche Begleiterkrankungen oder Begleitmedikamente beeinflussen die EFV-Serumkonzentrationen?

2 Patienten und Methodik

Die Rekrutierung der Patienten für diese prospektive Untersuchung erfolgte durch die Autorin der vorliegenden Arbeit während eines sechsmonatigen Forschungsaufenthaltes in Südafrika im Rahmen des Projekts „The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) on antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS“ des DFG-geförderten Internationalen Graduiertenkollegs IRTG1522 (International Research Training Group).

Das Projekt wurde zuvor von der Ethikkommission der Fakultät für Gesundheit und Forschung der Universität Stellenbosch (Health Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences) genehmigt (Nr. N09/05/151).

Vor Beginn der Rekrutierung wurden von der Autorin vor Ort die Mittel und Räumlichkeiten zur Durchführung der Patientenuntersuchung und Blutentnahme sowie der Transport der Serumproben nach Deutschland organisiert.

In dem Zeitraum vom 10.10.2010 bis zum 09.02.2011 wurden in den HIV Tageskliniken der „Delft Community Health Clinic“ und des „Tygerberg hospitals“ in Kapstadt, Südafrika, HIV- und TB-ko-infizierte Patienten unter antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie rekrutiert.

Um den Ablauf in den HIV-Tageskliniken nicht zu verzögern, wurden die Patienten während ihrer regulären Wartezeit eigenständig von der Autorin der vorliegenden Arbeit gesehen. Zunächst erfolgte die Patientenaufklärung mit Hilfe eines in den drei Hauptsprachen des Westernkaps (Englisch, Afrikaans und Xhosa) vorhandenen „Informed Consent sheets“ (siehe englische Version im Anhang). Nach Zustimmung der Patienten wurden die Daten teilweise erfragt, teilweise aus den Klinikakten der Tageskliniken entnommen und in das „Case Report Form“ (CRF) eingetragen (siehe Anhang). Anschließend wurden im Rahmen der Routine-Blutentnahme mindestens 3 ml Blut abgenommen.

Die weitere Aufbereitung der Proben erfolgte in der Division of Pharmacology des Tygerberg hospitals durch die Autorin der vorliegenden Arbeit. Die Blutproben wurden für 10 Minuten zentrifugiert (4000 rpm, 2177 g). Anschließend wurde das Serum

isoliert und zur Inaktivierung der Proben für eine Stunde bei 56 °C im Wasserbad erhitzt.

Die Proben wurden im Anschluss bis zum Transport nach Deutschland bei -80 °C gelagert. Der Transport nach Deutschland in das Leber- und Infektionslabor der Medizinischen Poliklinik II des Uniklinikums Würzburg erfolgte mit World Courier Capetown. In Würzburg erfolgte die Messung der EFV-Serumkonzentrationen durch die technischen Assistentinnen des Labors mit einer etablierten HPLC-Methode.

2.1 Einschlusskriterien und Patientendaten

Einschlusskriterien in die prospektive Untersuchung waren:

- die gleichzeitige tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin und antiretrovirale Therapie mit EFV im steady state.
- Zustimmung des Patienten (Informed Consent).

Folgende Patientendaten wurden erfasst:

- Alter, Größe, Körpergewicht
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Erstdiagnose der HIV-Infektion
- WHO-Stadium der HIV-Infektion
- Startzeitpunkt der EFV-Therapie
- EFV-Tagesdosis
- Zeitpunkt der EFV-Einnahme
- EFV-Serumkonzentrationen
- EFV-bedingte Nebenwirkungen
- vorherige ART-Schemata
- Erstdiagnose der TB-Infektion
- TB-Regime, Startzeitpunkt und Dosis der Rifampicin-Therapie
- Zeitpunkt der Rifampicineinnahme
- absolute und relative CD4-Zellzahl

- Viruslast
- Transaminasen (GPT/ ALT), Kreatinin
- Komorbiditäten, Begleitmedikation

2.2 Messung der EFV-Konzentrationen mittels High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)

Die Messung der EFV- Spiegel erfolgte durch die technischen Assistentinnen des Leber- und Infektionslabors der Medizinischen Poliklinik II des Uniklinikums Würzburg mittels High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) nach Langmann et al⁷⁷.

Hierfür wurden 200 µl Patientenserum mit 500 µl Sörensenphosphat-Puffer (pH 7,0) und 25 µl Standardlösung (ISTD 5 mg Abbott A86093) für 10 Sekunden gemischt. Anschließend erfolgte die zweimalige Extraktion mit je 3 ml Diethylether und die Zentrifugation (4.500 rpm, 3.000 g) bei 4 °C für ca. 5 Minuten. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Stickstoff-Strom bei 37 °C getrocknet. Der entstandene Rückstand wurde anschließend mit 300 µl eines Lösungsmittelgemisches pH 6,3 (1 1/2M KH₂PO₄+ 0,5 CH₃CN+ 0,5 MCOH) aufgenommen, für 10 bis 15 Sekunden gelöst und erneut bei 4 °C für ca. 5 Minuten zentrifugiert (4.500 rpm, 3.000 g).

Der gelöste Rückstand wurde nun in 200 µl Probenvials überführt und 100 µl in das HPLC System (Beckman Gold) injiziert. Bestandteile sind das Pumpenmodul 125, der Autoinjektor 508 und der Dioden Array-Detektor 168. Als analytische Säule diente die XTerra RP 18 Säule (2,1x150 mm, Partikelgröße 5 µm; Waters Corporation, Milford, MA, USA) mit einem Vorfilter C18 (4x2, 0 mm; Phenomenex Inc., Hösbach, Deutschland).

Die maximale Absorption wurde bei UV-Wellenlängen von 245 nm und 255 nm gemessen. Als flüssige Phase diente ein Gemisch aus 70% Laufmittel A: 60% 1/15m KH₂PO₄, 40% Acetonitril und 30% Laufmittel B: 30% 1/15m KH₂PO₄ und 70% Acetonitril bei einem pH von 6,3. Die Flussrate dieses Gemisches betrug 0,2 ml/min. Der Bereich von 250-10.000 ng EFV/ml Serum wurde mit den Eichkonzentrationen, die zuvor aus einer Stammlösung (10 mg EFV/ 100ml MeOH:1/15 KH₂PO₄ (1:1; v/v)) und

einer daraus hergestellten Verdünnungslösung (Working solution 1: 1mg EFV/100ml MeOH: KH₂PO₄(1:1; v/v) hergestellt wurden, kalibriert. Die untere quantitative Nachweisgrenze (LLQ: Lower limit of quantitation) dieser Methode liegt bei einer Konzentration von 125 ng/ml, die Obergrenze für die Messgenauigkeit (ULQ: Upper Limit of Quantitation) bei 15.000 ng/ml.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 11.0. Als Signifikanzniveau wurde jeweils 5% gewählt. Bei einem p-Wert größer 0,05 wurde kein signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang nachgewiesen. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 konnte die Nullhypothese abgelehnt und ein signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang nachgewiesen werden. War der p-Wert größer als 0,05, aber kleiner als 0,1, wurde ein marginal signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang nachgewiesen.

Da bei jeder Auswertung nur die Patienten berücksichtigt wurden, für die entsprechende Informationen zur Verfügung standen, variiert die Gesamtzahl der Patienten bei den einzelnen Untersuchungen. Die einzelnen Ergebnisse sind dadurch nicht direkt vergleichbar. Folgende Werte der Deskriptiven Statistik wurden erfasst: Stichprobengröße, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

Zunächst wurden die Daten mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Da bei den Daten keine Normalverteilung vorlag, wird im Folgenden nur auf die angewandten statistischen Methoden für nicht normalverteilte Daten eingegangen. Anschließend wurde die statistische Methode zur weiteren Auswertung gewählt.

Um die Korrelation zwischen zwei metrischen Variablen zu untersuchen (z.B. Alter und EFV-Serumkonzentration), wurde die Spearman-Korrelation berechnet. Das Ergebnis wurde in Scatterplots dargestellt.

Zur Untersuchung einer Korrelation zwischen zwei kategorialen Variablen (z.B. Geschlecht und EFV-Konzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs) erfolgte die Auswertung von Kreuztabellen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests bzw. des exakten Fischer Tests.

Um die Korrelation einer metrischen Variablen (z.B. EFV-Serumkonzentration) mit einer kategorialen Variable (z.B. Geschlecht) zu untersuchen, wurde der nicht parametrische Mann-Whitney U Test angewandt. Die Darstellung erfolgte mittels Boxplots, mit den Streuungs- und Lagemaßen.

Um die Korrelation einer metrischen Variabel zwischen mehr als zwei kategorialen Variablen oder mehr als zwei verschiedenen Gruppen (z.B. EFV-Serumkonzentration unterhalb/innerhalb/oberhalb des therapeutischen Bereichs) zu untersuchen, erfolgte der nichtparametrische Kruskal- Wallis-Test.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden bei 93 erwachsenen HIV-infizierten Patienten die EFV-Serumkonzentrationen während einer Routineuntersuchung zu einem zufälligen, dem Patienten vorher unbekanntem Zeitpunkt bestimmt.

Bei 86 Patienten bestand eine aktive TB. 83 Patienten erhielten zu dem Zeitpunkt der Blutentnahme eine tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin und je nach Therapiezeitpunkt noch weitere Tuberkulostatika. Zwei Patienten (Patientennummer 40, 59) konnten nach Beendigung der TB-Therapie noch in die Untersuchung mit eingeschlossen werden, da die letzte Rifampicineinnahme weniger als 14 Tage zurücklag und der enzyminduzierende Effekt von Rifampicin ca. 2-3 Wochen anhält (siehe Kapitel 1.5.4.1 Seite 23).

Einer der 86 Patienten (Patientennummer 112) war durch einen MDR-Stamm infiziert, erhielt daher kein Rifampicin und wurde aus der Statistik ausgeschlossen.

Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da die Messung der Serumkonzentrationen aufgrund von Peak-Überlagerungen in der HPLC nicht möglich war (Patientennummern 43, 55). Bei drei Patienten waren die Serumkonzentrationen nicht auswertbar, da kein eindeutiges Ergebnis vorlag (Patientennummern 94, 95, 98). Daher wurden diese Patienten nicht in die Statistik mit einbezogen.

Es konnten letztlich 80 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Von den 80 Patienten wurden 47 (59,7 %) in der infektiologischen Tagesklinik des Tygerberg Hospitals in Stellenbosch und 33 (41,3 %) in der Community Health Clinic in Delft, Kapstadt rekrutiert.

Die meisten Patienten erhielten zu dem Zeitpunkt der Blutentnahme eine antiretrovirale Kombinationstherapie aus 600 mg (96 %) bzw. 400 mg (4 %) EFV, 300 mg 3TC (96 %) und TDF (85 %). Sieben Patienten erhielten 60 mg d4T und zwei Patienten 300 mg AZT anstelle von TDF. Für drei Patienten fehlten die Angaben.

56,3 % der Patienten waren weiblich und das durchschnittliche Alter lag bei 36 ± 10 Jahren. Keine der Frauen war zum Zeitpunkt der Blutentnahme bekanntermaßen schwanger.

67% der Patienten befanden sich im WHO-Stadium 3 und 33% im Stadium 4 der HIV-Infektion.

3.2 EFV-Serumkonzentrationen

Es wurden die EFV-Serumkonzentrationen von 85 Patienten, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme bzw. weniger als 14 Tage zuvor eine tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin erhielten, bestimmt. In die statistischen Auswertungen konnten letztlich 80 Patienten mit eingeschlossen werden.

Die Messung der EFV-Serumkonzentrationen erfolgte im Durchschnitt 112 Tage nach Beginn der EFV-Therapie und ergab einen Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) von 3.437 ± 4.806 ng/ml; die Werte lagen zwischen 422 ng/ml und 33.023 ng/ml.

Dabei lagen 32 % der Messwerte außerhalb, davon 20 % oberhalb und 12 % unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs von 1.000 – 4.000 ng/ml. Die EFV-Serumkonzentrationen zeigten keine Normalverteilung. Daher konnten bei der statistischen Auswertung keine parametrischen Tests durchgeführt werden.

In Abbildung 7 ist die Häufigkeitsverteilung der Serumkonzentrationen, in Abbildung 8 die Einzelergebnisse der Serumkonzentrationen im Patientenkollektiv dargestellt.

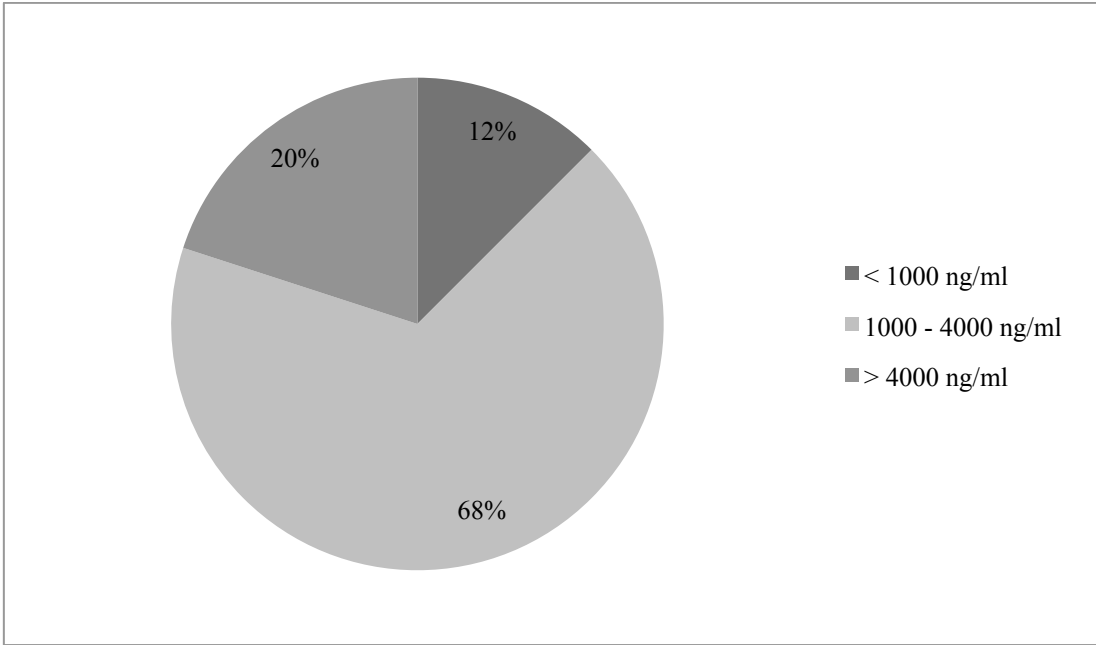


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der gemessenen EFV-Serumkonzentrationen

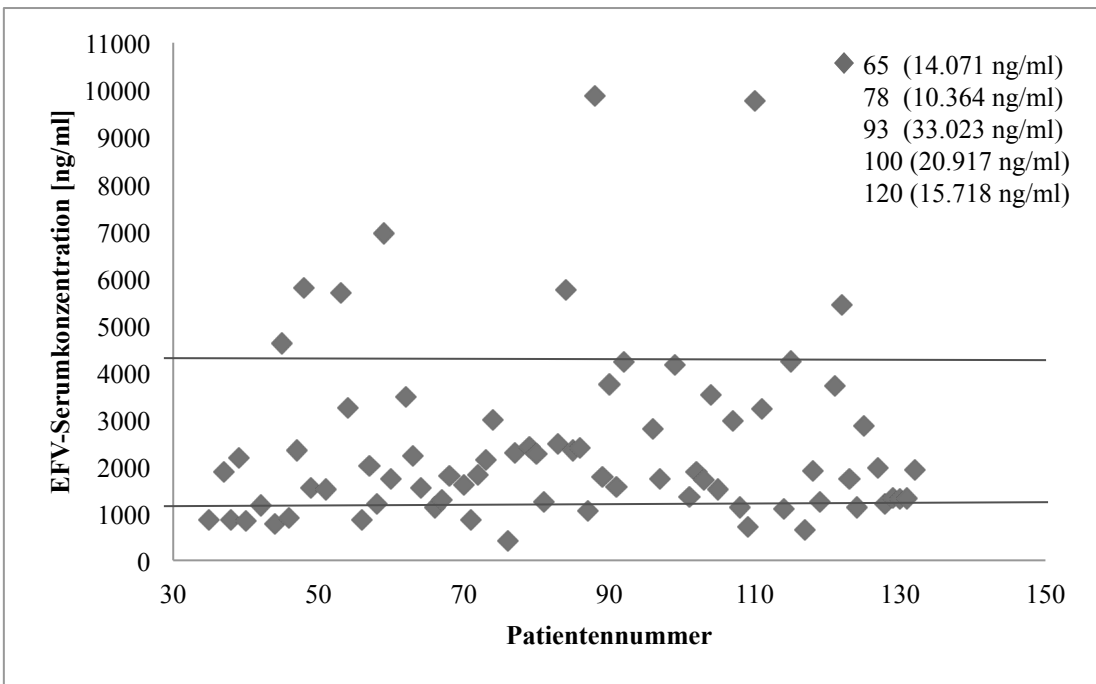


Abbildung 8: EFV-Serumkonzentrationen im Patientenkollektiv

Die Patientennummern 1-34 wurden im Rahmen des Gesamtprojektes vergeben.

3.2.1 Einfluss des Geschlechts auf die EFV-Serumkonzentrationen

Der Anteil der Frauen im Patientenkollektiv lag bei 56 %, der der Männer bei 44 %. Es wurden die EFV-Serumkonzentrationen von 45 Frauen und 35 Männern gemessen. Bei den Frauen ergab sich ein MW \pm SD von 3.853 ± 5.854 ng/ml, bei den Männern von 2.901 ± 2.965 ng/ml. Der Unterschied der Mittelwerte von 952 ng/ml erwies sich im zugehörigen Mann-Whitney U Test als nicht signifikant ($p = 0,712$). Die EFV-Serumkonzentrationen der Frauen lagen zwischen 422 ng/ml und 33.023 ng/ml, die der Männer zwischen 721 ng/ml und 14.071 ng/ml. Einen Überblick über die Auswertung geben Tabelle 4 und Abbildung 9.

Tabelle 4: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht	Männlich	Weiblich
Patientenzahl [n (%)]	35 (44)	45 (56)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Median	1.881	2.012
Mittelwert	2.901	3.853
Minimum	721	422
Maximum	14.071	33.023
Standardabweichung \pm	2.965	5.853

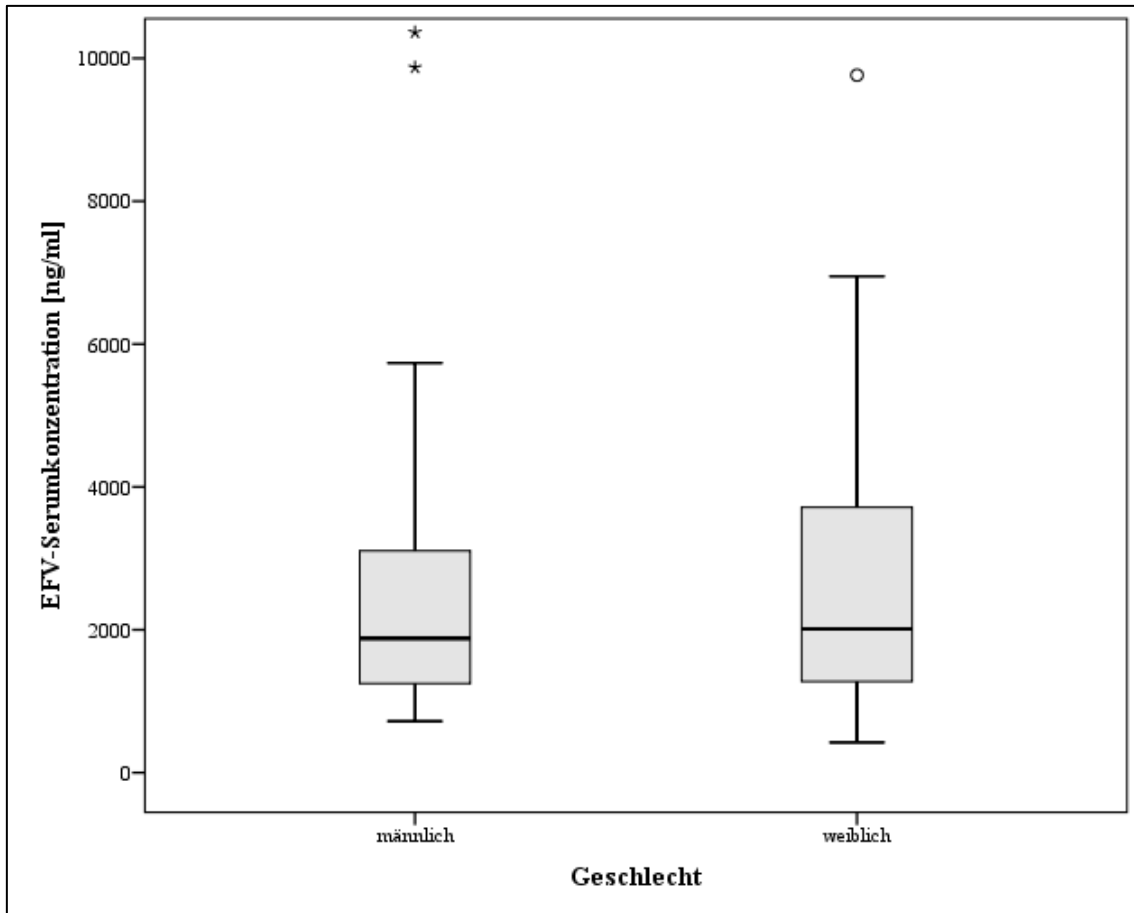


Abbildung 9: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.2.2 Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die EFV-Serumkonzentrationen

Bei 40 farbigen und 40 schwarzen Patienten wurden die EFV-Serumkonzentrationen gemessen. Der Anteil der farbigen und schwarzen Patienten lag also jeweils bei 50 %. Der MW \pm SD in der farbigen Population lag bei 2.572 ± 3.095 ng/ml, der in der schwarzen Population bei 4.302 ± 5.973 ng/ml. Im zugehörigen Mann-Whitney U Test zeigte sich ein marginal signifikanter Unterschied ($p = 0,052$). Einen Überblick über die Auswertung geben Tabelle 5 und Abbildung 10.

