

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

Praktische Bedeutung des Therapeutischen Drug Monitorings in der HIV-Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Ralph Bemann
aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Langmann

Koreferent: Prof. Dr. med. Axel Rethwilm

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2007

Der Promovend ist Zahnarzt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Entwicklung der HIV-Therapie	1
1.2. HAART	1
1.3. Therapeutisches Drug Monitoring	3
1.4. Zielsetzung	4
2. Patienten und Methoden	
2.1. Patienten	5
2.2. Methoden	5
2.2.1. Datenquellen und Methodik der Datengewinnung	5
2.2.2. Auswertung des TDM	6
2.2.2.1. Auswertung des TDM mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	7
2.2.2.2. Auswertung des TDM bei Non-Compliance	7
2.2.2.3. Auswertung des TDM bei Therapieversagen	8
2.2.2.4. Auswertung des TDM bei chronischen Lebererkrankungen	8
2.2.2.5. Auswertung des TDM bei Nebenwirkungen	9
2.2.2.6. Auswertung des TDM bei Kombination mit anderen AR-Medikamenten	9
2.2.2.7. Auswertung der Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	10
2.2.3. Statistik	10
3. Ergebnisse	
3.1. Ergebnisse des Therapeutischen Drug Monitorings für Proteaseinhibitoren	
3.1.1. TDM von Lopinavir	11
3.1.1.1. TDM von LPV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	11
3.1.1.1.1. Übersicht der Messergebnisse	11
3.1.1.1.2. TDM von LPV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	12
3.1.1.2. TDM von LPV bei Non-Compliance	13

3.1.1.3.	TDM von LPV bei Therapieversagen	14
3.1.1.4.	TDM von LPV bei chronischen Lebererkrankungen	14
3.1.1.5.	TDM von LPV bei Nebenwirkungen	15
3.1.1.6.	TDM von LPV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	16
3.1.1.7.	LPV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	17
3.1.2.	TDM von Ritonavir	19
3.1.2.1.	TDM von RTV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	19
3.1.2.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	19
3.1.2.1.2.	TDM von RTV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	20
3.1.2.2.	TDM von RTV bei Non-Compliance	20
3.1.2.3.	TDM von RTV bei Therapieversagen	21
3.1.2.4.	TDM von RTV bei chronischen Lebererkrankungen	21
3.1.2.5.	TDM von RTV bei Nebenwirkungen	21
3.1.2.6.	TDM von RTV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	22
3.1.3.	TDM von Amprenavir	23
3.1.3.1.	TDM von APV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	24
3.1.3.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	24
3.1.3.1.2.	TDM von APV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	24
3.1.3.2.	TDM von APV bei Non-Compliance	25
3.1.3.3.	TDM von APV bei Therapieversagen	25
3.1.3.4.	TDM von APV bei chronischen Lebererkrankungen	25
3.1.3.5.	TDM von APV bei Nebenwirkungen	26
3.1.3.6.	TDM von APV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	26
3.1.4.	TDM von Saquinavir	27
3.1.4.1.	TDM von SQV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	27
3.1.4.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	27
3.1.4.1.2.	TDM von SQV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	28
3.1.4.2.	TDM von SQV bei Non-Compliance	28
3.1.4.3.	TDM von SQV bei Therapieversagen	28

3.1.4.4.	TDM von SQV bei chronischen Lebererkrankungen	29
3.1.4.5.	TDM von SQV bei Nebenwirkungen	29
3.1.4.6.	TDM von SQV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	29
3.1.4.7.	SQV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	30
3.1.5.	TDM von Nelfinavir	31
3.1.5.1.	TDM von NFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	32
3.1.5.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	32
3.1.5.1.2.	TDM von NFV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	32
3.1.5.2.	TDM von NFV bei Non-Compliance	32
3.1.5.3.	TDM von NFV bei Therapieversagen	33
3.1.5.4.	TDM von NFV bei chronischen Lebererkrankungen	33
3.1.5.5.	TDM von NFV bei Nebenwirkungen	34
3.1.5.6.	TDM von NFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	34
3.1.6.	TDM von Indinavir	35
3.1.6.1.	TDM von IDV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	36
3.1.6.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	36
3.1.6.1.2.	TDM von IDV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	36
3.1.6.2.	TDM von IDV bei Non-Compliance	37
3.1.6.3.	TDM von IDV bei Therapieversagen	37
3.1.6.4.	TDM von IDV bei chronischen Lebererkrankungen	37
3.1.6.5.	TDM von IDV bei Nebenwirkungen	38
3.1.6.6.	TDM von IDV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	38
3.1.7.	TDM von Atazanavir	40
3.1.7.1.	TDM von ATV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	40
3.1.7.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	40
3.1.7.1.2.	TDM von ATV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	40
3.1.7.2.	TDM von ATV bei Non-Compliance	41
3.1.7.3.	TDM von ATV bei Therapieversagen	41
3.1.7.4.	TDM von ATV bei chronischen Lebererkrankungen	42

3.1.7.5.	TDM von ATV bei Nebenwirkungen	42
3.1.7.6.	TDM von ATV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	43

3.2. Ergebnisse des TDM für Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

3.2.1.	TDM von Efavirenz	45
3.2.1.1.	TDM von EFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	45
3.2.1.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	45
3.2.1.1.2.	TDM von EFV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	46
3.2.1.2.	TDM von EFV bei Non-Compliance	46
3.2.1.3.	TDM von EFV bei Therapieversagen	47
3.2.1.4.	TDM von EFV bei chronischen Lebererkrankungen	47
3.2.1.5.	TDM von EFV bei Nebenwirkungen	48
3.2.1.6.	TDM von EFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	48
3.2.2.	TDM von Nevirapin	49
3.2.2.1.	TDM von NVP mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	50
3.2.2.1.1.	Übersicht der Messergebnisse	50
3.2.2.1.2.	TDM von NVP bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen	50
3.2.2.2.	TDM von NVP bei Non-Compliance	51
3.2.2.3.	TDM von NVP bei Therapieversagen	51
3.2.2.4.	TDM von NVP bei chronischen Lebererkrankungen	52
3.2.2.5.	TDM von NVP bei Nebenwirkungen	52
3.2.2.6.	TDM von NVP bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	52
3.2.2.7.	NVP-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	53

4. Diskussion

4.1.	Lopinavir	55
4.1.1.	TDM von LPV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	55

4.1.2.	TDM von LPV bei Non-Compliance	56
4.1.3.	TDM von LPV bei Therapieversagen	57
4.1.4.	TDM von LPV bei chronischen Lebererkrankungen	57
4.1.5.	TDM von LPV bei Nebenwirkungen	57
4.1.6.	TDM von LPV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	58
4.1.7.	LPV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	58
4.2.	Ritonavir	59
4.2.1.	TDM von RTV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	59
4.2.2.	TDM von RTV bei Non-Compliance	59
4.2.3.	TDM von RTV bei Therapieversagen	60
4.2.4.	TDM von RTV bei chronischen Lebererkrankungen	60
4.2.5.	TDM von RTV bei Nebenwirkungen	60
4.2.6.	TDM von RTV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	60
4.3.	Amprenavir	61
4.3.1.	TDM von APV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	61
4.3.2.	TDM von APV bei Non-Compliance	61
4.3.3.	TDM von APV bei Therapieversagen	61
4.3.4.	TDM von APV bei chronischen Lebererkrankungen	62
4.3.5.	TDM von APV bei Nebenwirkungen	62
4.3.6.	TDM von APV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	62
4.4.	Saquinavir	63
4.4.1.	TDM von SQV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	63
4.4.2.	TDM von SQV bei Non-Compliance	63
4.4.3.	TDM von SQV bei Therapieversagen	64
4.4.4.	TDM von SQV bei chronischen Lebererkrankungen	64
4.4.5.	TDM von SQV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	64
4.4.6.	SQV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	65

4.5.	Nelfinavir	65
4.5.1	TDM von NFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	65
4.5.2.	TDM von NFV bei Non-Compliance	65
4.5.3.	TDM von NFV bei Therapieversagen	65
4.5.4.	TDM von NFV bei chronischen Lebererkrankungen	66
4.5.5.	TDM von NFV bei Nebenwirkungen	66
4.5.6.	TDM von NFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	66
4.6.	Indinavir	67
4.6.1.	TDM von IDV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	67
4.6.2.	TDM von IDV bei Non-Compliance	67
4.6.3.	TDM von IDV bei Therapieversagen	67
4.6.4.	TDM von IDV bei chronischen Lebererkrankungen	67
4.6.5.	TDM von IDV bei Nebenwirkungen	68
4.6.6.	TDM von IDV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	68
4.7.	Atazanavir	69
4.7.1.	TDM von ATV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	69
4.7.2.	TDM von ATV bei Non-Compliance	69
4.7.3.	TDM von ATV bei Therapieversagen	69
4.7.4.	TDM von ATV bei chronischen Lebererkrankungen	69
4.7.5.	TDM von ATV bei Nebenwirkungen	70
4.7.6.	TDM von ATV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	70
4.8.	Efavirenz	70
4.8.1.	TDM von EFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	70
4.8.2.	TDM von EFV bei Non-Compliance	71
4.8.3.	TDM von EFV bei Therapieversagen	71
4.8.4.	TDM von EFV bei chronischen Lebererkrankungen	71
4.8.5.	TDM von EFV bei Nebenwirkungen	71
4.8.6.	TDM von EFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	72

4.9.	Nevirapin	73
4.9.1.	TDM von NVP mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten	73
4.9.2.	TDM von NVP bei Non-Compliance	73
4.9.3.	TDM von NVP bei Therapieversagen	73
4.9.4.	TDM von NVP bei chronischen Lebererkrankungen	74
4.9.5.	TDM von NVP bei Nebenwirkungen	74
4.9.6.	TDM von NVP bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	74
4.9.7.	NVP-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI	74
5.	Zusammenfassung	75
6.	Anhang	76
7.	Literatur	77

1. Einleitung

1.1. Entwicklung der HIV-Therapie

Kaum ein Gebiet der Medizin hat eine ähnlich rasante Entwicklung erfahren wie die Therapie der HIV-Infektion.

Als 1984 das Virus isoliert wurde, gab es keine kausal wirksame Therapie gegen die Erkrankung. In den Anfangsjahren 1987-1990 standen lediglich Monotherapien zur Verfügung, deren unzureichender Erfolg jedoch durch die Ergebnisse der Concorde-Studie [1; 2] bestätigt wurde. Das 1987 eingeführte Nukleosidanalogue Zidovudin (AZT) konnte als Monotherapie keine wesentliche Hemmung der Progression der Erkrankung bewirken. Weitere Wirkstoffe dieser Gruppe folgten in den nächsten Jahren. Im September 1995 zeigten die vorläufigen Ergebnisse der Delta-Studie [3] und der ACTG 175-Studie [4] die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit 2 Nukleosidanaloga gegenüber einer Monotherapie. Zu dieser Zeit wurden erste Studien mit Proteaseinhibitoren (PI) durchgeführt. Mit den PI, deren erster Vertreter 1995 verfügbar wurde, war erstmals eine nachhaltige Virussuppression möglich. Schließlich kam 1996 mit Nevirapin der erste Vertreter der Nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) hinzu, sodass sich neue Möglichkeiten der Kombinationstherapie ergaben [5].

1.2. HAART

Seit Einführung der hochaktiven, antiretroviralen Therapie (HAART) hat sich die Prognose der HIV-Erkrankung deutlich verbessert. Gleichzeitig ist aber durch die erweiterten Möglichkeiten die HIV-spezifische Therapie auch komplizierter und komplexer geworden.

