



# Therapeutisches Drug Monitoring der HIV-Therapie

**Anhang  
zu den Therapieleitlinien  
Deutsch-Österreichische  
Leitlinien zur  
antiretroviralen Therapie  
der HIV-Infektion**

**Version 04\_2012.2 vom 22.02.2012**

---

## **Beilage „Therapeutisches Drug Monitoring der HIV-Therapie“ zu den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV- Infektion**

### **Inhalt**

Entwurf Leitlinie Therapeutisches Drug Monitoring der HIV-Therapie .....	1
Einleitung.....	3
Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) .....	3
TDM in klinischen Studien .....	4
Empfehlungen für TDM in besonderen Situationen .....	5
Schwangerschaft und Transmissionsprophylaxe .....	5
ART im Kindesalter .....	6
HBV/HCV-Koinfektion.....	7
Salvage-Therapien .....	7
Einmal-tägliche Therapien.....	8
Arzneimittelinteraktionen .....	8
Pharmakogenetik .....	9
Grundsätzliche Überlegungen für Klinik und Praxis (Bild 1.) .....	11
Referenzen .....	13
TDM - Algorithmus .....	21
Tabelle 1. ....	1



## Einleitung

Über fünfzehn Jahre hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) haben die Mortalität und Morbidität der HIV-Infektion deutlich verringert, aber auch die Grenzen der lebenslangen Behandlung aufgezeigt [1-3]. Gemäß den deutsch-österreichischen Therapieempfehlungen, sollen therapie-naive Patienten entsprechend ihrer Viruslast und ihres Immunstatus entweder mit einem HIV Proteaseinhibitor (PI), einem Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI), einem Integrasehemmer jeweils kombiniert mit Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), behandelt werden. Die Therapie vorbehandelter Patienten wird nach bereits bestehenden viralen Resistenzen und der Behandlungsgeschichte (früherer Therapieerfolg, Toxizitäten) ausgewählt und erfolgt prinzipiell mit ähnlichen Substanzkombinationen wie in der Primärtherapie, vorzugsweise mit *geboosteten* Proteaseinhibitoren als Teil des Therapieregimes. Beim sogenannten *boosting* erhöht die Einnahme des HIV Proteaseinhibitors Ritonavir in subtherapeutischer Dosis (100-200mg) die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig eingenommenen antiretroviral wirksamen zweiten Proteaseinhibitors um ein Vielfaches, verlängert das Einnahmeintervall (ein- oder zweimal täglich), verringert die Dosis (z.B. Atazanavir/Ritonavir 300/100mg statt Atazanavir 400mg einmal täglich) und sichert therapeutisch wirksame Arzneimittelspiegel über das gesamte Dosisintervall.

Die heute verfügbaren antiretroviralen Medikamente (ARV) müssen über lange Zeit sehr gewissenhaft vom Patienten eingenommen werden, wobei das Management einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Beschwerden, Lebertoxizität, Polyneuropathien, Lipodystrophie oder Diabetes) sowie eine Vielzahl von bekannten Arzneimittelinteraktionen hohe Anforderungen an die Adhärenz der Patienten und das Fachwissen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte stellt.

Zur Überprüfung des Therapieerfolges stehen heute eine Reihe von diagnostischen Untersuchungen zur Verfügung: Neben den klinischen Routine-Untersuchungen der bekannten Surrogatparameter (HIV-RNA, CD4+ T-Lymphozyten), erfassen Resistenztestungen virale Mutationen und resultierende Arzneimittelresistenzen, die meist aufgrund unvollständiger Unterdrückung der Virusreplikation entstehen. Diese Verfahren gehören mittlerweile zum *Standard of Care* in den Industrienationen. Darüber hinaus werden Arzneimittelspiegel im Blut zunehmend getestet, um Gründe für Therapieversagen oder Nebenwirkungen zu ermitteln.

Aktuelle Behandlungsrichtlinien für die HIV Therapie im In- und Ausland empfehlen bereits das Therapeutisches Drug Monitoring für besondere Patientengruppen, wie Kinder, schwangere Frauen und leber- bzw. niereninsuffiziente Patienten. Es fehlen jedoch bislang Algorithmen für ein klinisch-pharmakologisches Management der ART, welche Behandlern und Patienten den Weg entlang der Vielzahl miteinander in Zusammenhang stehenden pharmakologischen, virologischen und klinischen Größen weisen würden.

## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Generell werden bisher PI, NNRTI und die Substanzen Enfuvirtide, Maraviroc und Raltegravir in der klinischen Routine in Plasma bzw. Serum gemessen. NRTI hingegen sind *prodrugs* und



werden nach Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt in der Zielzelle erst mehrfach phosphoryliert und damit antiretroviral wirksam. Ein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration der *prodrugs* und intrazellulären Konzentrationen der wirksamen Substanzen besteht nicht, weshalb NRTI nicht im Rahmen des Routine-TDM gemessen werden. Für die Substanzen Raltegravir und Maraviroc gibt es keine klare Konzentrations-Wirkungsbeziehung. Für beide Substanzen werden jedoch zumindest Minimalkonzentrationen im Plasma empfohlen, wobei für Raltegravir die Diskussion aktuell über eine Korrelation zwischen Maximalkonzentrationen bzw. Gesamtexposition und Wirksamkeit geführt wird. Für PI und NNRTI hingegen gibt es Empfehlungen für minimale bzw. im Patienten anzustrebende effektive Konzentrationen im Plasma, welche entweder in Studien mit Therapie-naiven Patienten oder aus *in-vitro*-Daten generiert und extrapoliert wurden (**Tabelle, 2. Spalte**).

### **TDM in klinischen Studien**

Derzeit sind die Ergebnisse von acht kontrollierten klinischen Studien publiziert, in welchen die Bedeutung des TDM für die Therapiesicherheit untersucht wurde. Zwei zeigen einen klaren therapeutischen Vorteil für den Patienten durch TDM (Anteil der Patienten mit niedriger Viruslast nach 48 Wochen größer als in der Vergleichsgruppe), jeweils bei Einnahme der PI Nelfinavir und Indinavir [4, 5], welche in der HIV-Therapie allerdings kaum mehr eine Rolle spielen. Drei weitere Studien verfehlten das Ziel, einen signifikanten Vorteil durch TDM der ART zu zeigen [6-8], wobei die 2007 von Best et al. veröffentlichte Studie [9] zumindest einen deutlichen Trend hin zum besseren viralen Ansprechen durch TDM der Therapie mit anschließender Dosisanpassung zeigte. Eine kürzlich publizierte Studie von Demeter et al. zeigte zwar keinen generellen klinischen Benefit für das virologische Ansprechen einer ART durch TDM, in Subgruppenanalysen profitierten jedoch afroamerikanische und hispanische Patienten sowie solche, deren HIV zumindest noch ein teilweises Ansprechen auf die in der ART enthaltenen PI zeigten [10]. Auch eine Strategie der Dosis-Eskalation von PI konnte in dieser Studie das Ansprechen auf die Therapie nur in Patienten verbessern, deren HIV nur noch teilweise empfindlich gegenüber einer PI-basierter ART waren [11].

Generell bewertet eine Übersichtsarbeit der im Cochrane-Databse enthaltenen randomisierten klinischen TDM-Studien zwischen 2002 und 2007 (n=8) deren Aussagen kritisch, beurteilt zwar die methodische Qualität der Studien als generell gut, bemängelt jedoch zu kleine Fallzahlen (n=40-230), zu wenig Information über die Randomisierung sowie die Heterogenität der Ansätze, die eine Meta-Analyse erschwerten. Ergebnis dieser Analyse, daß ein generelles TDM in PI- oder NNRTI-basierter ART nicht empfohlen werden sollte, jedoch Patienten, welche einen ungeboosteten PI einnehmen, die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens durch TDM um 49% erhöhen konnten [12].

Auch in einer nicht-kontrollierten Studie wurde eine Korrelation zwischen Arzneimitteltalspiegel NNRTI und virologischem Ansprechen gezeigt [13] und eine Anzahl weiterer retrospektiver Analysen hat (Vorhersage-)Modelle für Therapieansprechen und/oder Nebenwirkungen entwickelt, welche die Pharmakokinetik der ARV als grundsätzlich relevant für den Therapieerfolg ansehen [14-21].