Tabelle 5: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit

Ethnische Zugehörigkeit	Farbig	Schwarz
Patientenzahl [n (%)]	40 (50)	40 (50)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Median	1.715	2.246
Mittelwert	2.572	4.302
Minimum	648	422
Maximum	15.718	33.023
Standardabweichung ±	3.095	5.973

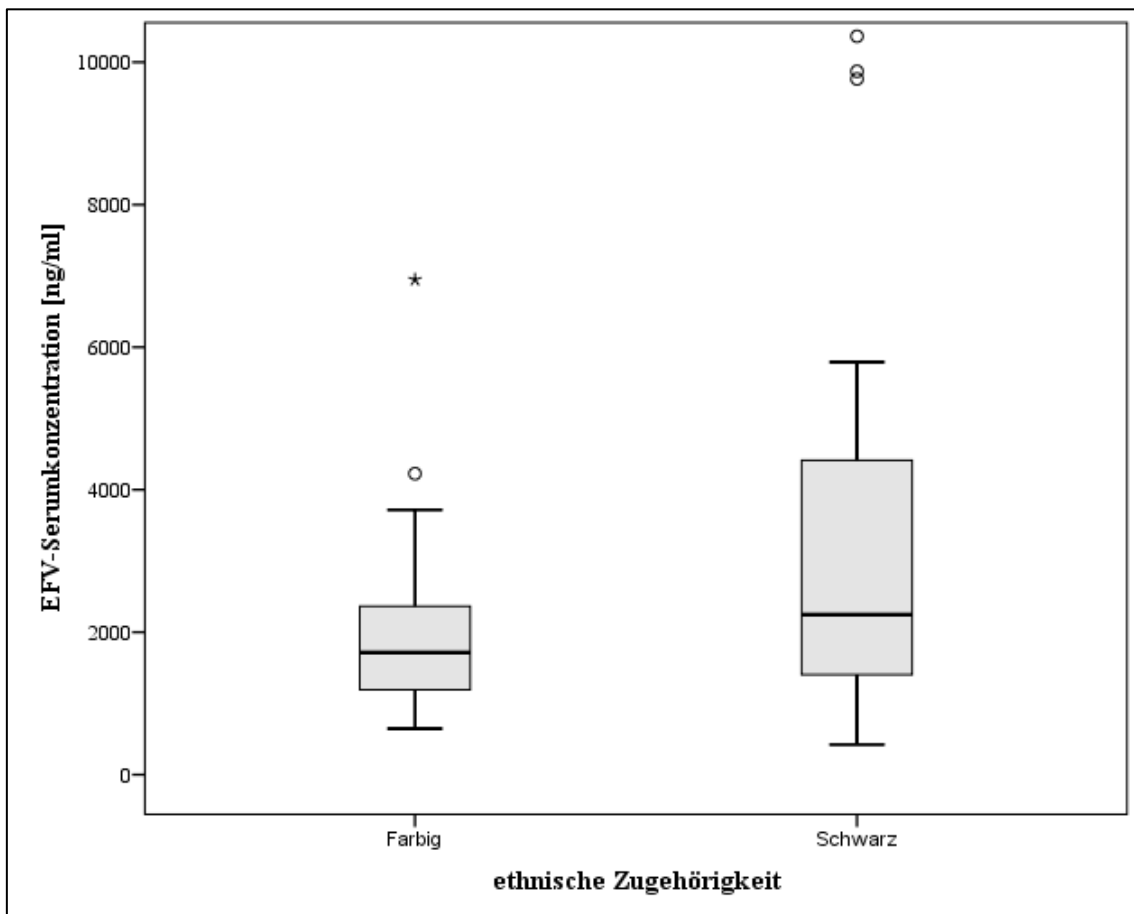


Abbildung 10: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit

3.2.3 Einfluss des Alters auf die EFV-Serumkonzentrationen

Das durchschnittliche Alter im Patientenkollektiv betrug 36 ± 10 Jahre. Der jüngste Patient war 21, der älteste 72 Jahre alt. Es konnte im Test nach Spearman keine

signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Serumkonzentration gezeigt werden ($p = 0,226$). Einen Überblick über die Auswertung geben Abbildung 11 und Abbildung 12 sowie Tabelle 6.

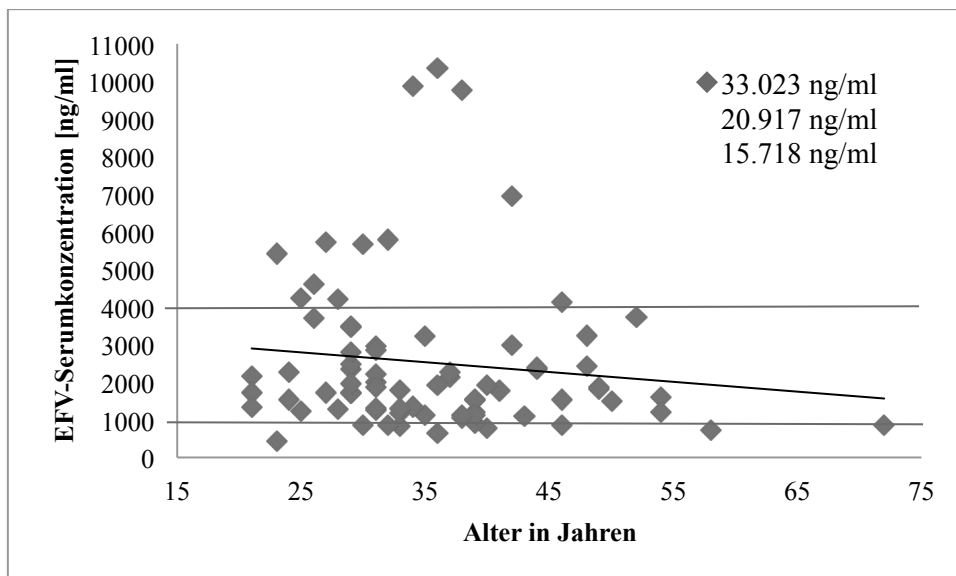


Abbildung 11: EFV-Serumkonzentrationen bezogen auf das Alter

Tabelle 6: EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit vom Alter

Alter	≤ 40 Jahre	> 40 Jahre
Patientenzahl [n (%)]	40 (50)	40 (50)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Median	1.906	1.881
Mittelwert	2.572	4.302
Minimum	648	422
Maximum	15.718	33.023
Standardabweichung ±	3.095	5.973

Auch im Mann-Whitney U Test konnte kein signifikanter Unterschied der Serumkonzentrationen zwischen den beiden Altersgruppen gefunden werden ($p = 0,768$).

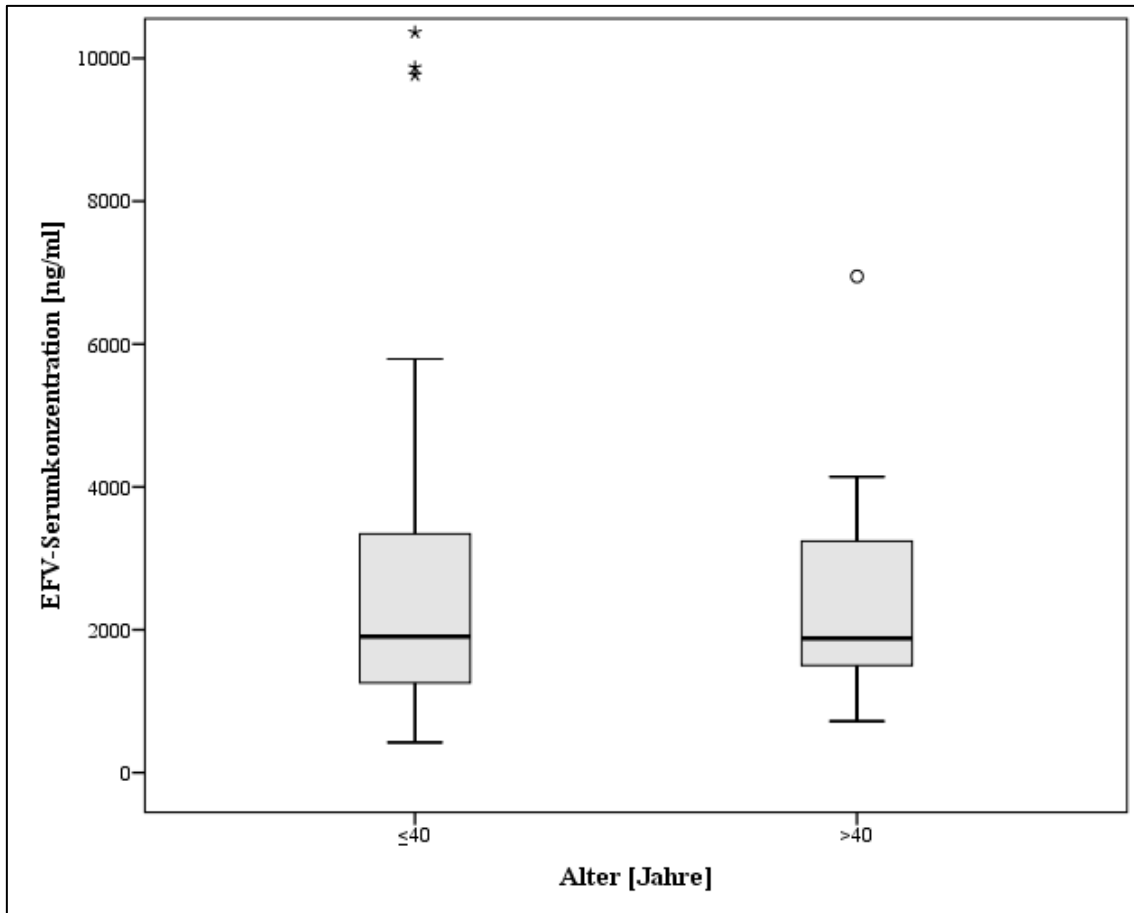


Abbildung 12: EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit vom Alter

3.2.4 Einfluss des WHO-Stadiums der HIV-Infektion auf die EFV-Serumkonzentrationen

68% der Patienten befanden sich in dem WHO-Stadium 3 der HIV-Infektion. Die EFV-Serumkonzentrationen in dieser Patientengruppe lagen zwischen 422 ng/ml und 20.917 ng/ml und ergaben einen MW von 3.391 ± 3.938 . Die Serumkonzentrationen in der Patientengruppe im WHO-Stadium 4 ergaben einen MW von 3.532 ng/ml (siehe Tabelle 7 und Abbildung 13).

Tabelle 7: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion

WHO-Stadium	3	4
Patientenzahl [n (%)]	54 (68)	26 (32)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Median	1.963	1.761
Mittelwert	3.391	3.532
Minimum	422	863
Maximum	20.917	33.023
Standardabweichung ±	3.938	6.332

Im Mann-Whitney U Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,555$) zwischen den Serumkonzentrationen der Patienten aus Stadium 3 und Stadium 4.

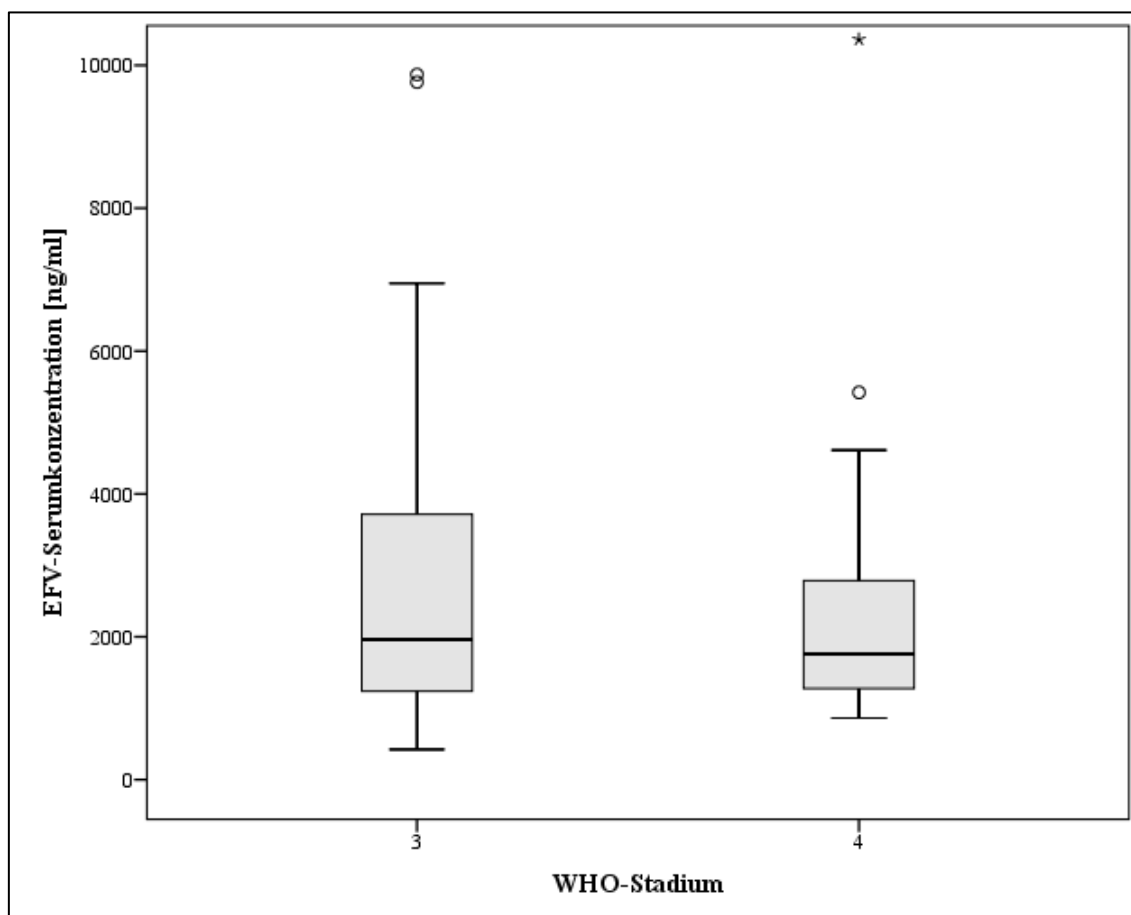


Abbildung 13: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom WHO-Stadium der HIV-Infektion

3.2.5 EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der HI-Viruslast

Die HI-Viruslast (VL) wurde während vorangegangener Routineuntersuchungen bei 26 Patienten des Patientenkollektivs gemessen. Die niedrigste bestimmte VL lag unterhalb der Nachweisgrenze (lower detection limit - LDL) von 40 Kopien/ml und wurde bei elf Patienten gemessen. Die höchste gemessene VL war 2.495.742 Kopien/ml und der MW \pm SD betrug 334.266 \pm 648.623 Kopien/ml. Ein virologisches Therapieversagen wurde bei einer VL von >1.000 Kopien/ml angenommen und lag bei 14 Patienten vor. Die Häufigkeitsverteilungen der VL in den verschiedenen Gruppen zeigt Abbildung 14.

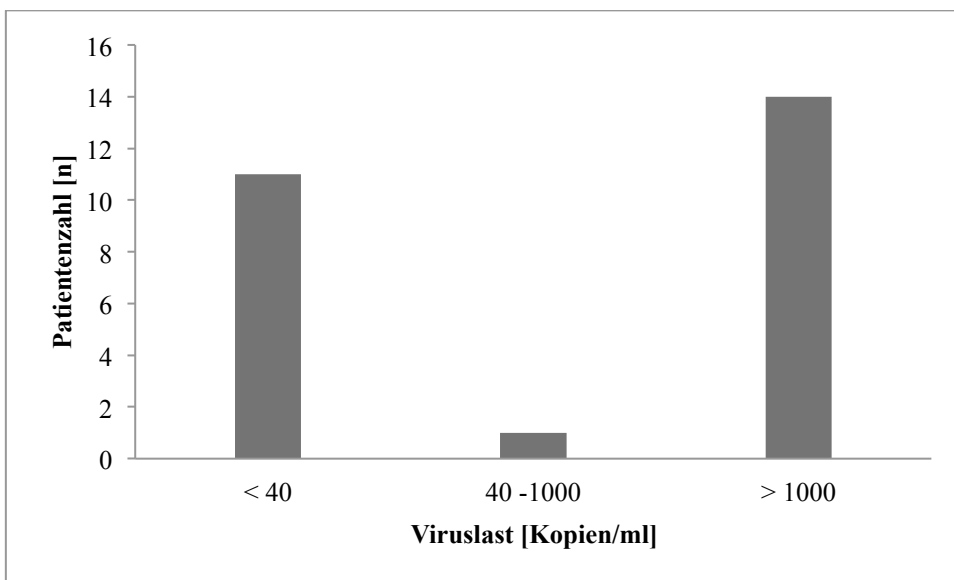


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezogen auf die Viruslast

Eine höhere Viruslast korrelierte im Test nach Spearman nicht signifikant mit einer niedrigeren Serumkonzentration ($\rho = -0,06$, $p = 0,769$). Bei der Untersuchung auf einen Unterschied in der Gruppe der Patienten mit und ohne virologischen Therapieerfolg bzw. Therapieversagen zeigte sich im zugehörigen Mann-Whitney U-Test ($p = 0,421$) bzw. Kruskal Wallis- Test ($p = 0,375$) keine Signifikanz.

Einen Überblick über die Ergebnisse geben Abbildung 15 und Abbildung 16 sowie Tabelle 8.

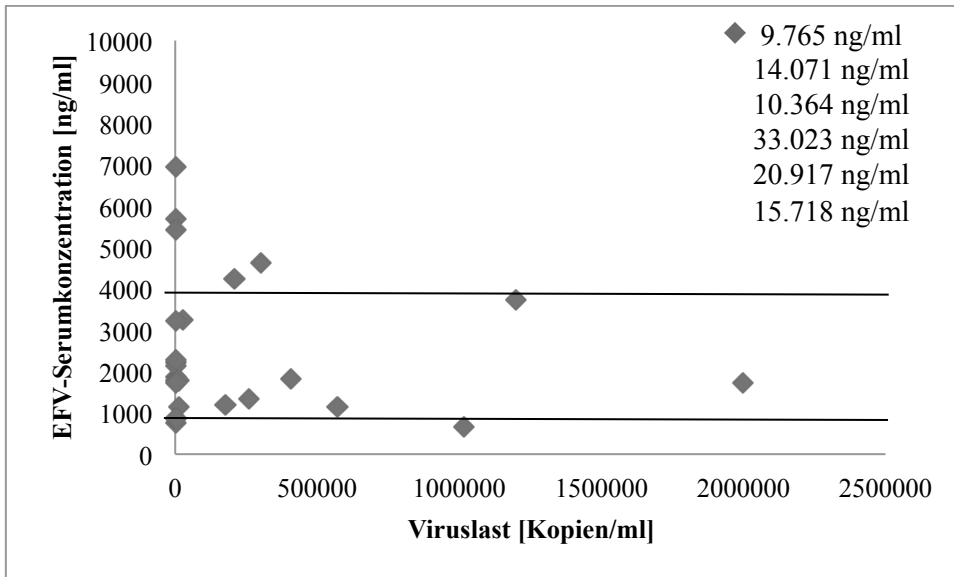


Abbildung 15: Darstellung der EFV-Serumkonzentrationen und der dazugehörigen HI-Viruslast

Tabelle 8: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom virologischen Therapieerfolg

Viruslast (Kopien/ml)	< 40	≥ 40	p- Wert
Patientenzahl [n (%)]	11 (42)	15 (58)	
EFV-Serumkonzentration			
[ng/ml]			
Median	2.980	1.780	
Mittelwert	2.980	2.620	0,421
Minimum	766	648	
Maximum	6.948	9.765	
Standardabweichung ±	2.091	2.341	

Signifikanztest nach Mann-Whitney U, ein virologischer Therapieerfolg wurde bei einer VL von <40 Kopien/ml angenommen

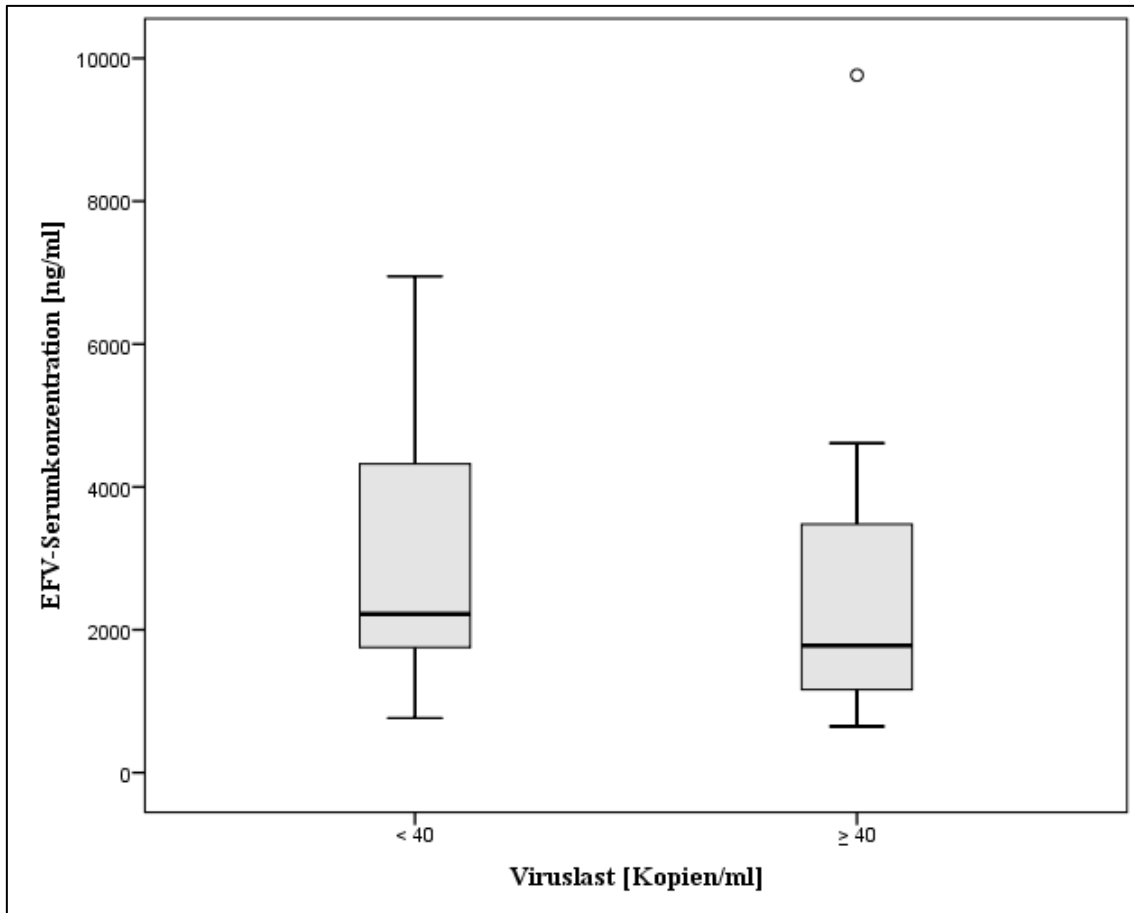


Abbildung 16: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom virologischen Therapieerfolg

3.2.6 EFV-Serumkonzentrationen und CD4-Zellzahl

In die statistische Auswertung konnten die CD4-Zellzahlen von 77 Patienten einbezogen werden. Die niedrigste gemessene CD4-Zellzahl betrug 2/ μ l, die höchste 457/ μ l. Der MW \pm SD war 140/ μ l \pm 108/ μ l. Von den 77 gemessenen Werten lagen 57 (74 %) unter 200/ μ l. 16 (21 %) Patienten hatten eine CD4-Zellzahl zwischen 200/ μ l und unter 350/ μ l. Bei 4 (5%) Patienten wurde eine CD4-Zellzahl zwischen 350/ μ l und 500/ μ l gemessen. Bei keinem der Patienten lag eine CD4-Zellzahl über 500/ μ l vor. Im zugehörigen Kruskal Wallis Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den EFV-Serumkonzentrationen bezogen auf die gruppierte CD4-Zellzahl gezeigt werden ($p = 0,997$).