Nach derzeitigem Stand stellt die HIV-Therapie eine lebenslange Kombinationstherapie aus in der Regel drei oder mehr antiretroviralen Präparaten dar. Zu den aktuell zur HIV-Therapie zugelassenen Substanzklassen gehören Nukleosidale Hemmer der Reversen Transkriptase (NRTI), Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase Hemmer (NNRTI), HIV1-Proteaseinhibitoren (PI) und Fusions-Inhibitoren (FI). Als Grundstrategie wählt man eine Kombination aus 2 NRTI und einem PI, eine Kombination aus 2 NRTI und einem NNRTI oder in Ausnahmefällen eine Kombination aus 3 NRTI mit Abacavir [6].

In Deutschland stehen zurzeit über 20 Medikamente aus diesen vier Substanzklassen zur

Verfügung, sodass diverse Kombinationen möglich sind. Die Langzeiteffektivität der Therapieregime ist jedoch bei vielen Patienten eingeschränkt. Dies ist begründet in der zum Teil noch unzureichenden therapeutischen Potenz der Pharmaka, pharmakokinetischen Faktoren, der Entwicklung multiresistenter Virusstämme und einer, über längere Zeiträume gesehen, eingeschränkten Therapietreue der Patienten.

Die Bedeutung der Therapieadhärenz des Patienten für die langfristige Effizienz der Therapie wird immer deutlicher [7] und erfordert eine Berücksichtigung der individuellen Lebensumstände des Patienten [8; 9].

Zur exakten Einschätzung der HIV-Infektion dienen neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung labordiagnostische Methoden. Seit langem sind die Bestimmung der CD4-Helferzahl zur Einschätzung der immunologischen Situation und die Messung der HI-Viruslast zur Beurteilung der Virusdynamik und der Therapieeffizienz etabliert. Im Falle eines Therapieversagens werden genotypische Resistenztests eingesetzt, um anhand des Nachweises von Punktmutationen im Gen der Reversen Transkriptase oder der Protease die Beurteilung einer eingeschränkten Wirksamkeit antiretroviraler Medikamente zu ermöglichen. Somit kann die Wahl einer für den Patienten optimalen Medikamentenkombination erfolgen. Zum langfristigen Erfolg einer Therapie trägt wesentlich die Senkung des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen bei. Es konnte gezeigt werden, dass für verschiedene Substanzen nicht nur eine Korrelation zwischen der Höhe der Wirkstoff-Exposition und der antiretroviralen Wirkung, sondern auch zum Grad der Toxizität besteht [10; 11; 12]. Es scheint daher sinnvoll Konzentrationsmessungen antiretroviraler Substanzen durchzuführen, um Therapieeffizienz und Therapiesicherheit individuell zu optimieren [13].

In der Tat ergab die Auswertung der Viradapt-Studie eine signifikante Korrelation zwischen suboptimalen Protease-Inhibitor-Plasmakonzentrationen und dem Risiko eines virologischen Therapieversagens [14].

Aufgrund der dargestellten Zusammenhänge hat die Plasmakonzentrationsmessung antiretroviraler Medikamente, auch wenn noch viele Fragen offen sind, neben der etablierten Bestimmung der CD4-Helferzahl und der HI-Viruslast, zusammen mit der Resistenztestung, Einzug in die Diagnostik der HIV-Erkrankung gefunden.

1.3. Therapeutisches Drug Monitoring

Als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) wird die Plasmakonzentrationsmessung antiretroviraler Medikamente und eine auf dieser Konzentrationsmessung beruhenden Dosisanpassung einer Medikation im Rahmen der HAART verstanden [15].

Die Bestimmung der Plasmaspiegel aller verfügbaren PI und NNRTI kann mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) oder Gas-Chromatographie (GC) erfolgen [16; 17; 18; 19; 20].

TDM sollte bei komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikation, die zu Interaktionen führen können, bei mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination, bei Hinweisen auf eine Absorptionstörung, beim Auftreten toxischer Effekte und bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt werden [21]. Weitere Indikationen sind ungenügende Therapieadhärenz, erheblich unter- oder übergewichtige Patienten, Therapieversagen, HAART bei Kindern und in der Schwangerschaft, Once daily Regime und der Einsatz neuer Substanzen, insbesondere solcher mit Interaktionspotenzial [22].

Therapeutisches Drug Monitoring ist für Substanzen sinnvoll, für die aufgrund verfügbarer pharmakokinetischer Daten ein therapeutischer Bereich definiert werden kann, eine hohe interindividuelle und eher niedrige intraindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen besteht, eine enge Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und Konzentration am Wirkort besteht, pharmakokinetische Effekte abhängig von der Plasmakonzentration sind und außerdem ein kosteneffektives Testsystem zur Verfügung steht, welches es ermöglicht aus einem kleinen Blutvolumen in kurzer Zeit eine gültige Plasmakonzentration zu bestimmen.

Ein solches Vorgehen ist im klinischen Alltag z. B. für Immunsuppressiva oder Aminoglykoside etabliert [23; 24].

Im Bereich der HIV-Therapie sind die genannten Anforderungen bezüglich eines TDM nur teilweise erfüllt.

Eine direkte Beziehung des Erfolges der antiretroviralen Therapie und der systemischen Wirkstoffmenge für PI und NNRTI ist nachgewiesen [10; 25]. Auf der anderen Seite besteht auch ein Zusammenhang zum Auftreten von toxischen Wirkungen [12]. Jedoch ist die Korrelation nicht sehr eng, sodass Begleitfaktoren eine Rolle spielen dürften. Es treten

darüber hinaus bei vielen Patienten bei gleich bleibender Dosierung der Medikation erhebliche intraindividuelle Plasmakonzentrationsschwankungen auf [26; 27].

Ein weiteres Problem der Interpretation von Plasmakonzentrationen stellt die unterschiedliche Therapieadhärenz dar. Teilweise liegen bei Patienten subtherapeutische Konzentrationen vor, die durch eine mangelnde Compliance begründet sind. Andererseits gibt es Patienten, die kurz vor der anstehenden Kontrolluntersuchung ihre Medikamente vorschriftsmäßig einnehmen, sodass wirksame Konzentrationen gemessen werden, die im Widerspruch zum virologischen Ansprechen stehen und fälschlicherweise eine Resistenzbildung vermuten lassen.

Auch wirklich eintretende Resistenzen können die Interpretation von Plasmakonzentrationen antiretroviraler Medikamente erschweren. Im Verlauf der Infektion, und oft unter antiretroviraler Therapie verstärkt, liegt bei HIV-Infizierten nicht nur der HI-Wildvirus, sondern eine heterogene Viruspopulation mit entsprechend eingeschränkter Sensivität gegenüber der AR-Therapie vor. Die benötigte Wirkstoffkonzentration kann daher je nach Resistenzsituation unterschiedlich sein.

Außerdem ist der Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration einer antiretroviralen Substanz und dem antiviralen Effekt der Medikation dadurch erschwert, dass mit einer Medikamentenkombination behandelt wird und im Einzelfall nur bedingt beurteilt werden kann, welches Medikament welchen Anteil an der Hemmung der Virusreplikation hat.

1.4. Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist es Plasmakonzentrationen, die bei der Therapie mit antiretroviralen Medikamenten durch Anwendung des TDM gemessen werden, zu untersuchen und deren Verhalten unter bestimmten Bedingungen zu erfassen. Es sollen Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren und Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern ausgewertet werden und festgestellt werden, wie sich die Plasmaspiegel des betreffenden antiretroviralen Medikaments in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen, nicht-antiretroviraler Begleitmedikation, in Abhängigkeit von der Compliance, vom Therapieerfolg und von zusätzlicher chronischer Lebererkrankung verhalten. Dabei soll auf Einzelfälle eingegangen werden, die ein Therapeutisches Drug Monitoring von antiretroviralen Substanzen sinnvoll, bzw. notwendig erscheinen lassen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Es werden Daten von 1929 Patienten untersucht, deren Plasmaproben ins wissenschaftliche Labor des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg eingesandt wurden. Dabei werden die im Zeitraum vom 02.01.2003 bis 06.09.2004 von 50 externen Einsendern aufgrund unterschiedlicher Indikation eingegangenen Blutproben analysiert und die beiliegenden Anforderungsformulare zum Therapeutischen Drug Monitoring (siehe Anhang) ausgewertet.

Zur Datenverwertung werden die Patienten in Gruppen unterteilt. Es wird nach eingesetztem antiretroviralem Medikament differenziert. Somit ergeben sich Gruppen, die die Proteaseinhibitoren Lopinavir, Ritonavir, Amprenavir, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir und Atazanavir oder die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer Efavirenz oder Nevirapin einnehmen. Aufgrund von Mehrfachkombinationen ist die Anzahl der auswertbaren Messungen in den Teilgruppen mit 2634 Daten deutlich größer als das Patientenkollektiv.

2.2. Methoden

2.2.1. Datenquellen und Methodik der Datengewinnung

Als Datenquellen dienen die von den 50 externen Einsendern erhaltenen Blutproben und die beiliegenden Anforderungsformulare.

Für die Proben werden etwa 8 ml Vollblut entnommen, bei 4000 U/min zentrifugiert und anschließend mindestens 2-3 ml Serum in ein Probenröhrchen gegeben. Die Probenröhrchen werden dann eingefroren oder direkt in einem Sicherheitscontainer auf dem Postweg versandt [15]. Im Leber- und Infektionslabor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg werden die Proben ausgewertet und die Plasmaspiegel für die PI LPV, RTV, APV, SQV, NFV, IDV und ATV und die NNRTI EFV und NVP bestimmt.

Die Messung der Plasmaspiegel der antiretroviralen Medikamente erfolgte mit einer im wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie entwickelten Methode mittels HPLC und Gaschromatographie [28].

Auf den Anforderungsbögen werden neben Patientennamen, Geburtstag und der Anschrift des externen Einsenders verschiedene Angaben, vor allem zur Medikation, gemacht. Es wird angegeben, welches antiretrovirale Medikament eingesetzt wurde, wann es eingenommen wurde, wie hoch die Dosierung war und wann die Blutentnahme erfolgte. Zudem werden Angaben zu chronischen Lebererkrankungen, Therapieversagen, Komedikation und sonstigen Auffälligkeiten und Fakten, wie zum Beispiel der Compliance, gemacht.

Zur Datengewinnung wird auf eine bestehende Microsoft Access Datenbank des Leber- und Infektionslabors der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg zurückgegriffen. Die Datenbank enthält als Angaben den Patientennamen, das Einsendedatum, sowie für den verwendeten PI und NNRTI den Plasmaspiegel, die Dosis und den Zeitpunkt der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme.

Mit den Daten der Access Datenbank und den Angaben auf den Anforderungsformularen wird eine neue Microsoft Excel Datenbank erstellt, die neben Spalten für den Patientennamen und das Einsendedatum auch Daten zu Kombinationen von AR-Medikamenten enthält. Außerdem werden Spalten für die PI LPV, RTV, APV, SQV, NFV, IDV und ATV und die NNRTI EFV und NVP angelegt, die Angaben zur Dosierung in g/d, zum Zeitpunkt der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme in Stunden und zum Plasmaspiegel in ng/ml für das jeweilige antiretrovirale Medikament enthält. Des Weiteren werden Spalten angelegt, in denen Angaben zu einer Non-Compliance, zu einem Therapieversagen, zu chronischen Lebererkrankungen, zu Nebenwirkungen und zu Kombinationen mit nicht-antiretroviralen Medikamenten gemacht werden können.

2.2.2. Auswertung des TDM

Mit den Angaben, die die Excel Datei enthält, wird eine Unterteilung der 1929 Patienten mit den zur Verfügung stehenden Plasmaspiegeln nach den Proteaseinhibitoren LPV, RTV, APV, SQV, NFV, IDV und ATV und den NNRTI EFV und NVP vorgenommen. Zunächst werden für alle 9 AR-Medikamente die Anzahl der auszuwertenden Plasmaspiegel, sowie die Anzahl der Patienten bestimmt und die Verteilung der Plasmaspiegel nach dem Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und der Blutentnahme graphisch dargestellt.

