

Aus der Klinik für Innere Medizin II
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Kneba)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PRAKTIKABILITÄT UND VERTRÄGLICHKEIT EINER
ANTIRETROVIRALEN THERAPIE MIT NEVIRAPIN ODER EFAVIRENZ BEI
PATIENTEN MIT HIV/HCV-KOINFEKTION**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin für Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ANNA MAUELSHAGEN

aus **Villingen-Schwenningen**

Kiel 2016

1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann

2. Berichtstatter: Prof. Dr. Helmut Fickenscher

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methoden.....	6
2.1. Patienten	6
2.2. Datenerhebung	6
2.3. Verlauf unter Nevirapin und Efavirenz	8
2.4. Statistik.....	9
2.5. Literaturrecherche	10
3. Resultate	11
3.1. Demographische Daten	11
3.2. Charakteristika der Patienten	12
3.3. Verlauf.....	18
3.4. Risikofaktoren eines Therapieabbruchs mit Nevirapin	23
3.5. Therapiedauer mit NNRTIs insgesamt.....	25
3.6. Therapiedauer unter Nevirapin und Efavirenz	27
3.7. Therapiedauer und Hepatitis C-Status.....	29
3.8. Literaturrecherche	31
4. Diskussion	32
4.1. Demographische Daten	33
4.2. Vergleich der Baseline-Charakteristika.....	33
4.3. Therapieverlauf unter NNRTI-Therapie	34
4.3.1. Hepatotoxizität	35
4.3.2. Ursachen eines Therapieabbruchs	36
4.3.3. Risikofaktoren eines Therapieabbruchs	37
4.3.4. Langfristiger Therapieverlauf	39
4.3.5. Die Rolle des HCV-Status.....	39
5. Limitierungen	43
6. Zusammenfassung	45
7. Literaturverzeichnis.....	46
8. Abkürzungsverzeichnis	53
9. Anhang	55

9.1. Fragebogen	55
9.2. Danksagung	56
9.3. Lebenslauf	57
9.4. Veröffentlichung	58

1. Einleitung

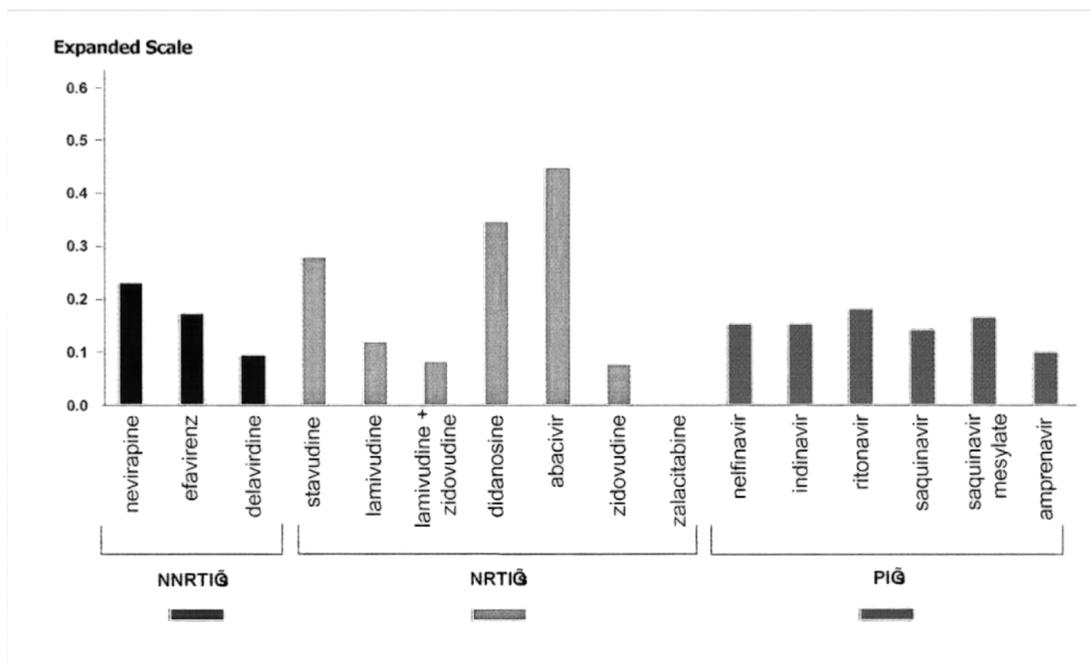
Aufgrund gleicher Transmissionswege ist die virale Koinfektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus (HIV) und dem Hepatitis C-Virus (HCV) ein häufiges Phänomen. Von den derzeit ca. 83.400 HIV-infizierten Personen in Deutschland (Stand Ende 2014) sind ca. 12.000 (15 %) auch mit HCV infiziert (Robert Koch Institut 2014, Vogel 2009). Es wird geschätzt, dass in den westlichen Industrieländern insgesamt etwa ein Viertel aller HIV-infizierten Patienten eine Hepatitis C-Koinfektion aufweisen (Vogel 2009, Andreoni 2012). Hauptübertragungsweg beider Virusinfektionen ist dabei intravenöser Drogenkonsum (IVD). In den letzten Jahren wurden allerdings auch vermehrt sexuell übertragene Fälle akuter HCV-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), beobachtet. Die meisten dieser Patienten sind HIV-infiziert, wobei in der Regel kein IVD vorliegt (van der Helm 2011, Boesecke 2012, Kouyos 2014). Die durch die HIV-Infektion bedingte Immundefizienz kann die Progression der HCV-Infektion beschleunigen und die Erfolgsaussichten einer HCV-Therapie reduzieren (Vogel 2009). Durch eine antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion (ART) und die dadurch verbesserte Immunlage wird die Progression der HCV-Infektion zur Leberzirrhose verlangsamt. Die Studie von Pineda (2007) beschreibt den Rückgang der Mortalität nach Beginn einer ART durch leberassoziierte Krankheiten bei HIV/Hepatitis C-Koinfizierten. Außerdem haben sich die Heilungsraten hinsichtlich der Hepatitis C in den letzten Jahren verbessert (Pineda 2007, Andreoni 2012). Koinfizierte Patienten haben dennoch weiterhin ein deutlich erhöhtes Risiko, an leberbedingten Erkrankungen zu versterben (Rockstroh 2013).

Angesichts des Rückgangs der AIDS-Inzidenzen spielen heutzutage vermehrt HCV und Hepatitis B (HBV) eine Rolle in der Morbidität und Mortalität von HIV-Infizierten. Mehrere Studien (Bica 2001, Bonacini 2002) haben gezeigt, dass ein hoher Anteil (33-50%) der Todesfälle bei HIV-Infizierten leberassoziiert ist. In einer retrospektiven Studie von Bica (2001), die die Mortalität von HIV-Patienten über einen Zeitraum von 1991-1999 beobachtete, stieg der Anteil der hepatisch bedingten Todesfälle von anfangs 11.5% auf 50%. In einer französischen Studie (Lewden 2008) nahmen die AIDS-assoziierten Todesfälle zwischen 2000 bis 2005 von 47% auf 36% ab, während die Anzahl der leberbedingten Todesfälle von 11% auf 17% anstieg. Eine DAD Studie (Weber 2006), die 1.246 Todesfälle von HIV-Infizierten analysierte, kommt auf ein ähnliches Ergebnis von 15% leberbedingten Todesfällen, hiervon waren 66% HCV-koinfiziert und 17% HBV-koinfiziert. Somit gelten leberbedingte Krankheiten als häufigste Todesursache

unter den nicht-AIDS-assoziierten Todesfällen. Die EuroSida-Studie (Grint 2015) von HIV/HCV-Koinfizierten führte insgesamt 21% von 670 Todesfällen auf hepatisch bedingte Krankheiten zurück, diese standen in engen Zusammenhang mit einem erhöhten Fibrosegrad.

Durch die Einführung der ART – üblicherweise eine Kombination zweier Nukleos(t)id-/Analoge (NRTI) mit entweder einem Proteaseinhibitor, einem Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) oder einem Integraseinhibitor hat sich die Prognose von HIV-infizierten Patienten erheblich verbessert. Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten sind stark zurückgegangen (ART-CC 2008). Allerdings stellen unerwünschte Arzneimittelwirkungen weiterhin ein Problem dar. Hepatotoxizität zählt dabei zu den häufigsten Gründen für den Abbruch oder die Modifikation einer ART (Sulkowski 2000, Puoti 2009, Elzi 2010). Trotz uneinheitlicher Definitionen von Hepatotoxizität zeigen die Ergebnisse einer Analyse der US Food and Drug Administration Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (**Abbildung 1**), dass ART-assoziierte Hepatotoxizitäten bei allen antiretroviralen Medikamenten vorkommen.

Abbildung 1: Antiretroviral bedingte Hepatotoxizität aller antiretroviralen Medikamente, angegeben in berichtete Hepatotoxizität pro 10.000 Behandelte



Quelle: Datenbank der US Food and Drug Administration 1996-2000 (Dietrich 2004)

Abkürzungen: NNRTI: Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren, NRTI: Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren.

Die Mechanismen der antiretroviral bedingten Hepatotoxizität sind heterogen und beinhalten Hypersensitivitätsreaktion, mitochondriale Toxizität/Steatohepatitis sowie eine direkte Leberzellschädigung. Der häufigste Mechanismus der Hepatotoxizität unter NNRTI-Therapie ist die Hypersensitivitätsreaktion (Kontorinis 2003). Alkohol-induzierte Lebererkrankungen, ein metabolisches Syndrom (Dyslipidämie, Diabetes, Übergewicht) und Interaktionen mit anderen Medikamenten können bei der Entstehung einer Hepatotoxizität ebenfalls eine Rolle spielen (Carr 1998, Cox 1996). Andererseits wird auch unabhängig von der Art der antiretroviralen Therapie mitunter temporär ein Anstieg der Transaminasen beobachtet. Dieses sogenannte Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS: „Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome“), in diesem Fall also das Aufflammen der Hepatitis C-Infektion im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie, ist wahrscheinlich die Folge einer durch die verbesserte Immunlage verstärkten entzündlichen Aktivität (Rutschmann 1998). Der Zusammenhang zwischen einer verbesserter Immunlage durch eine antiretrovirale Therapie und einem gleichzeitigen Anstieg der HCV-RNA sowie phasenweise erhöhte Transaminasen-Werte beweisen frühere Studien (Chung 2002, Behrens 2000).

Eine bestehende HCV-Koinfektion kann eine antiretroviral bedingte Hepatotoxizität verstärken. In einer retrospektiven Studie war die Abbruchquote wegen Hepatotoxizität bei gleichzeitiger HCV-Koinfektion doppelt so hoch wie in einer monoinfizierten Kontrollgruppe (Melvin 2000). Auch prospektive Beobachtungen (Sulkowski 2000) zeigten, dass eine HCV-Infektion ein Risikofaktor für Leberwerterhöhungen ist.

Eine ART kann auch unabhängig von Lebererkrankungen schwere Leberschädigungen verursachen. So wurden Fälle beschrieben (Clark 2002), in denen es auch ohne Hepatitis C-Koinfektion oder andere Lebererkrankungen unter ART zu schwerem, meist tödlichem Leberversagen kam. Viele individuelle Kofaktoren spielen ebenfalls eine Rolle, darunter virale Infektionen (Hepatitis A/B/C, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus etc.), potentielle Medikamenteninteraktionen, Alkohol- und Drogenkonsum. Diese Schwierigkeit erläutert die Studie „Antiretroviral drug toxicity – a challenge for the hepatologist?“ (Spengler 2002) detailliert. Allein die Tatsache, dass eine ART immer eine Kombinationstherapie ist, birgt die Schwierigkeit, ein einzelnes Medikament eindeutig als Ursache einer Toxizität auszumachen. Auch Alter, Geschlecht, chronische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) und genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung einer medikamentenbedingten Hepatotoxizität eine Rolle (Kaplowitz 2004).

Nevirapin ist ein Nicht-Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor und eine der in Deutschland seit vielen Jahren am meisten eingesetzten antiretroviralen Substanzen. Sie zeichnet sich durch eine einfache Einnahme, eine gute Langzeitverträglichkeit, ein im Vergleich zu anderen antiretroviralen Substanzen günstiges Lipidprofil sowie ein relativ geringes Interaktionspotential aus. Nevirapin verursacht allerdings in bis zu 10% der Fälle eine Transaminasenerhöhung, die häufig von einer allergischen Hautreaktion („Rash“) begleitet wird (Boehringer Ingelheim International GmbH 2012 (a)). In den ersten 18 Wochen nach Therapiebeginn ist die Wahrscheinlichkeit einer Nevirapin-assoziierten Hepatotoxizität am höchsten, weshalb vor allem in dieser Zeit regelmäßige Kontrollen der Leberwerte notwendig sind. Allerdings kann die Hepatotoxizität, wenngleich selten, auch noch später auftreten (Sulkowski 2002). Ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität unter Nevirapin besteht vor allem bei zuvor unbehandelten Patienten mit noch gutem Immunstatus. Für therapienaive Frauen mit CD4-Zellen über 250/ μ l ist das Risiko 12-fach erhöht (11% versus 0,9%), bei therapienaiven Männern steigt das Risiko ab 400 CD4-Zellen/ μ l auf das Fünffache (6,3% versus 1,2%). Ein weiterer Risikofaktor ist eine nachweisbare Plasmavirämie von mehr als 50 HIV-RNA Kopien/ml zu Beginn einer Nevirapin-Therapie. Bereits erfolgreich behandelte Patienten, die auf eine Nevirapin-haltige Therapie wechseln, scheinen kein erhöhtes Risiko aufzuweisen (Boehringer Ingelheim International GmbH 2012 (a)). Der genaue Mechanismus der Hepatotoxizität von Nevirapin ist bislang unklar, allerdings lässt die enge Assoziation mit dem Immunstatus vorwiegend immunogene Ursachen vermuten.

Die Berichte um eine erhöhte potentielle Hepatotoxizität führen dazu, dass in den aktuellen Leitlinien der USA von der Behandlung von Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh B oder C) mit Nevirapin abgeraten wird. Laut der Leitlinien soll bei diesem Patientenkollektiv Nevirapin vermieden werden (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2015). Auch die WHO empfiehlt beim Auftreten von schweren hepatischen Reaktionen unter Nevirapin einen sofortigen und dauerhaften Abbruch der Therapie. Ein erneuter Therapiestart mit Nevirapin soll nach solch einem Ereignis nicht durchgeführt werden (WHO 2010). Laut Fachinformation für Nevirapin wurde „die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht“ (Boehringer Ingelheim International GmbH 2012 (b)). Allgemein sind die Daten zum Einsatz der NNRTI bei koinfizierten Patienten begrenzt, da eine Koinfektion oft ein wichtiges Ausschlusskriterium für prospektive klinische Studien darstellt. In der bislang einzigen größeren randomisierten Studie (van Leth 2004), die die

Effektivität der beiden NNRTIs Nevirapin und Efavirenz verglichen, waren lediglich 10% der Patienten koinfiziert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die eigenen klinischen Erfahrungen zum Einsatz Nevirapin-haltiger Therapie-Regime an einer großen Patientengruppe mit Hepatitis C-Koinfektionen auszuwerten. Dabei soll die jeweilige Dauer der antiretroviralen Therapie, der wesentliche Grund im Falle eines Abbruchs der Therapie sowie die potentiellen Risikofaktoren für die Beendigung bzw. die Modifikation der ART analysiert werden. Als Vergleich wurde Efavirenz gewählt, das wie Nevirapin zur Wirkstoffgruppe der NNRTIs gehört. Die antiviralen Potenzen beider Substanzen sind nach einer großen randomisierten Studie zufolge vergleichbar (van Leth 2005). Eine Hepatotoxizität wie bei Nevirapin ist unter Efavirenz seltener. Allerdings gibt es unter Efavirenz-haltigen Therapien relativ häufig zentralnervöse Störungen, die ebenfalls in einem Teil der Fälle zu einem Abbruch der Therapie führen. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen manifestieren sich als Schwindel, abnormale Träume und Benommenheit nach der Einnahme (Arendt 2007, Fumaz 2002). Patienten mit psychischen Störungen in der Vorgeschichte scheinen ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen zu haben (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2013 (a)).

2. Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung aus zwei ambulanten Behandlungszentren. Die Behandlungszentren sind die Infektionsambulanz des Städtischen Krankenhauses Kiel (II. Medizin, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) und das Infektionsmedizinische Centrum Hamburg (ICH). In beiden Zentren werden seit Ende der 80er Jahre schwerpunktmäßig HIV-infizierte Patienten betreut.

2.1. Patienten

In der Studie wurden die Praktikabilität und Verträglichkeit von NNRTI-basierten antiretroviralen Kombinationstherapien bei HIV-infizierten Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Koinfektion analysiert. Dabei wurden alle Patienten in den beiden beteiligten Zentren berücksichtigt, die zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 30. Juni 2011 erstmals eine NNRTI-basierte Therapie – entweder mit Nevirapin oder Efavirenz – erhielten. Es wurden sowohl Patienten mit einer Primärtherapie oder Patienten in späteren Therapiesequenzen berücksichtigt. Mittels elektronischer Abfrage der Datenbanken wurden zunächst in beiden Zentren alle Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion identifiziert, die jemals mit Nevirapin oder Efavirenz behandelt worden waren. Patienten, bei denen der Therapiebeginn mit Nevirapin oder Efavirenz vor dem 1. Januar 2000 lag, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Patienten, die erst unter einer laufenden bzw. nach einer erfolgten NNRTI-Therapie eine akute Hepatitis C entwickelten. Definiert wurde eine akute Hepatitis C durch eine Serokonversion von einem negativen zu einem positiven HCV-Antikörpernachweis und/oder die Dokumentation einer „Akuten Hepatitis C“ in der Akte des Patienten.

2.2. Datenerhebung

Bei den Patienten wurden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Nevirapin bzw. Efavirenz (Baseline) mithilfe eines anonymisierten Fragebogens (s. Anhang) folgende Daten erfasst: Alter in Jahren, Geschlecht (männlich versus weiblich), Körpergewicht (in kg), Körpergröße (in cm), Herkunftsland, Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose sowie wahrscheinlicher Infektionsmodus. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus dem Körpergewicht (in kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (in m) berechnet.

Bei den Infektionsmodi wurden heterosexuelle Kontakte, homosexuelle Kontakte, intravenöser Drogenkonsum (IVD), Übertragung durch Blutprodukte (Häm) und Herkunft aus einem Endemiegebiet unterschieden. Zusätzlich wurde differenziert zwischen einem dokumentiert „unbekanntem“ Infektionsmodus oder einer „fehlenden Angabe“ zum Infektionsmodus (im Folgenden als k.A. angegeben). Des Weiteren wurden zum Zeitpunkt des NNRTI-Beginns weitere Faktoren analysiert, die einen Therapieabbruch potentiell beeinflussen und mögliche Risikofaktoren darstellen könnten.

Hinsichtlich der antiretroviralen Therapielinie wurde zwischen Ersttherapie und Folgeregimen differenziert. Bei vorbehandelten Patienten wurde unterschieden, ob die Patienten im Anschluss an eine Therapiepause oder direkt im Anschluss an eine Vortherapie mit Nevirapin oder Efavirenz begannen.

HIV-relevante Informationen umfassten das Stadium der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation (Center for Disease Control and Prevention 1993), vorherige AIDS-definierende Erkrankungen, den CD4-Zell-Nadir (die niedrigste jemals gemessene CD4-Zellzahl/!l), die aktuelle CD4-Zellzahl (absolut in Zellen/!l und relativ in %) sowie die HI-Viruslast in RNA Kopien/ml zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Nevirapin oder Efavirenz. Als Routine-Parameter wurden zu diesem Zeitpunkt außerdem Hämoglobin (g/dl), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, U/l) sowie Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT, U/l) erhoben.

HCV-relevante Informationen umfassten die bei NNRTI-Beginn bestehende HCV-Viruslast in Kopien/ml, den HCV-Genotyp sowie den aktuellen Behandlungsstatus der Hepatitis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Nevirapin oder Efavirenz. Dieser wurde kategorisiert in „unbehandelt“, „Spontanheilung“ ohne Therapie, „laufende HCV-Behandlung“. Bei erfolgter Therapie wurden folgende Kategorien definiert:

1. „Sustained virologic response“ (SVR): Anhaltendes Therapieansprechen (meist SVR 24, d.h. 24 Wochen nach Therapieende),
2. „Relapse response“ (RR): Ansprechen zum geplanten Therapieende, aber im Verlauf wieder nachweisbare HCV-RNA
3. „Non-response“ (NR): keine signifikante Änderung der Viruslast unter Therapie (Abfall von weniger als 2 Log HCV-RNA)
4. „Therapieabbruch“

War ein Patient bezüglich der Hepatitis C nicht behandelt, wurden die Gründe für die Nicht-Behandlung genauer erfasst und kategorisiert als „aktiver IVD“, „schlechter Immunstatus/AIDS“, „schlechte Adhärenz“, eine „bestehende Komorbidität“ oder der „persönliche Wunsch des Patienten“. Wenn mehrere Gründe vorlagen, wurde der laut Patientenakte wahrscheinlichste Abbruchgrund gewählt. Der HCV-Status wurde zudem in virämische Fälle (mit einer aktiven HCV-Infektion, ≥ 50 HCV-RNA Kopien/ml) und avirämische Fälle (spontan oder mit Therapie ausgeheilt, < 50 HCV-RNA Kopien/ml) unterteilt.

Ferner wurde der Hepatitis B-Status evaluiert. Hierbei wurde zwischen „keine Hepatitis B“ (Hbc-Antikörper und HBs-Antigen negativ), „frühere Hepatitis B“ (Hbc-Antikörper positiv, HBs-Antigen negativ) oder „aktive Hepatitis B Infektion“ (HBs- und/oder HBe-Antigen positiv) unterschieden.

2.3. Verlauf unter Nevirapin und Efavirenz

Neben Beginn und Dauer der antiretroviralen Therapie wurde im Fall eines Abbruches der Therapie der wesentliche Grund dokumentiert. Bei Unklarheiten bezüglich des Abbruchgrundes wurde, sofern möglich, der zuletzt behandelnde Arzt mündlich befragt. Die Abbruchgründe wurden in patientenbezogene, strategische sowie toxisitätsbedingte Gründe kategorisiert. Als patientenbezogene Gründe galten Therapieabbrüche und Modifikationen aufgrund eines Patientenwunsches, aber auch Adhärenz-Probleme, bei denen die Nichteinhaltung des Therapieplanes offensichtlich war. Strategische Gründe umfassten Therapieänderungen aufgrund virologischen Versagens, zur Therapievereinfachung, aber auch ein bestehender Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft sowie die Teilnahme an einer klinischen Studie.

Bei den toxisitätsbedingten Abbrüchen wurde weiter zwischen alleiniger allergischer Hautreaktion (Rash ohne erhöhte Leberwerte), zentralnervösen Nebenwirkungen und Lebertoxizität (Anstieg der Transaminasen und/oder der GGT) differenziert. Bei Abbruch einer Nevirapin-Therapie wegen Lebertoxizität wurden zusätzlich die jeweils maximalen Werte zum Abbruchzeitpunkt von GOT, GPT, GGT und Alkalischer Phosphatase (jeweils U/l) evaluiert. Die Veränderung dieser Laborparameter wurden mittels der AIDS Clinical Trial Group Kriterien (Rockville 1996) nach ihrem Schweregrad klassifiziert:

- Grad 1: 1,25 - 2,5 -fach erhöht gegenüber maximalem Normwert
- Grad 2: $> 2,5$ - 5,0 -fach erhöht gegenüber maximalem Normwert

- Grad 3: >5,0 - 10,0 -fach erhöht gegenüber maximalem Normwert
- Grad 4: >10,0 -fach erhöht gegenüber maximalem Normwert

Die Normwerte der Leberparameter wurden durch das jeweilige Labor in den teilnehmenden Zentren vorgegeben. Die Normwerte wurden zum Zeitpunkt der Auswertung im Labor des ICH (Labor Lademannbogen) wie folgt definiert: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT): 10-35 U/l (Frauen) bzw. 10-50 U/l (Männer), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT): 10-35 U/l (Frauen) bzw. 10-50 U/l (Männer), Gamma-Glutamyltransferase (GGT): <39 U/l (Frauen) bzw. <66 U/l (Männer), Alkalische Phosphatase (AP): 35-104 U/l (Frauen) bzw. 40-129 U/l (Männer). Im Labor der Infektionsambulanz Kiel (Zentrallaboratorium Städtisches Krankenhaus Kiel) wurden die folgenden Normwerte verwendet: GOT: 5-34 U/l, GPT: <40 U/l, GGT: 9-36 U/l (Frauen) bzw. 12-64 U/l (Männer), AP: 40-150 U/l.

Abschließend wurde der klinische Verlauf zum letzten Beobachtungszeitpunkt (30. Juni 2011) betrachtet. Bei Patienten, die ihre Therapiekontrolle eigenständig vor dem 30. Juni 2011 durch den jeweiligen Arzt einstellten, wurde der klinische Verlauf zum Datum des letzten Arztkontakts beobachtet. Bei verstorbenen Patienten wurden Todesdatum und die Haupttodesursache dokumentiert. Patienten, die sowohl mit Nevirapin als auch mit Efavirenz behandelt wurden, wurden doppelt erfasst. HIV und Hepatitis spezifische Daten wurden jeweils zum Therapiebeginn des jeweiligen NNRTIs erhoben. Therapiepausen wurden nicht als Abbruch gewertet, sofern die Medikation mit dem gleichen NNRTI später fortgesetzt wurde.

2.4. Statistik

Die erhobenen Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 2011) übertragen. Mithilfe des Programms wurden unter anderem Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Daten berechnet. Zusätzlich wurden Zeitintervalle ermittelt: Zum einen vom Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose bis NNRTI-Therapiebeginn, zum Anderen von Therapiebeginn bis Ende der Therapie. Zum Vergleich von Häufigkeiten kam der Fisher-Exact-Test zum Einsatz, zum Vergleich von Mittelwerten der t-Test.

Zur graphischen Darstellung der Therapieabbrüche kamen Kaplan Meier-Kurven zum Einsatz. Zur Evaluierung ob Unterschiede der Kurvenverläufe statistisch signifikant oder zufällig waren wurde der Logrank-Test verwendet (erstellt mit dem Statistikprogramm Statview 5.01). Als

statistisches Mindestsignifikanzniveau wurde dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

2.5. Literaturrecherche

Es wurde eine Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank (Stand 31. Dezember 2014, www.pubmed.com) durchgeführt und nach den Stichworten „nevirapine and coinfection“, „nevirapine and hepatitis C“, „efavirenz and coinfection“ und „efavirenz and hepatitis C“ gesucht. Nach Sichtung der Literatur wurden relevante Publikationen ausgewählt, die Überschneidungspunkte mit der vorliegenden Arbeit aufwiesen, ähnliche Fragestellungen bearbeiteten oder diskutierbare Schnittstellen hatten.

3. Resultate

3.1. Demographische Daten

In dem Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2000 bis zum 30. Juni 2011 begannen insgesamt 165 HIV/HCV-koinfizierte Patienten eine Therapie, die auf Nevirapin bzw. Efavirenz basierte. Insgesamt wurden 30 Patienten doppelt erfasst, da sie sowohl mit Nevirapin als auch mit Efavirenz behandelt wurden. Folglich wurden insgesamt 195 Fälle ausgewertet. In 74 Fällen kam Nevirapin zum Einsatz, in 121 Fällen Efavirenz. Die demographischen Merkmale sind insgesamt und je Behandlungszentrum in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Geschlecht, Herkunft und Infektionsmodus

	Alle	ICH	Kiel
n	195	145	50
Geschlecht:			
Männer	77%	81%	68%
Frauen	23%	19%	32%
Nationalität:			
Deutsch	79%	74%	94%
Nicht deutsch	21%	26%	6%
Infektionsmodus:			
Intravenöser Drogenkonsum ¹	59%	52%	80%
Homosexuelle Kontakte	27%	34%	6%
Blutprodukte	8%	7%	10%
Heterosexuelle Kontakte	2%	2%	0%
Unbekannt	5%	5%	4%

Anmerkung: ¹Bei zwei Fällen bestanden neben intravenösem Drogenkonsum auch homosexuelle Kontakte. In **Tabelle 1** werden diese zu intravenösem Drogenkonsum gezählt.

Der Anteil männlicher Fälle lag in Hamburg bei 81% und war damit im Vergleich zu Kiel (68%) etwas höher, jedoch nicht signifikant mit $p=0,08$. Dies ist wohl auf den höheren Anteil von

MSM-Fällen in Hamburg zurückzuführen. Wahrscheinlichster Infektionsmodus war in den meisten Fällen ein intravenöser Drogenkonsum.

Die Mehrheit der Patienten hatte die deutsche Staatsbürgerschaft. Die ausländischen Fälle verteilten sich zu 7% (n=13) auf Südeuropa und zu 6% (n=11) auf Polen und Russland. Des Weiteren waren 2% (n=3) südamerikanischer, 1% (n=2) asiatischer und 0,5% (n=1) afrikanischer Herkunft. Weiteren 5% (n=10) der ausländischen Patienten konnte nach Aktenlage keine eindeutige Nationalität zugeordnet werden.

3.2. Charakteristika der Patienten

Tabelle 2 zeigt weitere Charakteristika aller Patienten, sowie gruppiert nach Fällen mit Nevirapin bzw. Efavirenz. Von den insgesamt 195 Fällen erhielten 38% Nevirapin und 62% Efavirenz. In Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die mit Nevirapin oder Efavirenz therapiert wurden.

Tabelle 2: Vergleich Nevirapin vs. Efavirenz

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	195	74	121	
Anteil Männer, %	77%	76%	79%	0,59
Alter, Jahre	38 ± 8	38 ± 7	38 ± 9	0,87
Body Mass Index, kg/m ² ¹	23,7 ± 4,9	23,9 ± 5,8	23,6 ± 4,2	0,70

Anmerkung: ¹In 35 Fällen (NVP: n=10, EFV: n=25) fehlten Angaben zur Berechnung des BMIs. Alter und BMI sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung.

Ein Trend zeigte sich allerdings hinsichtlich der Verteilung der Infektionsmodi. Patienten mit intravenösen Drogenkonsum wurden häufiger mit Nevirapin behandelt (p=0,05). Männer, die Sex mit Männern haben wurden dagegen häufiger mit Efavirenz behandelt (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Infektionsmodus Nevirapin vs. Efavirenz

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	195	74	121	
IVD	59%	69%	54%	0,050
MSM	27%	20%	31%	0,13
Blutprodukte	8%	4%	10%	0,17
Heterosexuell	2%	3%	1%	0,56
Unbekannt	5%	4%	5%	1,00

Abkürzungen: IVD: intravenöser Drogenkonsum, MSM: Männer, die Sex mit Männern haben.

In **Tabelle 4** sind die Laborwerte zum Zeitpunkt des NNRTI-Beginns dargestellt. Über die Hälfte der Patienten zeigte zu Therapiebeginn erhöhte Laborwerte für GPT und GGT. Patienten, die eine Therapie mit Efavirenz begonnen, hatten signifikant höhere GPT-Werte als Patienten zu Beginn einer Nevirapin-Therapie. Der Anteil der Patienten mit erhöhter GPT war unter Efavirenz ebenfalls etwas höher (73% versus 63%), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Hinsichtlich der Höhe der GGT, des Anteils der Patienten mit erhöhter GGT und der Höhe des Hämoglobin-Wertes fanden sich keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 4: Laborwerte zu Beginn der antiretroviralen Therapie

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	152	56	96	
GPT (U/l)	58 ± 56	42 ± 35	67 ± 63	0,007
GPT erhöht	70%	63%	73%	0,21
GGT (U/l)	98 ± 127	82 ± 83	107 ± 146	0,24
GGT erhöht	77%	77%	77%	1,0
Hb, g/dl	14,1 ± 1,7	14,0 ± 1,7	14,1 ± 1,7	0,7

Anmerkung: In 43 Fällen (NVP: n=25, EFV: n=18) fehlten Labordaten. Angegeben jeweils in Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase, Hb: Hämoglobin.