Die Häufigkeitsverteilung der Patienten in den verschiedenen Gruppen ist in Abbildung 17 gezeigt.

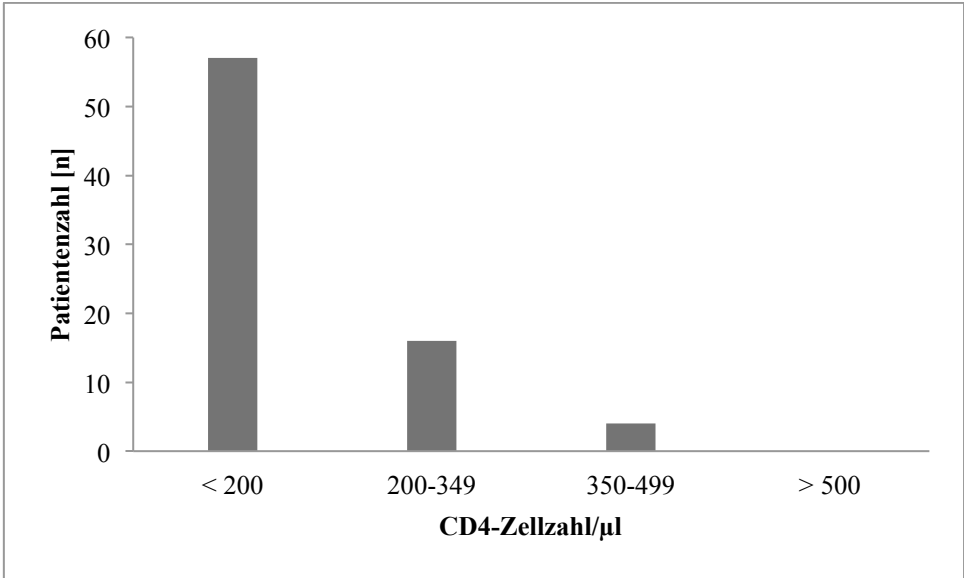


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der CD4-Zellzahl, gruppiert

Im Test nach Spearman konnte keine Korrelation zwischen der CD4-Zellzahl und den EFV-Serumkonzentrationen festgestellt werden ($\rho = -0,18$, $p = 0,875$). Einen Überblick über die Ergebnisse geben Abbildung 18 und Tabelle 9.

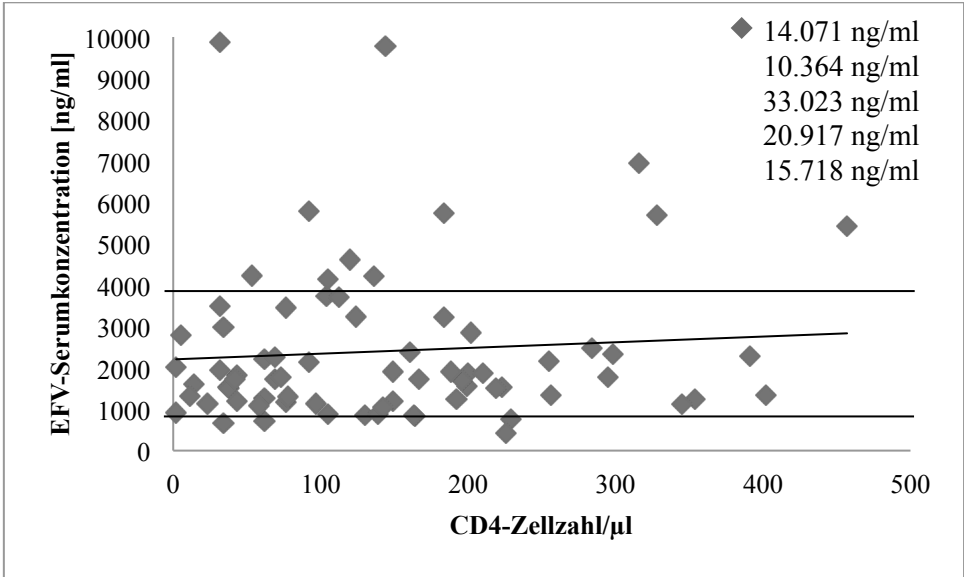


Abbildung 18: EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit von der CD4-Zellzahl

Tabelle 9: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl gruppiert

CD4-Zellzahl	≤ 100/μl	101 - 200/μl	201 - 350/μl	≥ 350/μl
Patientenzahl [n (%)]	34 (44,2)	24 (31,2)	15 (19,5)	4 (5,1)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]				
Mittelwert	4.318	2.635	3.126	2.570
Minimum	648	838	422	1.236
Maximum	33.023	9.765	14.071	5.421
Standardabweichung ±	6.728	2.075	3.500	1.956

3.2.7 Einfluss der Therapieadhärenz auf die EFV-Serumkonzentrationen

Zur Einschätzung der Therapieadhärenz (Therapietreue) wurden die Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten sieben Tage befragt. Elf der 77 Patienten, die Angaben zu der Medikamenteneinnahme machen wollten, gaben an, die EFV-Einnahme mindestens einmal innerhalb der letzten sieben Tage vergessen zu haben. Der MW der Serumkonzentrationen in dieser Gruppe war 3.519 ± 4.902 ng/ml und lag somit über dem MW von 2.996 ± 3.270 ng/ml in der Gruppe der Patienten, die angaben, EFV zu jedem Zeitpunkt eingenommen zu haben. Die EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz sind in Tabelle 10 und Abbildung 19 gezeigt.

Tabelle 10: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz

Therapieadhärenz	ja	nein
Patientenzahl [n (%)]	66 (85,7)	11 (14,3)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Median	1.906	1.275
Mittelwert	2.996	3.519
Minimum	422	648
Maximum	20.917	15.718
Standardabweichung ±	3.270	4.902

Im zugehörigen Mann-Whitney U Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Serumkonzentration festgestellt werden ($p = 0,244$).

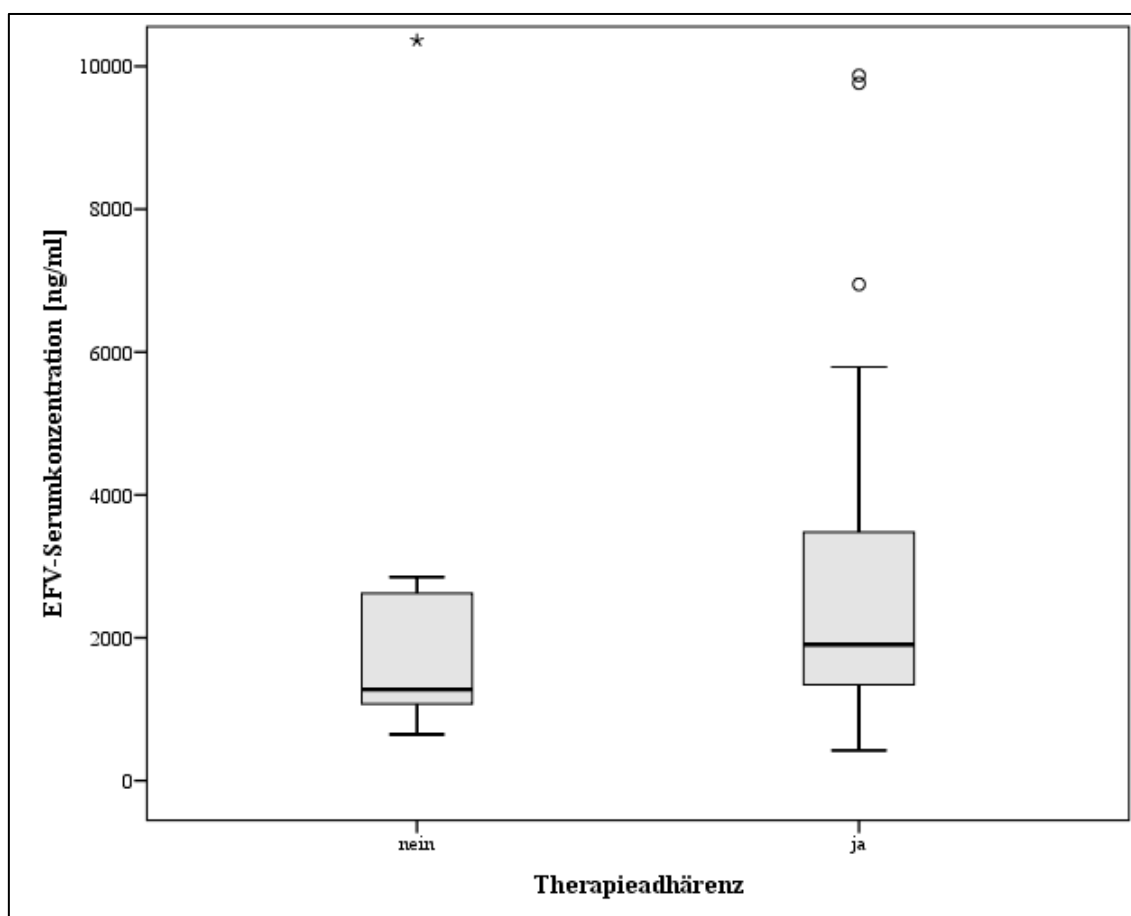


Abbildung 19: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz

Zehn der elf Patienten hatten die EFV-Einnahme an einem der sieben Tage vergessen.

Ein Patient (Patientennummer 44) gab an, an dem Tag vor der Blutentnahme kein EFV eingenommen zu haben, da er seit der Umstellung von NVP auf EFV vor 22 Tagen bis zwei Tage vor der Blutentnahme fälschlicherweise zweimal täglich EFV eingenommen habe. Bei diesem Patienten wurde eine Serumkonzentration von 766 ng/ml gemessen.

Eine Patientin (Patientennummer 86) gab an, die letzten 14 Tage vor der Blutentnahme aufgrund von Schmerzen im rechten Arm und Bein kein EFV eingenommen zu haben. Bei dieser Patientin wurde eine Serumkonzentration von 2.394 ng/ml und somit innerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs gemessen.

Bei fünf Patienten waren Adhärenzprobleme bekannt und in den Patientenakten eingetragen. Von diesen Patienten wurde bei einer Patientin (Patientennummer 56), die angab, ihre EFV Medikation innerhalb der letzten sieben Tage eingenommen zu haben, eine EFV-Serumkonzentration von 859 ng/ml und somit unterhalb des empfohlenen Bereichs gemessen. Bei zwei Patienten (Patientennummer 123 und 124) lagen die EFV-Serumkonzentrationen mit 1.118 ng/ml und 1.120 ng/ml innerhalb des therapeutischen Bereichs. Bei zwei Patienten (Patientennummer 56 und 43) waren die EFV-Serumkonzentrationen aufgrund von Peak-Überlagerungen in der HPLC nicht messbar und gingen somit nicht in die Auswertung mit ein.

3.2.8 EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde bei 78 Patienten gemessen und lag im Durchschnitt bei 57 kg \pm 10 kg. Die Patienten wogen zwischen 34,7 und 87 kg. Der BMI lag im MW bei 23 \pm 5 und konnte bei 57 Patienten bestimmt werden. Weder das Gewicht in kg ($\rho = -0,047$, $p = 0,686$) noch der BMI ($\rho = -0,091$, $p = 0,501$) korrelierte im Test nach Spearman signifikant mit der EFV-Serumkonzentration. In Abbildung 20 ist die EFV-Serumkonzentration in Abhängigkeit vom Körpergewicht dargestellt.

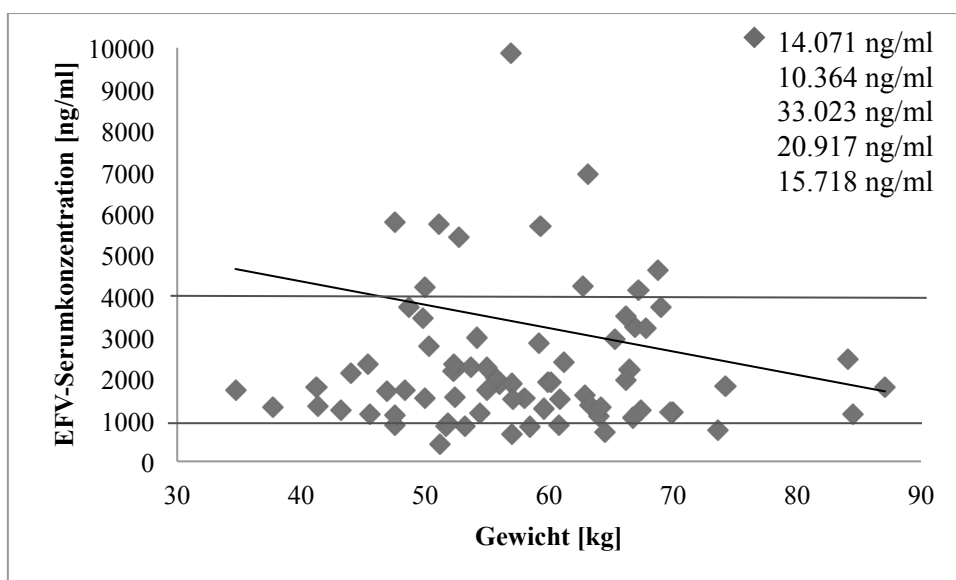


Abbildung 20: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Bei der Patientin mit der Nummer 123 war eine Anorexia nervosa bekannt. Sie wog zum Zeitpunkt der Blutentnahme 34,7 kg (BMI 15,4) und es wurde bei ihr eine EFV-Serumkonzentration von 1.718 ng/ml, also innerhalb des therapeutischen Bereichs, gemessen.

3.2.9 EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der EFV-Dosis

77 (96 %) der 80 Patienten erhielten EFV einmal täglich in einer Dosierung von 600mg. Einer dieser Patienten (Patientennummer 131) erhielt trotz eines Körpergewichts von unter 40 kg (37,7 kg) 600 mg EFV am Tag. Seine EFV-Serumkonzentration lag bei 1.314 ng/ml.

Drei Patienten (Patientennummer 60, 76, 123) erhielten eine reduzierte Dosis von 400 mg EFV täglich. Die Patientin mit der Nummer 123 wog weniger als 40 kg (34,7 kg) und es konnte mit 1.718 ng/ml eine Serumkonzentration innerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs gemessen werden. Die Patienten mit den Nummern 76 und 123 wogen 51 kg bzw. 48 kg. Bei Patient Nummer 76 lag die EFV-Serumkonzentration mit 422 ng/ml unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs. Einen Überblick zeigt Abbildung 21. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen EFV Serumkonzentrationen und der Dosis gezeigt werden ($\rho = 0,15$, $p = 0,185$).

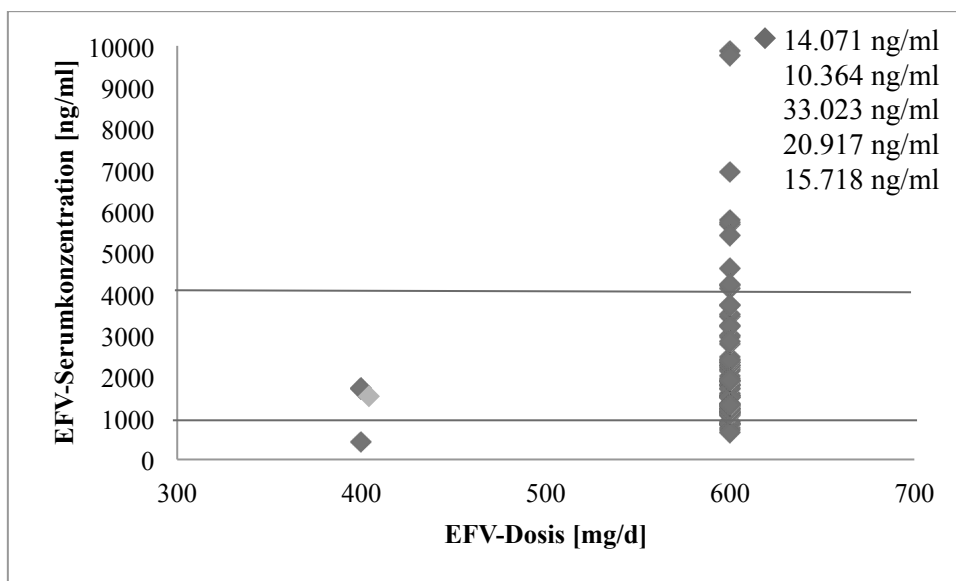


Abbildung 21: EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit von der EFV-Dosis

3.2.10 EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall

Der Zeitpunkt der EFV-Einnahme wurde von 77 (96 %) Patienten angegeben. Dieser lag zwischen elf und 19 Stunden, im Durchschnitt $14,6 \pm 1,8$ Stunden vor der Blutentnahme. Im Test nach Spearman konnte keine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der letzten EFV-Einnahme und den EFV-Serumkonzentrationen hergestellt werden ($\rho = -0,148$, $p = 0,2$). Die EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall sind in Abbildung 22 dargestellt.

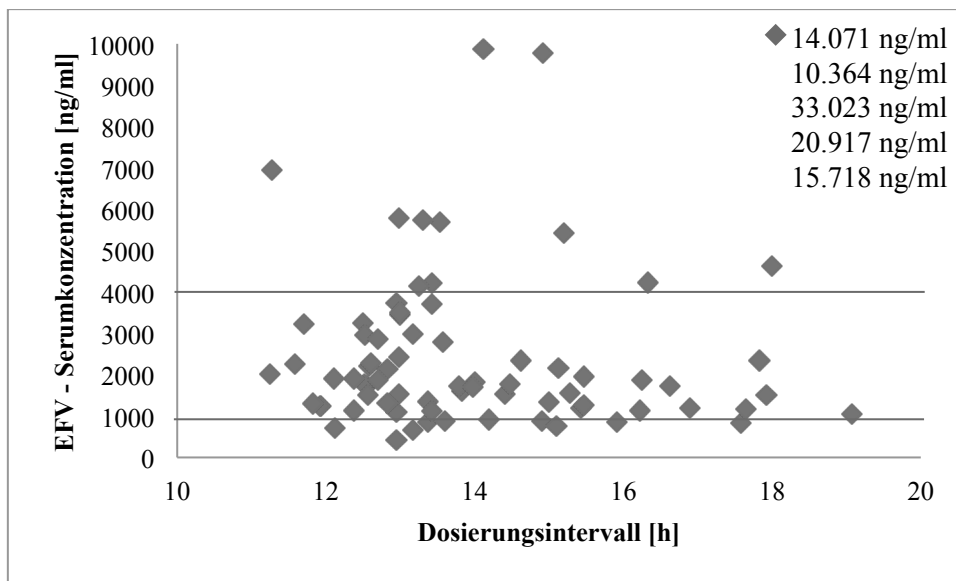


Abbildung 22: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall

3.2.11 Einfluss der Therapiedauer auf die EFV-Serumkonzentrationen

Die Patienten nahmen seit durchschnittlich 112 ± 159 Tagen EFV ein. Die Therapiedauer lag zwischen sieben und 1.069 Tagen. 4 % der Patienten nahmen EFV seit über einem Jahr ein. 90 % der Patienten nahmen EFV kürzer als ein halbes Jahr (182 Tage) ein. Da bei $> 90\%$ der Patienten die zuletzt gemessene CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$ lag und sie bei Therapiebeginn bereits an einer fortgeschrittenen Immundefizienz litten, handelt es sich bei den meisten Patienten um so genannte „late presenter“.

Im zugehörigen Test nach Spearman konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Therapiedauer und der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen festgestellt werden

(rho = -0,12, p = 0,291). Bei den 3 Patienten, die seit über einem Jahr EFV einnahmen, lagen alle EFV-Serumkonzentrationen im angestrebten therapeutischen Bereich.

Einen Überblick über die Ergebnisse zeigen Abbildung 23 und Tabelle 1.

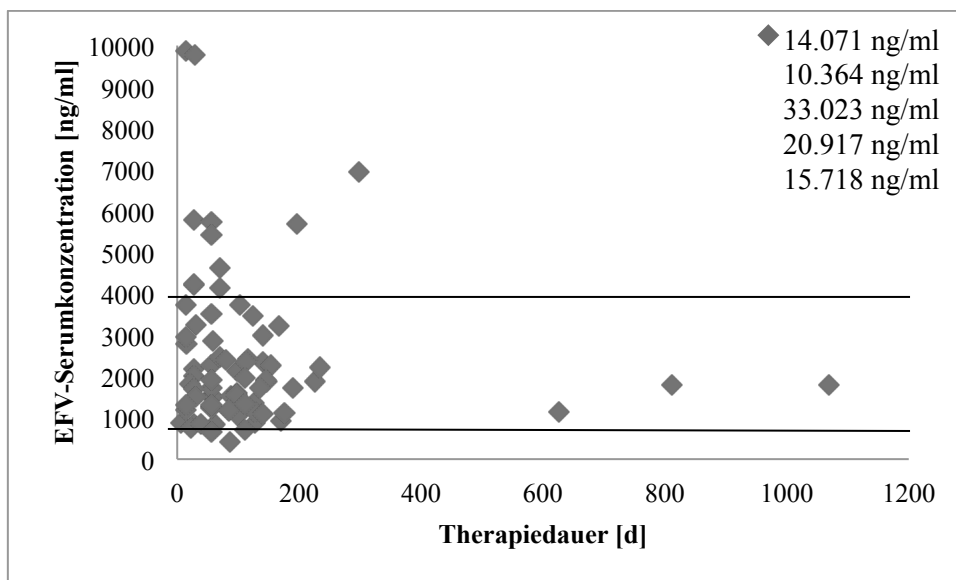


Abbildung 23: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Tabelle 11: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Therapiedauer	7 < 182 d	≥ 182 - ≤ 365 d	> 365 d
Patientenzahl [n (%)]	72 (90)	5 (6,3)	3 (3,7)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]			
Mittelwert	3.497	3.690	1.567
Minimum	422	1.721	1.132
Maximum	33.023	6.948	1.788
Standardabweichung ±	5.020	2.443	376

3.2.12 Einfluss des Therapieregimes auf EFV-Serumkonzentrationen

Das Therapieregime der ART wurde für 77 der Patienten erfasst. Von diesen erhielten 68 (88 %) eine Kombinationstherapie aus EFV, 3TC und TDF (Regime 1); 7 (9 %) aus EFV, 3TC und d4T (Regime 2) und 2 (3 %) aus EFV, 3TC und AZT. Die EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Therapieregime sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Therapieregime

Therapieregime	Regime 1	Regime 2	Regime 3
	EFV, 3TC, TDF	EFV, 3TC, d4T	EFV, 3TC, AZT
Patientenzahl [n (%)]	68 (88,3)	7 (9,1)	2,6
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]			
Mittelwert	3.663	2.479	1.754
Minimum	422	766	1.093
Maximum	33.030	5.733	2.415
Standardabweichung ±	5.152	1.821	935

Im zugehörigen Kruskal Wallis Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den EFV-Serumkonzentrationen der Gruppen festgestellt werden ($p = 0,858$).