Es wird in den Untergruppen vor allem das Verhalten der Plasmaspiegel unter bestimmten Bedingungen analysiert. Daher wird in den 9 Untergruppen eine Unterteilung nach dem TDM bei Kombination mit nicht-antiretroviralen Medikamenten, nach dem TDM bei Non-

Compliance, nach dem TDM bei Therapieversagen, nach dem TDM bei chronischen Lebererkrankungen, dem TDM bei Nebenwirkungen und nach dem TDM mit anderen AR-Medikamenten vorgenommen. Für die Proteaseinhibitoren LPV, SQV und den NNRTI NVP wird zudem eine Analyse der Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI durchgeführt.

Das genaue Vorgehen bei der Auswertung in den Teilgebieten wird im Folgenden näher beschrieben.

2.2.2.1. Auswertung des TDM mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Es werden für alle PI und NNRTI die Plasmaspiegel, bei denen keine Angabe zu einer Kombination mit nicht-antiretroviralen Medikamenten vorhanden ist und für die eine Begleitmedikation angegeben ist, bestimmt. Zunächst wird untersucht, wie sich die Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Anzahl der Komedikamente verhalten. Es wird eine Tabelle erstellt, in der für die jeweiligen Fälle die Anzahl der Spiegel, der prozentuale Anteil der Daten am Gesamtkollektiv der Untergruppe, sowie Mittelwerte und Standardabweichungen für die Dosis, die Zeit der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme und den Plasmaspiegel des AR-Medikaments angegeben werden.

Anschließend werden alle auftretenden Medikamentenkombinationen ermittelt und die Werte bei diesen Konstellationen ermittelt. Die Ergebnisse werden in gleicher tabellarischer Form dargestellt.

Zudem wird für beide Fälle ein zweiseitiger t-test durchgeführt und dessen Ergebnis (p) ermittelt. Als Referenzwert für den Test dienen jeweils alle Werte, für die keine Angabe zu einer Kombination mit nicht-antiretroviralen Medikamenten gemacht wurde. Es soll hierbei untersucht werden, ob es zu signifikanten Veränderungen der jeweiligen Plasmaspiegel unter einer Begleitmedikation kommt.

2.2.2.2. Auswertung des TDM bei Non-Compliance

Bei der Auswertung des Therapeutischen Drug Monitorings in Abhängigkeit von der Compliance des Patienten sollen alle Daten ermittelt werden, bei denen eine Non-Compliance auf den Anforderungsbögen notiert ist, bei denen eine Compliance angegeben ist und bei denen keine Angabe gemacht wird. Es werden alle drei Fälle tabellarisch erfasst und die jeweils gemessenen Mittelwerte und Standardabweichungen für die Dosis, das

Zeitintervall der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme und für den Plasmaspiegel eingetragen. Zudem wird die Anzahl der Plasmaspiegel und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Untergruppe, sowie das Ergebnis des Signifikanztestes erfasst, wobei dies durch einen zweiseitigen t-test erfolgen soll. Als Vergleichswerte dienen alle Plasmaspiegel mit keiner Angabe.

2.2.2.3. Auswertung des TDM bei Therapieversagen

Es werden hierbei alle Plasmaspiegel für die PI LPV, RTV, APV, SQV, NFV, IDV und ATV und die NNRTI EFV und NVP selektiert, bei denen ein Therapieversagen als Indikation auf den Formularen vermerkt ist, bei denen die Therapie als erfolgreich angegeben ist und bei denen keine Angabe zum Therapieerfolg gemacht wird. Es werden Mittelwerte und Standardabweichungen für Dosis, Intervall der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme und Plasmaspiegel für diese drei Fälle berechnet und tabellarisch dargestellt. Zudem wird für die drei Gruppen die Anzahl der ermittelten Plasmaspiegel der jeweiligen Teilgruppe, der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv, sowie das Ergebnis des zweiseitigen t-tests angegeben. Als Vergleichswerte für den Signifikanztest dienen alle Spiegel, bei denen keine Angabe zu einem Therapieversagen gemacht wird.

2.2.2.4. Auswertung des TDM bei chronischen Lebererkrankungen

Für RTV, APV, SQV, NFV, IDV, ATV, EFV und NVP werden jeweils Untergruppen gebildet. Es werden die Plasmaspiegel erfasst, bei denen keine Angabe zu Lebererkrankungen gemacht wird, bei denen Lebererkrankungen vorliegen und bei denen keine chronischen Lebererkrankungen diagnostiziert wurden. Im Fall von Lebererkrankungen soll angegeben werden, ob die Angabe zur Erkrankung spezifiziert wird, oder ob dies nicht erfolgt ist. Es werden Mittelwerte und Standardabweichungen für die Dosis, die Zeit und die Plasmaspiegel für diese drei Fälle berechnet und in einer Tabelle dargestellt. Die Tabelle enthält zusätzlich die Anzahl und die prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel, sowie das Ergebnis des zweiseitigen t-tests, bei dem als Referenzwerte alle Plasmaspiegel mit keiner Angabe dienen.

Für LPV wird eine andere Einteilung vorgenommen. Es werden neben den Plasmaspiegeln ohne Angabe, die Anzahl der Spiegel, bei denen eine chronische Lebererkrankung vorliegt, bestimmt. Zudem wird dieses Kollektiv mit einer Lebererkrankung weiter in Fälle mit Begleitmedikation und ohne Begleitmedikation unterteilt. Es werden Mittelwerte und

Standardabweichungen errechnet und mit der Anzahl der Spiegel für die vier Fälle und dem Ergebnis des t-tests in einer Tabelle erfasst. Zudem sollen mittels zweiseitigem t-test die Signifikanzen der Fälle mit chronischer Lebererkrankung bei Begleitmedikation und ohne Begleitmedikation erfasst werden. Als Referenzwert dienen hierbei die Spiegel bei Lebererkrankung ohne Begleitmedikation.

2.2.2.5. Auswertung des TDM bei Nebenwirkungen

Es wird für alle PI und NNRTI nach den Fällen gesucht, in denen Angaben zu Nebenwirkungen und für die keine Angaben zu Nebenwirkungen gemacht werden. Es werden für beide Fälle Mittelwerte und Standardabweichungen für die Dosis, die Zeit und den Plasmaspiegel berechnet und neben der Anzahl der bestimmten Plasmaspiegel und der prozentualen Verteilung der beiden Fälle am Gesamtkollektiv der Medikamentengruppe in einer Tabelle dargestellt. Zudem wird ein zweiseitiger t-test durchgeführt. Als Vergleichswert dienen alle Plasmaspiegel mit keiner Angabe von Nebenwirkungen. Es soll zudem in Einzelfällen die graphische Darstellung der Anzahl der Plasmaspiegel in verschiedenen Spiegelbereichen beim Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu Plasmaspiegelbereichen ohne Nebenwirkungen erfolgen.

2.2.2.6. Auswertung des TDM bei Kombination mit anderen AR-Medikamenten

Bei der Auswertung des Therapeutischen Drug Monitorings bei Kombination eines antiretroviralen Medikaments mit anderen AR-Medikamenten sollen anhand der Anforderungsformulare alle vorkommenden Kombinationen ermittelt werden. Dies geschieht jeweils für alle PI und NNRTI. Es werden zudem auch alle Plasmaspiegel bestimmt, in denen der jeweilige PI oder NNRTI ohne andere AR-Medikamente verwendet wurde. Für die Fälle ohne Kombination und mit ART-Kombinationen werden für das betreffende Medikament Mittelwerte und Standardabweichungen für die Dosis, den Zeitpunkt der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme und den Plasmaspiegel berechnet. Zusammen mit der Anzahl der jeweils registrierten Plasmaspiegel und dem Ergebnis des zweiseitigen t-tests werden die Messergebnisse in einer Tabelle dargestellt. Als Referenzwerte für den Signifikanztest werden jeweils die Plasmaspiegel bei keiner Angabe einer ART-Kombination verwendet.

Für einige Medikamente sollen zudem die Mittelwert und Standardabweichungen für das betreffende antiretrovirale Medikament bei unterschiedlichen ART-Kombinationen graphisch dargestellt werden.

2.2.2.7. Auswertung der Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Für LPV, SQV und NVP wird zusätzlich eine Analyse der Talspiegel durchgeführt. Als Zeitpunkte, bei denen Talspiegel vorliegen, werden für LPV $t=0$ h und $t=9-12$ h, für SQV $t=0$ h und $t=10-14$ h und für NVP $t=0$ h und $t=9-12$ h gewählt.

Es werden für die drei Medikamente alle Talspiegel des betreffenden Präparats bestimmt, sowohl die, bei denen keine Kombination mit PI und NNRTI, als auch die, bei denen Kombinationen angegeben sind. Für die einzelnen Fälle werden Mittelwerte und Standardabweichungen für die Dosis, die Zeit und den Talspiegel berechnet und zusammen mit der Anzahl der jeweiligen Talspiegel und dem Ergebnis des Signifikanztests in einer Tabelle erfasst. Als Vergleichswerte für den zweiseitigen t-test dienen jeweils die Talspiegel bei keiner Angabe einer Kombination des betreffenden Medikaments mit PI und NNRTI.

Anschließend sollen einige Mittelwerte und Standardabweichungen bei unterschiedlichen Kombinationen der jeweiligen Präparate graphisch dargestellt werden.

2.2.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt mit Microsoft Excel 2003. Als Signifikanzniveau wird jeweils 5 % gewählt.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse des Therapeutischen Drug Monitorings für Proteaseinhibitoren

3.1.1. TDM von Lopinavir

Es wurden insgesamt 1092 LPV-Plasmaspiegel von 1070 Patienten bestimmt und die Angaben zum TDM ausgewertet.

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Plasmaspiegel nach dem Intervall der Blutentnahme zur Medikamenteneinnahme.

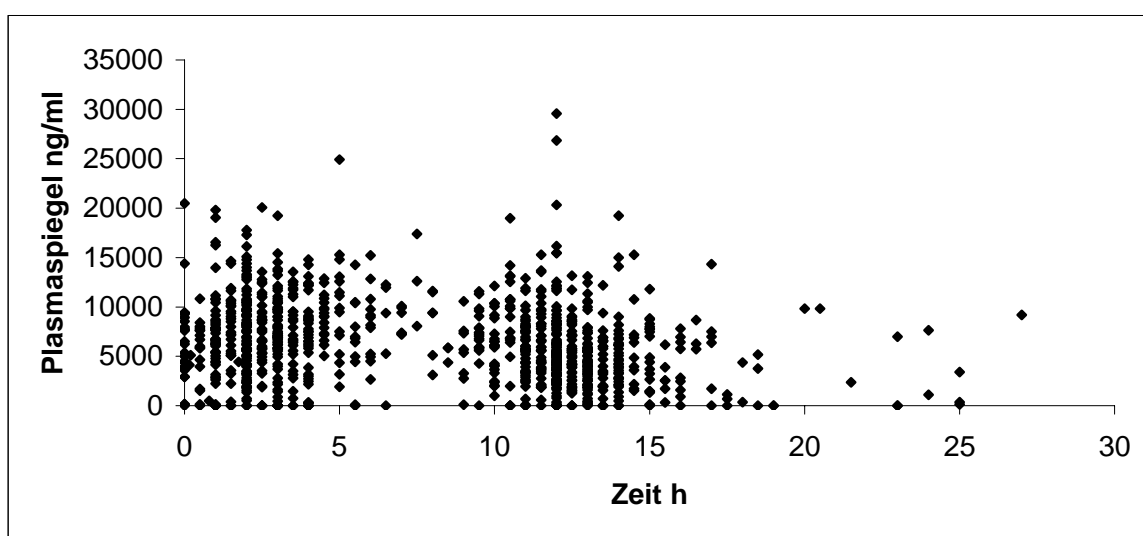


Abb. 1: LPV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme

3.1.1.1. TDM von LPV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.1.1.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Von den 1092 Plasmaspiegeln wurden bei 989 Proben (90,6 %) keine Begleitmedikamente angegeben. In 68 Fällen wurde ein, in 23 Fällen wurden 2, in 9 Fällen 3 und in 3 Fällen 4 Komedikamente zusätzlich zu den AR-Medikamenten verabreicht.