Ein Vergleich von empfohlenen Arzneimittelkonzentrationen (**Tabelle, 2. Spalte**) und Daten verschiedener Labors aus Deutschland zeigen, daß die in der Klinik gemessenen Durchschnittswerte in der Regel bei 80-95% der Patienten ausreichend sind (**Tabelle, Spalten 3,5,6,7**). Aufgrund der intra-individuellen und inter-individuellen Variabilität der Exposition gegenüber PI und NNRTI [22] ist jedoch davon auszugehen, daß bei einigen PI und NNRTI in ca. 5-20% der Patienten diese empfohlenen Plasmakonzentrationen unterschritten werden. Diese sind in der Tabelle gekennzeichnet (Tabelle, ●). Zudem wurden bisher nur wenige Daten in besonderen Patientengruppen ermittelt (**Tabelle, 4. Spalte**). Auch ist anzunehmen, daß für lange vorbehandelte und mit viralen Resistenzen belastete Patienten, nicht dieselben Zielgrößen gelten wie für therapienaive Patienten. Diese gibt es bisher nur für einige PI und den CCR5-Hemmer Maraviroc [23]. Verschiedene Konzepte z.B. virale Resistenz mit Arzneimittelspiegeln zu verbinden, sind noch nicht ausgereift. Das am weitesten verbreitete Konzept ist das des sog. genotypischen Inhibitionsquotienten (gIQ): Die Ratio aus Arzneimittelspiegel und Anzahl der vorhandenen relevanten viralen Resistenzen sollte deutlich höher sein als die ermittelten Hemmkonzentrationen ( $IC_{50}$ ,  $IC_{95}$ ) *in vivo* und weist in der Praxis auf potentiell zu niedrige Arzneimittelspiegel hin [6].

### CCR5-Blocker und Integrasehemmer

Die für Raltegravir und Maraviroc angegebenen minimalen Hemmkonzentrationen *in vitro* (bzw. *in vivo*) betragen 15ng/mL (50ng/mL) und 0,57ng (50ng/mL bzw. 80ng/mL) (<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>). In Patienten gemessene Plasmakonzentrationen beider Substanzen übersteigen die angegebenen Werte meist um ein Vielfaches. Inwieweit ein Tropismuswechsel von CCR5-tropen zu CXCR4-tropen Viren unter Therapie mit Maraviroc konzentrationsabhängig stattfindet und eine Konzentrationserhöhung dies verhindern könnte, wurde bisher noch nicht gezeigt, so daß auch hier die Interpretation von Wirkspiegeln in Patienten kaum seriös möglich ist.

Eine Studie hat jedoch für Raltegravir hohe inter- sowie intraindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen von bis zu 75% (AUC) gezeigt [24], welche die Variabilität von PI- und NNRTI- Konzentrationen deutlich übersteigt [22]. Die Autoren folgern hieraus eine eingeschränkte Aussagekraft von TDM für den Therapieverlauf, postulieren jedoch auch einen möglichen Einfluss der Raltegravir-Pharmakokinetik auf das generelle Therapieansprechen [24].

**EMPFEHLUNG:** TDM ist in Raltegravir- bzw. Maraviroc-naiven Patienten nicht generell empfohlen, wenn die Dosierungsempfehlungen bei Komedikation mit anderen ARVs eingehalten werden. Bei stark vorbehandelten Patienten mit weniger als drei voll wirksamen Substanzen, sollte nach 2 Wochen ein Plasmaspiegel-Tagesprofil (0, 1, 2, 4, 6, 9, und falls möglich 12h) erstellt und bei folgenden Visiten regelmäßig der  $C_{trough}$  kontrolliert werden.

### Empfehlungen für TDM in besonderen Situationen

#### Schwangerschaft und Transmissionsprophylaxe

Eine ART in der Schwangerschaft sollte immer dann durchgeführt werden, wenn eine Therapieindikation für die Mutter besteht (<http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/>). Ansonsten ist eine ART bei Frauen, die während der frühen



Schwangerschaft keine Medikamente nehmen müssen, ab der 28. Schwangerschaftswoche zur Transmissionsprophylaxe von HIV (engl. *Prevention of Mother-to-Child Treatment*, PTMCT) kurz vor oder unter der Geburt indiziert [23].

Die Schwangerschaft geht mit physiologischen Veränderungen einher, welche die Arzneimittelspiegel der ART z.T. erheblich beeinflussen können. Die Datenlage hierzu ist aufgrund der wenigen klinischen Studien mit schwangeren Frauen eingeschränkt. Einige Anwendungsbeobachtungen liefern jedoch Hinweise darauf, daß Gewichtszunahme, ein verändertes Verteilungsvolumen, die erhöhte totale Clearance und verzögerte Resorption die Spiegel von beispielsweise Atazanavir Nelfinavir, Indinavir, Lopinavir und Nevirapin vor allem im letzten Trimenon der Schwangerschaft deutlich verändern [14, 25-37]

„Bei therapieresistentem Schwangerschaftserbrechen müssen, um eine Resistenzbildung zu vermeiden, alle antiretroviralen Medikamente gleichzeitig abgesetzt (Problematisch bezüglich des Absetzens sind wegen der unterschiedlich langen Halbwertszeiten NRTI/NNRTI-Kombinationen. Bei gleichzeitigem Absetzen bleiben NNRTIs wegen ihrer langen Halbwertszeiten noch maximal bis zu 3-4 Wochen (hohe interindividuelle Variabilität) in therapeutischen Konzentrationen nachweisbar, was zu einer vorübergehenden funktionellen Monotherapie mit hohem Risiko einer Resistenzentwicklung gegen NNRTIs führen kann“. (Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen - Update 2011 (<http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/...>))

**EMPFEHLUNG:** Die Schwangerschaft unter ART stellt eine Situation dar, in welcher TDM empfohlen wird [25, 30, 32, 33, 38]. Generell sollte bei NNRTI bereits nach 2 Wochen die  $C_{\text{trough}}$  kontrolliert bzw. bei jeder folgenden Visite bis zur Geburt wiederholt werden. Bei PI empfiehlt sich eine  $C_{\text{trough}}$ -Kontrolle ca. 2-4 Wochen nach Beginn der PTMCT und nur bei besonders niedrigen Konzentrationen weitere Kontrollen bis zur Geburt.

### *ART im Kindesalter*

Arzneimittelkonzentrationen in Kindern sind schwer vorherzusagen, da sich während der kindlichen Entwicklung Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung ständig verändern. Verschiedene Dosierungsempfehlungen für PI oder NNRTI basieren zwar auf Anpassung entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche der Kinder. Es hat sich aber gezeigt, daß diese in der Realität oftmals **ungenügende** Arzneimittelspiegel zur Folge haben. Darüber hinaus zeigen eine Anzahl sehr heterogener Studien mit Efavirenz [39, 40], Lopinavir [41], Nelfinavir [15, 42] und Indinavir [43] eine sehr hohe intra- und interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Zielgrößen mit dem Risiko für suboptimale Arzneimittelspiegel.

**EMPFEHLUNG:** Bei Kindern sollten bei unzureichendem Therapieerfolg, dem Auftreten viraler Resistenzen oder von unerwünschten Arzneimittelwirkungen Arzneimittelspiegel kontrolliert werden. Empfehlungen hierzu finden sich in der Leitlinie zur Aktuellen HIV-Therapie bei Kindern der Deutschen Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD, [http://www.kinder-aids.de/konsensus\\_leitlinie\\_hiv\\_paediatric.htm](http://www.kinder-aids.de/konsensus_leitlinie_hiv_paediatric.htm)).