In **Tabelle 5** sind die für die HIV-Infektion relevanten Informationen zu Therapiebeginn aufgeführt. Zwischen HIV-Erstdiagnose und Beginn einer NNRTI-Therapie lagen im Mittel $7,4 \pm 6,1$ Jahre. Dabei fanden sich keine Unterschiede zwischen Fällen mit Nevirapin oder Efavirenz. Insgesamt 20% hatten bereits eine AIDS-definierende Erkrankung erlitten, dabei handelte es sich am häufigsten um eine Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci* (36%), eine HIV-Enzephalopathie (18%) und eine zerebrale Toxoplasmose (13%). Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorheriger AIDS-definierender Erkrankung zeigten sich zwischen Efavirenz und Nevirapin ebenso wenig Unterschiede wie in Bezug auf den CD4-Zellnadir, die aktuelle CD4-Zellzahl oder die Plasmavirämie. Ein etwas höherer Anteil der Patienten mit Nevirapin hatte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine nicht detektierbare Viruslast, allerdings war auch dieser Unterschied nicht signifikant.

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der HIV-Infektion

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	195	74	121	
Zeitraum seit HIV-Erstdiagnose ¹				
Mittelwert	$7,4 \pm 6,1$	$7,5 \pm 5,8$	$7,3 \pm 6,3$	0,87
Median	6,2	6,3	5,4	
Vorherige AIDS-definierende Erkrankung ²	20% (39)	25% (18)	18% (21)	0,27
CD4-Nadir, Zellen/!l ³				
Mittelwert	206 ± 135	204 ± 131	208 ± 137	0,88
Median	196	202	190	
Absolute CD4-Zellen/!l ⁴				
Mittelwert	357 ± 208	365 ± 216	352 ± 203	0,70
Median	309	293	326	
Relative CD4-Zellen, % ⁵				
Mittelwert	20 ± 9	21 ± 9	20 ± 9	0,46
Median	19	19	19	

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	195	74	121	
HIV-RNA, Kopien/ml ⁶				
Mittelwert	54780 ± 118480	51321 ± 128026	56757 ± 112615	0,74
Median	5600	625	9000	
HIV-RNA <50 Kopien/ml, %	30% (51)	39% (24)	25% (27)	0,13

Anmerkungen: ¹Zeitraum seit HIV-Erstdiagnose angegeben in Jahren, in 9 Fällen (NVP: n=5, EFV: n=4), ²in 4 Fällen (NVP: n=1, EFV: n=3) ³in 50 Fällen (NVP: n=22, EFV: n=28), ⁴in 24 Fällen (NVP: n=12, EFV: n=12), ⁵in 36 Fällen (NVP: n=16, EFV: n=20), ⁶in 26 Fällen (NVP: n=12, EFV: n=14) nicht eruierbar. Für Mittelwert und Median wurden Werte <50 Kopien/ml als 49 Kopien/ml gewertet. Soweit nicht anders angegeben, Mittelwerte ± Standardabweichung.

Bei der Auswertung der Vortherapien zeigte sich, dass nur ein relativ geringer Teil der Patienten Nevirapin bzw. Efavirenz als Primärtherapie erhalten hatte. Insgesamt waren 38% der Patienten antiretroviral nicht vorbehandelt („ART-naiv“), 47% wechselten auf eine ART mit Nevirapin oder Efavirenz. Die übrigen 15% der Patienten begannen eine Therapie mit Nevirapin bzw. Efavirenz nach vorheriger Therapiepause (**Tabelle 6**). Der Vergleich zwischen Nevirapin und Efavirenz hinsichtlich etwaiger Vortherapien zeigte keine signifikanten Unterschiede, obwohl der Anteil therapienaiver Patienten bei Efavirenz etwas höher lag. Von 30 Patienten, die Nevirapin als Primärtherapie bzw. nach einer Therapiepause erhalten hatten, hatten insgesamt vier der männlichen Fälle und fünf der weiblichen Fälle eine CD4-Zellzahl oberhalb des laut der Fachinformation empfohlenen Grenzwertes von 400 CD4-Zellen/!l (Männer) bzw. 250 CD4-Zellen/!l (Frauen). Nur einer der neun Fälle entwickelte im weiteren Therapieverlauf einen auf Nevirapin zurückgeführten Anstieg der Leberwerte.

Tabelle 6: Antiretrovirale Vortherapien

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	189	71	118	
keine Vortherapie	38%	32%	41%	0,28
laufende Therapie	47%	54%	43%	0,18
Therapiepause ¹	15%	14%	16%	0,84

Anmerkungen: In 6 Fällen (NVP: n=3, EFV: n=3) war die antiretrovirale Vortherapie nicht eruierbar. ¹Beginn mit Nevirapin oder Efavirenz aus Therapiepause, vorhergegangene ART ohne NNRTIs.

Tabelle 7 stellt die wesentlichen Informationen zur Hepatitis C-Koinfektion zum Zeitpunkt des NNRTI-Therapiebeginns genauer dar. In etwa zwei Dritteln der Fälle lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem der NNRTIs eine aktive bzw. virämische Hepatitis C vor. Die meisten Patienten waren hinsichtlich ihrer Hepatitis C nicht behandelt worden. Der häufigste Grund hierfür war mit 22% der Wunsch des Patienten, gefolgt von einem schlechten Immunstatus in 16% der Fälle. Weitere Gründe waren eine schlechte Compliance (14%), strategische Überlegungen (11%), aktiver Drogenkonsum (11%) oder eine psychiatrische Erkrankung (9%). In 17% der Fälle war die Ursache für ein Vorgehen ohne HCV-Therapie nicht nachvollziehbar. Eine spontane Ausheilung der Hepatitis C lag bei 15% vor; eine Ausheilung in Folge einer Therapie im Sinne einer Sustained virologic response (SVR) lag bei 16% der hier berücksichtigten Patienten. Nur ein Patient wies zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine chronische Hepatitis B auf. Dagegen wurde bei knapp der Hälfte der untersuchten Fälle (49%) früher schon einmal eine Hepatitis B festgestellt.

Tabelle 7 a-c: Baseline-Charakteristika hinsichtlich HCV*a) Virämie*

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	193	73	120	
Virämisch	66%	62%	69%	0,35
Avirämisch	34%	38%	31%	0,35

Anmerkung: In 2 Fällen (NVP: n=1, EFV: n=1) waren keine Daten zur Virämie vorhanden

b) HCV-Status

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	195	74	121	
Unbehandelt	60%	58%	61%	0,76
Spontanheilung	15%	18%	13%	0,41
In Behandlung	2%	3%	1%	0,56
SVR	16%	18%	16%	0,84
NR	3%	1%	4%	0,41
RR	3%	3%	3%	1,0
Therapieabbruch	1%	0%	1%	0,53

Abkürzungen: SVR „Sustained virologic response“: anhaltendes Therapieansprechen (meist SVR 24, d.h. 24 Wochen nach Therapieende), NR „Non-response“: keine signifikante Änderung der Viruslast unter Therapie ($< \log_2$), RR „Relapse response“: Ansprechen zum geplanten Therapieende, aber im Verlauf wieder nachweisbare HCV-RNA).

c) HCV-Genotyp

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	147	53	94	
1	53%	49%	55%	0,49
davon 1a	55%	59%	52%	1,0
davon 1b	45%	41%	48%	0,53
2	5%	8%	3%	0,25
3	33%	40%	29%	0,20
4	10%	4%	13%	0,09

Anmerkungen: In 48 Fällen (NVP: n=21, EFV: n=27) fehlten Angaben zum Genotyp. Die Zuteilung des Genotyps 1 in 1a oder 1b war in 12 Fällen (NVP: n=4, EFV: n=8) nicht möglich.

3.3. Verlauf

Insgesamt ergab sich eine mittlere Beobachtungszeit von 3,0 Jahren (Nevirapin 2,6 Jahre versus Efavirenz 3,2 Jahre). Die Beobachtungszeit von Patienten ohne Therapieabbruch (**Tabelle 8a**) lag bei 4,0 Jahren, die der Patienten mit Therapieabbruch (**Tabelle 8b**) bei 1,6 Jahren.

Von den 195 ausgewerteten Fällen nahmen zum jeweils letzten Beobachtungszeitpunkt (spätestens am 30. Juni 2011) noch insgesamt 56% der Fälle ihre begonnene NNRTI-Therapie wie verordnet ein. Der Anteil lag für Efavirenz etwas höher als für Nevirapin, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (62% versus 47%, $p=0,07$). Etwas weniger als die Hälfte der Patienten hatten die Therapie nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 1,6 Jahren abgebrochen, weniger als ein Viertel aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch sind in **Tabelle 8b** aufgeführt.

Tabelle 8 a und b: Therapie-Verlauf

a) Patienten ohne Therapieabbruch

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	192	72	120	
Mittlere Beobachtungszeit in Jahren	4,0 ± 3,1	4,2 ± 3,4	3,9 ± 3,0	0,60
Therapie bis zuletzt fortgeführt, davon:	56%	47%	62%	0,07
bis zum Beobachtungsende ¹	38%	33%	41%	0,36
bis zum LTFU	12%	11%	13%	0,82
bis zum Tod	6%	3%	8%	0,22

Anmerkung: ¹Beobachtungsende: 30.06.2011

Abkürzung: LTFU: „Lost to follow up“ (über 6 Monate kein Kontakt mehr mit Patienten)

b) Patienten mit Therapieabbruch

	Alle	Nevirapin	Efavirenz	p-Wert
n	192	72	120	
Mittlere Beobachtungszeit in Jahren	1,6	1,1	2,2	1,9
Therapieabbruch, davon:	44%	53%	38%	0,07
aufgrund unerwünschter Wirkungen	23%	24%	23%	1,00
adhärenzbedingt	9%	17%	5%	0,01
aufgrund virologischen Versagens	6%	8%	5%	0,37
aufgrund strategischer Wechsel	5%	4%	5%	1,00

Anmerkung: In **Tabelle 8 (a und b)** war insgesamt von 3 Fällen (NVP: n=2, EFV: n=1) der Therapieverlauf nicht eruierbar.

Strategische Wechsel unter Nevirapin wurden jeweils einmal wegen einer geplanten Sectio, einer Therapievereinfachung und einer Therapieumstellung nach Lebertransplantation unternommen. Die Therapie mit Efavirenz wurde jeweils einmal aufgrund eines Kinderwunsches, einer ungünstigen Komedikation, einer Studienteilnahme und ebenfalls einer Therapieumstellung nach Lebertransplantation strategisch gewechselt bzw. beendet.

Ein Abbruch der Therapie auf Wunsch des Patienten kam viermal vor. Nach genaueren Nachfragen wurden zwei dieser Therapieabbrüche im weiteren Verlauf zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen gerechnet, da die Patienten die Therapie aufgrund von Schlafstörungen und ZNS-Symptomatik beenden wollten. Die anderen zwei Gründe fielen unter Adhärenz, da in diesen Fällen ein Compliance-Problem vorlag.

Bei dem Vergleich der Ursachen für einen Abbruch der NNRTI-Therapie zwischen Nevirapin und Efavirenz stellte sich ein signifikanter Unterschied heraus. Während die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen, virologischem Versagen und strategischer Wechsel vergleichbar häufig abgebrochen wurde, ließ sich bei der Nevirapin-Therapie signifikant häufiger ein adhärenzbedingter Therapieabbruch feststellen ($p=0,01$).

Die Therapie mit Nevirapin wurde im Mittel nach einer Beobachtungszeit von 1,1 Jahren abgebrochen, im Vergleich zu 2,2 Jahren nach Efavirenz-Therapie. Ein Abbruch der Therapie mit Nevirapin bzw. Efavirenz aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen fand im Mittel nach 0,9 Jahren bzw. 2,0 Jahren statt.

Insgesamt 12 Patienten starben während der Beobachtungszeit. Zwei der Patienten hatten Nevirapin erhalten und 10 Patienten Efavirenz. Die wahrscheinlichsten Ursachen in den beiden Todesfällen unter Nevirapin waren ein therapierefraktäres Non-Hodgkin-Lymphom sowie ein akutes Nierenversagen. In zwei der Efavirenz-Fälle wurde ein Leberversagen als wahrscheinlichste Todesursache ermittelt, weitere Todesursachen waren jeweils ein Non-Hodgkin-Lymphom, ein chronisches Nierenversagen, ein Suizid, ein Verkehrsunfall, eine Intoxikation, eine Sepsis nach Spritzenabszess und ein Sehnenabriss der Mitralklappe. In einem Fall unter Efavirenz blieb die Todesursache unklar. Ein Zusammenhang mit einer NNRTI-haltigen antiretroviralen Therapie wurde in keinem der Todesfälle festgestellt. Da beide NNRTIs keine nennenswerte Nephrotoxizität aufweisen, bei Niereninsuffizienz normal dosiert werden können und überwiegend hepatisch metabolisiert werden, ist auch in den beiden Fällen des Nierenversagens ein Zusammenhang mit Nevirapin oder Efavirenz als unwahrscheinlich anzusehen.

Zwischen der Dauer der Therapie und dem wahrscheinlichen HIV-Infektionsmodus zeigte sich ein enger Zusammenhang (**Tabelle 9**). So brachen Patienten mit IVD ihre Therapie deutlich häufiger ab als MSM – teilweise wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen und teilweise aufgrund mangelnder Adhärenz. Mangelnde Adhärenz bzw. die Nichteinhaltung des vom Therapeuten vorgegeben Therapieplans bzw. das eigenständige Absetzen der ART kam fast ausschließlich in dieser Patientengruppe vor. Auch virologisches Therapieversagen spielte bei Patienten mit IVD im Vergleich zu allen anderen Patientengruppen eine größere Rolle.

Sowohl bei Patienten mit IVD, bei MSM und bei Empfängern von Blutprodukten waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen insgesamt der häufigste Grund für einen Abbruch des NNRTIs. Die meisten Abbrüche fanden aufgrund zentralnervöse unerwünschter Arzneimittelwirkungen statt (63% bei IVD, 60% bei MSM), gefolgt von Hepatotoxizität (37% und 40%).

Tabelle 9: Therapie-Verlauf nach Infektionsmodus

	IVD	MSM	Blutprodukte	Andere/ Unbekannt
n	116	52	15	12
Kein Abbruch	51%	63%	67%	50%
Abbrüche insgesamt, davon:	49%	37%	33%	50%
aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen	21%	29%	33%	8%
adhärenzbedingt	14%	0%	0%	17%
aufgrund strategischer Wechsel	3%	6%	0%	25%
aufgrund virologischen Versagens	9%	2%	0%	0%
unbekannt	3%	0%	0%	0%

Anmerkung: Todesfälle und LTFU wurden in Tabelle 8 nicht als Abbruch gewertet.

Von allen 192 (in 3 Fällen Therapieverlauf unbekannt) beobachteten Fällen musste in 23% der NNRTI aufgrund einer Medikamententoxizität beendet werden. Die genauen Gründe (**Tabelle 10a**) sowie die Labordaten (**Tabelle 10b**) sind im Folgenden dargestellt. Der Vergleich von Nevirapin und Efavirenz zeigte, dass toxizitätsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit 24% und 23% etwa gleich häufig zum Abbruch des NNRTIs führten. Die Art der Ereignisse divergierte dabei allerdings deutlich. So waren es unter Nevirapin vor allem hepatisch bedingte Toxizitäten, die jedoch in den meisten Fällen nicht schwer waren. Nur in wenigen Fällen führte Grad 3/4-Leberwerterhöhungen zum Therapieabbruch. Unter Efavirenz dominierten zentralnervöse Störungen, darunter Schlafstörungen, Alpträume, Depression, dementielle Entwicklung, vom Patienten als unangenehm empfundene geistige Veränderung.