Für die Plasmaspiegel von LPV ergab sich ein Mittelwert von $6207,3 \pm 4110,0$ ng/ml. Der Mittelwert der LPV-Spiegel bei der Gabe eines Komedikaments ($7090,9 \pm 4823,4$ ng/ml) war nicht signifikant ($p=0,07$) verschieden im Vergleich zu dem Messergebnis ohne Begleitmedikation. Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich waren die Ergebnisse für 2 ($p=0,4$) und für 4 ($p=0,78$) Begleitmedikamente.

Der LPV-Plasmaspiegel beim gleichzeitigen Einsatz von 3 zusätzlichen Medikamenten war mit einem Mittelwert von $9678,0 \pm 4294,7$ ng/ml signifikant ($p=0,01$) höher als die übrigen Messwerte (siehe Tabelle 1). Der höchste hierbei gemessene Einzelwert für einen LPV-Plasmaspiegel betrug 20341 ng/ml.

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	989	90,6	$0,84 \pm 0,16$	$8,0 \pm 5,4$	$6207,3 \pm 4110,0$	
1	68	6,2	$0,8 \pm 0,2$	$7,5 \pm 5,1$	$7090,9 \pm 4823,4$	0,07
2	23	2,1	$0,8 \pm 0,2$	$6,2 \pm 4,7$	$6904,5 \pm 4476,7$	0,4
3	9	0,8	0,8	$7,1 \pm 4,4$	$9678,0 \pm 4294,7$	0,01
4	3	0,3	$0,9 \pm 0,1$	$8,0 \pm 5,0$	$5636,8 \pm 4708,2$	0,78

Tab. 1: Übersicht der Messergebnisse für LPV in Abhängigkeit der Anzahl der Komedikamente

3.1.1.1.2. TDM von LPV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

In 103 Fällen wurden zusätzlich zur antiretroviralen Therapie ein, 2, 3 oder 4 nicht-antiretrovirale Medikamente gegeben. Tabelle 2 stellt die LPV-Plasmaspiegel und die verwendeten Medikamente dar.

Der LPV-Plasmaspiegel für die Kombination Cotrimoxazol, Ethambutol und Fluconazol lag mit $12353,0 \pm 7988,0$ ng/ml im Vergleich zum Mittelwert bei keiner Angabe ($6207,3 \pm 4110,0$ ng/ml) signifikant höher. Es fällt hierbei die große Schwankung zwischen den Messwerten auf. Beide Messungen stammen von demselben Patienten. Bei der ersten Messung betrug der Talspiegel 20341 ng/ml. Drei Monate später ergab sich ein Talspiegel von 4365 ng/ml. Die Dosis wurde hierbei nicht verändert. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

Die LPV Plasmaspiegel lagen für die Kombination mit Clarithromycin mit $12177,9 \pm 3284,1$ ng/ml und für Ribavirin mit $10383,0 \pm 2596,1$ ng/ml signifikant höher als der Vergleichswert. Bei der Kombination mit Lactulose und dem Vitaminpräparat B1 + B6 ergab sich ein Mittelwert von $12333,5 \pm 2229,4$ ng/ml. Hierbei handelte es sich um einen Spitzenspiegel, der sich nicht signifikant von den anderen Messwerten unterscheidet. Alle übrigen Werte unterschieden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 2).

Komedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	989	$0,84 \pm 0,16$	$8,0 \pm 5,4$	$6207,3 \pm 4110,0$	
Cotrimoxazol	25	$0,8 \pm 0,2$	$7,5 \pm 5,0$	$7365,1 \pm 4069,8$	0,16
Cotrimoxazol + Fluconazol	5	$0,8 \pm 0$	$6,6 \pm 3,9$	$7464,1 \pm 4576,8$	0,5
Cotrimoxazol + T20	4	$0,5 \pm 0$	$7,3 \pm 6,3$	$7019,0 \pm 2720,7$	0,7
Cotrimoxazol + Gabapentin	2	$0,9 \pm 0,1$	$3,0 \pm 1,0$	$4449,8 \pm 3086,2$	0,5
Cotrimoxazol + Bezafibrat	2	$0,5 \pm 0$	14 ± 0	$4776,5 \pm 846,5$	0,6
Cotrimoxazol + Methadon	1	1,1	2,5	1859	0,3

Cotrimoxazol + Ethambutol + Fluconazol	2	0,8	11,8±0,3	12353,0±7988,0	0,04
Cotrimoxazol + Fluconazol + Gabapentin	2	0,8	3,8±0,3	9984,0±2513,0	0,2
Cotrimoxazol + Fluconazol + Rifabutin	1	0,8	12,0	9638,5	0,4
Cotrimoxazol + Fentanyl + Tramadol	1	0,8	3,0	6925,8	0,9
Cotrimoxazol + Pyrimethamin + Pantoprazol	1	0,8	12,5	8947,3	0,5
Carbamazepin	5	0,8±0,05	15,3±0,3	5733,1±1768,9	0,8
Voriconazol	5	0,5±0,1	9,0±5,8	3662,8±3913,1	0,17
Rifabutin	4	0,7±0,2	7,0±5,5	16202,1±8693,8	0,7
Rifabutin + Ethambutol + Pyrazinamid + Streptomycin	2	0,8±0	13,0±0	10007,0±2129,0	0,2
Methadon	4	1,0±0,1	6,0±4,3	6324,5±2596,1	0,95
Ribavirin	4	0,9±0,1	1,9±0,9	10383,0±2256,7	0,04
Marcumar	3	0,8±0	8,5±4,9	3412,9±2098,6	0,24
Clarithromycin	2	0,8±0	12±0	12177,9±3284,1	0,04
Lynestrenol	2	0,8±0	3,25±1,25	5288,3±2025,7	0,75
T4	2	0,8±0	5,5±1,5	7646,6±2271,7	0,62
Nadolol	1	0,8	14,0	4225	0,6
Trinipramin	1	0,8	4,0	8694	0,55
Amitriptylin	1	0,8	11,0	7950	0,67
Tramadol	1	0,8	12,0	1819	0,3
Peginterferon alfa-2b	1	1,066	3,0	5844	0,9
Loperamid	1	0,8	14,0	2424	0,36
Nadroparin	1	0,8	4,0	2711	0,4
Gestagene	1	1,066	1,0	4461	0,67
Itraconazol	1	0,8	12,5	13145	0,09
Provastatin	1	1,066	6,0	12839	0,1
Estradiol + Dydrogesteron	1	1,066	11,0	7528	0,75
Fluconazol	1	0,5	10,0	3285	0,5
Lactulose + B1/B6	3	0,8±0	2,5±2,0	12333,5±2229,4	0,01
Lactulose + Clonazepam + Triamferen/Hydrochlorthiazid	1	0,8	3,5	8745,0	0,5
Diazepam + Methadon	1	1,1	5,5	6984	0,9
Diazepam + Marcumar	1	0,8	3,0	10390	0,3
Prednyliden + Fluconazol	1	0,8	4,5	7890	0,7
Pyrimethamin + Pantoprazol	1	1,6	14,0	912	0,2
Gabapentin + Candesartan	1	0,8	7,8	12607	0,1
Doxepin + Amisulpid	1	0,8	5,0	11121	0,2
Lisinopril + Pantoprazol + ASS	1	0,8	2,0	8171,0	0,6
Aciclovir + Metamizol + Tramadol + Candesartan	1	1,1	-	2533,0	0,4

Tab. 2: LPV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von nicht-antiretroviraler Begleitmedikation

3.1.1.2. TDM von LPV bei Non-Compliance

Bei 98 Einsendungen (9,0 %) lag eine Non-Compliance vor und in 134 Fällen (12,3 %) wurde eine gute Compliance angegeben. 860 mal (78,7 %) wurde keine Angabe zur Compliance gemacht.

Tabelle 3 zeigt die Messergebnisse des TDM. Es zeigte sich eine große Schwankung der als non-compliant klassifizierten Patienten. Die mittleren LPV-Spiegel lagen hierbei signifikant unter den Vergleichswerten. Allein 4 Plasmaspiegel lagen unter 200ng/ml.

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	860	78,7	0,84±0,2	8,2±5,4	6410,1±4262,5	
Non-Compliance	98	9,0	0,8±0,1	8,0±5,7	5173,8±4316,4	0,007
Compliance	134	12,3	0,85±0,2	7,0±5,2	6539,0±3502,0	1,0

Tab. 3: LPV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.1.3. TDM von LPV bei Therapieversagen

In 92 Fällen (8,4 %) war die Indikation zur Spiegelmessung ein Therapieversagen, 122 mal (11,2 %) war die Therapie erfolgreich. In 878 Fällen (80,4 %) war keine Angabe zum Therapieerfolg vorhanden.

Statistisch zeigte sich weder für die Plasmaspiegelwerte bei Therapieversagen ($p=0,2$), noch bei den Werten ohne Therapieversagen ($p=0,5$) ein signifikanter Unterschied verglichen mit den Werten, bei denen keine Angabe gemacht wurde (siehe Tabelle 4).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	878	80,4	0,8±0,15	8,2±5,4	6333,8±4302,8	
Therapieversagen	92	8,4	0,86±0,2	7,0±5,3	5711,3±3793,8	0,2
Kein Therapieversagen	122	11,2	0,83±0,2	7,7±5,3	6632,1±3636,5	0,5

Tab. 4: LPV-Spiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.1.1.4. TDM von LPV bei chronischen Lebererkrankungen

In 88 Fällen (8,1 %) lag zusätzlich zur HIV-Erkrankung eine chronische Lebererkrankung vor. In 51 Fällen (58,0 % der 88 Fälle) wurde die Angabe nicht weiter spezifiziert. 3 mal (3,4 %) lag eine chronische Hepatitis B vor und 34 mal (38,6 %) war der Patient zusätzlich an einer chronischen Hepatitis C erkrankt.

In 118 Fällen (10,8 %) lag keine zusätzliche chronische Lebererkrankung vor, 886 mal (81,1 %) wurde dazu keine Angabe gemacht.

Die Auswertung der LPV-Plasmaspiegel ergab in den unterschiedlichen Gruppen keine Signifikanz (siehe Tabelle 5).

Die LPV-Plasmaspiegel bei Patienten mit Lebererkrankung und einem zusätzlichen Komedikament lagen mit $8522,6\pm3198,3$ ng/ml signifikant höher als bei Patienten mit Lebererkrankung und ohne Begleitmedikation ($p=0,001$).

Chr. Lebererkrankung/ Komedikation	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Lebererkrankung	1004	0,8±0,2	8,0±5,4	6307,7±4234,8	
Lebererkrankung / gesamt	88	0,8±0,2	6,0±4,5	6390,2±3740,7	0,9
Lebererkrankung / Keine Komedikation	64	0,8±0,2	6,3±4,5	5577,9±3610,3	0,8
Lebererkrankung / Komedikation	24	0,9±0,1	5,0±4,2	8522,6±3198,3	0,9

Tab. 5: LPV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von chronischen Lebererkrankungen

3.1.1.5. TDM von LPV bei Nebenwirkungen

In 19 Fällen (1,7 %) wurde eine Angabe über eine auftretende Nebenwirkung gemacht, 1073 mal (98,3 %) war dazu keine Angabe auf den Anforderungsbögen vorhanden.