Für die gemessenen Parameter gelten dieselben Regeln wie bei Erwachsenen. Ein Plasmaspiegel-Tagesprofil bei Kindern wird durch Messung zu den Zeitpunkten 0,2,4,8 und 12h ermittelt. Bei sensiblen Messgeräten (LC-MS/MS der neueren Bauarten) genügen hierfür ca. 2ml Vollblut bzw. 1ml Plasma. Eine vorherige Absprache bzgl. der Blutmenge mit dem entsprechenden Labor wird empfohlen.

### *HBV/HCV-Koinfektion*

Pathophysiologische Änderungen unter HBV/HCV Koinfektion können die Arzneimittelspiegel der ART erheblich beeinflussen [44-53], so dass eine Dosisanpassung von PI und NNRTI bzw. eine engmaschige Kontrolle der (Labor-) Nebenwirkungen nicht nur im Falle einer bereits bestehenden Leberinsuffizienz notwendig werden kann. Ein Rote-Hand-Brief des Herstellers von Boceprevir weist 2012 darauf hin, daß dieser HCV-Proteasehemmer nicht mit den geboosteten PI Lopinavir und Darunavir zusammen eingesetzt werden darf, da die Wirksamkeit sowohl der HIV-als auch der HCV-Therapie herabgesetzt werden kann. Im Hinblick auf einen Einsatz mit Atazanavir empfiehlt der Hersteller die engmaschige klinische Kontrolle und Überwachung der Laborparameter [54].

Der Einsatz des HCV-Proteasehemmers Telaprevir sollte im Zusammenhang mit einer ART nur mit den Substanzen Atazanavir/Ritonavir sowie Efavirenz erfolgen [55].

**EMPFEHLUNG:** Bei einer chronisch-replikativen HBV/HCV-Koinfektion ist, auch ohne Hinweis auf eine eingeschränkte Leberfunktion, wird TDM der ART empfohlen. Es sollte eine frühe Messung, vor allem von  $C_{trough}$  und  $C_{max}$  ca. 2-4 Wochen nach Therapiebeginn stattfinden, sowie regelmäßige Kontrollen zu den Zeitpunkten 0, und 2 bei späteren Visiten (Erfassung von  $C_{trough}$  und  $C_{max}$ ).

Sofern der HCV-Proteasehemmer Boceprevir zusammen mit geboostetem Atazanavir eingesetzt wird, sollten hierbei regelmäßig die  $C_{trough}$  von Atazanavir kontrolliert werden.

Sofern der HCV-Proteasehemmer Telaprevir zusammen mit geboostetem Atazanavir bzw. Efavirenz eingesetzt werden, sollten hierbei regelmäßig die  $C_{trough}$  von Atazanavir oder Efavirenz kontrolliert werden.

### *Salvage-Therapien*

Der Gebrauch komplexer Medikamentenkombinationen in der ART bzw. individuell angepasster Dosierungen kann vor allem bei sehr lange vorbehandelten Patienten nötig werden (sog. Salvage-Therapie). Da es bei einer Kombination von mehr als zwei Arzneimitteln, die über denselben Abbauweg verstoffwechselt werden, generell schwierig ist, Interaktionen vorherzusagen [56], können viele dieser Therapien ein Grund für TDM sein. Generell benötigen diese Patienten relativ hohe Arzneimittelspiegel, um einer möglichen weiteren viralen Resistenzbildung vorzubeugen [6, 20, 57, 58].

**EMPFEHLUNG:** Im Rahmen von Salvage-Therapien ist TDM häufig angezeigt, da speziell in diesen Patienten ausreichend hohe Arzneimittelspiegel erreicht und über längere Zeit erhalten werden müssen. Bei stark vorbehandelten Patienten mit weniger als drei voll wirksamen Substanzen sollte nach 2 Wochen ein Plasmaspiegel-Tagesprofil (0, 1, 2, 4, 6, 9, und falls möglich 12h) erstellt und bei folgenden Visiten der  $C_{trough}$  kontrolliert werden.





Empfehlungen für zu erreichende Plasmakonzentrationen gibt es für stark vorbehandelte Patienten nicht, die Berechnung des gIQ kann ein Anhaltspunkt sein. Es gilt die Faustregel, daß die Konzentrationen 3x höher als die von der DHHS empfohlenen sein sollten. Ausnahme sind die Empfehlungen der zu erreichenden Plasmakonzentrationen für Raltegravir und Maraviroc, welche sich bereits speziell auf diese Patientengruppe beziehen [59].

### *Einmal-tägliche Therapien*

Patienten, welche aus verschiedenen Gründen (berufliche Hindernisse, *daily observed therapy* etc.) eine einmal-tägliche Therapie mit Saquinavir einnehmen, können aufgrund der intra-individuellen Variabilität immer wiederkehrende subtherapeutische Talspiegel haben und sollten deshalb regelmäßig kontrolliert werden. Das wurde für Saquinavir in verschiedenen Dosierungen, mit oder ohne Atazanavir, gezeigt [60, 61]. Bei anderen Einmal täglich eingenommenen Proteaseinhibitoren bzw. NNRTI-haltigen Regimen wie beispielsweise bei Lopinavir/Ritonavir [62, 63], Fosamprenavir/Ritonavir [56, 64], Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Efavirenz oder Nevirapin in therapie-naiven Patienten primär derzeit kein TDM empfohlen wird.

**EMPFEHLUNG:** TDM wird empfohlen für Saquinavir-haltige Therapien. Kontrollen der  $C_{\text{trough}}$  sollten ca. 4 Wochen nach Beginn der Therapie bzw. sukzessive bei weiteren Visiten durchgeführt werden. Entsprechendes TDM sollte ebenfalls in besonderen Patientengruppen erfolgen.

### *Arzneimittelinteraktionen*

Arzneimittelinteraktionen zwischen einzelnen antiretroviralen Substanzen bzw. mit der Begleitmedikation können in besonders niedrigen oder toxisch hohen Arzneimittelspiegeln resultieren. Alle PI und NNRTI werden über Cytochrom P450 (CYP), besonders CYP3A, verstoffwechselt. Ritonavir und Atazanavir sind dabei potente Inhibitoren, während Nevirapin und Tipranavir beispielsweise Induktoren desselben Systems sind. Internetseiten geben entsprechende Informationen und Handlungsanweisungen für den Fall vermuteter Interaktionen innerhalb der ART (z.B. [www.hiv-druginteractions.org/](http://www.hiv-druginteractions.org/)). Arzneimittelinteraktionen von PI und NNRTI, beispielsweise mit Antazida, Lipidsenkern, Psychopharmaka, Antiepileptika, Opiaten spielen in der Klinik eine bedeutende Rolle. Bis zu 50% der HIV-Patienten nehmen zumindest zeitweise  $H_2$ -Rezeptorenblocker oder Protonenpumpeninhibitoren ein, welche z.B. die Resorption von Indinavir, Nelfinavir, Atazanavir oder Rilpivirine [65] hemmen.

Gleiches gilt für Maraviroc: Dosierungsanweisungen entsprechend der eingesetzten Komedikation deuten auf ein gehobenes Interaktionspotential hin, so daß die o.g. Gründe für ein mögliches TDM auch hier gelten [66]. Resorptionsprobleme sind weniger zu erwarten, dafür ein Einfluss von CYP3A auf die Bioverfügbarkeit bzw. den Abbau von Maraviroc in der Leber. Da Maraviroc zum N-dealkylierten Produkt durch CYP3A bei einer  $K(m)$  von 21  $\mu\text{M}$  und  $V(\text{max})$  von 0.45  $\text{pmol}^{-1} \text{min}^{-1}$  metabolisiert wird, ist bereits eine deutliche Abbauhemmung durch einen im Vergleich zu Ritonavir verhältnismäßig wenig potenten CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol gezeigt worden [67]. Verschiedene Studien haben in diesem Zusammenhang Interaktionen mit vielen ARVs [68], Rifampicin, Azolderivaten [69] und Clarithromycin





(<http://www.kompendium.ch>) nachgewiesen, so dass eine Aufzählung der Interaktionen und Dosierungshilfen zu weit führen würde. Eine TDM sowie Dosisanpassungen ist also bei einer Reihe von ähnlichen Substanzen, wie z.B. Psychopharmaka, Antiepileptika, Antibiotika und schwach wirksamen Opioiden angezeigt. Keine Dosisanpassungen bzw. TDM sind hingegen nötig bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon/Buprenorphin, hormonellen Kontrazeptiva, Midazolam [70], Statinen oder HCV-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin. Einen Anhalt für nicht zu unterschreitende Plasmakonzentrationen bieten die Empfehlungen des Amerikanischen Gesundheitsministeriums mit 50ng/mL in vivo. Eine lineare Dosis- bzw. eine Konzentrations-Wirkungsbeziehung liegt für Maraviroc jedoch nicht vor, was die Interpretation höherer Wirkspiegel, auch im Zusammenhang mit eventuellen Nebenwirkungen bisher unmöglich macht. Auch milde bis moderate Einschränkungen der Leberfunktion bedingen keine Empfehlung zum TDM von Maraviroc [71, 72].