3.2.13 Korrelationen zwischen EFV-Serumkonzentrationen und Leber- und Nierenwerten

Von 74 Patienten wurden die Transaminasenwerte (ALT/GPT) und von 71 die Kreatininwerte bestimmt. Im zugehörigen Test nach Spearman konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Laborwerten des gesamten Patientenkollektivs und der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen festgestellt werden. Einen Überblick gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Laborparameter im Patientenkollektiv

Laborwert		rho	p- Wert
ALT [U/l] n=74			
Mittelwert	33	0,178	0,129
Minimum	6		
Maximum	110		
Standardabweichung	23		
Kreatinin [µmol/l] n=71			
Mittelwert	71	-0,082	0,497
Minimum	38		
Maximum	142		
Standardabweichung	21		

3.3 Begleiterkrankungen und opportunistische Infektionen

Bei 45 der 80 Patienten bestanden zum Zeitpunkt der Blutentnahme weitere Begleiterkrankungen oder opportunistischen Infektionen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen festgestellt werden ($U = 722$, $p = 0,525$). Einen Überblick über die häufigsten Begleiterkrankungen gibt Abbildung 24.

Tabelle 14: EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen außer einer TB	ja	nein
Patientenzahl [n (%)]	45 (56)	35 (44)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Mittelwert	3.587	3.243
Minimum	422	766
Maximum	33.023	15.718
Standardabweichung ±	5.605	3.525

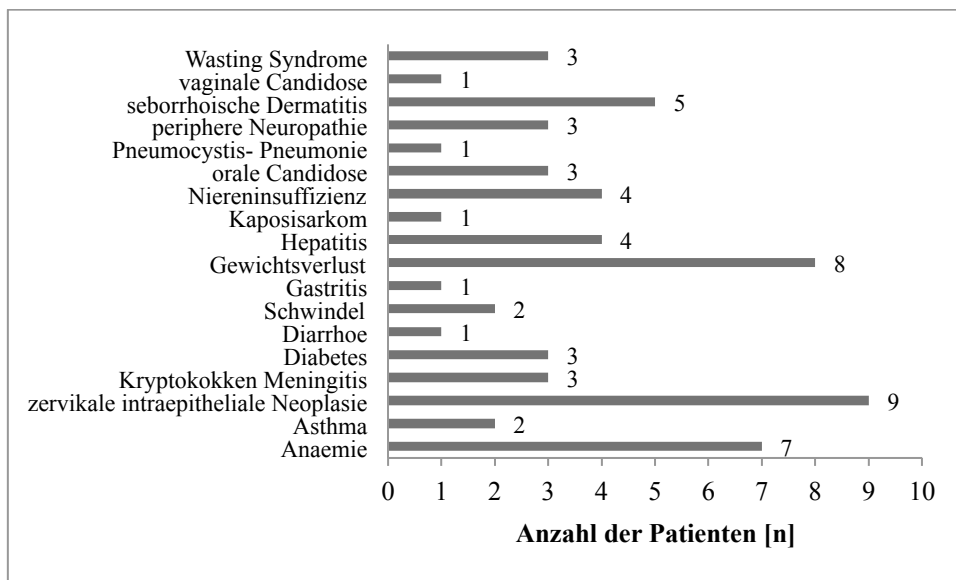


Abbildung 24: Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv

Der häufigste Begleitbefund war die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), die bei neun Patientinnen vorlag. Von ihnen hatten zwei Patientinnen eine CIN im Stadium 1, eine im Stadium 2, zwei im Stadium 2 bis 3 und eine im Stadium 3. Bei drei

Patientinnen wurde kein Stadium angegeben. Im zugehörigen Mann-Whitney U Test konnte kein signifikanter Unterschied der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen zwischen den Gruppen mit und ohne einer CIN festgestellt werden (U = 151, p = 0,755).

Zwischen den Gruppen mit und ohne Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts (U = 288, p = 1,0) und mit und ohne Anaemie (U = 216, p = 0,501) fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Vier Patienten litten an einer Hepatitis. Davon drei an einer chronischen und einer an einer medikamenteninduzierten Hepatitis (Patientennummer 71). Bei dem Patienten mit der Nummer 71 lag die EFV-Serumkonzentration unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs. Ebenso bei einem der Patienten mit chronischer Hepatitis (Patientennummer 56). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne Hepatitis.

Wie in Tabelle 15 und Abbildung 1 dargestellt konnte des Weiteren kein signifikanter Unterschied zwischen den EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen festgestellt werden (U = 722, p = 0,525).

Tabelle 15: EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen außer TB	ja	nein
Patientenzahl [n (%)]	45 (56)	35 (44)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Mittelwert	3.587	3.243
Minimum	422	766
Maximum	33.023	15.718
Standardabweichung ±	5.605	3.525

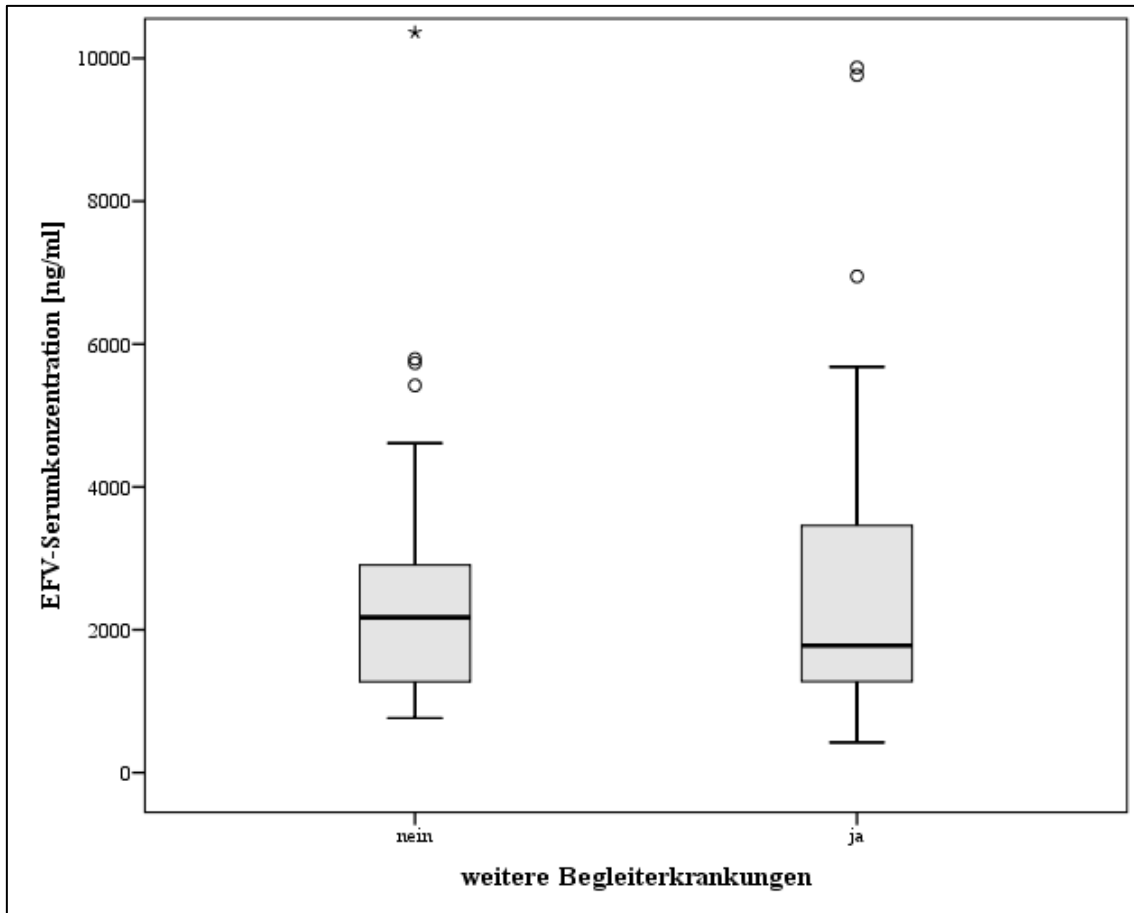


Abbildung 25: EFV-Serumkonzentrationen der Patienten mit und ohne weitere Begleiterkrankungen

3.4 Medikamenteninteraktionen

3.4.1 Tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin

78 der 80 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Blutentnahme mit Rifampicin als Bestandteil ihrer tuberkulostatischen Therapie behandelt. Zwei Patienten (Patientennummer 40, 59) konnten nach Beendigung der TB-Therapie noch in die Untersuchung mit eingeschlossen werden, da die letzte Rifampicineinnahme weniger als 14 Tage zurücklag und der enzyminduzierende Effekt von Rifampicin ca. 2-3 Wochen anhält.

3.4.1.1 EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Rifampicindosis

Die Rifampicindosis lag zwischen 300 und 1.200 mg täglich. 39 Patienten nahmen Rifampicin in einer Dosis von 600 mg/d, zwei Patienten in einer höheren Dosis (750 bzw. 1.200mg), 35 Patienten in einer Dosis von 400 mg/d und vier Patienten in einer Dosis von 300 mg/d ein. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 26 dargestellt.

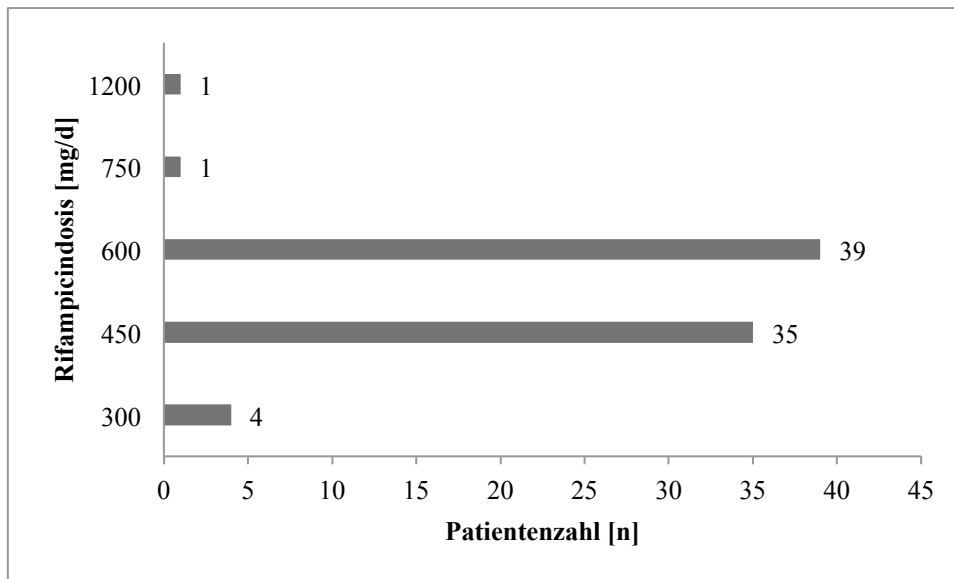


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Rifampicindosen im Patientenkollektiv (n=80)

Im Signifikanztest nach Mann Whitney U konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen in der Gruppe der Patienten, die 450 mg Rifampicin oder weniger und der Gruppe der Patienten die 600 mg oder mehr einnahmen, festgestellt werden ($U = 726$, $p = 0,482$). Einen Überblick über die statistischen Auswertungen geben Tabelle 16 und Abbildung 27.

Tabelle 16: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Rifampicindosis

Rifampicindosis mg/d	≤ 450	≥ 600
Patientenzahl [n (%)]	39 (49)	41 (51)
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]		
Mittelwert	3.274	3.591
Minimum	422	721
Maximum	20.917	33.023
Standardabweichung ±	4.088	5.449

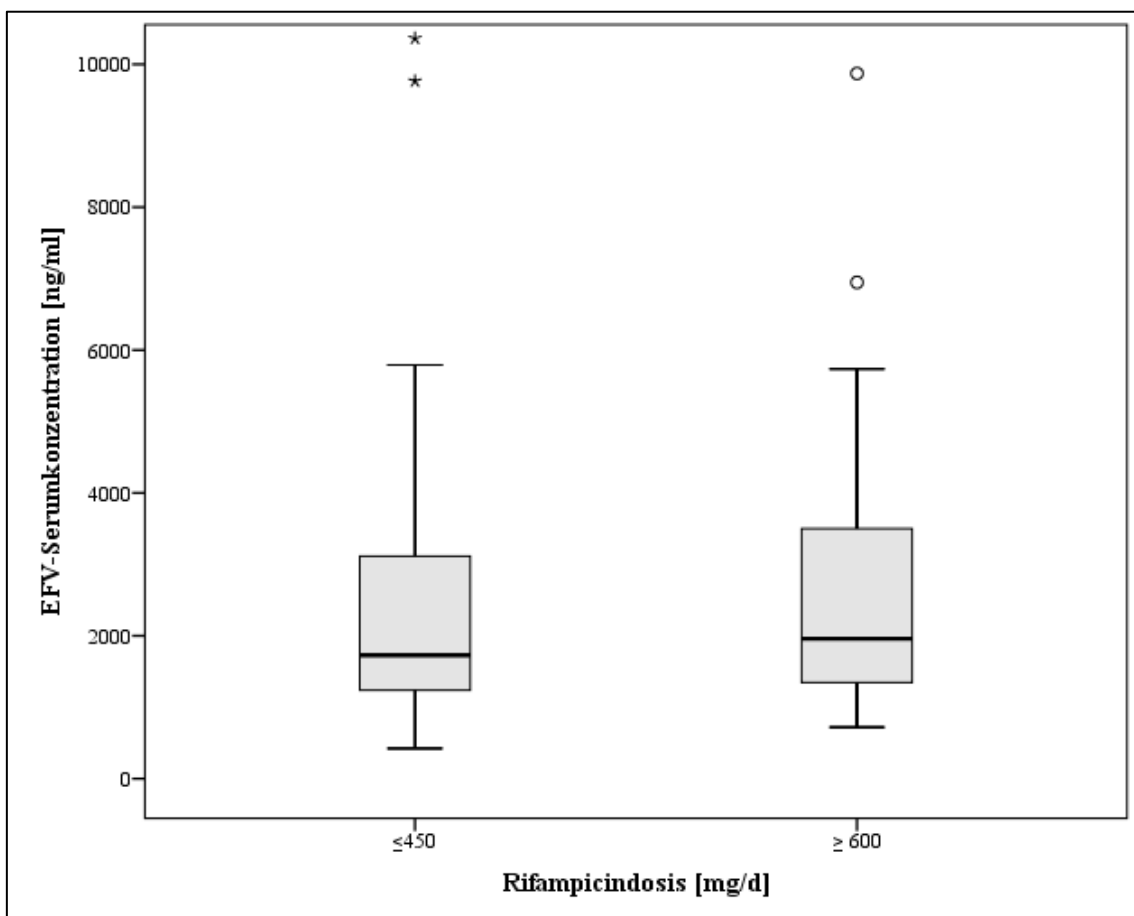


Abbildung 27: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Rifampicindosis

3.4.1.2 EFV-Serumkonzentrationen in Anhängigkeit von der Therapiedauer mit Rifampicin

Die Patienten nahmen im Durchschnitt seit 113 ± 56 Tagen Rifampicin ein. Die Therapiedauer lag zwischen zwölf und 278 Tagen. Im Signifikanztest nach Spearman

konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen und der Therapiedauer mit Rifampicin festgestellt werden ($\rho = -0,161$, $p = 0,160$). In Abbildung 28 sind die EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer mit Rifampicin dargestellt.

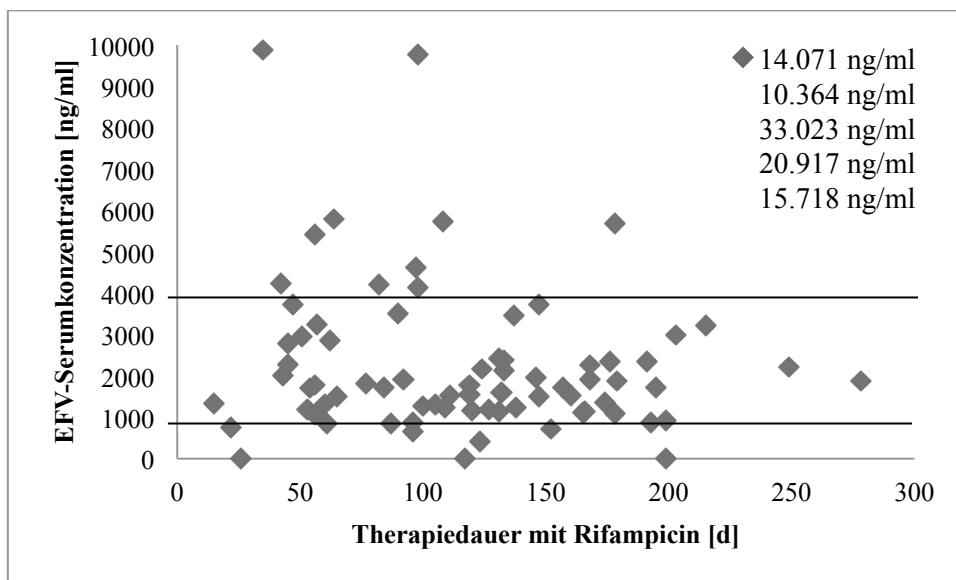


Abbildung 28: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer mit Rifampicin

3.4.2 EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von weiteren Begleitmedikamenten

Neben der tuberkulostatischen Therapie erhielten 76 der 80 Patienten mindestens ein weiteres Medikament. 55 Patienten (68,8%) gaben an, vier oder mehr zusätzliche Medikamente einzunehmen. Im zugehörigen Mann-Whitney U Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen zwischen den Gruppen mit und ohne Begleitmedikation bzw. mit höchstens drei und mindestens vier Begleitmedikamenten ($U = 135$, $p = 0,707$, bzw. $U = 577$, $p = 0,254$).

Einen Überblick über die Begleitmedikamente, die von mindestens zwei Patienten eingenommen wurden, gibt Abbildung 29.

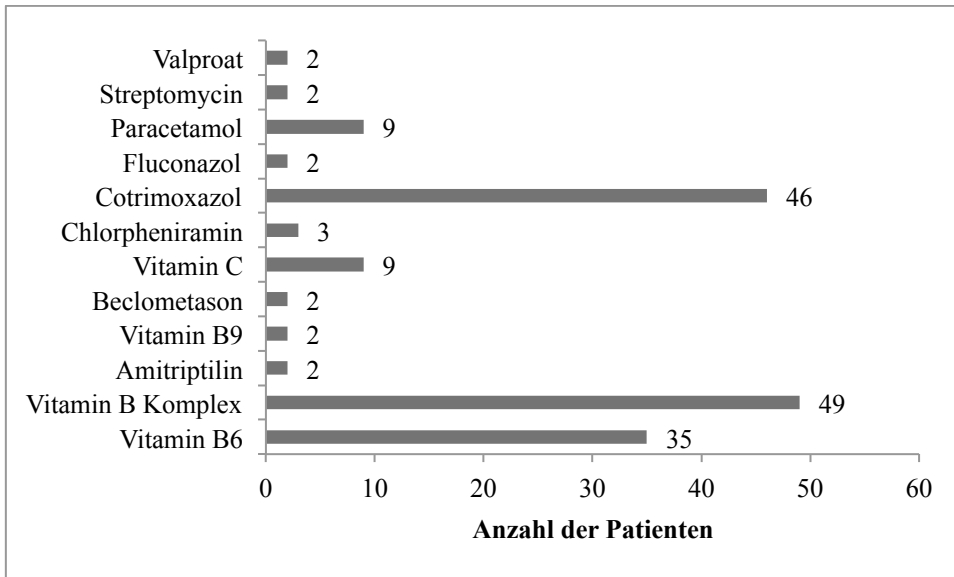


Abbildung 29: Übersicht über die Begleitmedikamente im Patientenkollektiv

Neun der 80 Patienten nahmen zusätzlich Vitamin C ein. Die EFV-Serumkonzentrationen in dieser Gruppe lagen durchschnittlich bei 9.969 ± 11.198 ng/ml (Range: 1.093-33.023 ng/ml) und es konnte im zugehörigen Mann-Whitney U Test ein signifikanter Unterschied der EFV-Serumkonzentrationen im Vergleich zu der Gruppe, die kein Vitamin C einnahmen, festgestellt werden ($U = 182$, $p = 0,039$). Siehe Abbildung 30 und Tabelle 17.

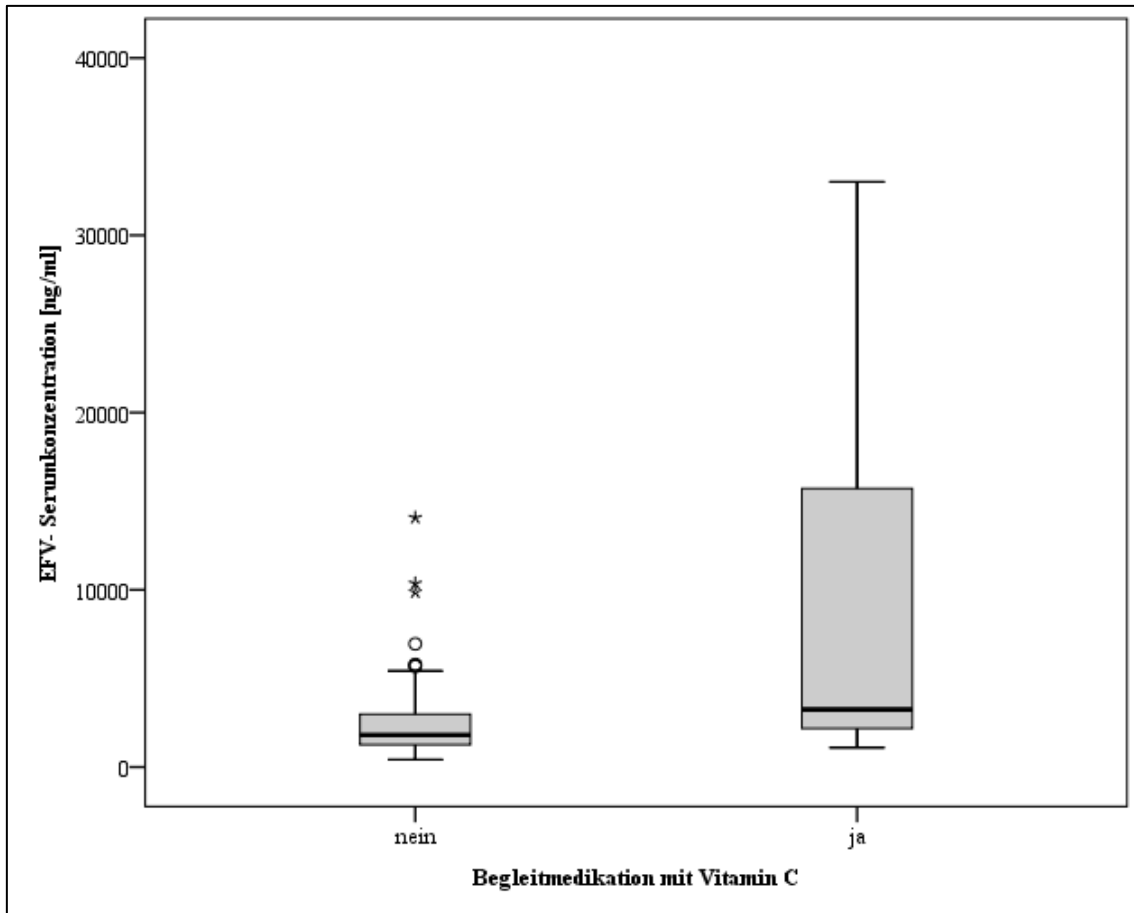


Abbildung 30: EFV-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von einer Begleitmedikation mit Vitamin C

Tabelle 17: Abhängigkeit der EFV-Serumkonzentrationen von der Vitamin C Einnahme

Vitamin C Einnahme	Ja	Nein	p- Wert
Patientenzahl [n (%)]	9	71	
EFV-Serumkonzentration [ng/ml]			
Median	3.243	1.811	
Mittelwert	9.960	2.610	0,039
Minimum	1.093	422	
Maximum	33.023	14.071	
Standardabweichung ±	11.190	2.365	

3.5 Vergleich der Patientengruppen bezogen auf den angestrebten therapeutischen Bereich

3.5.1 Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs

Bei 26 Patienten wurden EFV-Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs (1.000 ng/ml und 4.000 ng/ml) gemessen (Gruppe B). Davon lagen zehn unter 1.000 ng/ml und 16 über 4.000 ng/ml. Die Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs wurden der Gruppe A zugeordnet. Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 18.