Es ergab sich keine statistische Signifikanz für die Plasmaspiegel bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 6).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	1073	89,3	0,8±0,2	8,0±5,4	6287,7±4150,8	
Nebenwirkungen	19	1,7	0,8±0,05	9,0±5,0	7806,7±6100,2	0,1

Tab. 6: LPV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

Bei einer Patientin wurde eine Dosisanpassung durchgeführt. Wegen Nebenwirkungen wurde die Dosis von 0,8 g/d auf 0,266 g/d LPV/r reduziert. Der Plasmaspiegel fiel dabei von 20347 ng/ml auf 6649 ng/ml.

In den anderen Fällen gab es keine Angabe bezüglich einer Dosisanpassung.

Abbildung 2 zeigt, dass bei Nebenwirkungen 5 Plasmaspiegel in einem Bereich von 2000-3999 ng/ml lagen. Im Bereich von 4000-6999 ng/ml und 7000-10000 ng/ml lagen jeweils 6 Werte. Nur 2 Plasmaspiegel hatten Werte über 10000 ng/ml, wobei diese mit 20347 ng/ml und 28274 ng/ml deutlich über dieser Grenze lagen. Unter 2000 ng/ml lag kein Plasmaspiegel.

Die Auswertung der Anzahl der LPV-Plasmaspiegel ohne Nebenwirkungen für diese Bereiche ergab, dass 152 Spiegel unter 2000 ng/ml, 174 Spiegel im Bereich 2000-3999 ng/ml, 316 LPV-Spiegel zwischen 4000 ng/ml und 6999 ng/ml, 252 Werte im Bereich 7000-10000 ng/ml und 179 LPV-Plasmaspiegel über 10000 ng/ml lagen.

Vergleicht man die LPV-Plasmaspiegel bei Nebenwirkungen für die Kollektive mit den entsprechenden Spiegeln ohne Nebenwirkungen in diesen Bereichen, so zeigt sich keine signifikante Veränderung.

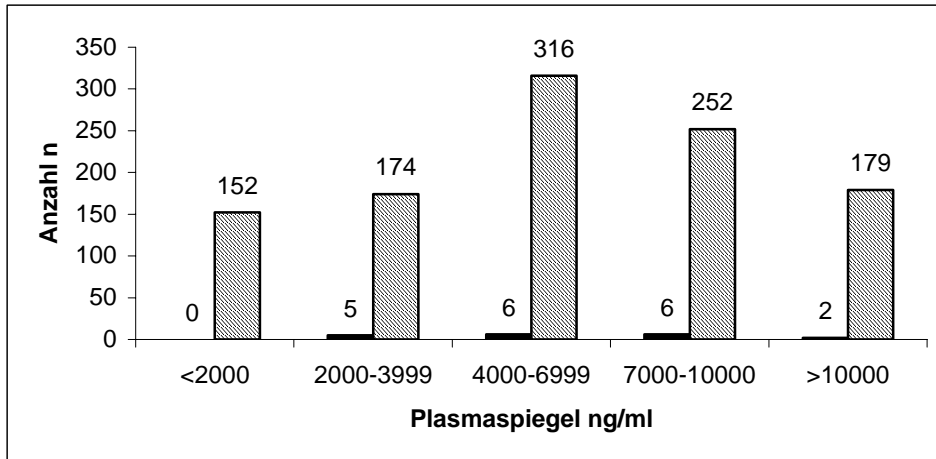


Abb. 2: Anzahl der LPV-Plasmaspiegel bei Patienten (n=19) mit und bei Patienten (n=1073) ohne NW

3.1.1.6. TDM von LPV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Es wurden 733 LPV-Plasmaspiegel gemessen, bei denen keine Angabe zu einer Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten vorhanden war. Es ergab sich hierbei ein Spiegel von $6508,8 \pm 4434,7$ ng/ml.

Ein Einfluss der NRTI-Kombination auf den LPV-Plasmaspiegel konnte ausgeschlossen werden.

Bei der Kombination von LPV mit NVP ergab sich bei einem LPV-Plasmaspiegel von $5153,7 \pm 3176,3$ ng/ml ein signifikant niedrigeres Ergebnis als ohne Kombination. Der niedrigste hierbei gemessene Spiegel war ein Talspiegel mit 187 ng/ml.

Die Kombination von LPV mit EFV ergab mit $6180,7 \pm 3574,4$ ng/ml keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 7).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
LPV	733	$0,8 \pm 0,1$	$7,8 \pm 5,4$	$6508,8 \pm 4434,7$	
LPV + SQV	82	$0,8 \pm 0,2$	$9,8 \pm 5,2$	$6944,9 \pm 4115,3$	0,4
LPV + SQV + EFV	6	$0,9 \pm 0,3$	$4,9 \pm 2,3$	$5229,2 \pm 3226,5$	0,5
LPV + SQV + NVP	2	$1,1 \pm 0,3$	$7,8 \pm 5,3$	$3216,8 \pm 2071,3$	0,4
LPV + IDV	32	$0,8 \pm 0,1$	$9,3 \pm 5,5$	$5625,9 \pm 3838,8$	0,5
LPV + IDV + NVP	1	0,8	6	2257	0,4
LPV + ATV	34	$0,9 \pm 0,1$	$6,9 \pm 5,4$	$6440,9 \pm 3848,3$	0,9
LPV + APV	37	$0,8 \pm 0,2$	$5,3 \pm 5,8$	$5125,3 \pm 2753,9$	0,06
LPV + NFV	1	0,27	14,5	10775	0,3
LPV + NVP	92	$0,9 \pm 0,1$	$8,7 \pm 4,9$	$5153,7 \pm 3176,3$	0,005
LPV + EFV	72	$1,0 \pm 0,2$	$8,0 \pm 5,5$	$6180,7 \pm 3574,4$	0,5

Tab. 7: LPV-Plasmaspiegel bei Kombination mit antiretroviralen Medikamenten

Abbildung 3 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der LPV-Plasmaspiegel bei Kombinationen mit PI und NNRTI dar.

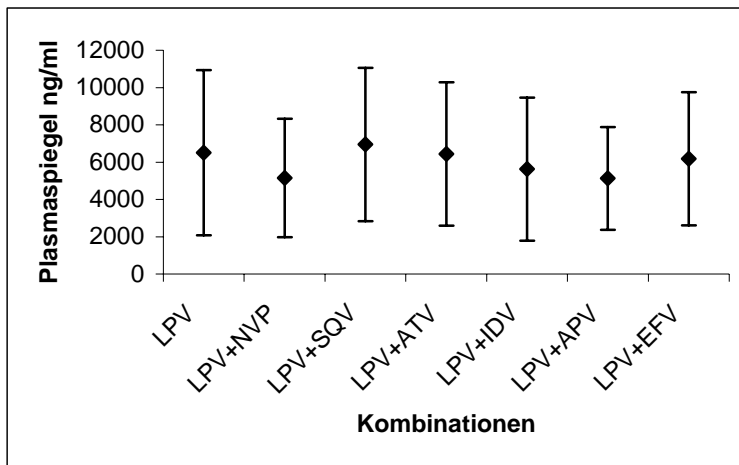


Abb. 3: LPV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen Kombinationen

3.1.1.7. LPV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Insgesamt konnten 456 LPV-Talspiegel ausgewertet werden.

Den höchsten Mittelwert der Talspiegel erhielt man mit $6468,4 \pm 3773,3$ ng/ml für die Kombination von LPV mit SQV. Der niedrigste Wert ergab sich für LPV und NVP mit $4208,5 \pm 2847,5$ ng/ml. Die Mittelwerte aller anderen Kombinationen lagen zwischen diesen Werten, jedoch lagen alle Werte deutlich unter 6000 ng/ml. Bei der Kombination LPV und IDV ergab sich ein Wert von $5182,5 \pm 2847,6$ ng/ml (siehe Tabelle 8).

Bei 290 Patienten, bei denen keine Kombination von LPV mit einem anderen PI oder NNRTI angegeben war, lag der LPV-Talspiegel bei $5889,9 \pm 4182,1$ ng/ml.

Vergleicht man diese Plasmaspiegel mit den LPV-Talspiegeln anderer Kombinationen, so zeigt sich, dass bei 5 Kombinationen der Mittelwert der Talspiegel unter diesem Wert liegt. Nur bei der Kombination von LPV mit SQV erhielt man einen im Mittel um 578,5 ng/ml höheren Spiegel. Die größte Abweichung nach unten zeigte sich mit 1681,4 ng/ml bei der Kombination von LPV mit NVP. Es ergaben sich für die LPV-Plasmaspiegel in der Kombination LPV und NVP, im Vergleich zu LPV ohne Kombination mit anderen PI und NNRTI, signifikant niedrigere Messwerte ($p=0,008$). Der niedrigste hierbei gemessene Plasmaspiegel lag bei 187 ng/ml. Die Messwerte der anderen Talspiegel waren nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Kombination	n	Talspiegel (ng/ml)	P
LPV	290	5889,9±4182,1	
LPV + NVP	53	4208,5±2847,5	0,008
LPV + SQV	42	6468,4±3773,3	0,4
LPV + ATV	14	5108,1±2109,3	0,5
LPV + IDV	21	5182,5±2847,6	0,4
LPV + APV	10	4451,8±2803,5	0,3
LPV + EFV	26	4848,7±2691,8	0,2

Tab. 8: Talspiegel von LPV bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für die LPV/r-Kombinationen.

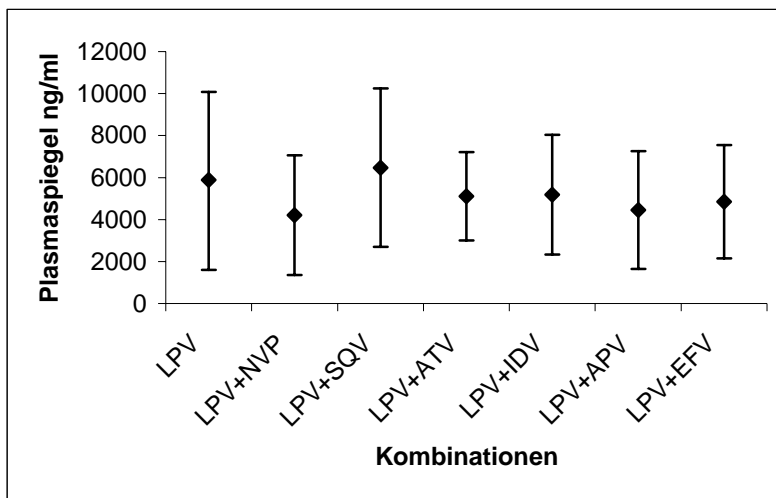


Abb. 4: LPV-Talspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.1.2. TDM von Ritonavir

Ein TDM von Ritonavir erfasste 341 Plasmaproben von 321 Patienten, bei denen RTV eingesetzt wurde. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der RTV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Zeit nach der Medikamenteneinnahme.