Raltegravir hingegen hat ein deutlich geringeres Interaktionspotential, da es über die Uridin-Glucuronosyl-Transferase (UGT) und nur zu einem geringen Teil über Cytochromoxidasen abgebaut wird. Es gibt eine Interaktion mit Rifampicin in der TBC-Therapie [73], jedoch nicht mit den folgenden Komedikationen von, Antiepileptika (Midazolam, Lamotrigin) [74], oder Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin) [75-77]. Eine UGT-Hemmung durch die gleichzeitige Gabe von Atazanavir 300mg BID erhöhte die Raltegravir-Plasmakonzentrationen um ~50%, was jedoch keine weiteren klinischen Konsequenzen haben dürfte [78] und keine TDM erfordert. Allerdings scheint die gleichzeitige Gabe mit Antazida zumindest das Potenzial für eine Erniedrigung der  $C_{min}$  bei gleichbleibender  $C_{max}$ /AUC zu haben. Jedoch liegen Daten zunächst nur für die einmalige Gabe von Raltegravir vor und nicht in Patienten bei chronischer Einnahme im steady state [79].

Weitere Interaktionsstudien konnten keine relevanten Interaktionen mit Pravastatin [80], Tacrolimus [75], Cyclosporin [77], Methadon [81], Lamotrigin [82] oder Tipranavir/Ritonavir [83], Ritonavir und Efavirenz [84] nachweisen. Die gleichzeitige Applikation von Omeprazol hingegen erhöhte die Raltegravir-Spiegel aufgrund einer verbesserten Resorption bei erhöhtem Magen-pH-Wert [85].

Bei direkten Fragen zu vermuteten Arzneimittelinteraktionen gibt es entsprechende Internet-basierte Beratungs-Angebote (z.B. [www.ifi-interaktions-hotline.de](http://www.ifi-interaktions-hotline.de), <http://www.inxfo.de/>)

**EMPFEHLUNG:** Bei zu erwartenden Arzneimittelinteraktionen wird ab dem 6. Dosisintervall nach Einführung der neuen Komedikation empfohlen,  $C_{min}$  und  $C_{max}$  der ART zu bestimmen. Hierzu sollten während der ersten Stunden nach Einnahme der ART zu den Zeitpunkten 0, (1), 2 und 4 gemessen werden. Falls möglich, kann ein Plasmakonzentrations-Tagesprofil (0, 1, 2, 4, 6, 9 und 12h) erstellt werden, um Veränderungen in Clearance und einen Zusammenhang zwischen möglichen neu auftretenden Nebenwirkungen und der Gesamtexposition, der AUC, zu erfassen.

### Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik, d.h. die genetische Disposition von Patienten in Bezug auf den Arzneimittelstoffwechsel spielt bisher im klinischen Alltag der antiretroviralen Therapie eine untergeordnete Rolle. Im Jahr 2002 konnten Fellay *et al.* zeigen, daß Polymorphismen des MDR-1 Gens einen direkten Einfluss auf den Erfolg einer Therapie mit dem Proteaseinhibitor



Nelfinavir haben, welcher Substrat von P-Glykoprotein ist [86]. Das MDR-1 Gen codiert für die P-Glykoprotein-Aktivität, einer Effluxpumpe, welche Arzneimittel aus vielen Zellen ausschleust. Patienten mit dem MDR-1 3435 TT-Subtyp hatten signifikant höhere Plasmaspiegel und einen stärkeren Anstieg der CD4 Zellen unter Therapie als Vergleichspatienten mit den MDR-1 3435 CC- oder CT-Subtypen. Die Arbeit von Fellay et al. konnte jedoch bis heute nicht auf andere HIV-Therapieregime übertragen werden.

Ein Raltegravir betreffender Polymorphismus betrifft die UGT 1A1, welche Bilirubin zu einer wasserlöslichen Substanz konjugiert, aber auch Raltegravir oder Morphin zu den jeweiligen Glucuroniden metabolisiert. Interaktionen mit Hemmern der UGT, wie z. B. Atazanavir spielen dennoch klinisch bisher keine Rolle, da erhöhte Raltegravir-Konzentrationen nicht mit dem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen korreliert werden konnten. Jüngst publizierte Daten deuteten auf keinen relevanten Einfluss veränderter Rezeptorgenetik auf Raltegravir Plasmakonzentrationen. Die herabgesetzte Formation von Glucuronid-Metaboliten [87] sowie die Steigerung der Plasmakonzentrationen um 41-92% bei Vorliegen eines UGT1A1\*28/\*28 Genotyps im Vergleich zu UGT1A1\*1/\*1 hatten keinerlei klinische Relevanz [88, 89].

Zwei Arbeiten aus dem Deutschen Kompetenznetzwerks HIV/AIDS konnten jedoch zeigen, daß die Integration von Pharmakogenetik und Populationspharmakokinetik eine individualisierte Dosisfindung für Nevirapin ermöglicht [90] bzw. daß Cytochrome P450 2B6 und CAR Polymorphismen mit dem früheren virologischen Versagen einer efavirenz-basierten ART korrelieren [91].

**EMPFEHLUNGEN:** Auf Empfehlungen hinsichtlich der pharmakogenetischen Testung im klinischen Alltag wird zunächst verzichtet.

### *Dualtherapien*

Sogenannte Dualtherapien, bestehen in der Regel aus zwei antiretroviral wirksamen Substanzen und dem Booster Ritonavir und sind somit aus pharmakologischer Sicht Dreifach-Therapien. Die Plasmakonzentrationen dreier antiretroviraler Substanzen, die miteinander interagieren können, sind zwischen den Therapieregimen aus derselben Substanzklasse sowie zwischen Individuen schwer vorhersagbar.

Klassische Dualtherapien, wie Kombinationen von Lopinavir/Ritonavir/Saquinavir oder Lopinavir/Ritonavir/Atazanavir bzw. Saquinavir/Ritonavir/Atazanavir haben das gezeigt [92-94]. Neuere Kombinationen wie Lopinavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir plus Raltegravir, Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir plus Maraviroc um nur einige zu nennen, haben unterschiedliche und teilweise unerwartete Effekte gezeigt [95, 96].

**EMPFEHLUNG:** Beim Einsatz dieser Therapieregime wird TDM als Instrument der Therapiekontrolle zumindest zu Beginn einer ART empfohlen. Nach 2-4 Wochen auf einer solchen Kombination kann ein Plasmakonzentrations-Tagesprofil (0, 1, 2, 4, 6, 9, und falls möglich 12h) erstellt werden, zumindest sollten jedoch Messungen zu den Zeitpunkten 0,1, und 2h (Erfassung von  $C_{\text{trough}}$  und  $C_{\text{max}}$ ). Es sollte danach regelmäßig bei jeder Visite der  $C_{\text{trough}}$  bestimmt werden, solange die HI-Viruslast nicht stabil unter der gültigen Nachweisgrenze liegt. Bei einem erneuten Anstieg bzw. Blips der HI-Viruslast sollten engmaschige  $C_{\text{trough}}$ -Kontrollen erfolgen.