Tabelle 10a: Abbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen

	Alle	Nevirapin	Efavirenz
n	192	72	120
Insgesamt	23%	24%	23%
ZNS	14%	1%	21%
Hepatisch	10%	22%	3%

Tabelle 10b: Einteilung des Schweregrades der Laborveränderungen zu Therapieabbruch bei hepatisch bedingten Therapieabbrüchen

	Alle	Nevirapin	Efavirenz
n	19	16	3
GOT			
Norm	32%	31%	33%
Grad 1-2 Erhöhung	37%	38%	33%
Grad 3-4 Erhöhung	21%	25%	0%
k.A.	11%	6%	33%
GPT			
Norm	21%	25%	0%
Grad 1-2	58%	56%	67%
Grad 3-4	16%	19%	0%
k.A.	5%	0%	33%
GGT			
Norm	0%	0%	0%
Grad 1-2 Erhöhung	47%	56%	0%
Grad 3-4 Erhöhung	47%	44%	67%
k.A.	5%	0%	33%
AP			
Norm	42%	38%	67%
Grad 1-2	21%	25%	0%
Grad 3-4	0%	0%	0%
k.A.	37%	38%	33%

Anmerkung: In **Tabelle 10 (a und b)** war von insgesamt 3 (NVP: n=2, EFV: n=1) Fällen der Therapieverlauf nicht eruierbar.

Abkürzungen: ZNS: zentrales Nervensystem GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase, AP: alkalische Phosphatase.

Insgesamt brachen 16 Patienten die Nevirapin-Therapie aufgrund von Hepatotoxizität ab. Einer dieser Fälle war zuvor therapienaiv gewesen, 12 Fälle waren bei laufender antiretroviraler Therapie zu Nevirapin gewechselt und ein Fall hatte Nevirapin nach einer Therapiepause begonnen. In zwei dieser Fälle fehlten die Angaben zur Vortherapie.

Insgesamt waren 128 Fälle (66%) zum Zeitpunkt des NNRTI-Beginns hinsichtlich der HCV-Koinfektion virämisch (Hepatitis C-Viruslast ≥ 50 Kopien/ml) (**Tabelle 7a**). 28% dieser 128 Fälle hatten CD4-Zellen oberhalb der empfohlenen Grenzwerte von 400 CD4-Zellen/!l (Männer) bzw. 250 CD4-Zellen/!l (Frauen). In 19 dieser Fälle fehlte die Angabe der CD4-Zellzahl.

Insgesamt 50% der 16 Fälle, die die Nevirapin-Therapie wegen Hepatotoxizität abbrachen, waren zu Therapiebeginn virämisch. Zwei dieser acht Fälle hatten Nevirapin bei CD4-Zellen oberhalb der empfohlenen Grenzwerte begonnen, in vier dieser Fälle war die CD4-Zellzahl unbekannt.

3.4. Risikofaktoren eines Therapieabbruchs mit Nevirapin

Tabelle 11 zeigt potentielle Risikofaktoren, die zu einem toxizitätsbedingten Abbruch einer Therapie mit Nevirapin führen könnten. Die zu Beginn einer Nevirapin-Therapie erhobenen Baseline-Charakteristika von Fällen, die im Verlauf aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrachen sind den Baseline-Charakteristika von Nevirapin-Therapierten ohne toxizitätsbedingten Abbruch gegenüber gestellt. Bis auf die mittlere absolute CD4-Zellzahl/!l⁴ stand kein Merkmal signifikant mit einem erhöhten toxizitätsbedingten Nevirapin-Therapieabbruch in Zusammenhang steht. Es fiel auf, dass Männer eher die Therapie toxizitätsbedingt abbrachen als Frauen. Ein Viertel der Nevirapin-Therapierten waren Frauen, wovon nur eine die Therapie toxizitätsbedingt abbrach.

Tabelle 11: Risikofaktoren eines Therapieabbruchs mit Nevirapin

	Alle NVP-Fälle	NVP-Fälle mit hepatotoxizitätsbedingten Abbruch	NVP-Fälle ohne hepatotoxizitätsbedingten Abbruch	p-Wert
n	72	16	56	
Alter in Jahren				
Mittelwert	38 ± 7	38 ± 8	38 ± 7	1,0
Median	38	38	38	
Geschlecht				
weiblich	25%	6%	30%	0,06
männlich	75%	94%	70%	
Infektionsmodus				
IVD	68%	56%	71%	0,36
MSM	21%	31%	18%	0,30
Blutprodukte	4%	13%	2%	0,12
hetero	3%	0%	4%	1,0
unbekannt	4%	0%	5%	1,0
Vorherige AIDS-definierende Erkrankung				
Ja	24%	31%	21%	0,51
Nein	74%	69%	75%	0,51
k.A.	3%	0%	4%	1,0
Absolute CD4-Zellen /!l ⁴				
Mittelwert	371 ± 213	500 ± 247	339 ± 191	0,02
Median	294	388	286	
k.A.	15%	25%	13%	
Relative CD4-Zellen, % ⁵				
Mittelwert	21 ± 9	23 ± 7	21 ± 9	0,50
Median	19	21	18	
k.A.	19%	31%	16%	

	Alle NVP-Fälle	NVP-Fälle mit hepatotoxizitätsbedingten Abbruch	NVP-Fälle ohne hepatotoxizitätsbedingten Abbruch	p-Wert
n	72	16	56	
HIV-RNA				
>50 Kopien/ml, %	51%	38%	55%	0,26
<50 Kopien/ml, %	33%	38%	32%	
k.A.	15%	25%	13%	
GPT				
Norm	60%	69%	57%	0,56
Grad 1-2 Erhöhung	18%	19%	18%	1,0
Grad 3-4 Erhöhung	0%	0%	0%	1,0
k.A.	22%	13%	25%	0,50
GGT				
Norm	53%	56%	52%	0,78
Grad 1-2 Erhöhung	19%	25%	18%	0,50
Grad 3-4 Erhöhung	56%	6%	5%	1,0
k.A.	22%	13%	25%	0,50
Hepatitis C-Status				
aktiv	60%	50%	63%	0,40
inaktiv	39%	50%	36%	0,40
k.A.	1%	0%	2%	1,0

Anmerkung: In zwei Fällen sind keine Daten zum Therapiestatus der NVP-Therapie vorhanden.

Abkürzungen: IVD: intravenöser Drogenkonsum, MSM: Männer, die Sex mit Männern haben

3.5. Therapiedauer mit NNRTIs insgesamt

Nach einer medianen Therapie-Beobachtungsdauer von 1,8 Jahren (insgesamt 566 Beobachtungsjahre) lag die geschätzte mediane Dauer der NNRTI-Therapie bei 5,2 Jahren. In den **Abbildungen 2a und 2b** ist die Dauer der NNRTI-Therapie insgesamt dargestellt, gruppiert hinsichtlich der beiden teilnehmenden Zentren Hamburg und Kiel sowie nach Geschlecht. Dabei zeigten sich keine Unterschiede.

Abbildung 2: Vergleich des Therapieverlaufs; Kiel versus Hamburg (a), männlich versus weiblich (b)

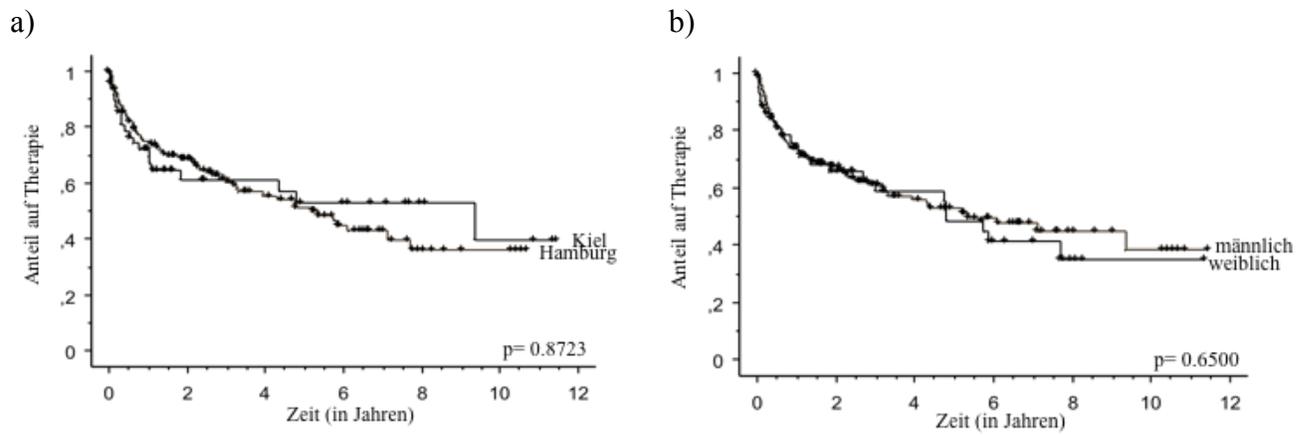


Abbildung 3 zeigt die Dauer der NNRTI-Therapie unter Erstbehandlung und in späteren Therapielinien. Es zeigten sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede.

Abbildung 3: Therapiedauer NNRTI; Ersttherapie versus spätere Linien

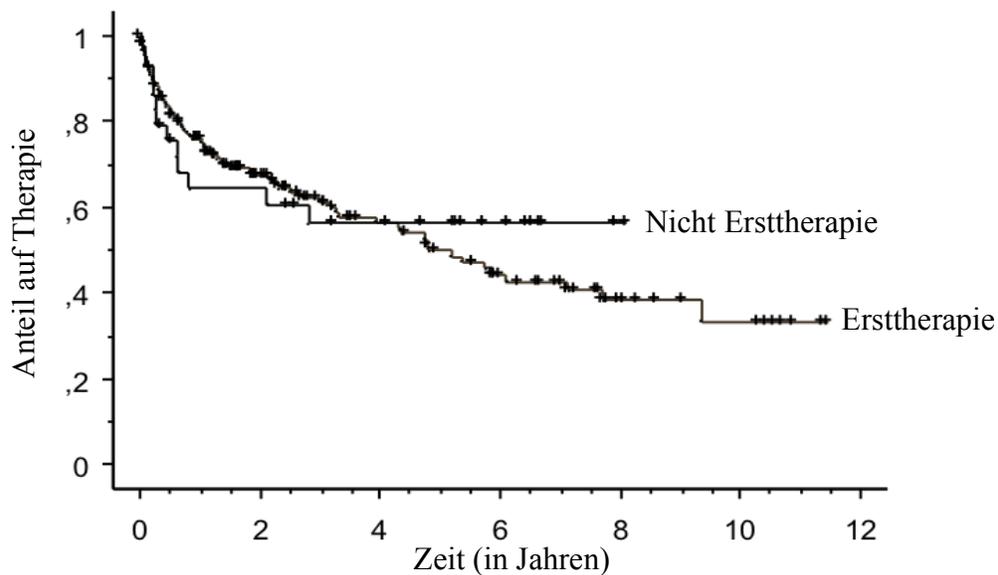
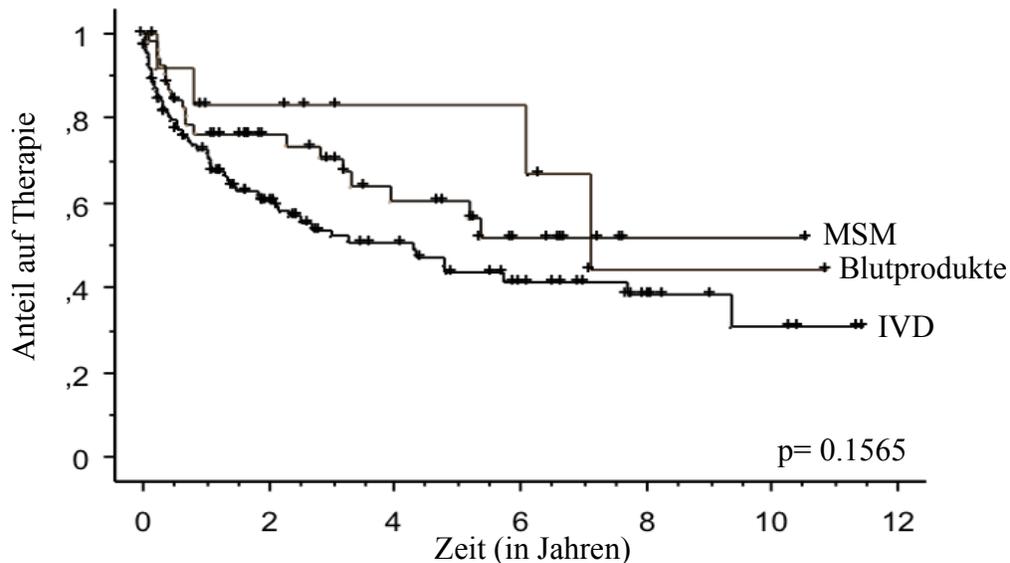


Abbildung 4 zeigt die Dauer der NNRTI-Therapie, gruppiert nach wahrscheinlichstem Infektionsmodus. Es zeigten sich auch hier -wahrscheinlich aufgrund niedriger Fallzahlen- keine signifikanten Unterschiede, wenngleich Patienten mit IVD die Therapie rascher beendeten als MSM oder Empfänger von Blutprodukten.

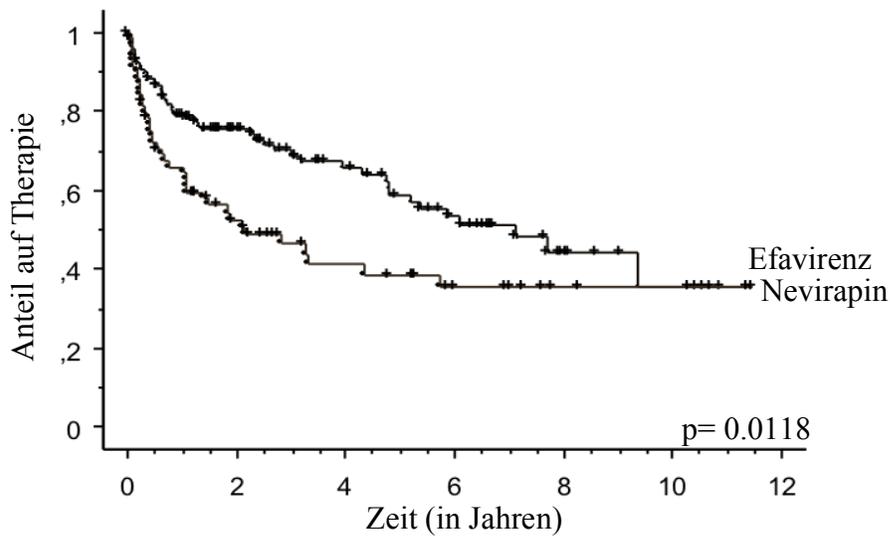
Abbildung 4: Therapiedauer, gruppiert nach Infektionsmodus



3.6. Therapiedauer unter Nevirapin und Efavirenz

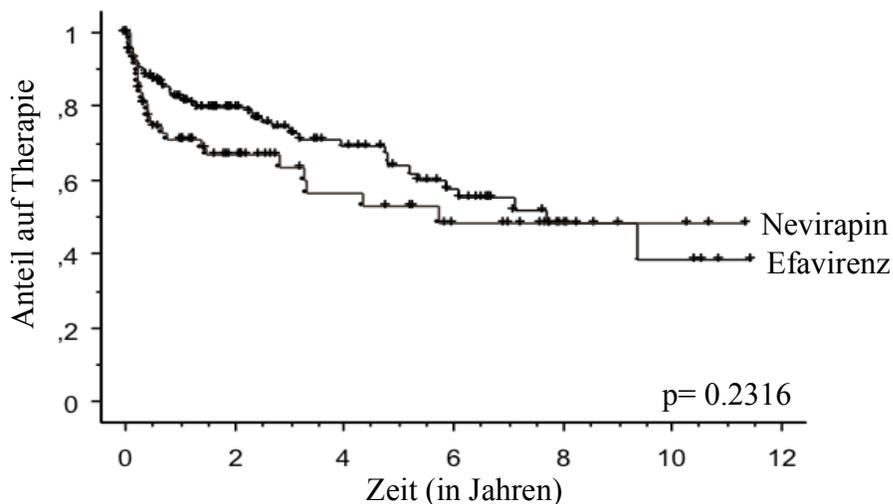
Abbildung 5 zeigt die Therapiedauer unter Nevirapin und unter Efavirenz. Die Therapiedauer unter Nevirapin war signifikant kürzer, die Nevirapin-Therapie wurde häufiger abgebrochen als die Efavirenz-Therapie ($p=0,01$). Die Abbrüche unter Nevirapin wurden vor allem in den ersten zwei Jahren beobachtet, nach etwa fünf Jahren wurde ein Plateau erreicht. Im Vergleich dazu wurden unter Efavirenz auch nach diesem Zeitraum noch Abbrüche beobachtet.