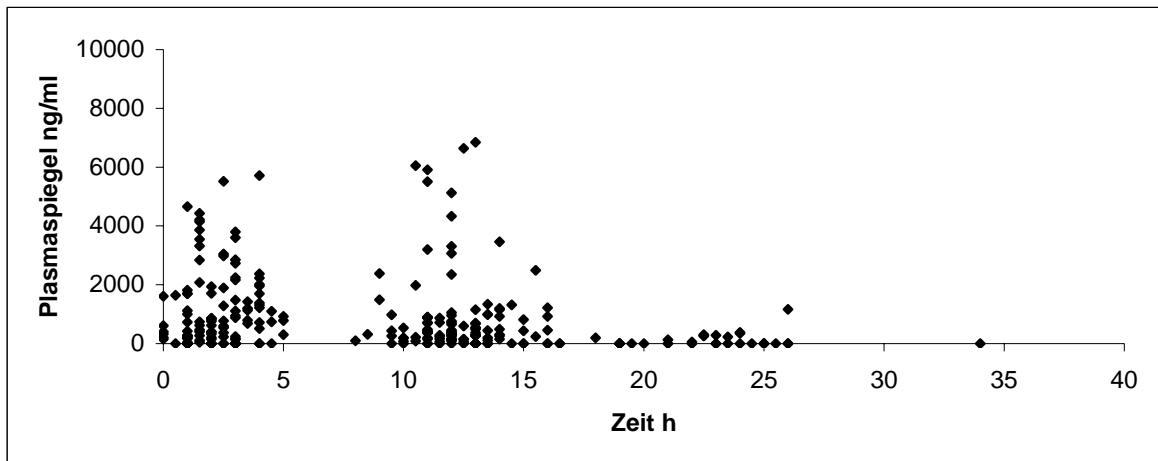


Abb. 5: RTV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme

3.1.2.1. TDM von RTV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.1.2.1.1. Übersicht der Messergebnisse

In 322 der 341 Fälle (94,4 %) wurden außer den Präparaten der antiretroviralen Therapie keine weiteren Begleitmedikamente verordnet. Ein Komedikament wurde 10-mal (2,9 %), zwei wurden 6-mal (1,8 %), 3 wurden 2-mal (0,6 %) und 4 Begleitmedikamente wurden einmal (0,3 %) eingenommen.

Bei den Plasmaspiegeln ohne Begleitmedikament ergab sich ein RTV-Plasmaspiegel von $1080,0 \pm 1460,0$ ng/ml. Auffällig ist die große Schwankung, die durch die inhomogene Dosierung begründet ist. Die verabreichte Dosis lag bei 100 mg/d bis 1200 mg/d. Die Mittelwerte bei Gabe von einem, von zwei und von drei Komedikamenten lagen deutlich unter dem ohne Begleitmedikation. Bei der Gabe von 4 zusätzlichen Präparaten ergab sich ein Plasmaspiegel von 1189 ng/ml.

Vergleicht man die Plasmaspiegel ohne Begleitmedikation mit denen bei zusätzlicher Medikation, so zeigt sich in allen Fällen keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 9).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	322	94,4	0,2±0,17	9,4±7,2	1080,0±1460,0	
1	10	2,9	0,3±0,2	6,5±5,2	601,8±486,9	0,3
2	6	1,8	0,2	2,3±1,4	853,8±304,0	0,3
3	2	0,6	0,5±0,3	6,8±5,3	1423,0±656,0	0,5
4	1	0,3	0,2	4	1189	0,9

Tab. 9: Übersicht der Messergebnisse für RTV in Abhängigkeit der Anzahl der Begleitmedikamente

3.1.2.1.2. TDM von RTV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

Das TDM zur Bestimmung der RTV-Spiegel bei unterschiedlichen Begleitmedikamenten ergab keine signifikante Veränderung bezogen auf den Vergleichswert. Tabelle 10 zeigt die RTV-Plasmaspiegel bei unterschiedlicher Begleitmedikation.

Begleitmedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	322	0,2±0,17	9,4±7,2	1080,0±1460,0	
Cotrimoxazol	5	0,16±0,05	13,5±1,1	212,7±204,1	0,3
Cotrimoxazol + Ibuprofen	1	0,2	2,5	598	0,7
Cotrimoxazol + Pankreatin/Dimetikon + T20	1	0,8	1,5	2079	0,5
Cotrimoxazol + Diazepam + Tildin/Naloxon + Valganciclovir	1	0,2	4	1189	0,9
Gabapentin	1	0,1	2,5	542	0,7
Mirtazapin	1	0,2	16	0	0,5
Citalopram	1	0,4	4	514	0,7
Marcumar	1	0,2	13	273	0,6
Moxifloxacin	1	0,8	0,5	1644	0,7
Carbamazepin + Metoprololtartrat	3	0,2	2,7±0,8	943,7±232,0	0,9
Mirtazapin + Kaliumcanrenoat	2	0,2	2,0±2,0	960,0±346,0	0,9
Flunitrazepam + Doxepin + Morphin	1	0,2	12	767	0,8

Tab. 10: RTV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.1.2.2. TDM von RTV bei Non-Compliance

Indikation zum TDM war in 30 der 341 Fälle (8,8 %) eine vermutete Non-Compliance. In 61 Fällen (17,9 %) wurde eine gute Compliance angegeben und in 250 Fällen (73,3 %) wurde keine Angabe gemacht.

Vergleicht man die RTV-Plasmaspiegel ohne Angabe mit den Spiegeln bei Non-Compliance ($p=0,8$) und Compliance ($p=0,2$), so zeigt sich keine signifikante Veränderung (siehe Tabelle 11).

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	250	73,3	0,2±0,15	9,9±7,2	965,0±1356,7	
Non-Compliance	30	8,8	0,28±0,2	7,9±7,6	892,3±1107,9	0,8
Compliance	61	17,9	0,3±0,2	7,9±5,8	1283,8±1673,9	0,2

Tab. 11: TDM von RTV in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.2.3. TDM von RTV bei Therapieversagen

In 40 Fällen (11,7 %) lag bei der Gabe von RTV ein Therapieversagen vor. In 49 Fällen (14,4 %) war die Therapie erfolgreich und in 252 Fällen (73,9 %) wurde keine Angabe zu einem Therapieversagen gemacht.

Vergleicht man die Plasmaspiegel ohne Angabe mit denen mit und ohne Therapieversagen, so ergibt sich keine Signifikanz (siehe Tabelle 12).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	252	73,9	0,2±0,15	9,8±7,3	984,9±1341,5	
Therapieversagen	40	11,7	0,25±0,2	6,9±5,8	865,0±1156,0	0,6
Kein Therapieversagen	49	14,4	0,3±0,2	9,3±6,1	1316,7±1829,9	0,2

Tab. 12: RTV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.1.2.4. TDM von RTV bei chronischen Lebererkrankungen

Zusätzlich zur HIV-Erkrankung lag in 39 Fällen (11,4 %) eine chronische Lebererkrankung vor. 8 der 39 Fälle mit Lebererkrankungen wurden weiter spezifiziert. Es lag 2-mal eine chronische Hepatitis B, 5-mal eine chronische Hepatitis C und einmal eine chronische Hepatitis B und C vor.

Die RTV-Plasmaspiegel zeigten keine signifikanten Veränderungen (Tabelle 13).

Chronische Lebererkrankung	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	250	73,3	0,2±0,16	9,8±7,3	988,3±1394,2	
Chr. Lebererkrankung	39	11,4	0,2±0,1	9,7±7,0	946,0±1268,1	1,0
Keine Lebererkrankung	52	15,3	0,3±0,25	6,9±5,5	1211,7±1551,1	0,4

Tab. 13: TDM von RTV in Abhängigkeit von chronischen Lebererkrankungen

3.1.2.5. TDM von RTV bei Nebenwirkungen

In 7 Fällen (2,1 %) der 341 Daten wurde das TDM aufgrund von Nebenwirkungen durchgeführt, in 334 Fällen (97,9 %) war dazu keine Angabe vorhanden. Ebenfalls wurde keine Angabe zu einer Dosisanpassung gemacht.

Die RTV-Plasmaspiegel zeigten keine Signifikanz bezogen auf den Vergleichswert.

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	334	97,9	0,2±0,2	9,2±6,9	1033,3±1417,6	
Nebenwirkungen	7	2,1	0,2	20,2±6,9	489,8±415,0	0,4

Tab. 14: RTV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

3.1.2.6. TDM von RTV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Es wurden 36 RTV-Plasmaspiegel gemessen, bei denen keine Angabe zu einer Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten gemacht wurde. Es ergaben sich hierbei Spiegel von $799,0 \pm 900,5$ ng/ml.

Art und Anzahl der verwendeten NRTI hatten keine Auswirkung auf die RTV-Plasmaspiegel. Bei der Kombination von RTV mit IDV und EFV zeigte sich mit $3148,7 \pm 1605,5$ ng/ml ein signifikant höheres Ergebnis des RTV-Plasmaspiegels zum Vergleichswert. Der höchste RTV-Plasmaspiegel ergab sich mit 10170 ng/ml. Nebenwirkungen traten hierbei nicht auf.

Bei der Kombination von RTV mit APV erhielt man mit $383,3 \pm 395,2$ ng/ml ein signifikant niedrigeres Ergebnis.

Bei den beiden genannten Kombinationen wurde RTV in einer „booster“-Dosis (0,15-0,3 g/d) verwendet. Bei der Kombination mit SQV, mit SQV und EFV, mit EFV und mit EFV und NFV, die in Tabelle 15 in den letzten vier Zeilen dargestellt sind, wurde RTV in einer therapeutischen Dosis von 0,4-0,6 g/d verabreicht. Für alle diese Fälle lag der RTV-Plasmaspiegel deutlich höher als der Vergleichswert von $799,0 \pm 900,5$ ng/ml. Die RTV-Spiegel waren mit $3003,4 \pm 2266,7$ ng/ml bei der Kombination mit EFV und mit $3252,5 \pm 58,5$ ng/ml bei der Kombination mit EFV und NFV signifikant höher als der Vergleichswert von RTV ohne Kombination.

Bei der Kombination von RTV mit EFV lag der niedrigste Wert bei 691 ng/ml und der höchste RTV-Plasmaspiegel bei 5911,3 ng/ml. Über Nebenwirkungen wurde bei diesen Patienten nicht berichtet.

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
RTV	36	$0,25 \pm 0,2$	$8,8 \pm 6,8$	$799,0 \pm 900,5$	
RTV + IDV	66	$0,24 \pm 0,1$	$8,0 \pm 5,3$	$1209,4 \pm 1224,4$	0,1
RTV + IDV + NVP	16	$0,2 \pm 0,02$	$6,4 \pm 5,7$	$519,1 \pm 523,2$	0,3
RTV + IDV + EFV	3	$0,3 \pm 0,1$	$6,2 \pm 7,0$	$3148,7 \pm 1605,5$	0,001
RTV + APV	37	$0,2 \pm 0,05$	$9,8 \pm 7,5$	$526,9 \pm 934,2$	0,3
RTV + APV + EFV	1	0,2	12	111	0,5
RTV + APV + ATV	1	0,1	13,5	197,3	0,5
RTV + APV + IDV	1	0,2	1	429	0,7
RTV + ATV	72	$0,15 \pm 0,05$	$12,8 \pm 9,1$	$383,3 \pm 395,2$	0,04
RTV + ATV + EFV	10	$0,1 \pm 0,05$	$12,3 \pm 2,7$	$688,6 \pm 140,7$	0,8
RTV + SQV + ATV	19	$0,2 \pm 0,05$	$11,3 \pm 6,0$	$97,5 \pm 97,5$	0,3
RTV + SQV + NVP	6	$0,2 \pm 0,1$	$3,5 \pm 3,1$	$815,5 \pm 482,7$	0,9
RTV + SQV + NFV	4	0,2	$5,2 \pm 2,0$	$999,3 \pm 772,6$	0,7
RTV + SQV + APV	6	0,2	$13,0 \pm 5,6$	$225,8 \pm 96,4$	0,1
RTV + SQV + NVP + EFV	4	0,2	$4,8 \pm 4,5$	$329,8 \pm 193,2$	0,3
RTV + NVP	1	0,1	13	261,4	0,4

RTV + SQV	47	0,4±0,3	6,7±5,1	1551,7±2013,2	0,08
RTV + SQV + EFV	4	0,4±0,3	9,1±3,3	1802,1±2456,6	0,2
RTV + EFV	5	0,6±0,3	8,6±4,1	3003,4±2266,7	0,002
RTV + EFV + NFV	2	0,6±0,2	11,5±0,5	3252,5±58,5	0,001

Tab. 15: RTV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von antiretroviralen Medikamenten

Abbildung 6 zeigt Mittelwerte mit Standardabweichung bei einigen Kombinationen.