### Grundsätzliche Überlegungen für Klinik und Praxis (Bild 1.)

- Der Talspiegel,  $C_{\text{trough}}$ , wird in der Regel für die Überprüfung der Patienten-Compliance bzw. vermutete Resorptionsstörungen benutzt. Wiederholte  $C_{\text{trough}}$ -Messungen dienen der Bestimmung der intra-individuellen Variabilität der Arzneimittelspiegel. Auch die Ratio aus  $C_{\text{trough}}$  und Anzahl der vorhandenen genotypischen Resistenzmutationen ( $gIQ$ ) bzw. deren Phänotyp (phenotypic Inhibitory Quotient,  $pIQ$ ) gibt Hinweise auf potentiell zu niedrige Arzneimittelspiegel bei vorbehandelten Patienten. Dabei ist zu beachten, daß  $C_{\text{trough}} \neq C_{\text{min}}$  ist. Die Minimalkonzentration im Dosisintervall tritt bei vielen Patienten möglicherweise erst 1 oder 2 Stunden nach Einnahme der Medikation auf, insbesondere bei verzögerter Resorption, z.B. in der Schwangerschaft auch erst nach 2-4 Stunden.
- Die Maximalkonzentration,  $C_{\text{max}}$ , wird benutzt, um einen Hinweis auf mögliche Toxizitäten zu bekommen. Der Zeitpunkt der  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ , liegt i.d.R. zwischen 1 und 6 Stunden, je nach ART, so daß eine Messung um diesen Zeitpunkt herum geplant werden sollte, wenn sich die Frage nach hohen Arzneimittelspiegeln stellt. Bisher existieren keine Normkurven für verschiedene Populationen, an Hand derer sich  $C_{\text{max}}$  aus den zu anderen Zeitpunkten gemessenen Konzentrationen berechnen ließen.
- Soll die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  ermittelt werden, um beispielsweise eine Kumulation von einzelnen Substanzen frühzeitig aufzudecken, so muss das gesamte Dosisintervall gemessen und vor allem die späte Phase erfasst werden.
- Zur Bestimmung der vollständigen Pharmakokinetik über das Dosisintervall im erwachsenen Patienten (einschließlich Konzentrations-Zeitkurve,  $AUC$ , oder totaler Clearance,  $Cl_{\text{total}}$ ) haben sich die Messzeitpunkte 0, 1, 2, 4, 6, 9, 12 (24) Stunden bewährt. Die Messzeitpunkte 12 oder 24 h können jedoch bei nicht möglicher Durchführbarkeit im ambulanten Bereich aus den vorangegangenen Messzeitpunkten näherungsweise interpoliert werden. Bei kleineren Kindern reichen mindestens die Messzeitpunkte 0, 2, 4, 8, 12 Stunden aus. Die Konzentrationsbestimmung im sensitiven Tandem-Massenspektrometer (LC-MS/MS) kommt hierbei mit jeweils weniger als 0.5 mL Plasma aus.
- Generell ist es hilfreich, das Vorgehen in der Praxis zu standardisieren, um die Daten vergleichend interpretieren zu können. Die Messung sollte frühestens zwei Wochen nach Beginn der Therapie (im steady state) stattfinden. Der Zeitraum seit der letzten Einnahme der ART bis zur Messung muss dokumentiert werden sowie generell alle Begleitmedikamente. Patienten sollen am Messtag gewogen, ein Resistenztest sowie die CD4-Zellzahlbestimmung wenn möglich zeitnah eingeplant werden, und die Probenanalyse sollte in einem extern Qualitäts-kontrollierten Labor stattfinden (Qualitätskontrolle z.B. durch *INSTAND e.V.*, *Düsseldorf* oder *KKGT, Nijmegen, Niederlande*).



---

Autoren:

Nils von Hentig, Frankfurt  
Hartwig Klinker, Würzburg  
Dieter Kuschak, Düsseldorf  
Michael Kurowski, Berlin

Unter Mitarbeit von

Annette Haberl, Frankfurt  
Christoph Königs, Frankfurt  
Martin Obermeier, Berlin

**Korrespondenz:**

**Für die Sektion Pharmakologie der DAIG**

PD Dr. med. Nils von Hentig, Klinikum der Goethe-Universität,  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main  
Tel: 069-63017680, Fax: 069-630183425,  
E-mail: [Hentig@em.uni-frankfurt.de](mailto:Hentig@em.uni-frankfurt.de)



## Referenzen

1. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, Twu SJ, Chen KT, Lin CC, *et al.* **Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy.** *Qjm* 2007,100:97-105.
2. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. **Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy.** *Aids* 2007,21:685-692.
3. Sension MG. **Long-Term suppression of HIV infection: benefits and limitations of current treatment options.** *J Assoc Nurses AIDS Care* 2007,18:S2-10.
4. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, *et al.* **Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals.** *AIDS* 2003,17:1157-1165.
5. Fletcher C, Anderson P, Kakuda T, Schacker T, Henry K, Gross C, Brundage R. **Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection.** *AIDS* 2002,16:551-560.
6. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, Delaugerre C, Ktorza N, Paris L, *et al.* **GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy.** *HIV Med* 2004,5:352-359.
7. Marzolini C TA, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. **Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients.** *AIDS* 2001,15:71-75.
8. Brundage RC YF, Fenton T, Spector SA, Starr SE, Fletcher CV. **Inpatient variability of efavirenz concentrations as a predictor of virologic response to antiretroviral therapy.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2004,48:979-984.
9. Best BM, Giocoechea M, Witt M, Miller L, Daar E, Diamond C, *et al.* **A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and experienced HIV-1-infected patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, Aug 30.
10. Demeter LM, Jiang H, Mukherjee AL, Morse GD, DiFrancesco R, DiCenzo R, *et al.* **A randomized trial of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in antiretroviral-experienced, HIV-1-infected patients.** *AIDS* 2009,23:357-368.
11. Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, Morse GD, Dykes C, Klingman KL, Demeter LM. **A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study.** *HIV Clin Trials* 2011,12:201-214.
12. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. **Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007268.
13. Gonzalez de Requena D BS, Garazzino S, Sciandra M, D'Avolio A, Raiteri R, Marrone R BM, De Rosa FG, Sinicco A, Di Perri G. **Nevirapine plasma exposure affects both**



- durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting.** *Antimicrob Agents Chemother* 2005,49:3966-3969.
14. Hirt D, Treluyer J, Jullien V, Firtion G, Chappuy H, Rey E, *et al.* **Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006,50:2079-2086.
  15. Hirt D, Urien S, Jullien V, Firtion G, Rey E, Pons G, *et al.* **Age-related effects on nelfinavir and M8 pharmacokinetics: a population study with 182 children.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006,50:910-916.
  16. Kappelhoff BS, van Leth F, MacGregor TR, Lange J, Beijnen JH, Huitema AD. **Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study.** *Antivir Ther* 2005,10:145-155.
  17. Zhang X, Lin T, Bertasso A, Evans C, Dorr A, Kolis SJ, *et al.* **Population pharmacokinetics of enfuvirtide in HIV-1-infected pediatric patients over 48 weeks of treatment.** *J Clin Pharmacol* 2007,47:510-517.
  18. Huang Y, Liu D, Wu H. **Hierarchical Bayesian methods for estimation of parameters in a longitudinal HIV dynamic system.** *Biometrics* 2006,62:413-423.
  19. Verweel G, Burger DM, Sheehan NL, Bergshoeff AS, Warris A, van der Knaap LC, *et al.* **Plasma concentrations of the HIV-protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below.** *Antivir Ther* 2007,12:453-458.
  20. von Hentig N, Babacan E, Staszewski S, Stürmer M, Doerr H, Lötsch J. **Predictive factors for response to a boosted dual HIV-protease inhibitor therapy with saquinavir and lopinavir in extensively pretreated patients in clinical practice.** *Antivir Ther* 2007, Sept 2007. Accepted for publication.
  21. Fabbiani M, Bracciale L, Ragazzoni E, Santangelo R, Cattani P, Di Giambenedetto S, *et al.* **Relationship between antiretroviral plasma concentration and emergence of HIV-1 resistance mutations at treatment failure.** *Infection* 2011,39:563-569.
  22. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J, Jr., Gallant JE, *et al.* **Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring.** *Clin Infect Dis* 2006,42:1189-1196.
  23. **Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection - October 14, 2011.** [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov) 2011, assessed 19 March 2012.
  24. Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Fucile S, Cozzi V, *et al.* **Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects.** *J Antimicrob Chemother*,67:460-464.
  25. Kosel B, Beckerman K, Hayashi S, Homma M, Aweeka F. **Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women.** *AIDS* 2003,17:1195-1199.
  26. Mirochnick M, Capparelli E. **Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women.** *Clin Pharmacokinet* 2004,43:1071-1087.
  27. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, *et al.* **Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and**