Abbildung 5: Vergleich der Therapiedauer Nevirapin versus Efavirenz



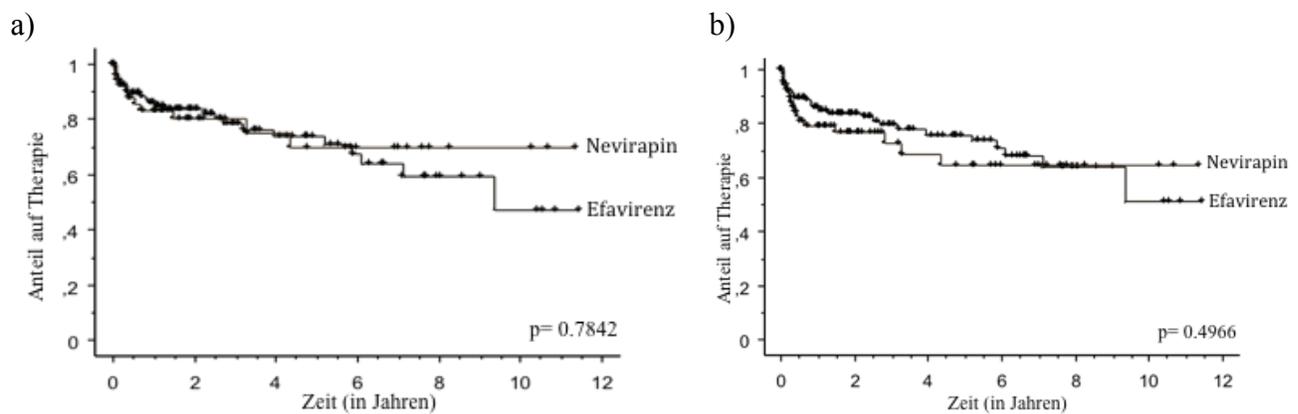
Angesichts des hohen Anteils Adhärenz-bedingter Therapieabbrüche vor allem von Nevirapin (17% versus 5% unter Efavirenz) wurden Adhärenz-bedingte Abbrüche zensiert. **Abbildung 6** zeigt mittels einer Kaplan-Meier-Kurve die geschätzte Dauer der Therapie. Der oben beschriebene Unterschied zwischen Nevirapin und Efavirenz war so nicht mehr signifikant. Allerdings blieb weiterhin erkennbar, dass nicht-Adhärenz-bedingte Gründe bei Nevirapin früher, vor allem im ersten Jahr der Therapie, zum Abbruch der Therapie führten als das bei Efavirenz der Fall war.

Abbildung 6: Vergleich der Therapiedauer Nevirapin versus Efavirenz; adhärenzbedingte Abbruchgründe zensiert



In der Folge wurden alle nicht durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachten Abbrüche zensiert, also nicht nur Abbrüche aufgrund von Adhärenz-bedingten Gründen, sondern auch strategische Wechsel oder Wechsel nach virologischem Therapieversagen. **Abbildung 7a und 7b** zeigen mittels einer Kaplan-Meier-Kurve die Therapiedauer unter Nevirapin und Efavirenz. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Beschränkung auf therapienaive Patienten fanden sich zwischen Nevirapin und Efavirenz keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich auch hier, dass ein großer Teil der Nevirapin-Abbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen in den ersten zwei Jahren stattfand.

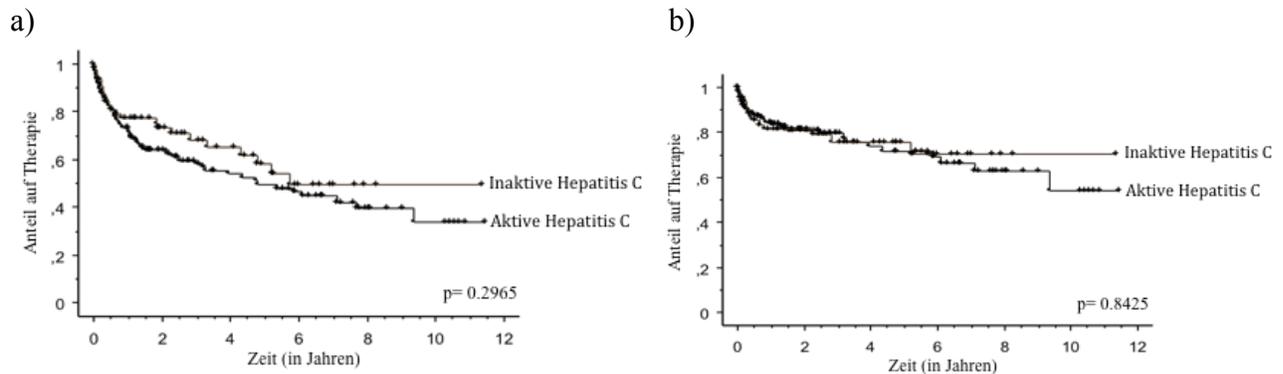
Abbildung 7: Vergleich des Therapieverlaufs unter Nevirapin und Efavirenz in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen; alle Patienten (a), Patienten mit Ersttherapie (b), alle anderen Abbruchgründe sind zensiert



3.7. Therapiedauer und Hepatitis C-Status

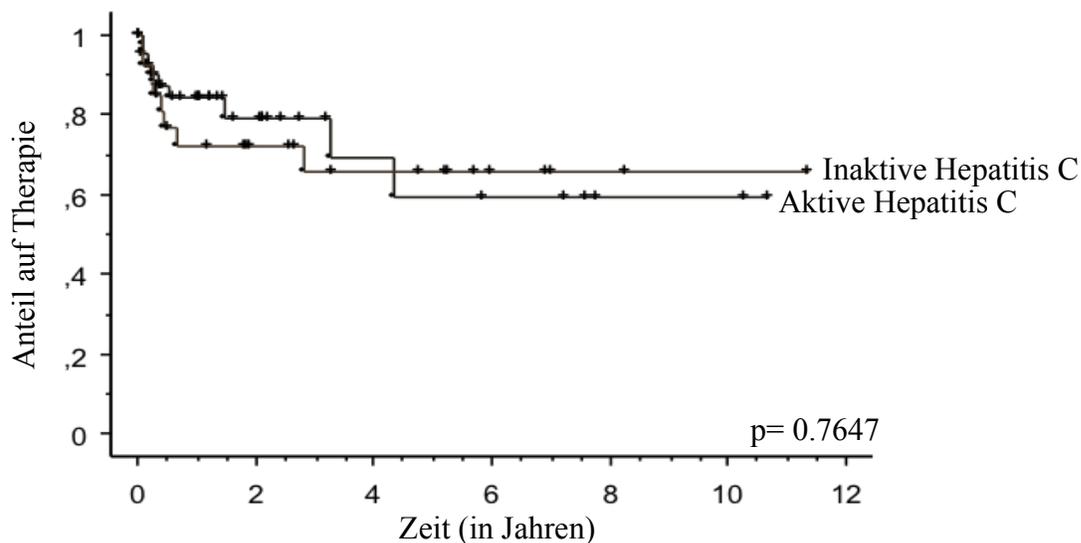
Die Therapiedauer von Nevirapin und Efavirenz wurde auch im Hinblick auf den Status der Hepatitis C untersucht. Die **Abbildungen 8a und 8b** zeigen die Therapiedauer, gruppiert nach aktiver (HCV-RNA >50 Kopien/ml) und inaktiver Hepatitis C bei NNRTI-Beginn. In **Abbildung 8a** werden alle Abbrüche als Ereignis gewertet, in **Abbildung 8b** lediglich Abbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Zwischen Patienten mit aktiver bzw. inaktiver Hepatitis fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Auch Abbrüche in Folge unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren bei aktiver Hepatitis C nicht häufiger als bei inaktiver Hepatitis C.

**Abbildung 8: Therapiedauer bei aktiver versus inaktiver Hepatitis C;
alle Abbrüche (a), alle nicht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführenden
Abbrüche zensiert (b)**



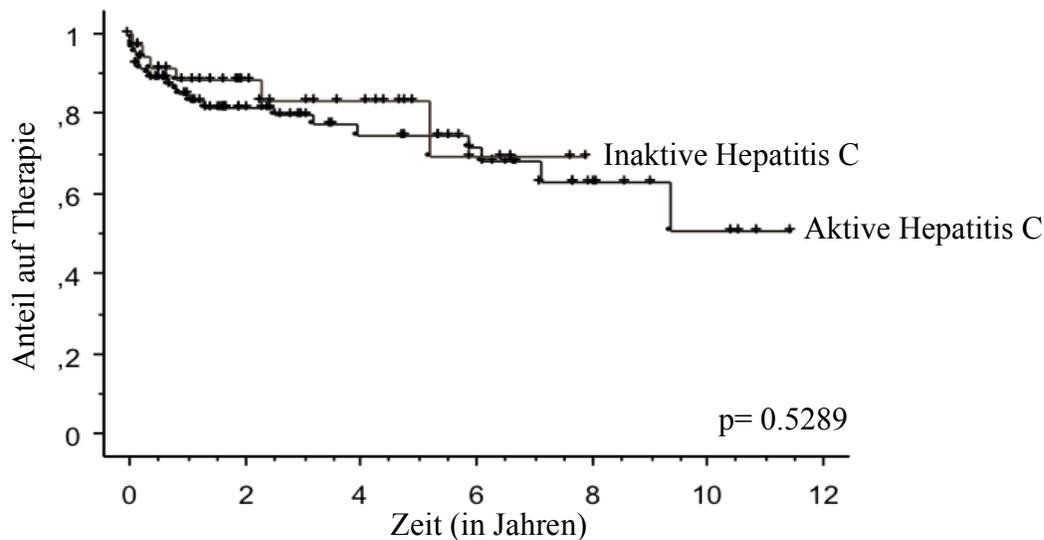
Auch bei getrennter Auswertung der beiden NNRTIs blieb das Vorhandensein einer HCV-Virämie ohne wesentlichen Einfluss auf die Therapiedauer. Weder Nevirapin (**Abbildung 9**) noch Efavirenz (**Abbildung 10**) wurde von Patienten mit virämischer HCV-Koinfektion häufiger abgebrochen als von Patienten mit inaktiver HCV-Koinfektion.

Abbildung 9: Therapiedauer unter Nevirapin bei aktiver versus inaktiver Hepatitis C; nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Abbruchgrund sind unzensiert



Auch bei der Analyse der Therapiedauer unter Efavirenz bei Patienten mit aktiver und mit inaktiver Hepatitis C fanden sich keine signifikanten Unterschiede (**Abbildung 10**).

Abbildung 10: Therapiedauer unter Efavirenz bei aktiver versus inaktiver Hepatitis C; nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Abbruchgrund sind unzensuriert



3.8. Literaturrecherche

Eine PubMed Recherche (Stand 31.12.2014, www.pubmed.com) brachte folgende Ergebnisse: Die Stichwortsuche „nevirapine and coinfection“ ergab 84 Resultate, „nevirapine and hepatitis C“ 110 Resultate, „efavirenz and coinfection“ 98 Resultate und „efavirenz and hepatitis C“ 96 Resultate. Aus den insgesamt 388 Arbeiten wurden insgesamt 19 als relevant eingestuft und in die Auswertung mit aufgenommen. Davon behandelten sechs Arbeiten Nevirapin und 13 Arbeiten Nevirapin und Efavirenz im Vergleich. Des Weiteren wurden 44 Arbeiten nach gezielter Suche bestimmter Fragestellungen und Hintergrundinformationen als relevant und zitabel erachtet. Weitere neun Quellen sind Leitlinien, Fachinformationen, Informationen des Robert Koch Instituts sowie das Buch HIV 2013/2014 (Hoffmann 2013).

4. Diskussion

Bei HIV-infizierten Patienten liegt aufgrund gleicher Übertragungswege oft eine Hepatitis C-Koinfektion vor. In Deutschland sind ca. 15% der Patienten betroffen, in den westlichen Industrieländern insgesamt und den USA etwa 25-30%. In Osteuropa ist der Anteil noch höher (Vogel 2009, Andreoni 2012). Bessere Behandlungsmöglichkeiten des HI-Virus durch antiretrovirale Therapie führten in der Vergangenheit zu einer Abnahme von AIDS-definierenden Erkrankungen und zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung von HIV-Patienten. Die HCV-Koinfektion ist daher zunehmend ins Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt, und leberassoziierte Erkrankungen stellen mittlerweile eine der häufigsten Todesursachen bei HIV-Patienten dar (Rockstroh 2013).

Nevirapin ist eine häufig eingesetzte Substanz in der Behandlung der HIV-Infektion. Hinsichtlich der potentiellen Hepatotoxizität finden sich in der Fachinformation detaillierte Hinweise. Die Datenlage bei HCV-koinfizierten Patienten ist begrenzt, da diese Patientengruppe oft von klinischen Studien ausgegrenzt wird. Angesichts der potentiellen Hepatotoxizität raten internationale Leitlinien vom Einsatz von Nevirapin bei HCV-koinfizierten Patienten ab. Den amerikanischen Leitlinien zufolge sollte Nevirapin „bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child Pugh B oder C) nie zum Einsatz kommen“ (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2015). Auch den südafrikanischen Leitlinien zufolge ist Nevirapin „bei Patienten mit präexistierenden Lebererkrankungen zu vermeiden (Meintjes 2012).

Im klinischen Alltag der HIV-Behandlung können jedoch auch andere Gründe als die Vermeidung potentieller Hepatotoxizität eine Therapieentscheidung wesentlich beeinflussen. Nevirapin hat als einfach einzunehmender NNRTI ein vergleichsweise günstiges Lipidprofil und eine gute Langzeitverträglichkeit. Mit der 1997 zugelassenen Substanz bestehen langjährige Erfahrungen. Anders als unter Efavirenz treten unter Nevirapin keine zentralnervösen Nebenwirkungen auf, ebenso wenig die beispielsweise unter Proteasehemmern sehr häufig vorkommenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. Es bestehen keine Nahrungs-Restriktionen, zudem ist eine einmal tägliche Gabe möglich. Diese Gründe können dafür sprechen auch bei HCV-koinfizierten Patienten trotz des erhöhten Risikos einer Hepatotoxizität eine Therapie mit Nevirapin durchzuführen.

Die vorliegende retrospektive, bizenrische Analyse untersuchte im Zeitraum zwischen 1. Januar 2000 und 30. Juni 2011 die Praktikabilität und Verträglichkeit einer antiretroviralen Therapie mit Nevirapin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten des Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg

sowie der Infektionsambulanz des Städtischen Krankenhaus Kiel. Als Vergleichsgruppe wurden koinfizierte Patienten analysiert, die den NNRTI Efavirenz erhalten hatten.

4.1. Demographische Daten

Die untersuchte Patientenpopulation unterschied sich hinsichtlich des wahrscheinlichen HIV-Infektionsmodus deutlich vom Bundesdurchschnitt. So war der Anteil der Patienten mit intravenösem Drogenkonsum als wahrscheinlichem Transmissionsweg in der vorliegenden Arbeit deutlich höher. Während in der hier untersuchten Population der Anteil bei 59% lag, liegt der Anteil der Patienten laut Robert Koch Institut in Deutschland insgesamt bei nur 7%. Folglich war der Anteil von MSM mit 27% versus 45% bundesweit deutlich niedriger (Robert Koch Institut 2012). Dies liegt wahrscheinlich daran, dass das Hepatitis C-Virus überwiegend hämatogen und weniger sexuell übertragen wird. Auch der Anteil der weiblichen Patienten war etwas höher als im Bundesdurchschnitt (23% versus 19%).