Tabelle 18: Vergleich der Gruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs

	EFV- Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe A) n=54	EFV- Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe B) n=26	p-Wert^a
Alter ±SD [Jahre] (Range)	35 ±9 (21-54)	37 ±11 (23-72)	0,910
Geschlecht			0,63
Weiblich (%)	29 (36)	16 (20)	
Männlich (%)	25 (31)	10 (13)	
Gewicht ±SD [kg] (Range)	58 ±11 (35-87)	56 ±8 (43-74)	0,438
BMI ±SD (Range)	22 ±5 (15-40)	24 ±5 (17-35)	0,192
Ethnie			0,232
Schwarz (%)	24 (30)	16 (20)	
Farbig (%)	30 (37)	10 (13)	
Adhärenz n=75			1,000
Ja (%)	45 (60)	22 (29)	
Nein (%)	4 (5,5)	4 (5,5)	
WHO-Stadium			0,308
Stadium 3 (%)	34 (42,5)	20 (25)	
Stadium 4 (%)	20 (25)	6 (7,5)	
CD4 ±SD [Zellen/µl] (Range)	141 ±107 (2-402) n=51	140 ±110 (2-457)	0,961
CD4 % ±SD (relativ) (Range)	14 ±8 (2-28) n=19	10 ± 7(1-23) n=8	0,288
VL ±SD [Kopien/ml] (Range)	292.003 ±557808 (<40-2.000.000) n=16	401.886 ±801128 (<40-2.495.742) n=10	0,742
Dauer der EFV- Einnahme ±SD [d] (Range)	132 ±185 (14-1069)	72 ±67 (7-299)	0,031
Creatinin ±SD [µmol/l], (Range)	69 ±19 (39-114) n=50	74 ±26 (38-142) n=21	0,619
ALT ±SD [U/l] (Range)	30 ±20 (6-110) n=49	39 ±27 (7-105) n=25	0,160
Dauer der R- Einnahme ±SD [d] (Range)	121 ±58 (15-278)	97 ±50 (12-199) n=24	0,829

a Mann Whitney U Signifikanztest; R Rifampicin

Im Vergleich der Patientengruppen konnte ein signifikanter Unterschied in der Dauer der EFV-Einnahme festgestellt werden. Die Dauer der EFV-Einnahme in der Gruppe B (außerhalb des therapeutischen Bereichs) lag im Durchschnitt bei 72 Tagen und damit 50 Tage unter dem Durchschnitt der Therapiedauer in der Gruppe A (innerhalb des therapeutischen Bereichs) ($U = 492$, $p = 0,031$). In Abbildung 32 ist die Dauer der EFV-Einnahme in den beiden Patientengruppen dargestellt.

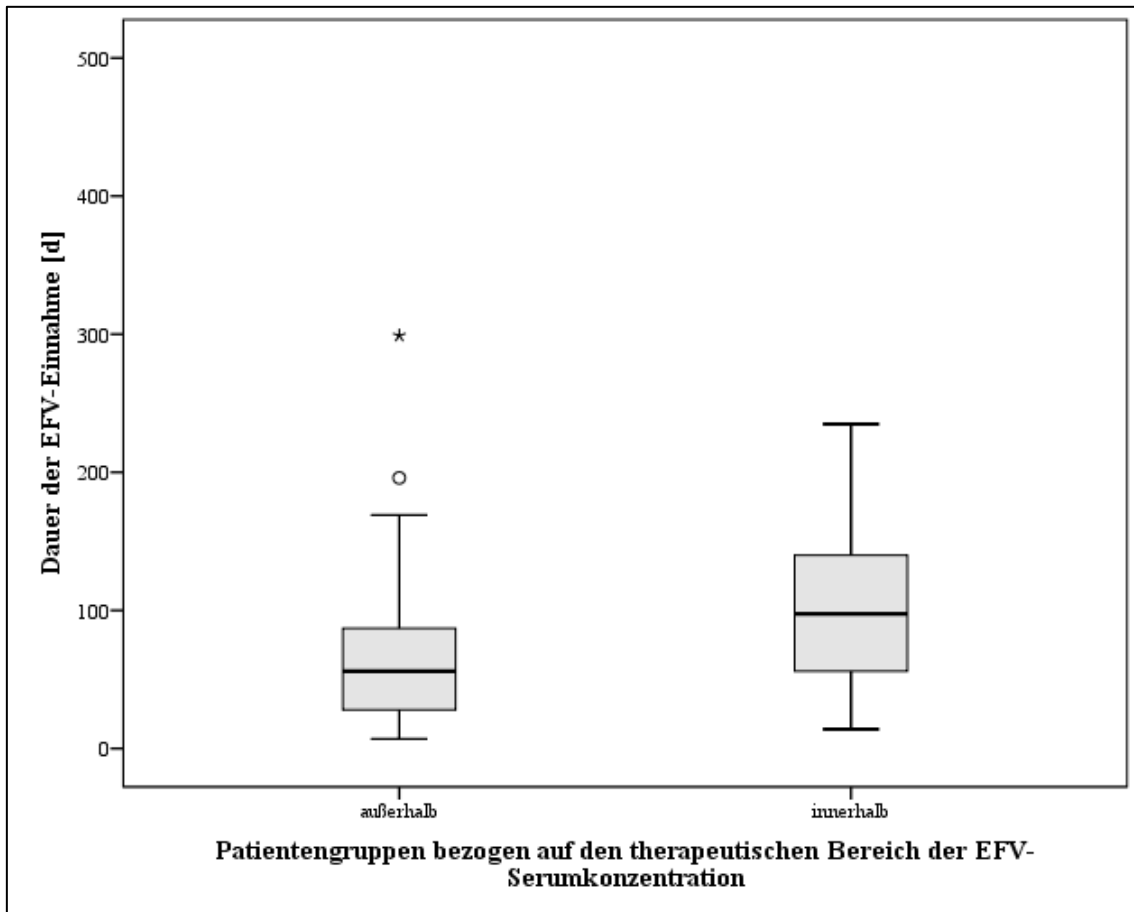


Abbildung 31: Vergleich der Dauer der EFV-Einnahme in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs

3.5.2 Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb, innerhalb und oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs

Wie in Tabelle 19 ersichtlich, konnte im zugehörigen Signifikanztest nach Kruskal Wallis ein marginal signifikanter Unterschied in der ethnischen Zugehörigkeit ($p = 0,079$) und der Dauer der EFV- Einnahme ($p = 0,091$) zwischen den Gruppen der Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb (Gruppe C), innerhalb (Gruppe A) und oberhalb (Gruppe D) des therapeutischen Bereichs festgestellt werden. Die Dauer der EFV-Einnahme in der Gruppe mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs lag im Durchschnitt bei 132 Tagen. Somit war die Therapiedauer in dieser Patientengruppe 61 Tage bzw. 60 Tage länger im Vergleich zu den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb bzw. oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs.

Tabelle 19: Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb, innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs

	EFV-Konz. innerhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe A) n=54	EFV-Konz. unterhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe C) n=10	EFV-Konz. oberhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe D) n=16	p- Wert ^b
Alter ±SD [Jahre] (Range)	35 ±9 (21-54)	41 ±14 (17-35)	34 ±8 (23-50)	0,385
Geschlecht				0,518
Weiblich (%)	29 (36,25)	5 (6,25)	11 (14)	
Männlich (%)	25 (31)	5 (6,25)	5 (6,25)	
Gewicht ±SD[kg] (Range)	58 ±11 (35-87)	57 ±8 (47-74)	55 ±8 (43-69)	0,700
BMI ±SD(Range)	22 ±5 (15-40)	24 ±6(17-35)	23 ±5 (17-31)	0,418
Ethnie				0,079
Schwarz (%)	24 (30)	4 (5)	12 (15)	
Farbig (%)	30 (37,5)	6 (7,5)	4 (5)	
Adhärenz n=78				0,844
Ja (%)	45 (58)	8 (10)	14 (18)	
Nein (%)	7 (9)	2 (2,5)	2 (2,5)	
WHO-Stadium				0,443
Stadium 3 (%)	34 (42,5)	8 (10)	12 (15)	
Stadium 4 (%)	20 (25)	2 (2,5)	4 (5)	
CD4 ±SD[Zellen/µl] (Range)	141 ±107 (2-402) n=51	125 ±76 (2-229)	149 ±128 (5-457)	0,892
CD4 % ±SD (relativ) (Range)	14 ±7 (2-28) n=19	19 n=1	10 ±7 (1-23) n=7	0,544
VL ±SD[Kopien/ml] (Range)	292.003 ±557.807 (<40-2.000.000) n=16	253.698 ±507.230 (<40-1.014.544) n=4	500.678 ±985.698 (<40-2.495.742) n=6	0,558
Dauer der EFV- Einnahme ±SD [d] (Range)	132 ±185 (14-1069)	71 ±52 (7-169)	72 ±76 (14-299)	0,091
Creatinin ±SD [µmol/l] (Range)	69 ±19 (39-114) n=50	84 ±32 (45-142) n=7	69 ±22 (38-114) n=14	0,206
ALT ±SD [U/l] (Range)	30 ±19 (6-110) n=49	26 ±17 (7-60) n=9	46 ±30 (21-105)	0,576
Dauer der R- Einnahme ±SD [d] (Range)	121 ±58 (15-278)	114 ±59 (22-199) n=9	86 ±42 (12-128) n=15	0,108

^b Kruskal Wallis Signifikanztest; R Rifampicin

3.5.3 Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs

Bei dem Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb (A) und oberhalb (D) des therapeutischen Bereichs mittels Mann Withney U Test konnten signifikante Unterschiede in der Dauer der Rifampicin-Einnahme ($U = 258,5$, $p = 0,033$), der Dauer der EFV-Therapie ($U = 288,5$, $p = 0,044$) und der Höhe der ALT-Spiegel ($U = 243$, $p = 0,023$) festgestellt werden.

Die Dauer der Rifampicin-Einnahme betrug in der Gruppe A im Durchschnitt 121 Tage und somit 35 Tage länger als in Gruppe D. Die Dauer der EFV-Therapie war in Gruppe A durchschnittlich 60 Tage länger als in Gruppe D.

Die ALT-Spiegel in Gruppe D waren um 16 U/l höher als in Gruppe A.

Im exakten Test nach Fisher konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den EFV-Serumkonzentrationen bei Patienten unterschiedlicher Ethnizität in den beiden Gruppen gezeigt werden ($p = 0,046$). Insgesamt hatten 34 farbige und 36 schwarze Patienten Serumkonzentrationen innerhalb oder oberhalb des angestrebten Bereichs. Der Anteil der schwarzen Patienten in der Gruppe mit Serumkonzentrationen innerhalb des angestrebten Bereichs war 44 % ($n = 24$) und in der Gruppe mit erhöhten Serumkonzentrationen 75 % ($n = 12$).

In Abbildung 32 ist der Anteil farbiger und schwarzer Patienten in den beiden Gruppen in Prozent dargestellt.

In Abbildung 33 sind die ALT-Werte in den beiden Patientengruppen dargestellt.

Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 20.

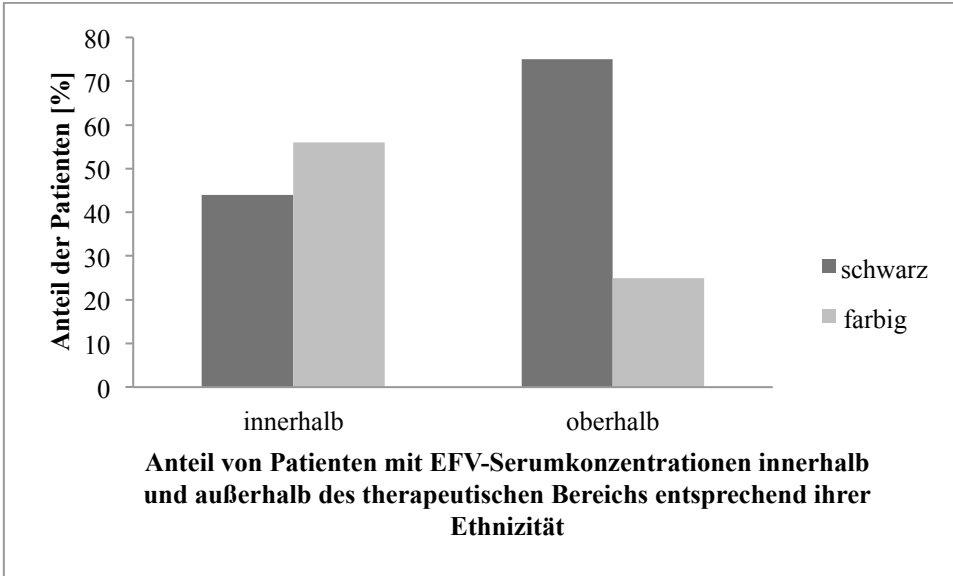


Abbildung 32: Vergleich der ethnischen Zugehörigkeit in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs

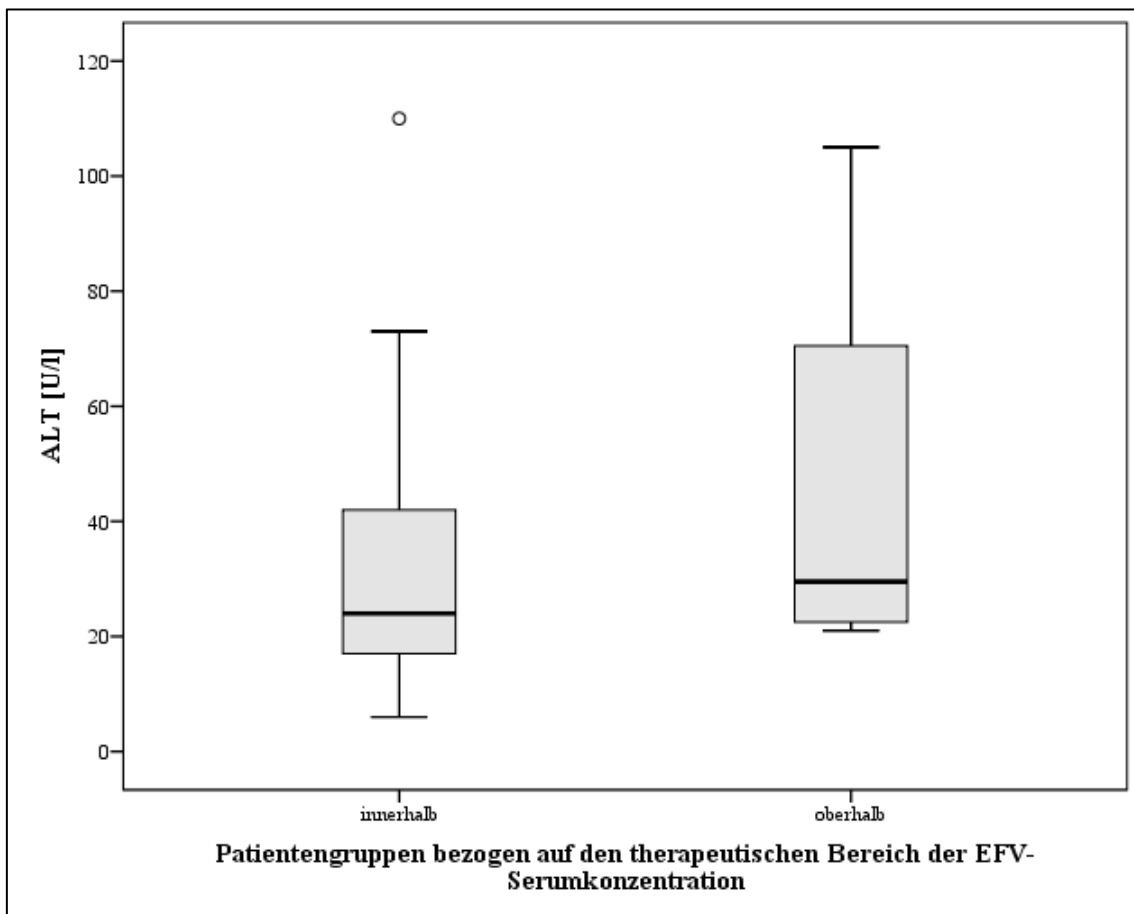


Abbildung 33: Vergleich der ALT in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs

Tabelle 20: Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs

	EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe A) n=54	EFV-Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs (Gruppe D) n=16	p-Wert^a
Alter ±SD[Jahre] (Range)	35 ±9 (21-54)	34 ± (23-50)	0,492
Geschlecht			0,391
Weiblich (%)	29 (41)	11 (16)	
Männlich (%)	25 (36)	5 (7)	
Gewicht ±SD [kg] (Range)	58 ±11 (35-87)	55 ±8 (43-69)	0,433
BMI ±SD(Range)	22 ±5 (15-40)	23 ± (17-31)	0,385
Ethnie			0,046
Schwarz (%)	24 (34)	12 (17)	
Farbig (%)	30 (43)	4 (6)	
WHO-Stadium			0,550
Stadium 3 (%)	34 (48,5)	12 (17)	
Stadium 4 (%)	20 (28,5)	4 (6)	
CD4 ±SD [Zellen/µl] (Range)	141 ±107 (2-402) n=51	149 ±128 (5-457)	0,971
CD4 % ±SD [relativ] (Range)	14 ±7 (2-28) n=19	10 ±7 (1-23) n=7	0,174
VL ±SD [Kopien/ml] (Range)	292.003 ±557.807 (<40-2.000.000) n=16	500.678 ±985.698 (<40-2.495.742) n=6	1,00
Dauer der EFV-Einnahme ±SD [d] (Range)	132 ±185 (14-1069)	72 ±76 (14-299)	0,044
Creatinin ±SD (µmol/l) (Range)	69 ±19 (39-114) n=50	69 ±22 (38-114) n=14	0,839
ALT ±SD [U/l] (Range)	30 ±19 (6-110) n=49	46 ±42 (21-105)	0,023
Dauer der R-Einnahme ±SD [d] (Range)	121 ±58 (15-278)	86 ±42 (12-128) n=15	0,033

a Mann-Whitney U Signifikanztest; R Rifampicin

Abbildung 34 zeigt die unterschiedliche Dauer der Rifampicin-Einnahme in den Patientengruppen.

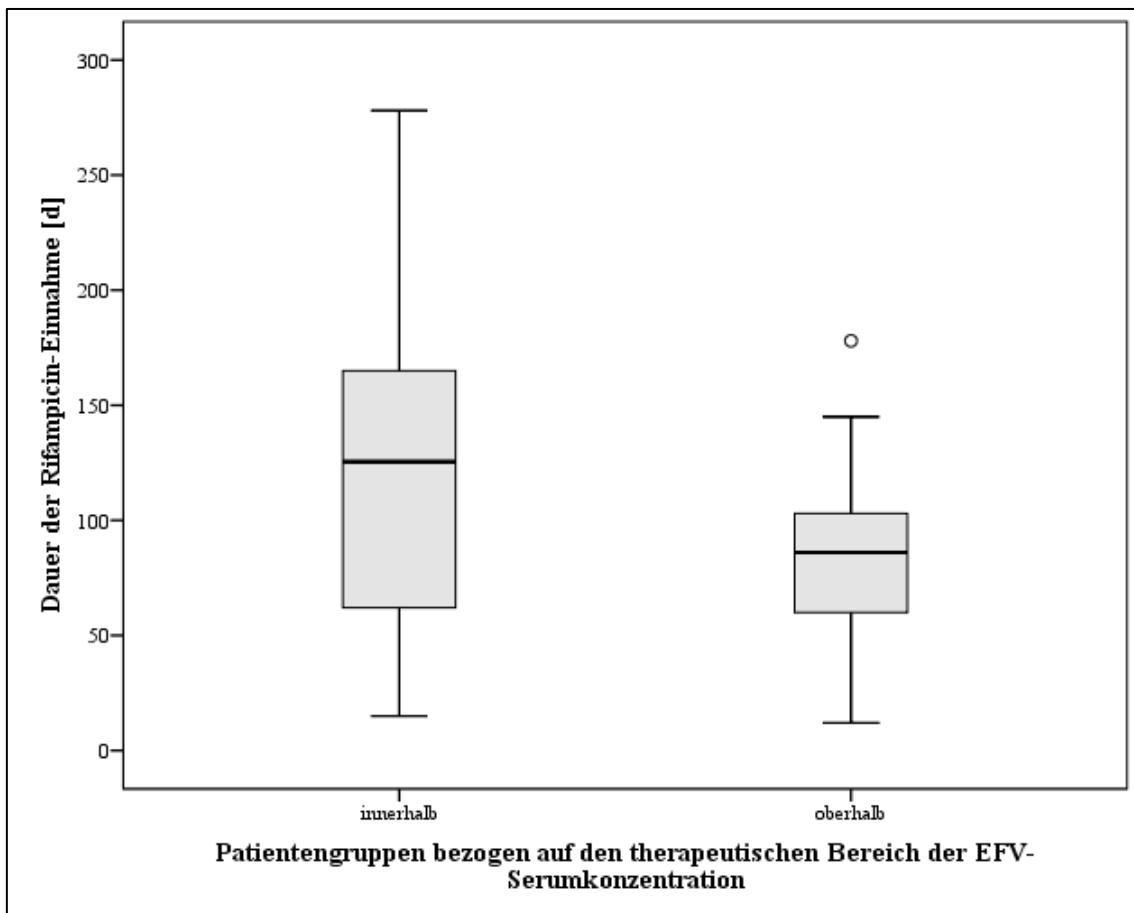


Abbildung 34: Vergleich der Dauer der Rifampicin-Einnahme in den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs

4 **Diskussion**

Mit Einführung der hochaktiven antiviralen Therapie konnten die Morbidität und Mortalität von HIV-Patienten in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden^{78,79}.