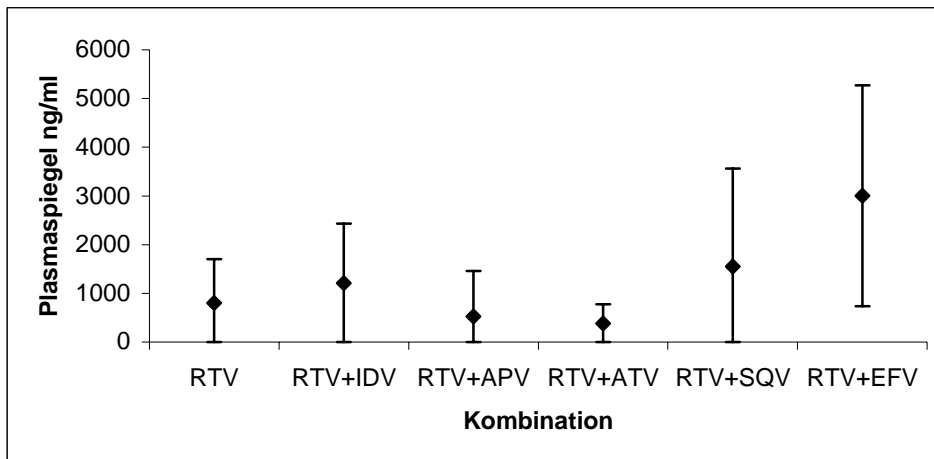


Abb. 6: RTV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.1.3. TDM von Amprenavir

Es wurden insgesamt 99 Plasmaspiegel von 96 unterschiedlichen Patienten bestimmt, bei denen der Spiegel für APV gemessen wurde. Abbildung 7 zeigt die zeitliche Verteilung der APV-Plasmaspiegel.

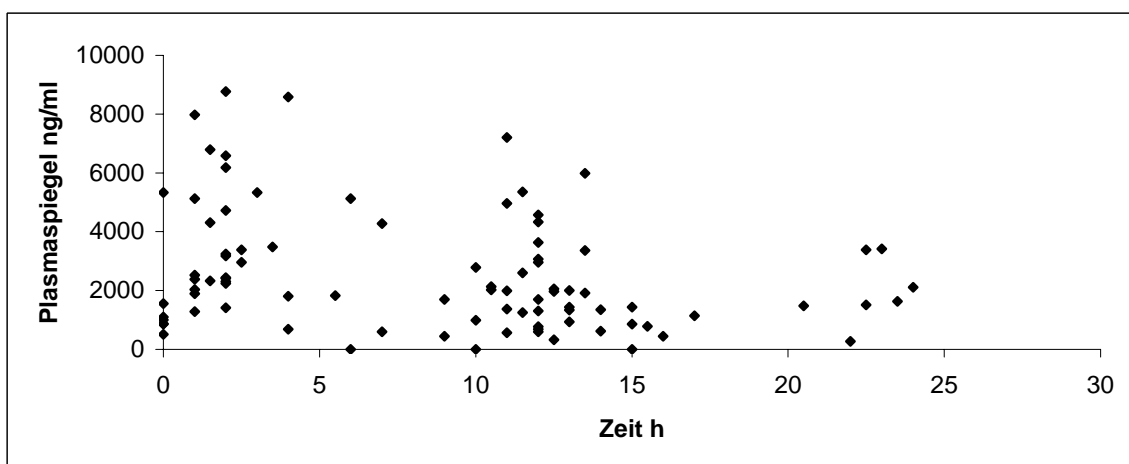


Abb. 7: APV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Blutentnahme

3.1.3.1. TDM von APV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.1.3.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Bei 88 der 99 Plasmaspiegel (88,8 %) waren keine Angaben zu einer Begleitmedikation mit nicht-antiretroviralen Präparaten vorhanden. In 6 Fällen (6,1 %) wurde ein Begleitmedikament und in 5 Fällen (5,1 %) wurden 2 Komedikamente gegeben.

Vergleicht man die Plasmaspiegel, bei denen keine Angabe vorhanden war, mit denen unter einer Begleitmedikation, so ergeben sich in beiden Fällen keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 16).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	88	88,8	1,2±0,3	8,6±6,8	2475,2±1822,7	
1	6	6,1	1,4±0,5	9,1±5,4	2247,6±2503,9	0,7
2	5	5,1	1,6±0,8	7,9±5,0	3559,6±3044,1	0,2

Tab. 16: Übersicht der Messergebnisse für APV in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente

3.1.3.1.2. TDM von APV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

In 11 Fällen wurden zusätzlich zur ART nicht-antiretrovirale Medikamente verabreicht.

Es ergab sich ein Mittelwert von 2475,2±1822,7 ng/ml für APV-Plasmaspiegel, bei denen keine Begleitmedikation angegeben war.

Mit 6958,0±1623,0 ng/ml zeigte sich bei der Kombination mit Mirtazapin und Kaliumcanrenoat ein signifikant höherer Plasmaspiegel für APV (siehe Tabelle 17). Hierbei stammten beide Daten von einer Patientin, bei der ein Talspiegel von 5335 ng/ml und ein Spiegel von 8581 ng/ml nach 4 Stunden gemessen wurden. Die Patientin litt zusätzlich an einer chronischen Lebererkrankung. Nebenwirkungen waren nicht angegeben.

Begleitmedikamente	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	P
Keine Angabe	88	1,2±0,3	8,6±6,8	2475,2±1822,7	
T4	2	1,5	5,5±1,5	645,1±45,2	0,2
Cotrimoxazol	1	1,8	14	616	0,3
Cotrimoxazol + T20	1	2,4	12	593,1	0,3
Mirtazapin	1	0,6	16	445,7	0,3
Mirtazapin+Kaliumcanrenoat	2	0,9	2,0±2,0	6958,0±1623,0	0,001
Marcumar	1	1,2	13	1338,7	0,5
Marcumar + T20	1	2,7	12	688	0,3
Fluconazol	1	1,2	10	989	0,4
Tilidin/Naloxon+Omeprazol	1	1,2	11,5	2601	0,9

Tab. 17: TDM von APV bei nicht-antiretroviraler Begleitmedikation

3.1.3.2. TDM von APV bei Non-Compliance

Bei 9 von 99 Fällen (9,1 %) wurde eine Angabe zu einer Non-Compliance gemacht, in 19 (19,2 %) Fällen lagen eine Compliance vor. 71-mal wurde dazu keine Angabe gemacht.

Vergleicht man die Plasmaspiegel, bei denen keine Angabe gemacht wurde, mit denen bei Compliance und Non-Compliance, so zeigen sich keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 18).

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	71	71,7	1,2±0,4	7,8±6,5	2632,4±2079,4	
Non-Compliance	9	9,1	1,5±0,5	11,3±7,9	1728,1±1798,1	0,2
Compliance	19	19,2	1,3±0,2	10,4±5,6	2407,2±1646,9	0,7

Tab. 18: APV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.3.3. TDM von APV bei Therapieversagen

Die Auswertung ergab, dass 17-mal (17,2 %) wegen eines Therapieversagens die APV-Spiegelmessung durchgeführt wurde, 15-mal (15,1 %) war dies nicht der Fall. In 67 Fällen (67,7 %) war dazu keine Angabe vorhanden.

In den 17 Fällen, in denen ein Therapieversagen die Indikation für das TDM war, zeigte sich mit einem APV-Plasmaspiegel von 1662,2±1708,9 ng/ml ein signifikant niedrigeres Ergebnis zum Vergleichswert (Tabelle 19).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	67	67,7	1,2±0,3	7,6±6,8	2767,3±2100,8	
Therapieversagen	17	17,2	1,4±0,6	10,0±4,4	1662,2±1708,9	0,06
Kein Therapieversagen	15	15,1	1,3±0,2	11,5±6,2	2301,4±1455,2	0,4

Tab. 19: TDM von APV bei Therapieversagen

3.1.3.4. TDM von APV bei chronischen Lebererkrankungen

In 16 der 99 Fälle (16,2 %) lag zusätzlich eine chronische Lebererkrankung vor. In 6 Fällen wurde die Lebererkrankung spezifiziert. Es lag einmal eine chronische Hepatitis B, 4-mal eine chronische Hepatitis C und einmal eine chronische Hepatitis B und C vor. In den anderen 10 Fällen wurde dazu keine genauere Angabe gemacht.

13-mal (13,1 %) lag keine zusätzliche Lebererkrankung vor, 70-mal (70,7 %) wurde dazu keine Angabe gemacht.

Mit 3414,1±2530,1 ng/ml ergab sich für den APV-Plasmaspiegel bei Lebererkrankungen ein signifikant höheres Ergebnis bezogen auf den Vergleichswert.

Chr. Lebererkrankung	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	70	70,7	1,3±0,4	8,1±6,7	2424,1±1852,0	
Chr. Lebererkrankung	16	16,2	1,1±0,3	8,8±6,9	3414,1±2530,1	0,08
Keine Lebererkrankung	13	13,1	1,4±0,4	11,5±0,4	1836,6±1578,6	0,3

Tab. 20: APV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Lebererkrankungen

3.1.3.5. TDM von APV bei Nebenwirkungen

In 3 Fällen (3,0 %) wurde eine Angabe zu Nebenwirkungen gemacht, 96-mal (97,0 %) war dies nicht der Fall. Eine Angabe zu einer Dosisanpassung lag nicht vor.

Vergleicht man die Plasmaspiegel ohne Angabe mit denen bei Nebenwirkungen, so zeigt sich keine signifikante Veränderung (siehe Tabelle 21).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	96	97,0	1,3±0,4	8,4±6,5	2512,1±2024,7	
Nebenwirkungen	3	3,0	1,3±0,1	15,0±6,1	2342,7±504,9	0,9

Tab. 21: TDM von APV bei Nebenwirkungen

3.1.3.6. TDM von APV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei 16 Daten wurde keine Angabe zu einer Medikation mit anderen antiretroviralen Medikamenten gemacht. Es ergab sich hierbei ein Mittelwert von 2590,6±2492,6 ng/ml.

Es zeigte sich, dass Anzahl und Art der NRTI keinen Einfluss auf die APV-Plasmaspiegel hatten. Es werden daher nur Kombinationen mit PI und NNRTI angegeben.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der APV-Plasmaspiegel bei AR-Medikation im Bezug auf den Vergleichswert (siehe Tabelle 22).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	P
APV	16	1,5±0,6	10,1±4,6	2590,6±2492,6	
APV + IDV	2	1,2±0,3	2,5±0,5	5761,0±425,0	0,1
APV + LPV	36	1,1±0,3	5,8±5,4	2083,8±1744,9	0,4
APV + RTV	35	1,1±0,3	8,8±5,7	2198,8±1424,3	0,6
APV + RTV + NVP	1	1,4	12	2964	0,9
APV + RTV + ATV	1	2,4	13,5	5988	0,2
APV + RTV + EFV	1	1,2	12	3631	0,7
APV + RTV + IDV	1	0,9	1	2381	0,9
APV + RTV + SQV	6	1,4	14,1 ±5,7	1872,3±275,0	0,5

Tab. 22: APV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von AR-Medikation

3.1.4. TDM von Saquinavir

Für Saquinavir wurden 223 Plasmaspiegel von 219 Patienten ausgewertet.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der SQV-Plasmaspiegel nach dem Zeitintervall der Blutentnahme zur Medikamenteneinnahme.