4.2. Vergleich der Baseline-Charakteristika

Durch das retrospektive und unkontrollierte Design der vorliegenden Studie ergaben sich einige wesentliche Unterschiede der Baseline-Charakteristika zwischen Patienten mit Nevirapin und Patienten mit Efavirenz. So scheint in der vorliegenden Patientenpopulation ein intravenöser Drogenkonsum die Therapieentscheidung zumindest mit beeinflusst zu haben. Diese Patienten erhielten häufiger Nevirapin als Efavirenz (69% versus 54%). Im Gegensatz dazu wurden Männer, die Sex mit Männern haben, weniger mit Nevirapin behandelt (20% versus 31%). Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die behandelnden Ärzte bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum die potentiellen zentralnervösen Nebenwirkungen von Efavirenz vermeiden wollten und sich zugunsten einer Nevirapin-Therapie entschieden haben. Auch könnte die Sorge um potentielle Interaktionen mit Substitutions-Präparaten eine Rolle gespielt haben. Der Fachinformation für Viramune® ist eine exakte Dosisanpassung bei gleichzeitigem Gebrauch von Opioid-Ersatzmitteln zu entnehmen (Boehringer Ingelheim International GmbH (c)). Auch die Fachinformation für Efavirenz klärt über eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Therapie mit Methadon und Opioiden auf (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2013 (b)).

Prinzipiell sind beide NNRTIs als Enzyminduktoren des p450 Cytochrom-Systems in der Lage, den Abbau von Methadon zu beschleunigen (Ma 2005).

Auch die Höhe der Transaminasen scheint einen Einfluss auf die Therapieauswahl gehabt zu haben. Die Transaminasen lagen bei Patienten mit Nevirapin vor Therapiebeginn niedriger als bei Patienten mit Efavirenz. Es ist wahrscheinlich, dass sich die behandelnden Ärzte in dem Wissen um die potentielle Hepatotoxizität von Nevirapin gerade bei bereits prätherapeutisch erhöhten Leberwerten zugunsten Efavirenz entschieden haben. Somit könnten hepatisch bedingte Nebenwirkungen von Nevirapin unterschätzt werden, da es sich um eine positive Selektion von Patienten handelt. Hinsichtlich HIV-spezifischer Parameter wie CD4-Zellen, AIDS, Dauer der Infektion oder etwaige Vortherapien unterschied sich die Nevirapin-Gruppe nicht signifikant von der Efavirenz-Gruppe. Dies galt auch für die Hepatitis C. In beiden Gruppen war die Mehrheit der Patienten hinsichtlich HCV unbehandelt sowie virämisch.

4.3. Therapieverlauf unter NNRTI-Therapie

In dem Real-Life-Setting der vorliegenden Arbeit war die Anwendung der beiden NNRTIs Nevirapin und Efavirenz sicher. Während der Beobachtungszeit verstarben insgesamt 12 Patienten, kein Todesfall war auf die NNRTI-Therapie zurückzuführen. Diese Beobachtungen decken sich mit denen anderer Studien. In der offen randomisierten 2NN-Studie (van Leth 2004), in der 1.216 therapienaive Patienten (9% HCV-koinfiziert) entweder mit Nevirapin, Efavirenz oder mit Nevirapin plus Efavirenz begannen, wurden insgesamt 25 Todesfälle beobachtet. Zwei wurden auf die Nevirapin-Einnahme zurückgeführt, wovon einer ohne zuvor nachgewiesene Hepatitis B/C-Koinfektion an einer fulminanten Hepatitis verstarb, der zweite erlitt ein Steven-Johnsons-Syndrom. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Spanien (Macias 2012) kam es bei insgesamt 745 therapienaiven HIV/HCV-Koinfizierten zu 15 Todesfällen nach ART-Einnahme, von denen keiner Nevirapin erhalten hatte.

Insgesamt lag die Rate der toxizitätsbedingten Abbrüche bei 23% bzw. 24% und damit kaum höher als in anderen Kohorten. So hatten in einer Schweizer Kohorte von 1.318 therapienaiven HIV-infizierten Patienten, die zwischen 2005 und 2008 eine ART begonnen hatten (16% HCV-koinfiziert), 30% ihre antivirale Therapie nach einem Jahr modifiziert, davon 16% wegen Nebenwirkungen (Elzi 2010). Die Euro-SIDA Studie (Mocroft 2005) untersuchte in einer

prospektiven Studie 80 europäische Zentren das ART-Abbruchverhalten in Bezug auf den HCV-Status, insgesamt waren 27,5% HCV-koinfiziert. Therapiert wurde mit einer Dreifachkombination aus jeweils zwei NRTIs und einer dritten Substanz, die in 14% der Fälle Nevirapin und in 15% der Fälle Efavirenz war. Der häufigste Abbruchgrund in dieser Studie war der Wunsch des Patienten; eine Hepatotoxizität führte nur selten zum Abbruch, mit 2,3% bei HCV-Koinfizierten und 0,7% bei monoinfizierten Patienten. Auch andere gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen führten nur selten zu einem Abbruch der Therapie.

Bei kalkuliertem Einsatz stellen somit beide NNRTIs auch bei HCV-koinfizierten Patienten prinzipiell eine therapeutische Option dar. In der vorliegenden Arbeit nahmen allerdings nur noch 56% der Fälle ihre NNRTI-Therapie zum letzten Beobachtungszeitraum unverändert ein. Dabei fiel ein relativ hoher Teil Adhärenz-bedingter Abbrüche vor allem bei Nevirapin auf (17% versus 5% unter Efavirenz, $p=0,01$), was möglicherweise auf den höheren Anteil von Patienten mit IVD zurückzuführen ist. Diese Patientengruppe zeigt in früheren Studien mit HIV-infizierten Patienten eine niedrigere Adhärenz als andere Patientengruppen (Poundstone 2001, Palepu 2003).

4.3.1. Hepatotoxizität

Ein auf unerwünschte Wirkungen zurückzuführender Therapieabbruch fand bei der Einnahme von Nevirapin und Efavirenz in etwa gleich häufig statt. Insgesamt handelte es in 10% der Fälle um einen hepatotoxizitäts-bedingten Abbruch der Therapie, jedoch trat dieser fünfmal häufiger unter Nevirapin im Vergleich zu Efavirenz auf. Nur wenige Patienten (12,5%) brachen Nevirapin aufgrund gravierender (Grad 3/4) hepatisch bedingter unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Häufig beendeten die behandelnden Ärzte – wahrscheinlich im Wissen um seine Toxizität – Nevirapin bereits bei leicht bis mäßig erhöhten Leberwerten. Im Setting der vorliegenden Studie ließ sich nicht klären, ob die erhöhten Leberwerte tatsächlich auf die Toxizität der antiretroviralen Therapie zurückzuführen sind. Es könnte sich hierbei auch um Transaminasen-Schwankungen handeln, wie sie bei Hepatitis C-Patienten häufig vorkommen (Puoti 2010). Die retrospektive Arbeit von Macias (2012) kommt auf ein sehr ähnliches Ergebnis. In der hier untersuchten Kohorte von insgesamt 745 ART-therapienaiven HIV/HCV-koinfizierten Patienten, die eine Therapie mit entweder Nevirapin, Efavirenz oder einem Proteaseinhibitor begannen, brachen insgesamt 143 (23%) Fälle die antiretrovirale Therapie nach unerwünschten

Arzneimittelwirkungen ab, davon 6% hepatischer Art. Hier waren im ersten Jahr 9,5% unter Nevirapin und 5,2% unter Efavirenz von einer Grad 3/4-Leberwerterhöhung betroffen.

4.3.2. Ursachen eines Therapieabbruchs

Das Spektrum der zum Abbruch führenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen divergierte zwischen Nevirapin und Efavirenz. Während unter Nevirapin vorwiegend Hepatotoxizität zum Abbruch führte, waren es unter Efavirenz in erster Linie zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schwindel, Alpträume oder Depression. Aus einer 18 Monate dauernden prospektiven Studie (Manfredi 2004) einer italienischen Kohorte mit 545 Fällen, die entweder Nevirapin oder Efavirenz erhielten und zu 25% mit Hepatitis C koinfiziert waren, konnte eine ähnliche Schlussfolgerung gezogen werden. Bei vergleichbarer Effektivität beider Medikamente kam es unter Efavirenz vorwiegend zu ZNS-Symptomen, metabolischen sowie pankreatischen Abnormitäten im Gegensatz zu allergischer Reaktion und erhöhter Hepatotoxizität unter Nevirapin. In der vorliegenden Arbeit kamen hepatisch bedingte Abbrüche unter Nevirapin mit 8% versus 2% unter Efavirenz vor. ZNS-Symptome führten dagegen unter Efavirenz häufiger zum Abbruch (13% versus 1%). Ähnlich zeigt sich das Vorkommen hepatischer Abbrüche bei Macias (2012) mit 13% unter Nevirapin versus 4% unter Efavirenz. Im Gegensatz dazu kam eine prospektive deutsche Kohortenstudie mit 296 Fällen (Brück 2008) zu dem Ergebnis, dass das Vorkommen von Hepatotoxizität unter der Therapie mit NNRTI fast gleich häufig auftritt. Eine Grad 3/4 Leberwerterhöhung betraf 1,3% der Efavirenz-Patienten und 2,1% der Nevirapin-Patienten. In dieser Studie waren nur 10% HCV-koinfiziert, was möglicherweise ursächlich für dieses abweichende Ergebnis ist. Eine retrospektive Studie in Spanien (Berenguer 2008) von 201 Hepatitis C-Koinfizierten schlussfolgerte sogar einen Vorteil von Nevirapin gegenüber Efavirenz. Unter der antiretroviralen Therapie mit Nevirapin wurde ein protektiver Einfluss auf eine Leberfibrose von HCV-koinfizierten Patienten gesehen. Die Leberfibrose wurde entsprechend der französischen METAVIR Cooperative Study Group mit Hilfe von Leberbiopsien gemessen. Demnach wurde der Einsatz von Nevirapin häufiger mit einem Fibrosrückgang in Zusammenhang gebracht als der von Efavirenz.

43.3. Risikofaktoren eines Therapieabbruchs

Eine bestehende HCV-Koinfektion ist der in der Literatur am häufigsten genannte Risikofaktor für die Entwicklung einer Hepatotoxizität unter antiretroviraler Therapie. Eine prospektive Studie über zwei Jahre von 298 Patienten, die eine ART erhielten (Sulkowski 2000), zeigte, dass eine HCV-Infektion ein Risikofaktor für Grad 3/4-Leberwerterhöhungen war, jedoch die meisten Fälle trotz HCV-Koinfektion (88%) keine leberbedingten Nebenwirkungen erfuhren. Becker (2004) fasste in einem Review mehrere Studien mit insgesamt 5311 Fällen zusammen. Trotz Heterogenität der untersuchten Kohorten bestand eine signifikante Assoziation von Hepatotoxizität unter ART und einer Hepatitis C-Koinfektion. In einer prospektiven Studie (Sulkowski 2002) mit 43% HCV-Koinfizierten, die eine NNRTI-Therapie mit entweder Nevirapin oder Efavirenz erhielten, trat eine schwere Leberwerterhöhung (Grad 3/4) bei 23% auf, wobei hier der Anteil an HCV-Koinfizierten bei 69% lag. Eine weitere prospektive Studie (Martinez 2001) analysierte das Auftreten einer Hepatotoxizität nach Beginn einer Nevirapin-Therapie, wobei 46% der Fälle HCV-koinfiziert waren. Eine bestehende Koinfektion mit Hepatitis C wurde unter anderem als Risikofaktor für die in 13% der Fälle auftretende Hepatotoxizität identifiziert.

In der vorliegenden Studie war eine Hepatitis C-Koinfektion ein Einschlusskriterium und nicht ein Risikofaktor. Somit war es möglich Therapieeinflüsse speziell in dieser risikobehafteten hepatisch vorerkrankten Patientengruppe zu untersuchen. Mithilfe der zu Therapiestart erfassten Daten und Baseline-Charakteristika der ausgewerteten Fälle konnte in der hier ausgewerteten Studie kein unabhängiger Risikofaktor festgestellt werden, der im Zusammenhang mit einem häufigeren Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen steht. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Studie von Brück (2008), die als einzigen Risikofaktor einer Lebertoxizität unter antiretroviraler Therapie mit Efavirenz oder Nevirapin eine Hepatitis C-Koinfektion beschreibt. Auch Bottaro (2010) identifiziert in einer argentinischen Kohorte mit 1100 HIV-monoinfizierten Fällen weder Geschlecht, erhöhte CD4-Zell-Zahl, Schwangerschaft noch eine Hepatitis C-Koinfektion als Risikofaktoren einer Nevirapin-assoziierten Toxizität. Die retrospektive Arbeit von Macias (2012) untersuchte gezielt das Risikoprofil von 745 therapienaiven Hepatitis-C koinfizierten Fällen, die eine Grad 3/4- Leberwerterhöhung zeigten. Es konnte aber auch hier kein Zusammenhang zwischen Baseline-Charakteristika und Lebertoxizität gefunden werden, obwohl additiv zu den auch in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten Geschlecht, Alter,

Leberwerte und CD4-Zellen noch Alkoholkonsum (>50g/Tag) und Leberzirrhose (ja vs. nein.) erfasst wurden.

In der Fachinformation Viramune® (Boehringer Ingelheim International GmbH 2012 (a)) werden das weibliche Geschlecht, eine hohe CD4-Zellzahl (Männer >400 Zellen/!l, Frauen >250 Zellen/!l) sowie >50 HIV-RNA Kopien/ml als Risikofaktoren für ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten hepatischen Ereignissen beschrieben. In der vorliegenden Studie brach nur eine der 18 mit Nevirapin-therapierten Frauen (5%) die Therapie aufgrund von Hepatotoxizität ab, während dies bei 30% der mit Nevirapin behandelten Männer der Fall war. Dieser Unterschied war mit $p=0,06$ annähernd signifikant, aber aufgrund der wenigen weiblichen Fälle insgesamt eingeschränkt verwertbar. Die Warnung, bei Patienten mit besserem Immunstatus vermehrt auf das Auftreten einer Lebertoxizität zu achten, konnte in den vorliegenden Beobachtungen nicht bestätigt werden, was aber möglicherweise durch die geringe Fallzahl der leberassoziierten Abbrüche erklärbar ist. In 50% der Nevirapin-Fälle (in drei Fällen Immunstatus unbekannt), die hepatisch bedingt die Therapie abbrechen, lag zu Therapiebeginn ein guter Immunstatus vor. Die Ergebnisse der Baseline HIV-RNA-Kopien brachten in der vorliegenden Arbeit kein signifikantes Ergebnis: von allen Nevirapin-Fällen, die die Therapie in Folge von Hepatotoxizität abgebrochen hatten, lag die HIV-RNA-Kopien-Baseline bei 32% unter und bei 47% über 50 HIV-RNA Kopien/ml, bei 21% war der Wert nicht bekannt. Des Weiteren wird in der Literatur (Sanne 2005, Sulkowski 2000, Kappelhoff 2005) ein erhöhtes Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei weiblichen Patienten mit niedrigem BMI beschrieben. Dieser Risikofaktor des weiblichen Geschlechts mit niedrigem BMI lässt sich mit Hilfe der vorliegenden Arbeit nicht bewerten, da nur zwei weibliche Fälle die Therapie hepatisch bedingt abbrechen. In nur einem von diesen Fällen konnte der BMI ermittelt werden, der mit 21,6 im Normbereich lag. Ebenso konnte der in der Literatur (van Griensven 2014) genannte Risikofaktor einer Hepatitis B-Koinfektion nicht beurteilt werden, da nur in einem Fall zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine chronische Hepatitis B vorlag. Dieser eine Fall hat eine Therapie mit Nevirapin begonnen und diese adhärenzbedingt abgebrochen. Der von Dieleman (2002) beschriebene Zusammenhang zwischen Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren als Ersttherapie und der erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Lebertoxizität konnte anhand der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (**Abbildung 7b**). Nur in einem von 14 Fällen mit bekanntem HIV-Therapiestatus entwickelte sich die Lebertoxizität nach Nevirapin als Ersttherapie. Ebenfalls wird der Baseline GPT-Wert kontrovers diskutiert: Während Gao (2010)

anhand einer chinesischen Kohorte zu dem Ergebnis kommt, dass eine Baseline GPT-Erhöhung ein Risikofaktor für eine hepatische Nebenwirkung ist, beschreibt Yunihastuti (2009), dass eine erniedrigte GPT-Baseline zu dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung führt. In der vorliegenden Arbeit brachte die Analyse veränderter Leberwerte zu Therapiebeginn kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf das Risikoprofil. Der in den Arbeiten von Martin-Carbonero (2003) und Ena (2003) beschriebene Zusammenhang von Alkoholkonsum und Entwicklung einer hepatischen Nebenwirkung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst.