Eine gute Adhärenz und adäquate Serumkonzentrationen sind ausschlaggebend für eine dauerhafte Virussuppression und den Erfolg der HAART^{51,80-83}. Weitere Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg stellen interindividuelle Unterschiede, wie z.B. genetische Unterschiede im Medikamentenmetabolismus, Resistenzen, opportunistische Infektionen oder Begleiterkrankungen, Schwangerschaft oder das Alter des Patienten dar.

In Südafrika bestehen bezüglich der Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik der antiretroviralen Medikamente im Vergleich zu Europa erhebliche Unterschiede. Die Tuberkulose ist zum Beispiel die häufigste opportunistische Infektion und Haupttodesursache bei HIV-infizierten Patienten in Südafrika, spielt in Europa jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer aktiven Tuberkulose befinden sich in einer komplexen klinischen Situation, die ohne adäquate Therapie zum Tod führt. Durch die gleichzeitige tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin kommt es zu einer Induktion von CYP-Enzymen mit dem Risiko kritischer Medikamenteninteraktionen und konsekutiver Veränderungen der Medikamentenkonzentrationen, z.B. von EFV.

TDM wird in einigen Ländern zum Überprüfen suffizienter Medikamentenserumkonzentrationen genutzt, wodurch Nebenwirkungen vermieden und Therapieerfolge begünstigt werden können^{53,83}.

In der vorliegenden Untersuchung wurden klinische und pharmakokinetische Daten von HIV-Patienten in Südafrika unter Therapie mit EFV und Rifampicin erhoben und unterschiedliche Einflussfaktoren auf die EFV-Serumkonzentrationen untersucht. Insgesamt wurden bei 80 erwachsenen HIV-Patienten mit aktiver Tuberkulose die EFV-Serumkonzentrationen bestimmt.

4.1 Mögliche Einflussfaktoren auf die EFV-Serumkonzentrationen

Neben hohen interindividuellen und eher niedrigen intraindividuellen Schwankungen und einer engen Korrelation zwischen der Medikamentenkonzentration und der Wirkstärke bzw. der Toxizität ist ein definierter, anzustrebender Bereich Voraussetzungen für das TDM. Für EFV wird ein therapeutischer Bereich zwischen 1.000 und 4.000 ng/ml angenommen⁵¹.

4.1.1 Geschlecht

HIV-Patienten mit einer aktiven TB erhalten ungeachtet des Geschlechts ein EFV-haltiges HAART-Regime.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die EFV-Serumkonzentrationen von 45 Frauen (56 %) und 35 Männern (44 %) untersucht. Bei den Frauen konnte eine im Mittel um 934 ng/ml höhere EFV-Serumkonzentration bestimmt werden. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In der Arbeit von Burger et al. wurde der Einfluss des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor für erhöhte EFV-Serumkonzentrationen beschrieben. Insbesondere zeigten sich um 60 % höhere EFV-Serumkonzentrationen bei weiblichen, schwarzen Patientinnen im Vergleich zu männlichen, weißen Patienten. Als möglicher Einflussfaktor wurde das Körpergewicht untersucht. Nach der Korrektur für Geschlecht, Ethnie und Zeit nach der Medikamenteneinnahme zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Körpergewicht. Der Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf die EFV-Serumkonzentrationen der weiblichen Population war ebenfalls nicht signifikant⁸⁴. In einigen Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen weiblichem Geschlecht und erhöhten EFV-Serumkonzentrationen⁸⁵. In anderen Studien fand sich jedoch kein klinisch relevanter Zusammenhang zwischen EFV-Serumkonzentrationen und dem Geschlecht⁸⁶⁻⁸⁸. Es bedarf somit noch weiterer Untersuchungen.

4.1.2 Körpergewicht und EFV-Dosis

Eine Dosisreduktion von EFV von 600 mg auf 400 mg wird in den südafrikanischen Leitlinien bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 40 kg unabhängig von weiteren Begleitmedikationen, wie z.B. Rifampicin empfohlen.

In mehreren Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den EFV-Serumkonzentrationen und dem Körpergewicht gezeigt werden⁸⁷⁻⁸⁹. In anderen Studien wurde im Gegensatz dazu ein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und den EFV-Serumkonzentrationen beschrieben^{90,91}.

Von einigen Experten wird eine Dosiserhöhung von EFV auf 800 mg/d bei einem Gewicht von über 50 kg und gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin empfohlen, da Rifampicin ein starker Induktor der Leberenzyme CYP2B6 und CYP3A4 ist und EFV hauptsächlich durch dieses Enzym abgebaut wird^{43,75}. In der Literatur herrscht jedoch Uneinigkeit und auch in den Südafrikanischen Leitlinien von 2014 wird eine gewichtsadaptierte Dosiserhöhung von EFV nicht empfohlen^{22,72-74}.

In der vorliegenden Untersuchung nahmen insgesamt 96 % der Patienten (n=77) EFV in einer Dosis von 600 mg/d und 4 % (n=3) EFV in einer Dosis von 400 mg/d ein. Keiner der Patienten erhielt eine höhere EFV-Dosis von 800 mg/d.

Von den drei Patienten die EFV in einer reduzierten Dosis von 400 mg/d einnahmen, wog eine Patientin 34,7 kg; ihre EFV-Serumkonzentration lag mit 1.718 ng/ml im angestrebten Bereich. Die reduzierte Dosis von 400 mg/d scheint bei dieser Patientin ausreichend zu sein. Zwei der Patienten wogen über 40 kg (51 kg bzw. 48 kg). Bei einem der beiden (51 kg) lag die EFV-Serumkonzentration mit 422 ng/ml deutlich unterhalb des therapeutischen Bereichs. Bei ihm könnte eine Dosiserhöhung auf 600 mg/d EFV täglich notwendig sein.

Ein anderer Patient erhielt trotz eines Körpergewichts von unter 40 kg (37,7 kg) 600 mg EFV täglich. Die bei ihm gemessene Serumkonzentration lag bei 1.314 ng/ml. In der gesamten Population konnte keine signifikante Korrelation zwischen EFV-Serumkonzentrationen und der EFV-Dosis gezeigt werden ($p = 0,185$).

Bezüglich des Gewichts und einer möglichen Dosisanpassung von EFV herrscht weiterhin Uneinigkeit. In den südafrikanischen Leitlinien von 2010 wurde eine Dosisreduktion bei einem Körpergewicht von unter 40 kg empfohlen, in den WHO-Leitlinien und den Angaben des Arzneimittelherstellers im Jahr 2014 jedoch nicht. Im Jahr 2016 wurde in den WHO-Leitlinien erstmalig eine reduzierte EFV-Dosis von 400 mg/d unabhängig vom Gewicht des Patienten als Therapiealternative angegeben. Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose während einer Begleittherapie mit Rifampicin wird aufgrund noch fehlender klinischer Daten weiterhin keine Dosisreduktion, jedoch auch keine Dosiserhöhung empfohlen ³⁶.

4.1.3 Ethnische Zugehörigkeit

In Südafrika besteht eine ausgeprägte ethnische Vielfalt. Der Großteil der mit dem HI-Virus infizierten Bevölkerung ist schwarz oder farbige. In dem Patientenkollektiv waren keine weißen oder asiatischen Patienten vertreten. Es wurden gleichermaßen schwarze als auch farbige Patienten in die Untersuchung einbezogen (jeweils 50%). Die EFV-Serumkonzentration in der schwarzen Population lag im Durchschnitt 67% (1.730 ng/ml) höher als in der farbigen Population. Dieses Ergebnis entspricht einem fast signifikanten Unterschied ($p = 0,052$).

Dies könnte in dem Polymorphismus des Cytochrom-2B6 begründet sein. In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp CYP2B6 516 TT und erhöhten EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden ^{46,49}. Dieser Polymorphismus liegt in der schwarzen Bevölkerung überdurchschnittlich häufig vor und könnte die höheren Serumkonzentrationen in dieser Bevölkerungsgruppe erklären ^{47,48}.

In zahlreichen Studien konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der ethnischen Zugehörigkeit und EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden, wobei die Serumkonzentrationen bei schwarzen Patienten höher waren ^{84,87,89,90}. Stöhr et al. beschrieben in ihrer Studie eine um 60% höhere EFV-Serumkonzentration bei schwarzen im Vergleich zu weißen Patienten ⁹⁰. In anderen Studien konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der ethnischen Herkunft und der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden ⁸⁸.

Man kann also sagen, dass bei schwarzen Patienten häufiger CYP-Polymorphismen vorliegen, die die Höhe der EFV-Serumkonzentrationen kritisch beeinflussen können. Bei diesen Patienten könnte TDM helfen, um die Therapie zu optimieren und toxische EFV-Serumkonzentrationen zu vermeiden.

4.1.4 Alter

Dank der Fortschritte in der HAART konnte die Progression der HIV-Infektion und dadurch die Inzidenz von AIDS gesenkt werden. Aus diesem Grund steigt in vielen Ländern das Alter der HIV-Patienten ⁹². Mit zunehmendem Alter gehen bekanntermaßen Änderungen in der Pharmakokinetik einher. Unter anderem in der Absorption, der Verteilung, dem Metabolismus und der Elimination. Zum Beispiel kann es zu einer altersbedingten Verminderung der Funktion der CYP-Enzyme und somit zu einer Abnahme der hepatischen Elimination kommen. Außerdem spielen im höheren Alter Multimorbidität und Medikamenteninteraktionen eine zunehmende Rolle ⁹³. In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Alter und den EFV-Serumkonzentrationen gezeigt ⁸⁸.

In dieser Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen festgestellt werden. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den EFV-Serumkonzentrationen älterer und jüngerer Patienten. In mehreren Studien zeigte sich ebenfalls dieses Ergebnis ^{49,90,91,94}.

4.1.5 WHO-Stadium

Patienten mit einer HIV- und TB-Ko-Infektion befinden sich definitionsgemäß mindestens im WHO-Stadium 3 der HIV-Infektion. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem WHO-Stadium und den EFV-Serumkonzentrationen. Es konnte kein relevanter Unterschied zwischen den Serumkonzentrationen der Patienten im Stadium 3 (68%) und Stadium 4 (32%) festgestellt werden. Bei Besserung des klinischen Befindens des Patienten ist in dem WHO-System keine Rückstufung vorgesehen. Das könnte ein Grund für die fehlende Korrelation zwischen dem WHO-

Stadium und den EFV-Serumkonzentrationen sein. In der Literaturrecherche findet man wenige Studien zu diesem Thema.

4.1.6 Viruslast und CD4-Zellzahl

Ziel der ART ist idealerweise die vollständige Hemmung der Virusreplikation bzw. die Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 40 Kopien/ μ l, was in den allermeisten Fällen mit einem Anstieg der CD4-Zellzahl verbunden ist. Dadurch kann das Fortschreiten der HIV-Infektion und damit einhergehend das Auftreten opportunistischer Krankheiten verhindert werden.

Insgesamt wurde von 77 Patienten die CD4-Zellzahl in die Studie mit einbezogen. Bei 95 % (n = 73) lag mit einer CD4-Zellzahl von $< 350/\mu$ l definitionsgemäß eine fortgeschrittenen HIV-assozierte Immundefizienz vor. Davon bestand bei 74 % (n = 57) der Patienten eine schwere Immundefizienz (CD4-Zellzahl $< 200/\mu$ l). Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der CD4-Zellzahl und den EFV-Serumkonzentrationen. Die Patienten wurden bezüglich ihrer CD4-Zellzahl bzw. des Stadiums der Immundefizienz in verschiedene Gruppen eingeteilt. Im Vergleich der verschiedenen Gruppen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p = 0,997).

Einige Studien bestätigen dieses Ergebnis^{87,95}. Von Ngaimisi et al. konnte z.B. ein Zusammenhang zwischen der intrazellulären EFV-Konzentration, nicht aber zwischen der EFV-Plasmakonzentration und der CD4-Zellzahl gezeigt werden⁹⁶.

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren Viruslast und niedrigeren EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden. Es zeigte sich ebenfalls kein Unterschied der EFV-Serumkonzentrationen bei Patienten mit virologischem Therapieerfolg oder Therapieversagen (VL >1000 Kopien/ml). Es wurden Studien durchgeführt, die dieses Ergebnis bestätigen⁹⁷⁻¹⁰⁰. In anderen Studien wurde jedoch eine inverse Korrelation zwischen der Viruslast und der EFV-Serumkonzentration beschrieben^{87,88}.

In der vorliegenden Arbeit lässt sich der hohe Anteil der Patienten mit einer fortgeschrittenen Immundefizienz, d.h. einer niedrigen CD4-Zellzahl, durch das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose im Patientenkollektiv erklären. Bei einem

geschwächten Immunsystem kann es einerseits zum Ausbruch einer latenten Tuberkulose kommen, andererseits wird eine Neuinfektion begünstigt. Eine alleinige Korrelation zwischen der CD4-Zellzahl bzw. der Viruslast und den EFV-Serumkonzentrationen ist unwahrscheinlich. Vielmehr müssen weitere Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

4.1.7 Therapieadhärenz

Die Therapieadhärenz hat einen wichtigen Einfluss auf den Therapieerfolg der HAART und somit auf das Überleben der Patienten. Dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden^{80-82,101}. Nach einer Studie von Fielden et al. besteht bei einem nicht adhärennten Patienten ein 1,88-fach höheres Risiko einer Hospitalisation¹⁰². Die Therapieadhärenz ist abhängig von zahlreichen Faktoren. Armut und Therapiekosten, die Erreichbarkeit der Therapiezentren, soziale Unterstützung und Integration, gesellschaftliche Stigmatisierung, psychische Konstitution, Drogenkonsum, Dauer der Therapie, Medikamentennebenwirkungen und Gesundheitsbewusstsein können die Adhärenz beeinflussen¹⁰³⁻¹⁰⁶.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten zur Überprüfung der Therapieadhärenz bezüglich der Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen vor der Blutentnahme befragt. Elf der Patienten gaben an, das Medikament mindestens einmal innerhalb der letzten sieben Tage nicht eingenommen zu haben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der EFV-Serumkonzentrationen zwischen der adhärennten Gruppe und der non-adhärennten Gruppe. In der Gruppe, die angaben, das Medikament vergessen zu haben, lag der Mittelwert der EFV-Serumkonzentrationen sogar etwas höher.

Bei einer Patientin, die angab, aufgrund von Schmerzen im rechten Arm und Bein die letzten 14 Tage kein EFV eingenommen zu haben, wurde immer noch eine EFV-Serumkonzentration von 2.394 ng/ml, also im angestrebten therapeutischen Bereich gemessen. Es ist anzunehmen, dass die EFV-Serumkonzentration 15 Tage zuvor weit höher gelegen haben muss. Die Schmerzen könnten bei Ausschluss anderer Ursachen Ausdruck einer Neuropathie aufgrund toxischer Medikamentenspiegel gewesen sein.

Bei dieser Patientin könnte TDM sinnvoll sein, um die Therapieadhärenz zu überprüfen und die Medikamentendosis ggf. anzupassen, um neurologische Nebenwirkungen zu vermeiden.

Ein Patient gab an, seit der Umstellung von NVP auf EFV vor 22 Tagen versehentlich zweimal täglich EFV eingenommen zu haben. Daher habe er an dem Tag vor der Blutentnahme kein EFV eingenommen. Bei ihm wurde eine EFV-Serumkonzentration von 766 ng/ml, also unterhalb des angestrebten Bereichs, gemessen. Aufgrund der doppelten Dosis von 1.200 mg täglich und der langen HWZ von EFV würde man jedoch bei einer Einnahme über 21 Tage deutlich höhere Serumkonzentrationen erwarten, sodass Zweifel an der anamnestischen Angabe bestehen. Bei diesem Patienten könnte TDM helfen, die Adhärenz zu überprüfen, um Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich zu erzielen.

Bei fünf Patienten waren Adhärenzprobleme bekannt und in der Patientenakte vermerkt. Bei einer dieser Patienten wurde, obwohl sie angab, EFV täglich eingenommen zu haben, eine EFV-Serumkonzentration von 859 ng/ml, also unterhalb des empfohlenen Bereichs, gemessen. TDM könnte auch bei dieser Patientin helfen, die Adhärenz zu überprüfen.

Die Beurteilung der Adhärenz mittels Befragungsbögen ist ein etabliertes, kostengünstiges und relativ genaues Verfahren ¹⁰⁶. Jedoch muss davon ausgegangen werden, dass eine mangelnde Therapieadhärenz in der Patientenbefragung oft verschwiegen wird. TDM könnte sinnvoll sein, um Schwankungen in der Adhärenz zu überprüfen ^{88,98}. Perrone et al. konnten zeigen, dass TDM bei nonadhärenten Patienten sinnvoll und kosteneffektiv ist ¹⁰⁰. Bei adhärennten Patienten wurde TDM von Bossi et al. als nicht sinnvoll beschrieben ⁹⁹.

Trotz zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse ist festzuhalten, dass die Adhärenz eines Patienten die EFV-Serumkonzentrationen beeinflusst. TDM kann bei Adhärenzproblemen in Kombination mit Patientenfragebögen, dem Zählen der Medikamente oder elektronischer Überprüfung der Medikamenteneinnahme helfen, konstante EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs zu erzielen und den Therapieerfolg zu überprüfen bzw. zu fördern.

4.1.8 Dosierungsintervall

EFV besitzt eine relativ lange HWZ von 40-76 Stunden⁴³. Daher ist die einmal tägliche Einnahme möglich. Aufgrund möglicher neurologischer Nebenwirkungen wird die abendliche Einnahme empfohlen. Zur Durchführung des TDM wird empfohlen, möglichst EFV-Talspiegel zu bestimmen^{51,107}. Diese würden vor der abendlichen Gabe vorliegen. Eine Blutentnahme ist zu diesem Zeitpunkt im ambulanten Setting jedoch nicht durchführbar. Aufgrund der langen HWZ und geringer Tageschwankungen ist die Blutentnahme am morgen nach der abendlichen Einnahme möglich. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Dosierungsintervall und den EFV-Serumkonzentrationen. Dies könnte an der langen HWZ von EFV liegen und wurde auch in anderen Studien gezeigt⁹¹. Von Stöhr et al. wurde hingegen eine Abnahme der EFV-Serumkonzentrationen von 2% pro zusätzlicher Stunde beschrieben⁹⁰. In einer weiteren Studie wurde ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Zeitintervall nach Medikamenteneinnahme und einer Abnahme der EFV-Serumkonzentrationen beschrieben⁸⁴.

4.1.9 Therapiedauer mit EFV

EFV kann bei längerer Einnahme über das CYP- System seinen eigenen Abbau induzieren^{41,58,108,109}. Von einigen Autoren wurde aus diesem Grund eine positive Korrelation zwischen der EFV-Clearance und der Therapiedauer beschrieben^{94,108,110}. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden.

Im Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs konnte eine positive signifikante Korrelation zwischen einer längeren Therapiedauer und suffizienten EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden.

Dies könnte an der in einigen Studien beschriebenen zunehmenden Therapieadhärenz mit zunehmender Therapiedauer liegen^{111,112}.

4.1.10 Therapieregime

In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapieregime von 77 Patienten erfasst. Davon erhielten 88 % die empfohlene Kombinationstherapie aus EFV, 3TC und TDF, 9 % eine Therapie aus EFV, 3TC und d4T und 3 % eine Therapie aus EFV, 3TC und AZT. Entsprechend wurden die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Zwischen diesen zeigte sich kein relevanter Unterschied der EFV-Serumkonzentrationen. Stöhr et al. zeigten in ihrer Studie hingegen einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten EFV-Serumkonzentration und der gleichzeitigen Therapie mit Zidovudine (AZT), fanden jedoch keine pharmakologische Erklärung⁹⁰. In der Medikamenteninformation wird dieser Zusammenhang nicht beschrieben⁴³. In der Literaturrecherche finden sich kaum Studien zu diesem Thema.

In einer Studie von Rotger et al stellten sich bei „slow metabolizern“ (CYP2B6) bei gleichzeitiger Einnahme von EFV und TDF erhöhte EFV-area under the curve (AUC)-Werte ein. Daher konnte eine pharmakokinetische Interaktion zwischen den beiden Medikamenten in dieser Patientengruppe nicht ausgeschlossen, jedoch auch nicht sicher bewiesen werden¹¹³. In einer anderen Studie wurde die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von EFV bei gleichzeitiger Gabe von TDF untersucht. Dies stellte sich als nicht nötig heraus¹¹⁴.

Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen und der untersuchten first-line Therapieregime zu bestehen.

4.1.11 Laborparameter

Unter einer antiretroviralen Therapie mit EFV können hepatotoxische Nebenwirkungen auftreten. Es ist unklar, ob durch den Abbau von EFV in der Leber toxische Metabolite anfallen, die zu einer Leberschädigung führen. In der Vergangenheit wurde über Fälle von EFV-assoziiertem Leberversagen berichtet^{115,116}. Zur Bewertung einer medikamenteninduzierten Leberschädigung (Drug induced liver injury, DILI) werden unter anderem die Transaminasen (AST/ALT) bestimmt. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich im Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs ein

signifikanter Unterschied ($p = 0,023$). In der Gruppe der Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs waren die ALT-Werte um 16 U/l höher, als in der Vergleichsgruppe.

Eine Assoziation zwischen erhöhten EFV-Serumkonzentrationen und einer Erhöhung der Leberenzyme konnte ebenfalls in einer weiteren Studie gezeigt werden¹¹⁷. Mugusi et al. beschrieben in ihrer Studie einen Anstieg der Transaminasen eine Woche nach Beginn der antiretroviralen Therapie mit EFV unter gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin, jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen EFV-Serumkonzentrationen und der Höhe der Transaminasen¹¹⁸. Eine weitere Studie zeigte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Transaminasen (ALT/GPT) und den EFV-Serumkonzentrationen⁹⁰.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen und der Transaminasen scheint somit nicht zu bestehen. Im Einzelfall könnte bei einem HIV-Patienten mit unerklärbarem Transaminasenanstieg eine Bestimmung der EFV-Serumkonzentrationen jedoch sinnvoll sein, um weitere Erkenntnisse bezüglich der Hepatotoxizität von EFV zu erhalten.

4.2 Medikamenteninteraktion und Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen und eine damit assoziierte höhere Anzahl an Medikamenten können sich auf die antiretrovirale Therapie und auf den Verlauf der Erkrankung auswirken. Eine erhöhte Anzahl an Tabletten kann sich zum Beispiel negativ auf die Adhärenz auswirken¹¹⁹⁻¹²¹. Hanna et al. zeigten in einer Studie mit 1.727 US-amerikanischen Frauen, dass ein Therapieregime aus einer einmal täglich eingenommenen Kombinationstablette (EFV/TDF/FTC), also eine verringerte „pill-burden“, mit einer signifikant verbesserten Adhärenz und einer verbesserten Suppression der Viruslast assoziiert ist¹²². Eine schlechtere Adhärenz durch eine gesteigerte „pill-burden“ bestätigten auch O'Connor et al. Sie zeigten jedoch eine bessere Adhärenz bei Patienten, die Begleitmedikamente einnahmen oder innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn eingenommen hatten¹²³.

Verschiedene Medikamente können die Expression von CYP3A4 und CYP2B6 induzieren oder hemmen und infolge zu kritischen Veränderungen der EFV-Serumkonzentrationen führen^{108,124}. Daher sind Medikamenteninteraktionen ein häufiges Problem in der Behandlung HIV-infizierter Patienten¹²⁵.