- their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998,178:368-374.**
28. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan J. **Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001,20:803-805.**
29. Roustit M, Jlaiel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. **Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2008,66:179-195.**
30. von Hentig N, Carlebach A, Gute P, Knecht G, Klauke S, Rohrbacher M, *et al.* **A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2006,62:552-559.**
31. van Heeswijk R, Khaliq Y, Gallicano K, Bourbeau M, Seguin I, Phillips E, Cameron D. **The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clin Pharmacol Ther* 2004,76:588-597.**
32. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, *et al.* **Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS* 2006,20:1931-1939.**
33. Hayashi S, Beckerman K, Homma M, Kosel B, Aweeka F. **Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS* 2000,14:1061-1062.**
34. Mirochnick M, Best BM, Stek AM, Capparelli EV, Hu C, Burchett SK, *et al.* **Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011,56:412-419.**
35. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, Airoidi M, Frigerio L, Bertuletti P, *et al.* **Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007,21:2409-2415.**
36. Caswell RJ, Phillips D, Chaponda M, Khoo SH, Taylor GP, Ghanem M, *et al.* **Utility of therapeutic drug monitoring in the management of HIV-infected pregnant women in receipt of lopinavir. *Int J STD AIDS*,22:11-14.**
37. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, Breiden J, Gibbons S, Dickinson L, *et al.* **Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med* 2011,12:166-173.**
38. Mirochnick M, Capparelli E. **Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 2004,43:1071-1087.**
39. von Hentig N, Koenigs C, Elanjikal S, Linde R, Dunsch D, Kreuz W, Funk M. **Need for therapeutic drug monitoring in HIV-1 infected children receiving efavirenz doses according to international guidelines. *Eur J Med Res* 2006,11:377-380.**
40. Ren Y, Nuttall J, Egbers C, Eley B, Meyers T, Smith P, *et al.* **High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007,45:133-136.**
41. Rosso R, Di Biagio A, Dentone C, Gattinara G, Martino A, Vigano A, *et al.* **Lopinavir/ritonavir exposure in treatment-naive HIV-infected children following twice or once daily administration. *J Antimicrob Chemother* 2006,57:1168-1171.**





42. Crommentuyn K, Scherpbier H, Kuijpers T, Mathot R, Huitema A, Beijnen J. **Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of nelfinavir and its active metabolite M8 in HIV-1-infected children.** *Pediatr Infect Dis J* 2006,25:538-543.
43. Burger D, van Rossum A, Hugen P, Suur M, Hartwig N, Geelen S, *et al.* **Pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected children.** *Antimicrob Agents Chemother* 2001,45:701-705.
44. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L, *et al.* **Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C.** *J. Infect. Dis* 2007,195:973-979.
45. Molto J, Valle M, Blanco A, Negredo E, DelaVarga M, Miranda C, *et al.* **Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV and hepatitis C virus co-infected patients without liver function impairment: influence of liver fibrosis.** *Clin Pharmacokinet* 2007,46:85-92.
46. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, *et al.* **Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment.** *J Clin Pharmacol* 2006,46:265-274.
47. Slish J, Ma Q, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover B, *et al.* **Assessing the impact of substance use and hepatitis coinfection on atazanavir and lopinavir trough concentrations in HIV-infected patients during therapeutic drug monitoring.** *Ther Drug Monit* 2007,29:560-565.
48. Wyles D, Gerber J. **Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction.** *Clin Infect Dis* 2005,40:174-181.
49. Calza L, Mosca L, Pocaterra D, Piergentili B, Colangeli V, Manfredi R, *et al.* **Assessing the impact of hepatitis C virus coinfection on lopinavir/ritonavir trough concentrations in HIV-infected patients.** *Eur J Clin Pharmacol*,67:143-149.
50. Dominguez S, Ghosn J, Peytavin G, Guiguet M, Tubiana R, Valantin MA, *et al.* **Impact of hepatitis C and liver fibrosis on antiretroviral plasma drug concentrations in HIV-HCV co-infected patients: the HEPADOSE study.** *J Antimicrob Chemother*,65:2445-2449.
51. Casado JL, Del Palacio M, Moya J, Rodriguez JM, Moreno A, Perez-Elias MJ, *et al.* **Safety and pharmacokinetics of lopinavir in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease.** *HIV Clin Trials*,12:235-243.
52. Regazzi M, Villani P, Gulminetti R, Cusato M, Brandolini M, Tinelli C, *et al.* **Therapeutic monitoring and variability of atazanavir in HIV-infected patients, with and without HCV coinfection, receiving boosted or unboosted regimens.** *Ther Drug Monit*,33:303-308.
53. Di Biagio A, Rosso R, Loregian A, Pagni S, Sormani MP, Cenderello G, *et al.* **Effects of hepatitis C virus infection on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted atazanavir in HIV-1-infected patients.** *J Infect Chemother.*
54. **Rote-Hand-Brief zu Victrelis (Boceprevir).** 23.02.2012  
2012, <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/index.html>
55. **Incivo Fachinformation.** *Janssen Cilag International NV, Beerse, Belgien* 2011, Oktober 2011.



56. Kashuba A. **Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection.** *Top HIV Med* 2005,13:64-69.
57. Breilh D, Pellegrin I, Rouzes A, Berthoin K, Xuereb F, Budzinski H, *et al.* **Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study).** *AIDS* 2004,18:1305-1310.
58. von Hentig N, Muller A, Rottmann C, Wolf T, Lutz T, Klauke S, *et al.* **Pharmacokinetics of saquinavir, atazanavir, and ritonavir in a twice-daily boosted double-protease inhibitor regimen.** *Antimicrob Agents Chemother* 2007,51:1431-1439.
59. **Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, October 14, 2011**  
[www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov) 2011, assessed 19.03.2012.
60. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, Hill A, Benzie A, Nelson M, *et al.* **Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir boosted once-daily regimen.** *AIDS* 2004,18:1291-1297.
61. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, *et al.* **Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures.** *AIDS* 2005,19:685-694.
62. Eron J, Feinberg J, Kessler H, Horowitz H, Witt M, Carpio F, *et al.* **Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial.** *J Infect Dis* 2004,189:265-272.
63. Johnson M, Gathe JJ, Podzamczar D, Molina J, Naylor C, Chiu Y, *et al.* **A Once-Daily Lopinavir/Ritonavir-Based Regimen Provides Noninferior Antiviral Activity Compared With a Twice-Daily Regimen.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Aug 31; [Epub ahead of print] 2006.
64. la Porte C, Back D, Blaschke T, Boucher C, Fletcher C, Flexner C, *et al.* **Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents.** *Reviews in Antiviral Therapy* 2006,3:3-14.
65. **AIDSinfo Drug Database: Rilpivirine.**  
<http://aidsinfo.nih.gov/drugs/426/rilpivirine/professional> 2012, accessed 21.03.2012.
66. **Celsentri fachinformation.** <http://www.fachinfo.de/data/fi/> 2011, ViiV Healthcare UK Ltd, Brentford, UK.
67. Hyland R, Dickins M, Collins C, Jones H, Jones B. **Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential.** *Br J Clin Pharmacol* 2008.
68. Hughes CA, Robinson L, Tseng A, MacArthur RD. **New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir.** *Expert Opin Pharmacother* 2009,10:2445-2466.
69. Yakiwchuk EM, Foisy MM, Hughes CA. **Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents.** *Ann Pharmacother* 2008,42:698-703.
70. Abel S, Russell D, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. **Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and**



- ethinyloestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008,65 Suppl 1:19-26.**
71. Abel S, Davis JD, Ridgway CE, Hamlin JC, Vourvahis M. **Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of maraviroc in HIV-negative subjects with mild and moderate hepatic impairment.** *Antivir Ther* 2009,14:831-837.
72. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. **Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions.** *Antivir Ther* 2009,14:607-618.
73. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, *et al.* **Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir.** *Antimicrob Agents Chemother* 2009,53:2852-2856.
74. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, *et al.* **Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN.** *Epilepsia*,53:207-214.
75. Bickel M, Anadol E, Vogel M, Hofmann WP, von Hentig N, Kuetscher J, *et al.* **Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir.** *J Antimicrob Chemother*,65:999-1004.
76. Di Biagio A, Rosso R, Siccardi M, D'Avolio A, Bonora S, Viscoli C. **Lack of interaction between raltegravir and cyclosporin in an HIV-infected liver transplant recipient.** *J Antimicrob Chemother* 2009,64:874-875.
77. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, *et al.* **Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs.** *Am J Transplant* 2009,9:1946-1952.
78. Cattaneo D, Ripamonti D, Baldelli S, Cozzi V, Conti F, Clementi E. **Exposure-Related Effects of Atazanavir on the Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-1-Infected Patients.** *Ther Drug Monit.*
79. Kiser JJ, Bumpass JB, Meditz AL, Anderson PL, Bushman L, Ray M, *et al.* **Effect of Antacids on the Pharmacokinetics of Raltegravir in Human Immunodeficiency Virus Seronegative Volunteers.** *Antimicrob Agents Chemother.*
80. van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Verweij-van Wissen CP, Schouwenberg B, Hoitsma A, *et al.* **Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers.** *J Acquir Immune Defic Syndr*,55:82-86.
81. Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, Jin B, Riesenberger RA, Wenning LA, *et al.* **Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Methadone.** *J Clin Pharmacol.*
82. van Luin M, Colbers A, Verweij-van Wissen CP, van Ewijk-Beneken-Kolmer EW, van der Kolk M, Hoitsma A, *et al.* **The effect of raltegravir on the glucuronidation of lamotrigine.** *J Clin Pharmacol* 2009,49:1220-1227.
83. Hanley WD, Wenning LA, Moreau A, Kost JT, Mangin E, Shamp T, *et al.* **Effect of tipranavir-ritonavir on pharmacokinetics of raltegravir.** *Antimicrob Agents Chemother* 2009,53:2752-2755.
84. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De Smet M, Kost JT, *et al.* **Minimal effects of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of raltegravir.** *Antimicrob Agents Chemother* 2008,52:4338-4343.



85. Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, Teppler H, Moreau AR, Rhodes RR, *et al.* **Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir.** *Clin Infect Dis* 2009,48:489-492.
86. Fellay J, Marzolini C, Meaden E, Back D, Buclin T, Chave J, *et al.* **Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study.** *Lancet* 2002,359:30-36.
87. Neely M, Decosterd L, Fayet A, Lee JS, Margol A, Kanani M, *et al.* **Pharmacokinetics and pharmacogenomics of once-daily raltegravir and atazanavir in healthy volunteers.** *Antimicrob Agents Chemother*,54:4619-4625.
88. Wenning LA, Petry AS, Kost JT, Jin B, Breidinger SA, DeLepeleire I, *et al.* **Pharmacokinetics of raltegravir in individuals with UGT1A1 polymorphisms.** *Clin Pharmacol Ther* 2009,85:623-627.
89. Burger DM. **Raltegravir: a review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies.** *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,6:1151-1160.
90. Schipani A, Wyen C, Mahungu T, Hendra H, Egan D, Siccardi M, *et al.* **Integration of population pharmacokinetics and pharmacogenetics: an aid to optimal nevirapine dose selection in HIV-infected individuals.** *J Antimicrob Chemother* 2011,66:1332-1339.
91. Wyen C, Hendra H, Siccardi M, Platten M, Jaeger H, Harrer T, *et al.* **Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens.** *J Antimicrob Chemother* 2011,66:2092-2098.
92. Stephan C, von Hentig N, Kourbeti I, Dauer B, Mosch M, Lutz T, *et al.* **Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir.** *AIDS* 2004,18:503-508.
93. von Hentig N, Kaykhin P, Stephan C, Babacan E, Sturmer M, Staszewski S, Lotsch J. **Decrease of atazanavir and lopinavir plasma concentrations in a boosted double human immunodeficiency virus protease inhibitor salvage regimen.** *Antimicrob Agents Chemother* 2008,52:2273-2275.
94. von Hentig N, Lotsch J. **Cytochrome P450 3A inhibition by atazanavir and ritonavir, but not demography or drug formulation, influences saquinavir population pharmacokinetics in human immunodeficiency virus type 1-infected adults.** *Antimicrob Agents Chemother* 2009,53:3524-3527.
95. Eron JJ, Jr. **Antiretroviral therapy: new drugs, formulations, ideas, and strategies.** *Top HIV Med* 2009,17:146-150.
96. Abel S, Russell D, Taylor-Worth RJ, Ridgway CE, Muirhead GJ. **Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers.** *Br J Clin Pharmacol* 2008,65 Suppl 1:27-37.
97. **Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006, updated February 2007.** [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov) 2006, accessed May 13, 2007.
98. Back D, Gibbons S, Khoo S. **An update on therapeutic drug monitoring for antiretroviral drugs.** *Ther Drug Monit* 2006,28:468-473.



- 
99. von Hentig N, Muller A, Rottmann C, Wolf T, Lutz T, Klauke S, *et al.* **Pharmacokinetics of saquinavir, atazanavir and ritonavir in a boosted double-protease inhibitor twice-daily regimen.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006,accepted 12.12.2006.
  100. **Prezista (package insert).** *Food and Drug Administration (FDA)* 2010,[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021976s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021976s016lbl.pdf).
  101. von Hentig N, Muller A, Rottmann C, Lutz T, Klauke S, Kurowski M, *et al.* **Pharmacokinetics and tolerability of a combination of indinavir, lopinavir and ritonavir in multiply pretreated HIV-1 infected adults.** *Eur J Med Res* 2006,11:236-244.
  102. **Aptivus. Prescribing Information.** *Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany* 2005,10003515/US/1, Issued June 23, 2005.
  103. von Hentig N, Carlebach A, Gute P, Knecht G, Klauke S, Rohrbacher M, *et al.* **A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy.** *Br J Clin Pharmacol* 2006,62:552-559.
  104. Andrews E, Glue P, Fang J, Crownover P, Tressler R, Damle B. **Assessment of the pharmacokinetics of co-administered maraviroc and raltegravir.** *Br J Clin Pharmacol*,69:51-57.
  105. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, *et al.* **Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:509-515.
  106. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, Vis P, Scholler-Gyure M, Peeters MP, *et al.* **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients.** *Clin Pharmacol Ther*,88:695-703.
  107. **Celsentri Fachinformation. Pfizer AG, Zürich, Schweiz.** *Arzneimittelkompendium der Schweiz.* [www.documed.ch](http://www.documed.ch) 2007,Oktober 2007.