4.3.4. Langfristiger Therapieverlauf

Bei der Beobachtung des langfristigen Therapieverlaufs konnte festgestellt werden, dass nach ca. neun Jahren NNRTI-Therapie die Anteile der Patienten, die ihre Therapie unverändert einnahmen, für Nevirapin und Efavirenz vergleichbar waren. Allerdings nahmen die Therapieabbrüche für Efavirenz eher linear über die Zeit ab, für Nevirapin vor allem in den ersten Monaten. Bei genauerer Betrachtung ergaben sich hierbei weitere Unterschiede. So kam es in der Nevirapin-Gruppe – bei höherem IVD-Anteil – zu häufigerem Adhärenz-bedingten Therapieabbrüchen, die anscheinend oft schon kurz nach Beginn der Therapie stattfanden. Nach Zensur Adhärenz-bedingter Abbrüche und der alleinigen Betrachtung toxikologischer Abbrüche unterschieden sich die Abbruchquoten für Nevirapin und Efavirenz in den ersten acht Monaten kaum. Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die beobachteten Unterschiede zwischen beiden NNRTIs überwiegend auf Adhärenzprobleme und weniger auf Toxizitätsprobleme zurückzuführen waren.

4.3.5. Die Rolle des HCV-Status

Die Hepatitis C-Koinfektion, gleich ob virämisch oder avirämisch, hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Dauer bzw. Abbruchraten der Therapie mit Nevirapin und Efavirenz. Dies ist ebenfalls die Schlussfolgerung der EuroSida-Studie (Mocroft 2005), die anhand von 4.929 Fällen, davon 28% mit Hepatitis C koinfiziert, unterschiedliche antiretrovirale Kombinationstherapien hinsichtlich ihrer Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen, Patientenwunsch und Entscheidung des behandelnden Arztes untersuchte. Obwohl Patienten mit HCV-Infektion generell höhere Therapieabbruchraten aufwiesen als HIV-Monoinfizierte, konnte

kein antivirales Präparat als Ursache ausgemacht werden, so dass als Fazit eine von einer HCV-Infektion unabhängige Therapiewahl empfohlen wird. Eine weitere Studie (Rockstroh 2005) mit 5957 Patienten, davon 33% mit Hepatitis C, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die virologische und immunologische Antwort auf eine antiretrovirale Therapie nicht von dem Vorhandensein einer Hepatitis C-Koinfektion beeinflusst wird. Eine mögliche Erklärung für die Ursache des erhöhten Risikos einer hepatischen Nebenwirkung unter Nevirapin ist eine allergische Reaktion, hierzu gibt es aktuell jedoch noch keine zuverlässigen Studien.

In **Tabelle 11** sind Arbeiten zu Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren bei HIV/HCV-Koinfektion zusammengestellt. Der in diesen Studien analysierte Anteil von HCV-Koinfizierten variierte zwischen 5% und 100%. In allen zitierten Arbeiten gelten Nevirapin und Efavirenz bei HIV/HCV-Koinfizierten generell als sicher anwendbare Therapieoptionen. In den meisten Studien wird eine HCV-Koinfektion allerdings als Risikofaktor für die Entwicklung einer Hepatotoxizität unter antiretroviraler Therapie ausgemacht. Einige Studien beschreiben vergleichbare Abbruchraten unter Nevirapin und Efavirenz, während andere eine höhere Anzahl hepatotoxizitätsbedingter Abbrüche unter Nevirapin feststellen. Alle genannten Studien fanden toxizitätsbedingte Abbrüche bei weniger als 20% der Fälle. Wie in der vorliegenden Studie tritt eine Hepatotoxizität in anderen Studien auch unabhängig vom HCV-Status auf.

Tabelle 11: Arbeiten zu NNRTIs bei HIV/HCV-Koinfektion

Referenz	Studiendesign	Zeitraum, Ort	Patienten	Hepatitis C
Brück 2008	Prospektive Multicenterstudie	1998-2001, Deutschland	296 (49% NVP, 51% EFV), NNRTI naiv	10% HCV- koinfiziert
	Zentrale Punkte: Einziger Risikofaktor für Leberwerterhöhung ist eine HCV-Koinfektion. Leberwerterhöhungen meist mild-moderat und unter NVP und EFV in etwa gleich häufig			
Macias 2012 (COINS- Study Team)	Retrospektive Multicenterstudie	2000-2006, Spanien	745 (17% NVP, 43% EFV, 40% PI), ART naiv	alle HCV- koinfiziert
	NVP, EFV, PI sind sicher anwendbar. Auftreten von Grad 3/4 Toxizität: EFV<NVP=PI. Hepatisch bedingter Therapieabbruch am häufigsten bei NVP.			
Manfredi 2004	Prospektive Studie	2001-2003, Italien	545 (53% NVP, 47% EFV), NNRTI naiv	25% HCV- koinfiziert
	Therapieabbruchraten vergleichbar (11,5% EFV vs. 12% NVP), divergierende UAW-Spektren, NVP-Hepatotoxizität unabhängig vom HCV-Status			
Martin- Carbonero 2003	Retrospektive Studie	1998-2000, Spanien	298 (54% NVP, 46% EFV), Beginn NVP oder EFV	45% HCV- koinfiziert
	Hepatotoxizität 12% mit NVP versus 4% mit EFV, Risikofaktoren: HCV- Koinfektion, weibliches Geschlecht, Alkohol-Abusus (auch für EFV)			
Mbouga 2010	Retrospektive Kohortenstudie	2001-2003, Kamerun	169 (100% NVP), Beginn NVP	21% HCV- koinfiziert,
	Sichere NVP-Anwendung trotz HCV-Koinfektion			

Referenz	Studiendesign	Zeitraum, Ort	Patienten	Hepatitis C
Reekie 2010 (Euro-SIDA Study)	Prospektive Kohortenstudie	2000-2009, europaweit	2886 (21% NVP, 51% EFV, 28% LPV), Beginn NNRTI oder LPV	21% HCV- koinfiziert
	Vergleichbare Abbruchraten, andere UAW- Spektren, toxizitätsbedingter Abbruch häufiger mit EFV als mit NVP			
Sulkowski 2002	Prospektive Studie	1996-2001, USA	568 (45% NVP, 55% EFV), Start NNRTI	43% HCV- koinfiziert
	Transaminasenerhöhung Grad 3/4 bei 16% mit NVP versus 8% mit EFV, Risikofaktoren: NVP, HCV, HBV, PI-Komedikation, 84% trotz HCV-Koinfektion keine Hepatotoxizität			
Van Griensven 2014	Retrospektive Studie	2003-2012, Kambodscha	3098 (71% NVP, 29% EFV), ART naiv	5% HCV- koinfiziert
	Therapie-Outcome schlechter bei Hepatitis-Koinfektion, 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko mit HCV-Koinfektion, insgesamt 6% hepatisch bedingte Therapieabbrüche, Hepatotoxizität bei 15% mit NVP+HCV versus 7% mit EFV+HCV, Risikofaktoren Hepatotoxizität: HCV- und HBV-Koinfektion			
Van Leth 2004 (2NN Study Group)	Prospektive Multicenterstudie	2000-2001, weltweit	1216 (50% NVP, 33% EFV, 17% beides), NNRTI-Beginn	10% HCV- koinfiziert
	Zentrale Punkte: Effektivität beider Medikamente vergleichbar, unterschiedliche UAW, zwei Todesfälle aufgrund NVP			

Abkürzungen: NVP: Nevirapin, EFV: Efavirenz, PI: Proteaseinhibitor, LPV: Lopinavir, HCV: Hepatitis C-Virus, HBV: Hepatitis B-Virus.

5. Limitierungen

Das retrospektive Studiendesign der vorliegenden Arbeit bringt eine Reihe von Limitierungen mit sich. Die Auswertung des Therapieverlaufs erfolgte anhand der Patientenakten. Die Dokumentation in den Akten war in manchen Fällen unvollständig oder nicht eindeutig formuliert. Oftmals waren einzelne Daten nicht eruierbar. Nicht immer ließ sich der genaue Abbruchgrund der Therapie klären. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass trotz sorgfältiger Sichtung der Akten weitere HIV/HCV-koinfizierte Fälle mit entsprechender Therapie unentdeckt blieben. Hinzu kommt, dass 21% der Fälle entweder „Lost to follow up“ waren oder die Therapie adhärenzbedingt abgebrochen haben, also ein Viertel der Fälle den vorgegebenen Therapieplan nicht eingehalten haben und somit nicht längerfristig beobachtet werden konnten. Jedoch war der mediane Beobachtungszeitraum dieser Arbeit 1.8 Jahre, so dass die Mehrheit der Toxizitäten, die in der frühen Therapiephase auftreten (Dieleman 2002), durchaus erfasst werden konnten. Hinzu kommt ein nicht objektivierbarer potentieller Bias des behandelnden Arztes, der anhand seiner Erfahrung im Umgang mit HIV/Hepatitis C-Koinfizierten eigene Kriterien und Überlegungen bei der Medikamentenwahl einfließen ließ. Eine weitere Limitierung bei der Analyse der Laborwerte ist, dass diese ohne festgelegtes Schema erhoben wurden und somit möglicherweise asymptomatische Leberwerterhöhungen nicht detektiert wurden. Es wäre zum Beispiel auch denkbar, dass die Leberwerte unter Nevirapin ein deutlich engeres Monitoring erfuhren als unter Efavirenz. Zudem ist fraglich, inwiefern ein einmalig erhöht gemessener Leberparameter Ausdruck einer Hepatotoxizität ist. Diese Schwierigkeit wurde in einer retrospektiven Studie (Bansi 2009) an 12.206 HIV-Monoinfizierten Fällen beschrieben. Bei HIV-Patienten waren Schwankungen der Leberwerte durch z.B. AIDS-Status, niedrige CD4-Zellzahlen und eine hohe HI-Viruslast zu beobachten. Leberwertschwankungen können ebenfalls Ursache von Immunrekonstruktion und nicht-Therapie abhängiger Faktoren sein oder auch ohne Krankheitswert vorkommen. Im Praxisalltag ist es häufig Routine aus einmalig erhöhten Laborwerten Konsequenzen zu ziehen und somit eventuell eine Therapie frühzeitig zu modifizieren. Ebenso wurde der Abbruchgrund der „Hepatotoxizität“ dokumentiert, ohne dies allgemeingültig zu definieren oder weitere Untersuchungen wie z.B. Biopsien oder die Feststellung des Fibrosegrades durchzuführen. Eine Schwierigkeit bereitet sicherlich die uneinheitliche Definition der Hepatotoxizität. Die Definition der vorliegenden Arbeit: Anstieg der Transaminasen und/oder der GGT, wird in der Literatur entgegnet, dass der alleinige Anstieg der GGT kein Zeichen der Leberschädigung sei, sondern nur in Kombination mit erhöhten

Transaminasen von Bedeutung ist (Nunez 2005). Eine bessere Vergleichbarkeit und eventuelle Schlussfolgerungen durch ein in allen Fällen übereinstimmendes Vorgehen bei der Erhebung der Baseline-Charakteristika waren in dem vorliegenden retrospektiven Setting nicht möglich. Obwohl viele Details und Daten zum Zeitpunkt eines NNRTI-Therapiestarts erhoben wurden, bleibt ein Defizit vieler weiterer nicht erfasster Umstände, die einen Therapieabbruch bewirken könnten. Komorbiditäten, Begleittherapie, Alkoholkonsum, Zirrhose-Status bzw. Leberfunktion, Thrombozytopenien und Plasma-Konzentration der NNRTI im Blut wurden nicht berücksichtigt, was einen hepatisch bedingten Abbruch der Therapie begünstigen könnte (Muret 2011). Es wurden nur zum Therapieabbruch führende unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt, geringfügigere unerwünschte Arzneimittelwirkungen blieben unbeachtet. Eine weitere Limitierung dieser Arbeit bezieht sich auf die Definition der Hepatitis C. Die Antikörper-Bildung dauert 6-8 Wochen, so dass möglicherweise schon infizierte, aber noch nicht labortechnisch nachgewiesene Fälle unbeobachtet blieben.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie analysierte den Therapieverlauf und die genauen Abbruchgründe von HIV-/HCV-koinfizierten Patienten mit dem potentiell hepatotoxischen NNRTI Nevirapin im Vergleich zu Efavirenz. Insgesamt brachen 23% der Patienten die NNRTI-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, Nevirapin wurde dabei insgesamt nicht häufiger beendet als Efavirenz. Während bei Efavirenz vorwiegend ZNS-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen zum Abbruch führten, waren (vorwiegend milde) Leberwerterhöhungen der bei weitem häufigste Grund für Nevirapin-Abbrüche. Schwere Hepatotoxizitäten unter Nevirapin wurden jedoch insgesamt nur selten beobachtet, es kam zu keinem therapieassoziierten Todesfall.

Im Vergleich zur internationalen Literatur waren die Abbruchraten in der untersuchten Patientenpopulation nicht häufiger als bei HIV-Infizierten ohne Hepatitis. Zudem zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich nebenwirkungs-bedingter Abbrüche zwischen Patienten mit virämischer und avirämischer Hepatitis C.

Trotz der schon aufgrund des retrospektiven Designs vorhandenen Limitierungen sprechen die hier vorgestellten Daten eher gegen die Empfehlung, eine chronische Hepatitis C als absolute Kontraindikation für eine Nevirapin-haltige antiretrovirale Therapie anzusehen.

7. Literaturverzeichnis

Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. (2012): HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications.

Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, Nolting T. (2007): Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 6(2):147-54.

ART-CC: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. (2008): Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 372(293-9).

Bansi L, Turner J, Gilson R, Post F, Gazzard B, Leen C, Anderson J, Porter K, Hill T, Fisher M, Ainsworth J, Pillay D, Johnson M, Winston A, Orkin C, Easterbrook P, Phillips A, Sabin C; UK Collaborative HIV Cohort Study. (2009): Is 1 alanine transaminase >200 IU enough to define an alanine transaminase flare in HIV-infected populations? A new definition derived from a large cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 52(3):391-6.

Becker S. (2004): Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis.* 38 Suppl 2:S49-55.

Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. (2000): Immune reconstitution syndromes in human immuno-deficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology.* 202(2):186-93.

Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosin J, Lopez JC, Sanchez Conde M, Padilla B, Resino S. (2008): Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 46(1):137-43.

Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. (2001): Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 32(3):492-7.

Boehringer Ingelheim International GmbH (2012) (a): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf (abgerufen am 23.09.2012), Seite 4 4.4-Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Boehringer Ingelheim International GmbH (b): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf (abgerufen am 23.09.2012), Seite 8 4.4-Lebererkrankungen.

Boehringer Ingelheim International GmbH (2012) (c): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf (abgerufen am 23.09.2012), Seite 18 4.5-Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Boesecke C, Rockstroh JK. (2012): Acute hepatitis C in patients with HIV. *Semin Liver Dis.* 32(2):130-7.

Bonacini M, Louie, Bzowej N. (2002): Liver mortality in patients with HIV infection. *Abstract. Hepatology* 2002;36:230A.