4.2.1 Tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin

4.2.1.1 Rifampicindosis

Rifampicin ist ein starker Induktor der Leberenzyme CYP2B6 und CYP3A4. Da EFV hauptsächlich durch diese Enzyme abgebaut wird, kann eine gleichzeitige Therapie mit Rifampicin zu kritischen Medikamenteninteraktion und niedrigeren EFV-Serumkonzentrationen führen.

Die empfohlene Dosis von Rifampicin beträgt 10 mg/kg/d. In Südafrika wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung die gewichtsadaptierte Gabe von „fixed- dose“ Präparaten mit einer Rifampicindosis zwischen 300 mg und 1200 mg empfohlen. In der vorliegenden Arbeit nahmen 39 Patienten Rifampicin in einer Dosis von 600 mg/d, zwei Patienten in einer höheren Dosis (750 bzw. 1200mg), 35 Patienten in einer Dosis von 400 mg/d und vier Patienten in einer Dosis von 300 mg/d ein. Aus Gründen der Übersicht wurden die Patienten in Gruppen, die ≤ 400 mg und ≥ 600 mg Rifampicin einnahmen, eingeteilt. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen der beiden Gruppen.

In den meisten Studien, die den Einfluss einer tuberkulostatischen Therapie mit Rifampicin auf die Höhe der EFV-Serumkonzentrationen untersucht haben, wurde Rifampicin in einer Dosis von 10 mg/kg/d verabreicht. Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung ist, dass die Rifampicindosis von den Patienten nicht einheitlich gewichtsadaptiert eingenommen wurde.

4.2.1.2 Therapiedauer mit Rifampicin

Die Patienten nahmen im Durchschnitt seit 113 ± 56 Tagen Rifampicin ein. Die Therapiedauer lag zwischen zwölf und 278 Tagen. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der EFV-

Serumkonzentrationen und der Therapiedauer mit Rifampicin festgestellt werden ($p = 0,160$). Im Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs konnte jedoch ein signifikanter Unterschied in der Therapiedauer mit Rifampicin festgestellt werden. Die Patienten in der Gruppe mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs nahmen Rifampicin im Durchschnitt seit 121 Tagen und somit 35 Tage länger als die Patienten in der Vergleichsgruppe ein.

Eine mögliche Ursache könnte die intensivere Enzyminduktion durch konstantere bzw. höhere Serumkonzentrationen von Rifampicin sein. In einer Studie von Ngaimisi et al. konnte kein Einfluss der Therapiedauer mit Rifampicin auf die EFV-Serumkonzentrationen festgestellt werden. In ihrer Studie zeigten sich konstante EFV-Serumkonzentrationen¹²⁶. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen der Therapiedauer mit Rifampicin und EFV-Serumkonzentrationen untersuchen.

4.2.1.3 CYP- Polymorphismen bei Patienten unter antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie

Obwohl Rifampicin ein starker Induktor des CYP2B6 ist und niedrigere EFV-Serumkonzentrationen bei gleichzeitiger Einnahme zu erwarten wären, konnten in verschiedenen Studien bei einigen Patienten paradoxerweise erhöhte EFV-Serumkonzentrationen bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin gezeigt werden. Dies wurde auf den Polymorphismus mit dem Genotyp CYP2B6 516 TT zurückgeführt^{42,45,76,127}. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Polymorphismus in der schwarzen Bevölkerung überdurchschnittlich häufig vorkommt⁴⁵. Bei diesen sogenannten „slow metabolizern“ könnte die Bestimmung der EFV-Serumkonzentrationen sinnvoll sein, um die EFV-Dosis anzupassen. Dhoro et al. bestätigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem CYP2B6 Polymorphismus und erhöhten EFV-Serumkonzentrationen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten EFV-Serumkonzentrationen und der tuberkulostatischen Therapie mit Rifampicin konnte nicht gezeigt werden¹²⁸.

Aufgrund der bei den Patienten in dieser Untersuchung möglicher Weise vorliegenden Polymorphismen können die sich einstellenden EFV-Serumkonzentrationen zusätzlich

beeinflusst sein. CYP-Polymorphismen wurden in der vorliegenden TDM-Studie nicht untersucht.

4.2.2 Weitere Begleitmedikamente

In der vorliegenden Arbeit gaben 76 der 80 Patienten an, neben der antiviralen und der tuberkulostatischen Therapie noch mindestens ein weiteres Medikament einzunehmen. Es ist davon auszugehen, dass jedoch nicht alle Medikamente von den Patienten berichtet wurden oder in der Akte dokumentiert waren. Es zeigte sich kein Unterschied in der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen zwischen den Gruppen mit und ohne Begleitmedikation bzw. mit höchstens drei und mindestens vier Begleitmedikamenten ($p=0,07$ bzw. $p=0,254$).

Marzolini et al. zeigten in ihrer Studie einen Anstieg von Medikamenteninteraktionen bei zwei oder mehr Begleitmedikamenten ¹²⁹. TDM könnte bei Patienten, die viele Begleitmedikamente einnehmen, helfen, die Auswirkungen möglicher Medikamenteninteraktionen zu verringern.

9 Patienten nahmen zusätzlich Vitamin C ein. Die EFV-Serumkonzentrationen in dieser Gruppe lagen durchschnittlich bei 9.969 ± 11.189 ng/ml und somit signifikant höher im Vergleich zu der Patientengruppe, die kein Vitamin C einnahmen. Jedoch ist anzumerken, dass es sich um sehr unterschiedlich große Patientengruppen handelt und die Spannbreite der EFV-Serumkonzentrationen in der Gruppe der Patienten die Vitamin C einnahmen sehr groß ist (1.093-33.023 ng/ml). Von Merenstein et al. konnte gezeigt werden, dass bei weiblichen HIV-Patienten durch die gleichzeitige Vitamin C- und EFV- Einnahme die Therapieadhärenz verbessert werden kann ¹³⁰. Als Grund wurde der positive Einfluss der Komplementärmedizin zur Stärkung des Eigenverantwortungsgefühls des Patienten und der Akzeptanz gegenüber der Schulmedizin diskutiert. Daraus könnten höhere EFV-Serumkonzentrationen resultieren. Zu dem direkten Einfluss von Vitamin C auf die EFV-Serumkonzentrationen liegen keine ausreichenden Studiendaten vor.

4.2.3 Weitere Begleiterkrankungen

Insgesamt gaben 45 Patienten an, zum Zeitpunkt der Blutentnahme an einer weiteren Begleiterkrankung neben der Tuberkulose zu leiden. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Unterschied der EFV-Serumkonzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne weitere Begleiterkrankung gezeigt werden.

HIV-positive Frauen haben ein höheres Risiko für das Auftreten einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und eines invasiven Cervixkarzinoms als HIV-negative Frauen^{131,132}. Die häufigste Begleiterkrankung im Patientenkollektiv war eine CIN, die von 9 Patientinnen angegeben wurde. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen der Patientinnen mit und ohne CIN. Ezechi et al. zeigten in ihrer Studie einen protektiven Einfluss einer antiretroviralen Therapie bei HIV-Infizierten Frauen bezüglich einer CIN, trafen jedoch keine Aussage über die Höhe der EFV-Serumkonzentrationen¹³³.

Neurologische Symptome, wie Schwindel und Schlaflosigkeit, gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von EFV⁴³. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass EFV-Serumkonzentrationen >4000 ng/ml mit einem erhöhten Risiko für neurologische Nebenwirkungen assoziiert sind^{51,134}. In der Studienpopulation gaben 5 Patienten neurologische Symptome an. Drei Patienten litten an einer Neuropathie. Davon lagen bei zwei Patienten die Serumkonzentrationen innerhalb und bei einer unterhalb des angestrebten Bereichs. Zwei Patienten gaben Schwindel an. Bei dem einen Patienten wurde eine Serumkonzentration unterhalb, bei dem anderen weit oberhalb (maximal 33.023 ng/ml) des therapeutischen Bereichs gemessen. Es konnte somit nur bei einer Patientin ein möglicher Zusammenhang zwischen der Höhe der EFV-Serumspiegel und neurologischen Symptomen gezeigt werden.

4.2.3.1 Hepatitis-Ko-Infektion

Es ist bekannt, dass durch eine HIV- und Hepatitis-Ko-Infektion das Risiko einer Leberzirrhose sowie die Leber-bezogene Morbidität und Mortalität erhöht sind¹³⁵⁻¹³⁷. Lebererkrankungen können die Metabolisierung einer Substanz in der Leber beeinflussen und das Risiko einer dosisabhängigen Toxizität dieser Substanz erhöhen.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen und einer Hepatitis-Ko-Infektion im untersuchten Patientenkollektiv. Vier Patienten litten an einer HIV- und Hepatitis-Ko-Infektion. Davon hatten drei Patienten eine chronische Hepatitis B und einer eine medikamenteninduzierte Hepatitis (Patientennummer 71). Bei dem Patienten mit der medikamenteninduzierten Hepatitis lag die EFV-Serumkonzentration unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs. Ebenso bei einem der Patienten mit chronischer Hepatitis B (Patientennummer 56).

In weiteren Studien zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen zwischen HIV-Patienten mit und ohne Hepatitis-Ko-Infektion ^{138,139}.

4.3 Vergleich der Patientengruppen bezogen auf den angestrebten therapeutischen Bereich

4.3.1 Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und außerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs

In der vorliegenden Arbeit konnten 80 Patienten in die statistische Auswertung mit einbezogen werden. Die gemessenen EFV-Serumkonzentrationen lagen zwischen 422 ng/ml und 33.023 ng/ml und ergaben einen Mittelwert von 3.437 ± 4.806 ng/ml. Davon lagen die Serumkonzentrationen bei 68 % (n = 54) der Patienten im angestrebten therapeutischen Bereich; 20 % (n = 10) lagen darunter und 12 % (n = 16) darüber. In der untersuchten Risikopopulation lagen also 32% der EFV-Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs, deutlich mehr Serumkonzentrationen als bei einer Vergleichspopulation in Deutschland (16%) ¹⁴⁰. Bei 88% der Patienten lagen jedoch mindestens ausreichende EFV-Serumkonzentrationen vor, obwohl durch die Enzyminduktion durch Rifampicin niedrigere EFV-Serumkonzentrationen zu erwarten gewesen wären ⁷³.

In der Patientengruppe mit den Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs lag die Dauer der EFV-Einnahme im Durchschnitt bei 72 Tagen und damit 50 Tage unter dem Durchschnitt der Patientengruppe mit Serumkonzentrationen innerhalb

des therapeutischen Bereichs. Es konnte somit ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Dies könnte an der in einigen Studien beschriebenen zunehmenden Therapieadhärenz mit zunehmender Therapiedauer liegen^{111,112}.

4.3.2 Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs

Es konnten keine signifikanten Unterschiede, insbesondere kein Unterschied in der Adhärenz oder des Körpergewichts zwischen den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen unterhalb oder innerhalb des therapeutischen Bereichs gezeigt werden. Die verschiedenen Einflussfaktoren werden in den jeweiligen Kapiteln einzeln diskutiert.

4.3.3 Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs

Bei dem Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs konnte ein signifikanter Unterschied in der Dauer der Rifampicin-Einnahme gezeigt werden ($p = 0,033$). Die Dauer der Rifampicin-Einnahme betrug in der Gruppe mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs im Durchschnitt 121 Tage und war somit 35 Tage länger als in der Vergleichsgruppe. In einer Studie von Ngaimisi et al. zeigten sich hingegen konstante EFV-Serumkonzentrationen, unabhängig von der Therapiedauer mit Rifampicin¹²⁶.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich des Weiteren ein signifikanter Unterschied in der Dauer der EFV-Einnahme ($p = 0,044$). Die Dauer der EFV-Einnahme war in der Patientengruppe mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs durchschnittlich 60 Tage länger als in der Vergleichsgruppe. In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer zunehmenden Therapieadhärenz mit zunehmender Therapiedauer beschrieben, was wiederum konstantere EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs erklären könnte^{111,112}.

Die ALT-Spiegel in der Patientengruppe mit EFV-Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs waren um 16 U/l höher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,023$). Dieses Ergebnis entspricht einem signifikanten Unterschied. In einigen Studien wurde eine Assoziation zwischen erhöhten EFV-Serumkonzentrationen und einer Erhöhung der Leberenzyme und infolge einer medikamenteninduzierten Lebererkrankung (DILI) gezeigt, konnte in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden^{90,117,118}.

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied in der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten mit EFV-Serumkonzentrationen oberhalb und innerhalb des therapeutischen Bereichs ($p = 0,046$). In der Gruppe der Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen war der Anteil der schwarzen Patienten mit 75 % ($n = 12$) signifikant erhöht. Das Vorliegen höherer EFV-Serumkonzentrationen bei schwarzen Patienten konnte in weiteren Studien festgestellt werden und ist möglicher Weise auf den in dieser Patientengruppe überdurchschnittlich häufig vorkommenden Polymorphismus CYP2B6 516 TT zurückzuführen^{45,47-49,90}.

Bei einer schwarzen Patientin mit einer abdominellen Tuberkulose fielen extrem hohe EFV-Serumkonzentrationen von 33.023 ng/ml bzw. 29.859 ng/ml auf. Die Patientin nahm EFV in einer Dosis von 600 mg bei einem Gewicht von 54,1 kg ein. Die Patientin litt an Schlafproblemen und Schwindel. Diese Symptome gelten als die häufigsten neurotoxischen Nebenwirkungen von EFV und konnten in mehreren Studien mit hohen EFV-Serumkonzentrationen assoziiert werden. Bei der Patientin bestanden zusätzlich gastrointestinale bzw. neurologische Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und in Folge Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Übelkeit und Erbrechen gehören ebenfalls zu häufigen, zentralnervös bedingten Nebenwirkungen von EFV.

TDM könnte also gerade in der schwarzen Population aufgrund des in dieser Patientengruppe überdurchschnittlich häufig vorkommenden Polymorphismus CYP2B6 516 TT sinnvoll sein, um zu hohe EFV-Serumkonzentrationen sichtbar zu machen, die EFV-Dosis anzupassen und Nebenwirkungen zu vermeiden.

5 Zusammenfassung

In Südafrika ist die Tuberkulose die häufigste opportunistische Infektion bei HIV-Patienten. Eine gleichzeitige Therapie mit Rifampicin führt zur Induktion von CYP-Enzymen und folglich zu kritischen Medikamenteninteraktionen mit einem relevanten Risiko für Veränderungen der Medikamentenkonzentration z.B. von EFV. Da Drugmonitoring in Südafrika nicht routinemäßig durchgeführt wird, liegen keine hinreichenden Daten über EFV-Serumkonzentrationen in dieser Population vor. In der vorliegenden Untersuchung wurden daher klinische und pharmakokinetische Daten südafrikanischer HIV-Patienten unter Therapie mit EFV und Rifampicin erhoben und unterschiedliche Einflussfaktoren auf die EFV-Serumkonzentrationen untersucht.

Insgesamt wurden bei 93 erwachsenen HIV-Patienten der HIV-Tageskliniken „Delft Community Health Clinic“ und „Tygerberg hospitals“ die EFV-Serumkonzentrationen während einer Routineuntersuchung, zu einem zufälligen, dem Patienten vorher unbekanntem Zeitpunkt bestimmt. Letztlich konnten 80 HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie mit EFV und tuberkulostatischer Therapie mit Rifampicin in die vorliegende Untersuchung einbezogen werden.

Die gemessenen EFV-Serumkonzentrationen lagen zwischen 422 ng/ml und 33.023 ng/ml und ergaben einen Mittelwert von 3.437 ± 4.806 ng/ml. Davon lagen die Serumkonzentrationen bei 68 % (n = 54) der Patienten im angestrebten therapeutischen Bereich; 20 % (n = 16) lagen darüber und 10 % (n = 16) darunter. In der untersuchten Risikopopulation lagen also 32% der EFV-Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs, deutlich mehr Serumkonzentrationen als bei einer Vergleichspopulation in Deutschland (16%). Bei 88% der Patienten lagen jedoch mindestens ausreichende EFV-Serumkonzentrationen vor, obwohl durch die Enzyminduktion durch Rifampicin niedrigere EFV-Serumkonzentrationen zu erwarten gewesen wären.

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Therapiedauer mit Rifampicin im Vergleich der Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs festgestellt werden ($p = 0,033$). Die Patienten in der Gruppe mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs

nahmen Rifampicin im Durchschnitt seit 121 Tagen und somit 35 Tage länger als die Patienten in der Vergleichsgruppe ein. Eine mögliche Ursache könnte die intensivere Enzyminduktion durch konstantere bzw. höhere Serumkonzentrationen von Rifampicin sein. Der Einfluss der Therapiedauer mit Rifampicin auf die Höhe der EFV-Serumkonzentrationen konnte in anderen Studien allerdings nicht gezeigt werden.

EFV-Serumkonzentrationen innerhalb des Therapeutischen Bereichs waren außerdem mit einer signifikant längeren Therapiedauer mit EFV assoziiert ($p = 0,044$). Dies könnte an einer mit der Therapiedauer zunehmenden Therapieadhärenz liegen, die in mehreren Studien beschrieben wurde. Eine gute Therapieadhärenz ist eine wichtige Voraussetzung für konstante EFV-Serumkonzentrationen. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv konnte in der vorliegenden Untersuchung jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer guten bzw. einer schlechten Therapieadhärenz und der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden.

EFV-Serumkonzentrationen oberhalb des Therapeutischen Bereichs waren mit signifikant höheren ALT-Werten assoziiert. Unter einer Therapie mit EFV können hepatotoxische Nebenwirkungen auftreten, es scheint jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen und der Höhe der Transaminasen zu bestehen. Im Einzelfall könnte bei einem HIV-Patienten mit unerklärbarem Transaminasenanstieg eine Bestimmung der EFV-Serumkonzentration sinnvoll sein, um Anhaltspunkte für eine Hepatotoxizität von EFV im Zusammenhang mit EFV-Serumkonzentrationen zu finden.

Zwischen den Patientengruppen mit EFV-Serumkonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied in der ethnischen Zugehörigkeit ($p = 0,046$). Der Anteil der schwarzen Patienten in der Gruppe mit erhöhten Serumkonzentrationen war mit 75 % ($n = 12$) signifikant höher als in der Gruppe mit Serumkonzentrationen innerhalb des angestrebten Bereichs (44 %, $n = 24$).

Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die EFV-Serumkonzentrationen könnte an dem in der schwarzen Bevölkerung überdurchschnittlich häufig vorkommenden Polymorphismus CYP2B6 516 TT liegen. Dieser Polymorphismus ist mit deutlich

höheren EFV-Serumkonzentrationen assoziiert. In einigen Studien fanden sich insbesondere höhere EFV-Serumkonzentrationen bei schwarzen, weiblichen Patientinnen im Vergleich zu weißen, männlichen Patienten. Dieser Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der EFV-Serumkonzentrationen konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt werden.

Weitere Begleitmedikamente scheinen die EFV-Serumkonzentrationen zusätzlich zu beeinflussen. Bei Patienten, die zusätzlich Vitamin C einnahmen (n = 9), konnten signifikant höhere EFV-Serumkonzentrationen im Vergleich zu der Patientengruppe, die kein Vitamin C einnahmen, gemessen werden. Eine mögliche Erklärung ist die durch die Anwendung der Komplementärmedizin geförderte Stärkung des Eigenverantwortungsgefühls des Patienten und der Akzeptanz gegenüber der Schulmedizin und einer damit einhergehenden Verbesserung der Therapieadhärenz.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, dem WHO-Stadium der Erkrankung, der Höhe der CD4-Zellzahl bzw. der Viruslast oder dem EFV-Dosierungsintervall und der Höhe der EFV-Serumkonzentrationen gezeigt werden.

Zusammenfassend konnten bei HIV-Patienten mit nachgewiesenermaßen enzyminduzierender Begleitmedikation mit Rifampicin weitere Einflussfaktoren auf die EFV-Serumkonzentrationen bestimmt werden. Faktoren wie ethnische Herkunft, weitere Begleitmedikamente und die Therapiedauer scheinen die EFV-Serumkonzentrationen zusätzlich zu beeinflussen. Im untersuchten Patientenkollektiv lagen allerdings bei 88% der Patienten mindestens ausreichende EFV-Serumkonzentrationen vor, sodass die Therapie als ausreichend sicher angesehen werden kann. Die Messung der EFV-Serumkonzentrationen könnte genutzt werden, um den Therapieerfolg bei HIV-Patienten unter einer antiretroviralen Therapie und einer tuberkulostatischen Begleittherapie mit Rifampicin weiter zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.
2. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-3.
3. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
4. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
5. HIV/AIDS Fact sheet Nr 360. 2013. (Accessed 03.02., 2014, at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>.)
6. Tarwater PM, Gallant JE, Mellors JW, et al. Prognostic value of plasma HIV RNA among highly active antiretroviral therapy users. *AIDS* 2004;18:2419-23.
7. Hoffmann C, Rockstroh J. HIV 2011 [E-book]. <http://hivbuch.de/category/teil-1-grundlagen/3-pathophysiologie-der-hiv-infektion/>; Medizin Fokus Verlag; 2012.
8. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;312:763-7.
9. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010;376:49-62.
10. Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000;288:1789-96.
11. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008;455:661-4.
12. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, et al. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 2002;8:451-7.
13. Boyer S, March L, Kouanfack C, et al. Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:577-86.
14. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998;391:594-7.
15. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009;15:871-2.
16. Merson MH, O'Malley J, Serwadda D, Apisuk C. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet* 2008;372:475-88.
17. Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwardlander B, Esparza J. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:184-90.
18. Hirsch VM, Olmsted RA, Murphey-Corb M, Purcell RH, Johnson PR. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature* 1989;339:389-92.
19. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. 2013. (Accessed 08.01., 2014, at http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf.)

20. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2013. (Accessed 08.01., 2013, at http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile.)
21. September 2013 Core Epidemiology Slides 2013. (Accessed 10.01., 2014, at http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf.)
22. The South African antiretroviral treatment guidelines 2013. 2013. (Accessed 9. Januar, 2014, at http://www.kznhealth.gov.za/medicine/2013_art_guidelines.pdf.)
23. Johnson LF, Hallett TB, Rehle TM, Dorrington RE. The effect of changes in condom usage and antiretroviral treatment coverage on human immunodeficiency virus incidence in South Africa: a model-based analysis. *J R Soc Interface* 2012;9:1544-54.
24. Jewkes RK, Dunkle K, Nduna M, Shai N. Intimate partner violence, relationship power inequity, and incidence of HIV infection in young women in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2010;376:41-8.
25. Census 2011 Statistical release – P0301.4. 2012. (Accessed 5.Mai, 2015, at <http://www.statssa.gov.za/publications/P03014/P030142011.pdf>.)
26. Ramkissoon S, Mwambi HG, Matthews AP. Modelling HIV and MTB co-infection including combined treatment strategies. *PLoS One* 2012;7:e49492.
27. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990;322:166-72.
28. Blankson JN. Effector mechanisms in HIV-1 infected elite controllers: highly active immune responses? *Antiviral Res* 2010;85:295-302.
29. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance. 2005. (Accessed 20.10., 2015, at <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf>.)
30. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011;12:61-4.
31. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.
32. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science* 2013;339:961-5.
33. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS* 2013;27:939-50.
34. van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naïve adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. *AIDS* 2016;30:251-9.
35. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection June 2013. 2013. (Accessed 13.01., 2014, at <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>.)
36. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016. (Accessed 13.01., 2014,
37. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
38. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit* 2011;33:265-74.
39. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:123-49.