## TDM - Algorithmus

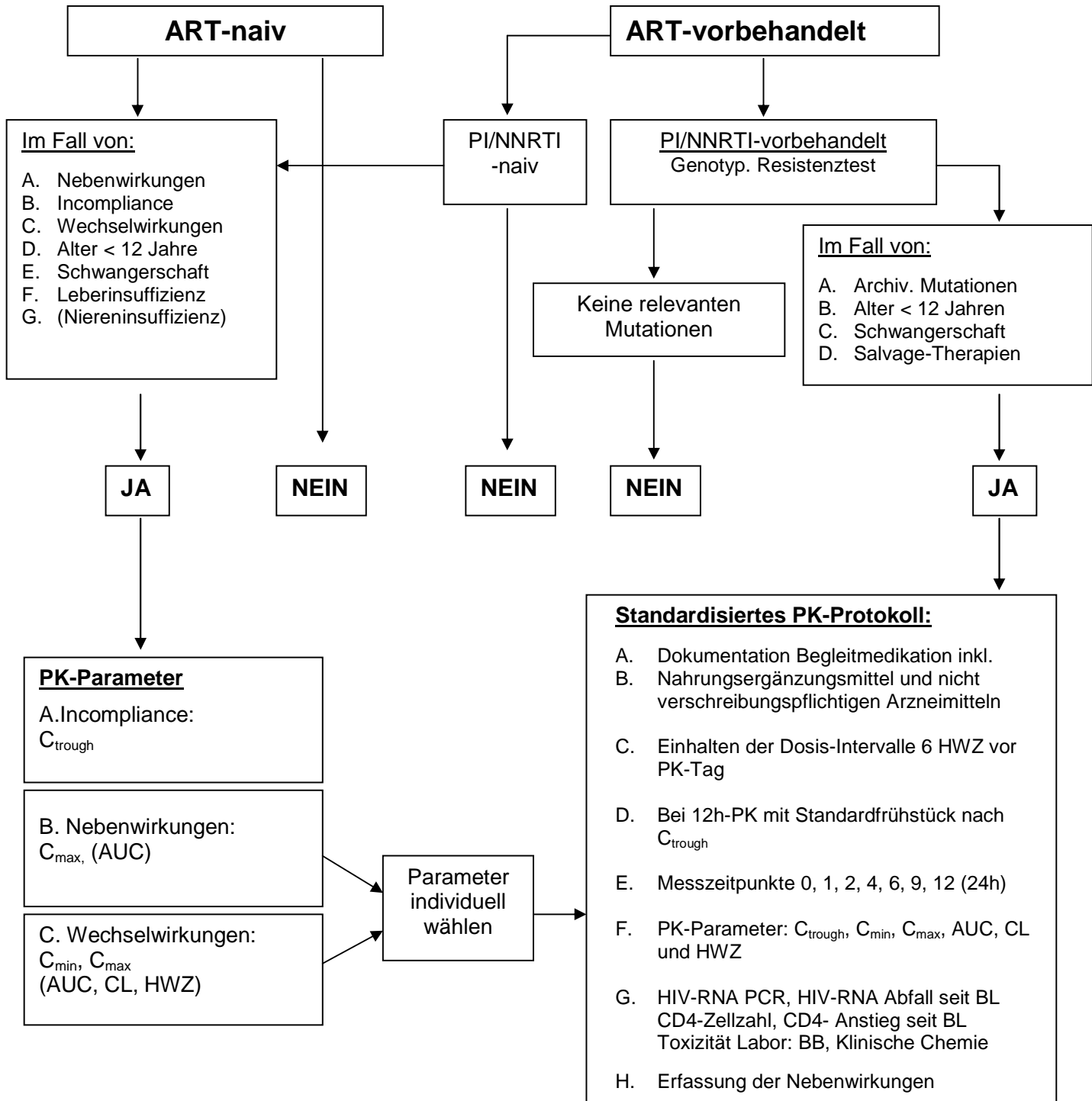




Tabelle 1	DHHS Guidelines	Frankfurter HIV Kohorte PK-ART Datenbank		Würzburg TDM Datenbank	HIV Lab Berlin TDM Datenbank	Düsseldorf TDM Datenbank	Referenzen
		Erwachsene Patienten ng/mL	Spezielle Patientengruppen ng/mL				
<b>Drug</b>	<i>Naive Patienten ng/mL</i>	<i>Erwachsene Patienten ng/mL</i>	<i>Spezielle Patientengruppen ng/mL</i>	<i>Nicht selektierte Patientengut ng/mL</i>	<i>Nicht selektiertes Patientengut ng/mL</i>	<i>Nicht selektiertes Patientengut ng/ml</i>	
<b>Fosamprenavir 700mg bid</b>	> 400	1374, 530-2660 (n = 32)	-	2358 (n=444)	270-460 ●	750-2700	[59, 97, 98]
<b>Atazanavir 300mg qd</b>	> 150	580, 55-1950 (n = 49)	-	1417 (n=921)	540-1700	210-2290	[59, 97-99]
<b>Darunavir 600mg bid</b>	3300 (1255-7368) *	-**	-**	-**	2090-4890 ●	449-5460 ●	[59, 100]
<b>Darunavir 800mg qd</b>	-**	-**	-**	-**	1110-3450 ●	**	
<b>Indinavir 800 mg bid</b>	> 100	930, 90-3390 (n = 33)	-	719 (n=73)	-**		[97, 98, 101]
<b>Lopinavir 400mg bid</b>	> 1000	3600, 880-9460 (n = 72)	1355, 30-2480 (n = 10) <sup>5</sup>	5380 (n=2053)	2800-8200	1270-8090	[59, 97, 98, 101]
<b>Nelfinavir 1250mg bid</b>	> 800	-**	-**	1562 (n=87)	500-2500 ●	127-2590 ●	[97, 98]
<b>Saquinavir 1000mg bid</b>	100- 250	600, 50-2200 (n = 90)	647, 180-1160 (n = 13) <sup>6</sup>	869 (n=455)	245-560	130-1525 ●	[59, 97-99]
<b>Tipranavir 500mg bid</b> <sup>a, b</sup>	20.500	30445, 7000-125500 (n = 19) <sup>1</sup>	-	23070 (n=43)	11040-30560	**	[59, 102]
<b>Efavirenz 600mg qd</b>	> 1000	1770 (n = 35) <sup>4</sup>	1290, 460-2550 (n = 11) <sup>7</sup>	1905 (n=2348)	760-2780 ●	704-2780 ●	[39, 59, 97, 98]
<b>Nevirapine 200mg bid</b>	> 3000	3300, 1500-6550 ● (n = 27)	2925, 1250-6280 ● (n = 16) <sup>6</sup>	4452 (n=1267)	3200-5080	2320-5490 ●	[59, 98, 103]
<b>Etravirine 200mg bid</b>	275 (81-2980)*	-**	-**	-**	320-620	126-728	[59]
<b>Rilpivirine</b> <sup>b, c</sup>	Keine Angaben	-	-	-	-	-	
<b>Maraviroc</b> <sup>b, c</sup>	>50*	>200 (n=11)	-**	-**	35-100 ●	**	[59]
<b>Raltegravir 400mg bid</b>	72 (29-118)(66,2)[104]	>200 (n=15)	-**	-**	20-250 ●	80-360	[59, 105, 106]

Empfohlene minimale Plasmakonzentrationen für Patienten mit HIV-1 Wildtyp Virusinfektion (DHHS). Minimale Plasmakonzentrationen, (Mittelwerte, Bereich) von Patienten der Frankfurter HIV-Kohorte (n=407, 2849 Messpunkte) Minimale Plasmakonzentrationen der Würzburger TDM- Datenbank (n = 7.791), Bereich der Ctrough Konzentrationen der HIVLab Berlin TDM-Datenbank sowie der Düsseldorfer TDM-Datenbank.

\*= Vortherapierte Patienten; \*\* Keine Daten verfügbar; ARV = Antiretrovirale Substanzen; DHHS = Department of health and human services; ART = Hochaktive antiretrovirale Therapie; a = Tipranavir, geboostet mit 200mg Ritonavir; b = Empfehlungen nur für vortherapierte Patienten mit resistenten HIV-1 ; c = Maraviroc, dosiert mit 150, 300 oder 600mg BID entsprechend der Celsentri<sup>®</sup> Fachinformation (engl.) (2007) [107]; 1 = Eigene, nicht publizierte Daten aus 06/2006-06/2007; 4 = Daten aus: Sustiva<sup>®</sup> Produktinformation (2005); 5 = Kinder im Alter zwischen 5 und 23 Monaten, Lopinavir/Ritonavir-Dosis entsprechend Körperoberfläche: 230/57.5 mg/m<sup>2</sup>; 6 = Schwangere; 7 = Kinder im Alter zwischen 3 und 12 Jahren, dosiert entsprechend den Empfehlungen des Herstellers. ● Unterschreiten der empfohlenen Plasmakonzentrationen durch einen Teil der gemessenen Patienten.