Bottaro EG, Huberman MJ, Iannella Mdel C, Vesperoni FA, Scapellato PG, Errea S, Antonelli L, Cassetti LI. (2010): Nevirapine-associated toxicity in clinical practice in Buenos Aires, Argentina. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 9(5):306-12.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2013) (a): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf (abgerufen am 13.11.2013), Seite 6 4.4-Psychiatrische Symptome.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2013) (b): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf (abgerufen am 13.02.2013), Seite 21 4.5, Tabelle 2-Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen.

Brück S, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, Rump JA, Klinker H, Petzold D, Hartmann M. (2008): Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine. *Eur J Med Res.* 13(7):343-8.

Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. (1998): A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 12(7):F51-8.

Center for Disease Control and Prevention (1993): 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA,* 6, 729-730.

Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, Shikuma C, Nevin T, Sherman KE; AIDS Clinical Trials Group 383 Study Team. (2002): Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS.* 16(14):1915-23.

Clark SJ, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon JA, Cramp ME. (2002): Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatology.* 36(2):295-301.

Cox, S. R., et al. (1997): Delavirdine and marketed protease inhibitors: pharmacokinetic interaction studies in healthy volunteers. Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Mulder WM, de Wolf F, Weverling GJ, Lange JM, Reiss P, Brinkman K; ATHENA Study Group. (2002):

Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS*. 16(5):737-45.

Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. (2004): Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 38 Suppl 2:S80-9.

Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, Vernazza P, Bernasconi E, Weber R, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study. (2010): Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*. 170(1):57-65.

Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. (2003): Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine-and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. 14(11):776-81.

Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, Paredes R, Bonjoch A, Jou T, Negredo E, Romeu J, Sirera G, Tural C, Clotet B. (2002): Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 29(3):244-53.

Gao S, Gui XE, Deng L, Zhang Y, Liang K, Yang R, Yan Y, Rong Y. (2010): Antiretroviral therapy hepatotoxicity: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics in a cohort of Han Chinese. *Hepatology Res*. 40(4):287-94.

Grint D, Peters L, Rockstroh JK, Rakmanova A, Trofimova T, Lacombe K, Karpov I, Galli M, Domingo P, Kirk O, Lundgren JD, Mocroft A; EuroSida in EuroCoord. (2015): Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals. *AIDS*. 29(10):1205-15.

Hoffmann (2013): Opportunistische Infektionen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, HIV 2013/2014, Medizin Fokus Verlag, Hamburg. ISBN: 978-3-941727-12-0.

Kaplowitz N. (2004): Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis*. 38 Suppl 2:S44-8.

Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Baraldi E, Montella F, Uip DE, Thompson MA, Russell DB, Lange JM, Beijnen JH, Huitema AD; 2NN Study Group. (2005): Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther*. 10(4):489-98.

Kontorinis N, Dieterich DT. (2003): Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis*. 23(2):173-82.

Kouyos RD, Rauch A, Braun DL, Yang WL, Böni J, Yerly S, Klimkait T, Aubert V, Shah C, Kovari H, Calmy A, Cavassini M, Battegay M, Vernazza PL, Bernasconi E, Ledergerber B, Günthard HF; Swiss HIV Cohort Study (SHCS). (2014): Higher risk of incident hepatitis C virus coinfection among men who have sex with men, in whom the HIV genetic bottleneck at transmission was wide. *J Infect Dis*. 210(10):1555-61.

Labor Lademannbogen, Lademannbogen 61, 22339 Hamburg, Stand 2012

Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. (2008): Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:590–598.

Ma Q, Okusanya OO, Smith PF, Dicenzo R, Slish JC, Catanzaro LM, Forrest A, Morse GD. (2005): Pharmacokinetic drug interactions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 1(3):473-85. Review.

Macias J, Neukam K, Mallolas J, Lopez-Cortes LF, Carton JA, Domingo P, Moreno S, Iribarren JA, Clotet B, Crespo M, de Los Santos I, Ortega E, Knobel H, Jimenez-Exposito MJ, Pineda JA; COINS Study Team. (2012): Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Clin Trials.* (2):61-9.

Manfredi R, Calza L, Chiodo F. (2004): Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 35(5):492-502.

Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. (2003): Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials.* 4(2):115-20.

Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, Marcos MA, Milinkovic A, Garcia-Viejo MA, Mallolas J, Carne X, Phillips A, Gatell JM. (2001): Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 15(10):1261-8.

Mbougua JB, Laurent C, Kouanfack C, Bourgeois A, Ciaffi L, Calmy A, Gwet H, Koulla-Shiro S, Ducos J, Mpoudi-Ngole E, Molinari N, Delaporte E. (2010): Hepatotoxicity and effectiveness of a Nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with or without viral hepatitis B or C infection in Cameroon. *BMC Public Health.* 10:105.

Meintjes G, Maartens G, Boule A, Conradie F, Goemaere E, Hefer E, Johnson D, Mathe M, Moosa Y, Osih R, Rossouw T, van Cutsem G, Variava E, on behalf of the Southern African HIV Clinicians Society (2012): Guidelines for antiretroviral therapy in adults. Vol. 13, No. 3.

Melvin DC, Lee JK, Belsey E, Arnold J, Murphy RL. (2000): The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS.* 14(4):463-5.

Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, Reiss P, Katlama C, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSida Study Group. (2005): Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther.* 2005;10(7):779-90.

Muret P, Piedoux S, Solas C, Quaranta S; Groupe Suivi Therapeutique Pharmacologique de

la Societe Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique. (2012): Evidence-based therapeutic drug monitoring for nevirapine. 66(3):187-95.

Nunez M. (2005): Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatology*. 44(1 Suppl):S132-9.

Palepu A, Tyndall M, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. (2003): Impaired virologic response to highly active antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 32(5):522-6.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2015): Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, unter: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (abgerufen am 09.10.2015), K-10-Adverse Effects of Antiretroviral Agents.

Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, del Valle J, Luque R, Rodriguez-Bano J, Gonzalez-Serrano M, Camacho A, Macias J, Grilo I, Gomez-Mateos JM; Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). (2007): Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 46(3):622-30.

Poundstone KE, Chaisson RE, Moore RD. (2001): Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 15(9):1115-23.

Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell' Unto O, Spilabotti L, Costanza OM. (2010): HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Intern Med*. 21(2):57-61.

Puoti M, Nasta P, Gatti F, Matti A, Prestini K, Biasi L, Carosi G. (2009): HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 8(1):30-42.

Reekie J, Reiss P, Ledergerber B, Sedlacek D, Parczewski M, Gatell J, Katlama C, Fätkenheuer G, Lundgren JD, Mocroft A; EuroSida study group. (2010): A comparison of the long-term durability of nevirapine, efavirenz and lopinavir in routine clinical practice in Europe: a EuroSida study. *HIV Med*. 12(5):259-68.

Robert Koch Institut (2012): Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts: HIV-Infektionen und AIDS- Erkrankungen in Deutschland, Ausgabe 16. Juli 2012/ Nr. 28, S.263, Tabelle 3.

Robert Koch Institut (2014): Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014, Ausgabe 09. November 2015/ Nr. 45, S.477

Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A,

Ledergerber B, Lundgren J; EuroSida Study Group. (2005): Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 192(6):992-1002.

Rockstroh JK, Peters L, Grint D, Soriano V, Reiss P, Monforte Ad, Beniowski M, Losso MH, Kirk O, Kupfer B, Mocroft A; EuroSida in EuroCoord. (2013): Does hepatitis C viremia or genotype predict the risk of mortality in individuals co-infected with HIV? *J Hepatology.* 59(2):213-20.

Rockville, AIDS Clinical Trials Group. (1996): Table of grading severity of adult adverse experiences. Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin LH. (1998): Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis.* 177(3):783-5.

Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F. (2005): Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 191(6):825-9.

Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. (2002): Antiretroviral drug toxicity – a challenge for the hepatologist? *J Hepatology.* 36(2):283-94.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. (2000): Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 283(1):74-80.

Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. (2002): Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 35(1):182-9.

Sulkowski MS, Thomas DL. (2003): Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med.* 138(3):197-207.

van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chene G, Dorrucchi M, Gill J, Hamouda O, Sannes M, Porter K, Geskus RB; CASCADE Collaboration. (2011): The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS.* 25(8):1083-91.

van Griensven J, Phirum L, Choun K, Thai S, De Weggheleire A, Lynen L (2014): Hepatitis B and C co-infection among HIV-infected adults while on antiretroviral treatment: long-term survival, CD4 cell count recovery and antiretroviral toxicity in Cambodia. *PLOS One.* 9(2):E88552.

van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Laloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM; 2NN Study team. (2004): Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine,

efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 363(9417):1253-63.

van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, Wilkins E, Lazanas MK, Lange JM, Montaner J; 2NN study group. (2005): The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*. 19(5):463-71.

Vogel M, Rockstroh JK. (2009): The treatment of chronic hepatitis C virus infection in HIV co-infection. *Eur J Med Res*. 14:507-15.

Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte Ad, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. (2006): Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 166(15):1632-41.

WHO 2010: Antiretroviral Therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach: revision S.34 14.6-The choice between NVP and EFV. ISBN: 9789241599764.

Yunihastuti E, Gani RA, Lesmana LA, Sundaru H, Djauzi S. (2009): Grade 3-4 liver enzyme elevation during HAART in HIV and hepatitis C co-infected adults. *Acta Med Indones*. 41(3):130-5.

Zentrallaboratorium Städtisches Krankenhaus Kiel, Chemnitzstraße 33, 24116 Kiel, Stand 2012.

8. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AP	Alkalische Phosphatase
ART	Antiretrovirale Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CDC	Centers For Disease Control And Prevention
DAD	Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEIG	European Economic Interest Group
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
Häm	Übertragung durch Blutprodukte
Hb	Hämoglobin
HBc-Ag	Hepatitis (core) Antigen
HBe-Ag	Hepatitis B (envelope) Antigen
Anti-HBs	Antikörper gegen Hepatitis B (surface)
HCV	Hepatitis C-Virus
HC-VL	Viruslast der Hepatitis C
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
ICH	Infektionsmedizinisches Zentrum Hamburg
IVD	intravenöser Drogenkonsum
LPV	Lopinavir
LTFU	Lost to follow up
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NVP	Nevirapin
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RKI	Robert Koch Institut

RNA	Ribonukleinsäure
SVR	Sustained virologic response
ULN	Upper Limit of Normal
VL	Viruslast
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Anhang

9.1. Fragebogen

Bizentrische Auswertung HIV+HCV-Koinfektion (Erfassung 01.01.2000- 30.06.2011)	
Nevirapin/Efavirenz Kiel/ICH: _____ Nr <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
01. Geschlecht	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w Geb.datum <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> .19 <input type="checkbox"/> deutsch/ <input type="checkbox"/> _____
02. HIV-Risiko	<input type="checkbox"/> MSM <input type="checkbox"/> het <input type="checkbox"/> IVD <input type="checkbox"/> Hämo <input type="checkbox"/> Endemie <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> kA
03. Gewicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg Größe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm
04. HIV Erstdiagnose	Datum _____.____.____ CD4-Zell-Nadir <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /µl WHO-Stadium <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> AIDS-Erkrankungen? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → was: _____
05. Beginn mit	<input type="checkbox"/> Nevirapin (Viramune) <input type="checkbox"/> Efavirenz (Sustiva) <input type="checkbox"/> Efavirenz (Atripla) erstmal am Datum _____.____.____ Zu diesem Zeitpunkt:
06. ART	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> früher, derzeit Pause <input type="checkbox"/> laufend bei Umstellung auf NVP/EFV <input type="checkbox"/> kA
07. HCV	<input type="checkbox"/> ohne Behandlung ausgeheilt <input type="checkbox"/> SVR nach Behandlung <input type="checkbox"/> unbehandelt <input type="checkbox"/> aktiv nach Behandlung <input type="checkbox"/> zum Zeitpunkt NVP/EFV-Start laufende HCV-Behandlung seit _____.____.____
08. Wenn unbehandelt:	Warum bislang keine HCV-Therapie? (<i>Mehrfachnennungen möglich</i>) Grund: <input type="checkbox"/> Patientenwunsch <input type="checkbox"/> Compliance <input type="checkbox"/> schlechter Immunstatus/AIDS <input type="checkbox"/> aktiver IVD <input type="checkbox"/> Andere Komorbidität _____ <input type="checkbox"/> kA
09. HBV?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> früher (HBc-Ak ⁺ , HBsAG ⁻) <input type="checkbox"/> aktiv → <input type="checkbox"/> HBsAG ⁺ <input type="checkbox"/> HBeAG ⁺ <input type="checkbox"/> kA
10. CD4-Zellen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /µl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % HI-VL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kopien/ml HC-VL <input type="checkbox"/> Kopien/ml HCV-Genotyp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> GPT <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/l GGT <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/l Hb <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> g/dl <input type="checkbox"/> kA
11. Therapeutisches Outcome	(<i>Stichtag 30.06.2011</i>) Abbruch NVP/EFV <input type="checkbox"/> nein Abbruch am Datum _____.____.____ Pause gilt nicht als Abbruch! Hauptgrund für den Abbruch: <input type="checkbox"/> PATIENT → <input type="checkbox"/> Patientenwunsch <input type="checkbox"/> Compliance <input type="checkbox"/> LTFU <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> STRATEGIE → <input type="checkbox"/> Virologisches Versagen <input type="checkbox"/> Vereinfachung <input type="checkbox"/> TOX → <input type="checkbox"/> Transaminasen <input type="checkbox"/> Rash <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> Cholestase (GGT) <input type="checkbox"/> ANDERES → _____
12. Klinisches Outcome	(<i>Stichtag 30.06.2011</i>) Patient verstorben? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → Todesdatum _____.____.____ Vermutete Haupttodesursache: <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> AIDS <input type="checkbox"/> unklar _____ <input type="checkbox"/> kA Patient lost to Follow-Up? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → letzter Kontakt am _____.____.____ <input type="checkbox"/> kA

9.2. Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. Michael Kneba und Herrn Professor Dr. Hans-August Horst danke ich für die Bereitstellung anonymisierter Patientendaten aus der Infektionsambulanz der II. Medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Christian Hoffmann für die hervorragende Betreuung, die immer zeitnahen Rückmeldungen und die unermüdliche Geduld. Auch für die ständige Hilfsbereitschaft und vielerlei Anregungen bedanke ich mich.

Dr. Axel Adam, Dr. Thomas Buhk, Dr. Stefan Fenske, Stefan Hansen, Dr. Michael Sabranski, Dr. Carl Knud Schewe, Professor Dr. Hans-Jürgen Stellbrink danke ich für die gute Kooperation bei der Erhebung der Patientendaten.

Den Mitarbeitern des Infektionsmedizinischen Centrums Hamburg sowie Silke Trautmann und Claudia Fischer aus der Infektionsambulanz in Kiel danke ich für ihre Bemühungen und die Schaffung einer freundlichen Arbeitsatmosphäre.

Meinen Eltern und Geschwistern sage ich Dank für vielseitige Unterstützung und Korrekturlesen.

9.3. Lebenslauf

Vor- und Zuname	Anna Margarete Mauelshagen
Geburtstag	Juni 1988
Geburtsort	Villingen-Schwenningen

STUDIUM

Promotion seit 11/2011	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel <i>“Praktikabilität und Verträglichkeit einer antiretroviralen Therapie mit Nevirapin oder Efavirenz bei HIV-/HCV-Koinfizierten”</i> <u>Betreuer:</u> PD Dr. med. Christian Hoffmann
04/2011 - 06/2015	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Klinischer Abschnitt der Humanmedizin
04/2009 - 03/2011	Johannes-Gutenberg-Universität Mainz Vorklinischer Abschnitt der Humanmedizin

SCHULBILDUNG

08/1998 - 06/2007	St. Ursula Gymnasium, Villingen-Schwenningen Allgemeine Hochschulreife
-------------------	--

9.4. Veröffentlichung

A Mauelshagen, H Horst, H Stellbrink, C Hoffmann (2012): Long-term safety and tolerability of nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV/HCV-coinfected patients. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Mauelshagen A et al. Journal of the International AIDS Society, 15(Suppl 4):18416