40. Guengerich FP. New trends in cytochrome p450 research at the half-century mark. *J Biol Chem* 2013;288:17063-4.
41. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:893-905.
42. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther* 2009;14:687-95.
43. B-M. S. prescribing information for SUSTIVA 2013.
44. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, Hall SD, Flockhart DA, Desta Z. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:287-300.
45. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, Court MH. Paradoxically elevated efavirenz concentrations in HIV/tuberculosis-coinfected patients with CYP2B6 516TT genotype on rifampin-containing antituberculous therapy. *AIDS* 2011;25:388-90.
46. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, et al. Pharmacokinetics of efavirenz when co-administered with rifampin in TB/HIV co-infected patients: pharmacogenetic effect of CYP2B6 variation. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1032-40.
47. Nakajima M, Fukami T, Yamanaka H, et al. Comprehensive evaluation of variability in nicotine metabolism and CYP2A6 polymorphic alleles in four ethnic populations. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:282-97.
48. Rotger M, Tegude H, Colombo S, et al. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:557-66.
49. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, Rzek NL, Court MH. CYP2B6 (c.516G-->T) and CYP2A6 (*9B and/or *17) polymorphisms are independent predictors of efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:427-36.
50. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003;63:741-53.
51. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
52. Cleijnsen RM, van de Ende ME, Kroon FP, et al. Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:897-900.
53. Schoenenberger JA, Aragonés AM, Cano SM, et al. The advantages of therapeutic drug monitoring in patients receiving antiretroviral treatment and experiencing medication-related problems. *Ther Drug Monit* 2013;35:71-7.
54. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007268.
55. Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Direction de l'information légale et administrative, 2013. (Accessed 9. Januar, 2014, at <http://www.sante.gouv.fr/rapport-2013-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-vivant-avec-le-vih.html>.)
56. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. 2014. (Accessed 7. Mai, 2015, at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001l_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_2014-05.pdf.)
57. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. 2014. (Accessed 7.Mai, 2015, at http://www.bhiva.org/documents/guidelines/treatment/2012/hiv1029_2.pdf.)

58. Ma Q, Okusanya OO, Smith PF, et al. Pharmacokinetic drug interactions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1:473-85.
59. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S201-7.
60. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One* 2012;7:e34156.
61. Global Tuberculosis Report. 2013. (Accessed 29.01., 2014, at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.)
62. Pawlowski A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002464.
63. National Tuberculosis Management Guidelines 2009. 2009. (Accessed 03.02., 2014,
64. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005;191:150-8.
65. Van Rie A, Westreich D, Sanne I. Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors, and prevention strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:349-55.
66. Kizza HM, Rodriguez B, Quinones-Mateu M, et al. Persistent replication of human immunodeficiency virus type 1 despite treatment of pulmonary tuberculosis in dually infected subjects. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1298-304.
67. Jaryal A, Raina R, Sarkar M, Sharma A. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India* 2011;28:263-6.
68. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:80-6.
69. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
70. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1299-302.
71. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005;19:1481-6.
72. Orrell C, Cohen K, Conradie F, et al. Efavirenz and rifampicin in the South African context: is there a need to dose-increase efavirenz with concurrent rifampicin therapy? *Antivir Ther* 2011;16:527-34.
73. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-90.
74. Kwara A, Ramachandran G, Swaminathan S. Dose adjustment of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors during concurrent rifampicin-containing tuberculosis therapy: one size does not fit all. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:55-68.
75. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res* 2007;5:349-53.
76. Gengiah TN, Holford NH, Botha JH, Gray AL, Naidoo K, Abdool Karim SS. The influence of tuberculosis treatment on efavirenz clearance in patients co-infected with HIV and tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:689-95.
77. Langmann P, Schirmer D, Vath T, Zilly M, Klinker H. High-performance liquid chromatographic method for the determination of HIV-1 non-nucleoside reverse

- transcriptase inhibitor efavirenz in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;755:151-6.
78. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:378-84.
 79. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;300:51-9.
 80. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:529-36.
 81. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:105-10.
 82. Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm* 2014;20:86-92.
 83. Rendon A, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez de Requena D, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Med* 2005;6:360-5.
 84. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:148-54.
 85. Loutfy MR, Walmsley SL, Klein MB, et al. Factors affecting antiretroviral pharmacokinetics in HIV-infected women with virologic suppression on combination antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13:256.
 86. Hodder S, Arasteh K, De Wet J, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naive, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. *HIV Med* 2012;13:406-15.
 87. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:20-30.
 88. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, et al. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:109-17.
 89. Pfister M, Labbe L, Hammer SM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:130-7.
 90. Stohr W, Back D, Dunn D, et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antivir Ther* 2008;13:675-85.
 91. Poeta J, Linden R, Antunes MV, et al. Plasma concentrations of efavirenz are associated with body weight in HIV-positive individuals. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2601-4.
 92. Negin J, Cumming RG. HIV infection in older adults in sub-Saharan Africa: extrapolating prevalence from existing data. *Bull World Health Organ* 2010;88:847-53.
 93. Negin J, Martiniuk A, Cumming RG, et al. Prevalence of HIV and chronic comorbidities among older adults. *AIDS* 2012;26 Suppl 1:S55-63.
 94. Winston A, Jose S, Gibbons S, et al. Effects of age on antiretroviral plasma drug concentration in HIV-infected subjects undergoing routine therapeutic drug monitoring. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1354-9.

95. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction* 2004;99:361-8.
96. Ngaimisi E, Habtewold A, Minzi O, et al. Importance of ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 genotype for efavirenz pharmacokinetics and treatment outcomes: a parallel-group prospective cohort study in two sub-Saharan Africa populations. *PLoS One* 2013;8:e67946.
97. Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:433-42.
98. Khoo SH, Lloyd J, Dalton M, et al. Pharmacologic optimization of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (POPIN)--a randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring and adherence support. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:461-7.
99. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, et al. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004;5:352-9.
100. Perrone V, Cattaneo D, Radice S, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:341-8.
101. Zhang S, Rust G, Cardarelli K, Felizzola J, Fransua M, Stringer HG, Jr. Adherence to highly active antiretroviral therapy impact on clinical and economic outcomes for Medicaid enrollees with human immunodeficiency virus and hepatitis C coinfection. *AIDS Care* 2015;27:829-35.
102. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, et al. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2008;7:238-44.
103. Do NT, Phiri K, Bussmann H, Gaolathe T, Marlink RG, Wester CW. Psychosocial factors affecting medication adherence among HIV-1 infected adults receiving combination antiretroviral therapy (cART) in Botswana. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:685-91.
104. Sumari-de Boer IM, Sprangers MA, Prins JM, Nieuwkerk PT. HIV stigma and depressive symptoms are related to adherence and virological response to antiretroviral treatment among immigrant and indigenous HIV infected patients. *AIDS Behav* 2012;16:1681-9.
105. de Bruin M, Viechtbauer W, Schaalma HP, Kok G, Abraham C, Hospers HJ. Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010;170:240-50.
106. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, Lee C, Peramalah D. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Prev Med* 2013;57 Suppl:S34-6.
107. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Marin-Niebla A, Pascual-Carrasco R, Rodriguez-Diez M, Lucero-Munoz MJ. Therapeutic drug monitoring of efavirenz: trough levels cannot be estimated on the basis of earlier plasma determinations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:551-6.
108. Faucette SR, Zhang TC, Moore R, et al. Relative activation of human pregnane X receptor versus constitutive androstane receptor defines distinct classes of CYP2B6 and CYP3A4 inducers. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:72-80.
109. Wang H, Faucette SR, Gilbert D, et al. Glucocorticoid receptor enhancement of pregnane X receptor-mediated CYP2B6 regulation in primary human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2003;31:620-30.

110. Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi OM, et al. Long-term efavirenz autoinduction and its effect on plasma exposure in HIV patients. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:676-84.
111. Maqutu D, Zewotir T, North D, Naidoo K, Grobler A. Determinants of optimal adherence over time to antiretroviral therapy amongst HIV positive adults in South Africa: a longitudinal study. *AIDS Behav* 2011;15:1465-74.
112. Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, et al. Long-term trends in adherence to antiretroviral therapy from start of HAART. *AIDS* 2010;24:1153-62.
113. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Decosterd L, Buclin T, Telenti A. Does tenofovir influence efavirenz pharmacokinetics? *Antivir Ther* 2007;12:115-8.
114. Droste JA, Kearney BP, Hekster YA, Burger DM. Assessment of drug-drug interactions between tenofovir disoproxil fumarate and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors nevirapine and efavirenz in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:37-43.
115. Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naive female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:763-5.
116. Turkova A, Ball C, Gilmour-White S, Rela M, Mieli-Vergani G. A paediatric case of acute liver failure associated with efavirenz-based highly active antiretroviral therapy and effective use of raltegravir in combination antiretroviral treatment after liver transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:623-5.
117. Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther* 2005;10:489-98.
118. Mugusi S, Ngaimisi E, Janabi M, et al. Liver enzyme abnormalities and associated risk factors in HIV patients on efavirenz-based HAART with or without tuberculosis co-infection in Tanzania. *PLoS One* 2012;7:e40180.
119. Truong WR, Schafer JJ, Short WR. Once-Daily, Single-Tablet Regimens For the Treatment of HIV-1 Infection. *P T* 2015;40:44-55.
120. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open* 2013;3.
121. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010;24:2835-40.
122. Hanna DB, Hessol NA, Golub ET, et al. Increase in single-tablet regimen use and associated improvements in adherence-related outcomes in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:587-96.
123. O'Connor JL, Gardner EM, Mannheimer SB, et al. Factors associated with adherence amongst 5295 people receiving antiretroviral therapy as part of an international trial. *J Infect Dis* 2013;208:40-9.
124. Faucette SR, Sueyoshi T, Smith CM, Negishi M, Lecluyse EL, Wang H. Differential regulation of hepatic CYP2B6 and CYP3A4 genes by constitutive androstane receptor but not pregnane X receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1200-9.
125. Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1379-86.
126. Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi O, et al. Effect of rifampicin and CYP2B6 genotype on long-term efavirenz autoinduction and plasma exposure in HIV patients with or without tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:406-13.
127. Bertrand J, Verstuyft C, Chou M, et al. Dependence of efavirenz- and rifampicin-isoniazid-based antituberculosis treatment drug-drug interaction on CYP2B6 and NAT2 genetic polymorphisms: ANRS 12154 study in Cambodia. *J Infect Dis* 2014;209:399-408.

128. Dhoru M, Zvada S, Ngara B, et al. CYP2B6*6, CYP2B6*18, Body weight and sex are predictors of efavirenz pharmacokinetics and treatment response: population pharmacokinetic modeling in an HIV/AIDS and TB cohort in Zimbabwe. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16:4.
129. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2010;15:413-23.
130. Merenstein D, Wang C, Gandhi M, et al. An investigation of the possible interaction between the use of Vitamin C and highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence and effectiveness in treated HIV+ women. *Complement Ther Med* 2012;20:222-7.
131. Massad LS, Xie X, D'Souza G, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:606 e1-8.
132. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19646.
133. Ezechi OC, Pettersson KO, Okolo CA, Ujah IA, Ostergren PO. The association between HIV infection, antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in South Western Nigerian women. *PLoS One* 2014;9:e97150.
134. Gutierrez F, Navarro A, Padilla S, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis* 2005;41:1648-53.
135. Audsley J, du Cros P, Goodman Z, et al. HIV replication is associated with increased severity of liver biopsy changes in HIV-HBV and HIV-HCV co-infection. *J Med Virol* 2012;84:993-1001.
136. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
137. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
138. Pereira SA, Caixas U, Branco T, et al. Efavirenz concentrations in HIV-infected patients with and without viral hepatitis. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:551-5.
139. Katsounas A, Frank A, Klinker H, Langmann P. Efavirenz-therapy in HIV-patients with underlying liver disease: importance of continuous TDM of EFV. *Eur J Med Res* 2007;12:331-6.
140. H. Klinker DK, S. Wiebecke, T. Daubitz, P. Schulze, P. Langmann, A. Trein, W. Heinz. Therapeutisches Drug Monitoring von Efavirenz und Nevirapin - Langzeit-Ergebnisse von 775 Patienten aus 944 Patientenjahren. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, 15.-18.06.2011, Hannover.

7 Anhang

„Informed Consent sheet“ in englischer Sprache

Participant info&consent no. 1001

Version no. 2.0

26/03/2010

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

PARTICIPANT INFORMATION LEAFLET AND CONSENT FORM

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT:

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

REFERENCE NUMBER:

PRINCIPAL INVESTIGATOR:

Prof. Bernd Rosenkranz

ADDRESS:

Division of Pharmacology
Department of Medicine
University of Stellenbosch
PO Box 19063
Tygerberg, Cape Town, 7505
South Africa

CONTACT NUMBER:

Phone: +27-21-938 9331
Mobile: +27-82-955 0017
Fax: +27-21-932 6958

Invitation paragraph

You are being invited to take part in a research study that possibly involves the long-term storage of blood.

Please take some time to read the information presented here, which will explain the details of this project. Please ask the study staff or doctor any questions about any part of this project that you do not fully understand. It is very important that you are fully satisfied that you clearly understand what this research entails and how you could be involved. Also, your participation is **entirely voluntary** and you are free to decline to participate. If you say no, this will not affect you negatively in any way whatsoever. You are also free to withdraw from the study at any point, even if you do agree to take part.

This study has been approved by the **Committee for Human Research at Stellenbosch University** and will be conducted according to the ethical guidelines and principles of the international Declaration of Helsinki, South African Guidelines for Good Clinical Practice and the Medical Research Council (MRC) Ethical Guidelines for Research.

Thank you for reading this.

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

Why is this study being done and why have you been invited to participate?

You have been diagnosed to be HIV positive. Nowadays, it is possible to treat HIV-infection with antiretroviral (ARV) medication to help keep you healthy for a long time. To achieve successful antiretroviral therapy, we have to be sure that a patient's blood always contains a sufficient concentration of medication. This will avoid virus replication and disease progression.

It is therefore essential that a patient takes his/her medications regularly for a long period. This will help to suppress the virus and to avoid that the virus will develop resistances against the drugs.

The medication level sometimes differs from patient to patient, due to the effect of different food, a patient's weight and interaction with other medications, such as anti-TB medication etc. There is also a higher risk to develop side effects if the drug level in a patient's blood is too high. If it is too low the patient may not have any clinical benefit from the medication or the virus may develop resistance against the medication.

The purpose of this study is to investigate the medication level your blood. With this knowledge we can find out if the dosage of your treatment is sufficient, not too low and not too high. We will also use this information to determine which factors influence the blood concentration of the drug in a HIV positive patient and which factors influence the response of a patient to a drug.

How many people will take part in the study?

At least 50 people will take part in this study.

Who is conducting the study?

The study is a cooperation project of Stellenbosch University (South Africa) and the University of Würzburg Medical Center (Germany).

What will happen if I take part in this research study?

Often 2-3 routine clinical blood samples per day are taken from hospitalized patients. These sampling times will be used for the testing of the drug concentrations in your blood, to limit the amount of blood sampling/needle pricks. For the purpose of this study a total of three blood samples will be taken from you over your full stay in hospital. All other normal investigations will be done as usual.

If the results of the study show that the concentrations of the drugs in your blood are too low or if it shows you are resistant to the drugs, an adjustment of the drug dose or a change of the medications may occur, so that you will get the best therapy available. The results will not be available immediately though, since it will take a time to analyze them.

What will be investigated in the blood sample?

We will investigate:

- Drug concentration
- Possibly resistances of the virus against the medication you are on
- Possibly genetic investigations

The results of the investigations will be analyzed and published anonymous by the two universities and co-workers.

You may choose if you wish to get knowledge about your personal results.

Can I stop being in the study?

Yes. You can decide to stop at any time. Tell the study nurse if you are thinking about stopping or if you have decided to stop. Then your data will not be evaluated.

What risks can I expect from being in the study?

There are no risks because there is only one additional blood tube when a blood drawn is routinely done for clinical reasons. You may experience minor pain or bruising at the site where blood is taken during the routine clinical sampling. There is no special treatment or any change of your treatment.

If your blood is to be stored is there a chance that it will be used for other research?

Your blood will only be used for research that is directly related to the investigation of the medication level in your blood and the investigation as to which factors are influencing the medication levels in your blood. Also if the researchers wish to use your stored blood for **additional research in this field** they will be required to apply for permission to do so from the Human Research Ethics Committee at Stellenbosch University.

If you do not wish your blood specimen to be stored after this research study is completed, you will have an opportunity to request that it should be discarded when you sign the consent form.

Are there benefits to taking part in the study?

Taking part in this study can help us determine which factors influence the blood concentration of a drug in a HIV positive patient and which factors influence the response of the patient to the medication. This information will help us to treat future HIV positive patients better and could therefore help future patients.

You will not receive feedback about your drug plasma levels, since the plasma samples will be stored for a few weeks to a few months before being analyzed. If however, we have found that the drug concentration in your blood is too low or that you have a virus that is resistant to the drug, we will let you know. You may choose if you want to get this personal information or not.

Will my medical information and my taking part in this study be kept confidential?

All information which is collected about you during the course of the research will be kept strictly confidential. Any information about you which leaves the hospital will have your name and address removed so that you cannot be recognized by a third party.

Will you be paid to take part in this study and are there any costs involved?

You will not be paid for taking part in this study. You will not need to pay for all laboratory tests and examinations which are study specific procedures.

What are my rights if I take part in this study?

Taking part in this study is your choice. You may choose either to take part or not to take part in the study. If you decide to take part in this study, you may leave the study at any time. No matter what decision you make, there will be no penalty to you and you will not lose

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

any of your regular benefits. Leaving the study will not affect your medical care. You can still get your medical care from our institution.
We shall tell you about new information or changes in the study that may affect your health or your willingness to continue in the study.

Who can answer my questions about the study?

You may talk to Dr. Jantjie J. Taljaard or Prof. Mark F. Cotton the study doctors, about any questions or concerns you have about this study.

You can contact the Committee for Human Research at 021-938 9207 if you have any concerns or complaints that have not been adequately addressed by your study doctor.

You will receive a copy of this information and consent form for your own records.

Declaration by participant

By signing below, I agree to take part in a research study entitled (*insert title of study*).

I declare that:

- I have read or had read to me this information and consent form and it is written in a language with which I am fluent and comfortable.
- I have had a chance to ask questions and all my questions have been adequately answered.
- I understand that taking part in this study is **voluntary** and I have not been pressurised to take part.
- I may choose to leave the study at any time and will not be penalised or prejudiced in any way.
- I may be asked to leave the study before it has finished, if the study doctor or researcher feels it is in my best interests, or if I do not follow the study plan, as agreed to.

I agree that my blood or tissue sample can be stored, but I can choose to request at any time that my stored sample be destroyed. I have the right to receive confirmation that my request has been carried out.

OR

Please destroy my blood sample as soon as the current research project has been completed. (**Tick the option you choose**)

Signed at (*place*) on (*date*) 2010.

.....
Signature of participant

.....
Signature of witness

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

Declaration by investigator

I (name) declare that:

- I explained the information in this document to
- I encouraged him/her to ask questions and took adequate time to answer them.
- I am satisfied that he/she adequately understands all aspects of the research, as discussed above
- I did/did not use an interpreter. (If an interpreter is used then the interpreter must sign the declaration below.

Signed at (place) on (date) 2010.

.....
Signature of investigator

.....
Signature of witness

Declaration by interpreter

I (name) declare that:

- I assisted the investigator (name) to explain the information in this document to (name of participant) using the language medium of Afrikaans/Xhosa/English.
- We encouraged him/her to ask questions and took adequate time to answer them.
- I conveyed a factually correct version of what was related to me.
- I am satisfied that the participant fully understands the content of this informed consent document and has had all his/her question satisfactorily answered.

Signed at (place) on (date) 2010.

.....
Signature of interpreter

.....
Signature of witness

„Case Report Form“ CRF

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

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

DATE

D	D	M	M	Y	Y		

PATIENT CHARACTERISTICS

Date of birth

D	D	M	M	Y	Y		

Ethnic group

Black	
Coloured	
Indian/Asian	
White	

Date of informed consent

D	D	M	M	Y	Y		

Sex

male	
female	

PHYSICAL EXAMINATION

Weight

		kg

Height

		cm

NUTRITIONAL CLASSIFICATION

	Yes	No
Kwashiorkor		
Marasmic Kwashiorkor		
Underweight		

HIV DIAGNOSIS

Date of first diagnosis

D	D	M	M	Y	Y		

STAGING (according to WHO 1,2,3,4)

Stage:

CRF1

Page 1 / 3

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

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

CONCOMITANT DISEASES (significant)

None

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

**SIGNIFICANT CONCOMITANT MEDICATION
(last 4 weeks)**

None

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

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

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

Clinical Tests	Date and time	Units	Value																																
CD4 Cells	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>h</td><td>h</td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>									D	D	M	M	Y	Y											h	h	m	m					Cells/ μ l	
D	D	M	M	Y	Y																														
h	h	m	m																																
CD8 cells	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td></td><td></td> </tr> </table>									D	D	M	M	Y	Y			Cells/ μ l																	
D	D	M	M	Y	Y																														
Creatinine	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td></td><td></td> </tr> </table>									D	D	M	M	Y	Y			μ mol/l																	
D	D	M	M	Y	Y																														
Viral load	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td></td><td></td> </tr> </table>									D	D	M	M	Y	Y			Copies/ml																	
D	D	M	M	Y	Y																														
Serum albumin	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td></td><td></td> </tr> </table>									D	D	M	M	Y	Y			g/l																	
D	D	M	M	Y	Y																														

COMMENTS None

CASE REPORT FORM REVIEW

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

D	D	M	M	Y	Y		

Investigator Signature

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Klinker für die Unterstützung bei meiner Arbeit und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Rosenkranz und an alle Mitarbeiter der Division of Clinical Pharmacology der Universität Stellenbosch in Südafrika, die mich vielfältig unterstützt haben.

Elzaan und den Mitarbeitern der HIV Tageskliniken der „Delft Community Health Clinic“ und des „Tygerberg hospitals“ in Kapstadt, Südafrika, danke ich für ihre Hilfe und dafür, dass sie den Forschungsaufenthalt zu einer besonderen Erfahrung gemacht haben.

Ein großer Dank auch an die technischen Assistentinnen des wissenschaftlichen Labors der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für das Erklären der Untersuchungsmethoden und für die Durchführung der Messungen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Vater für das Durchsehen der Arbeit und seine Unterstützung, egal auf welchem Kontinent ich mich gerade befinde, bedanken.

Meinem Verlobten Florian danke ich vor allem für seine Geduld und seine Unterstützung bei all meinen Vorhaben.