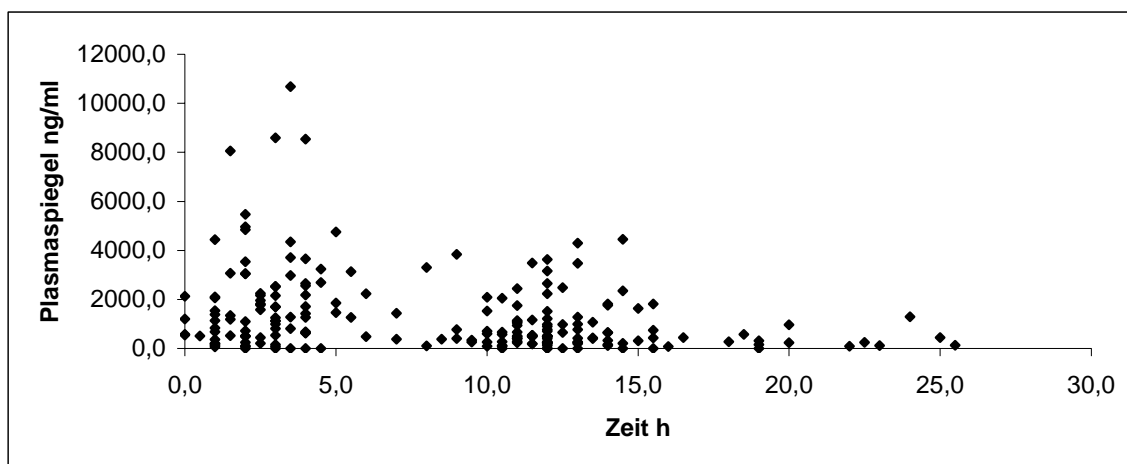


Abb. 8: SQV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme

3.1.4.1. TDM von SQV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.1.4.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Es waren in 200 von 223 Fällen (86,1 %) keine Angaben zu einer zusätzlichen nicht-antiretroviralen Therapie vorhanden. In 26 Fällen (11,7 %) wurde ein Begleitmedikament, in 4 Fällen (1,8 %) wurden 2 Begleitmedikamente und in einem Fall (0,4 %) 4 Komedikamente genommen.

Vergleicht man die Plasmaspiegel ohne Angabe mit denen unter einer verschiedenen Anzahl gleichzeitig verabreichter Medikamente, so zeigt sich keine signifikante Veränderung (siehe Tabelle 23).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	200	86,1	1,6±0,5	8,6±5,8	1286,2±1654,9	
1	17	11,7	1,7±0,3	8,0±4,9	1397,0±1111,0	0,7
2	5	1,8	2,0	5,5±5,0	999,3±579,4	0,7
4	1	0,4	2,4	4	1262	1,0

Tab. 23: SQV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente

3.1.4.1.2. TDM von SQV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

In 23 Fällen wurden zusätzlich zur ART ein, 2 oder 4 nicht-antiretrovirale Medikamente verabreicht.

Bei 200 Daten wurde keine Angabe zu einer Begleitmedikation gemacht. Es ergab sich hierbei ein SQV-Plasmaspiegel von $1286,2 \pm 1654,9$ ng/ml.

Bei der Kombination von SQV mit Valganciclovir ergab sich mit $2668,8 \pm 1063,4$ ng/ml ein signifikant höherer SQV-Plasmaspiegel bezogen auf den Vergleichswert (siehe Tabelle 23).

Begleitmedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	200	$1,6 \pm 0,5$	$8,6 \pm 5,8$	$1286,2 \pm 1654,9$	
Cotrimoxazol	7	$1,6 \pm 0,3$	$7,8 \pm 4,4$	$776,2 \pm 809,2$	0,4
Cotrimoxazol + Diazepam + Tildin/Naloxon + Valganciclovir	1	2,4	4	1262	1,0
Valganciclovir	6	1,6	$10,5 \pm 3,3$	$2668,8 \pm 1063,4$	0,04
Methadon	3	$2,0 \pm 0,2$	$3,7 \pm 1,7$	$1675,3 \pm 465,6$	0,7
Methadon + Diazepam	1	2,0	3	1694	0,8
Citalopram	1	1,6	4	2563	0,4
Carbamazepin+Metoprololtartrat	3	2,0	$2,5 \pm 1,0$	$1340,0 \pm 268,0$	0,9
Pyrimethamin+Pantoprazol	1	2,0	14	159	0,5

Tab. 24: SQV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.1.4.2. TDM von SQV bei Non-Compliance

Bezüglich einer Non-Compliance wurden in 165 der 223 Fälle (74,0 %) keine Angaben gemacht. In 13 Fällen (5,8 %) lag eine Non-Compliance und in 45 Fällen (20,2 %) eine Compliance vor.

Verglichen mit den SQV-Plasmaspiegeln ohne Angabe zeigte sich für die SQV-Spiegel bei Non-Compliance und Compliance kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 25).

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	165	74,0	$1,7 \pm 0,5$	$8,8 \pm 5,9$	$1316,0 \pm 1632,5$	
Non-Compliance	13	5,8	$1,6 \pm 0,5$	$8,8 \pm 6,7$	$661,0 \pm 868,2$	0,2
Compliance	45	20,2	$1,7 \pm 0,4$	$7,2 \pm 5,0$	$1325,1 \pm 1492,6$	1,0

Tab. 25: TDM von SQV in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.4.3. TDM von SQV bei Therapieversagen

In 19 Fällen (75,8 %) lag ein Therapieversagen vor, in 35 Fällen (15,7 %) war dies nicht der Fall. 169-mal (75,8 %) wurde zum Therapieerfolg keine Angabe gemacht.

Die SQV-Plasmaspiegel bei Angabe eines Therapieversagens und die SQV-Spiegel bei Patienten ohne Therapieversagen waren nicht signifikant verschieden zum Vergleichswert ohne Angabe zur Compliance.

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	169	75,8	1,6±0,5	9,1±5,9	1337,6±1633,1	
Therapieversagen	19	8,5	1,9±0,4	6,7±5,9	621,3±691,3	0,06
Kein Therapieversagen	35	15,7	1,6±0,4	6,9±4,2	1357,3±1570,0	0,9

Tab. 26: SQV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapierfolg

3.1.4.4. TDM von SQV bei chronischen Lebererkrankungen

In 31 Fällen (13,9 %) lag eine zusätzliche chronische Lebererkrankung vor, wobei es sich dabei 2-mal um eine chronische Hepatitis B und 13-mal um eine chronische Hepatitis C handelte. In 16 der 31 Fälle wurde die Angabe nicht spezifiziert.

In 35 Fällen (15,7 %) war keine zusätzliche Lebererkrankung vorhanden und in 157 Fällen (70,4 %) wurde dazu keine Angabe gemacht.

Eine Signifikanz der Plasmaspiegel zeigte sich nicht (siehe Tabelle 27).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	157	70,4	1,6±0,5	9,1±5,9	1217,8±1435,6	
Therapieversagen	31	13,9	1,8±0,6	8,5±5,8	1668,2±2152,1	0,1
Kein Therapieversagen	35	15,7	1,7±0,5	5,9±4,4	1213,1±1535,5	1,0

Tab. 27: SQV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von chronischen Lebererkrankungen

3.1.4.5. TDM von SQV bei Nebenwirkungen

Für Saquinavir wurden keine Angaben zu Nebenwirkungen von den Einsendern gemacht.

3.1.4.6. TDM von SQV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Es wurden 21 SQV-Plasmaspiegel gemessen, bei denen keine Angabe zu einer Kombination mit antiretroviralen Medikamenten vorhanden war. Hierbei ergab sich ein Spiegel von 4843,0±1716,8 ng/ml.

Die Auswertung zeigte, dass Anzahl und Art der verwendeten NRTI keinen Einfluss auf die SQV-Spiegel hatten, sodass nur Kombinationen mit PI und NNRTI angegeben werden.

Bei der Kombination von SQV mit ATV ergab sich mit 372,8±651,1 ng/ml ein signifikant niedrigerer SQV-Spiegel bezogen auf den SQV-Plasmaspiegel ohne eine Kombination (siehe Tabelle 28).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	P
SQV	21	1,3±0,9	6,1±5,8	4843,0±1716,8	
SQV + LPV	82	1,8±0,4	9,8±5,1	1314,5±1543,6	0,5
SQV + LPV + ATV	1	0,8	4	2654	0,6
SQV + LPV + EFV	6	1,6±0,3	4,5±2,3	1353,3±569,0	0,8
SQV + LPV + NVP	2	1,6±0,4	7,8±5,3	1295,5±876,6	0,8

SQV + RTV	48	1,5±0,5	6,6±5,1	1469,9±2070,8	0,9
SQV + RTV + ATV	25	1,7±0,6	9,4±6,4	1173,4±1111,3	0,4
SQV + RTV + NVP	6	1,9±0,2	3,5±3,1	1888,3±1397,2	0,7
SQV + RTV + NFV	4	1,6	5,3±1,9	1404,1±801,1	0,9
SQV + RTV + EFV	4	1,7±0,5	9,1±3,3	547,5±457,0	0,2
SQV + RTV + APV	6	2,3±0,3	13,0±5,6	1298,0±464,8	0,2
SQV + RTV + EFV + NVP	4	2,0	7,4±4,6	986,8±634,5	0,5
SQV + ATV	12	1,6±0,4	14,2±6,7	372,8±651,1	0,03
SQV + NFV	2	1,8	7,0±5,0	256,5±256,5	0,3

Tab. 28: SQV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von AR-Medikation

Abbildung 9 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der SQV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen.

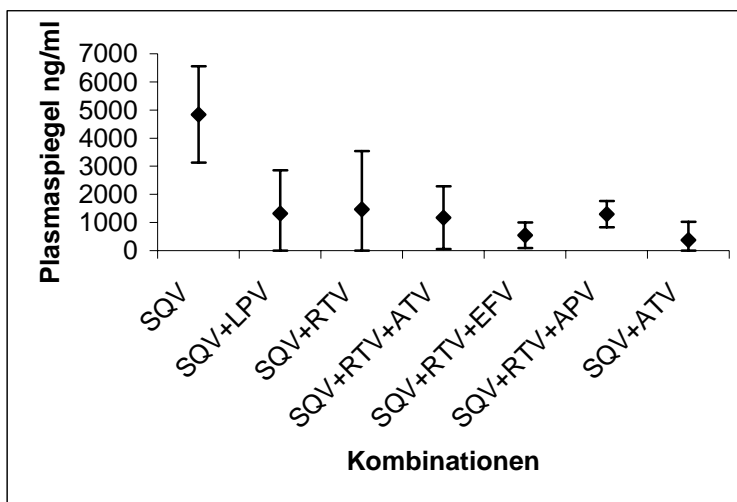


Abb. 9: SQV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.1.4.7. SQV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Es wurden 4 SQV-Talspiegel gemessen, bei denen keine Angabe zu einer Medikation mit AR-Medikamenten gemacht wurde. Es ergab sich hierbei ein Wert von $2377,7 \pm 1486,3$ ng/ml.

Bei der Kombination von SQV mit LPV zeigte sich mit einem Talspiegel von $991,2 \pm 966,3$ ng/ml und bei der Kombination von SQV mit RTV mit einem Talspiegel von $942,4 \pm 960,5$ ng/ml ein signifikant niedrigeres Ergebnis bezogen auf den Vergleichswert (Tabelle 29).

Kombination	n	Talspiegel (ng/ml)	P
SQV	4	2377,7±1486,3	
SQV + LPV	45	991,2±966,3	0,02
SQV + RTV	16	942,4±960,5	0,04
SQV + RTV + ATV	11	1059,5±742,5	0,06

SQV + RTV + EFV	3	303,7±201,7	0,1
SQV + RTV + APV	3	495,7±454,9	0,1
SQV + ATV	5	1017,7±1009,1	0,3

Tab. 29: Talspiegel von SQV bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

Abbildung 10 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der SQV-Talspiegel bei den Kombinationen dar.

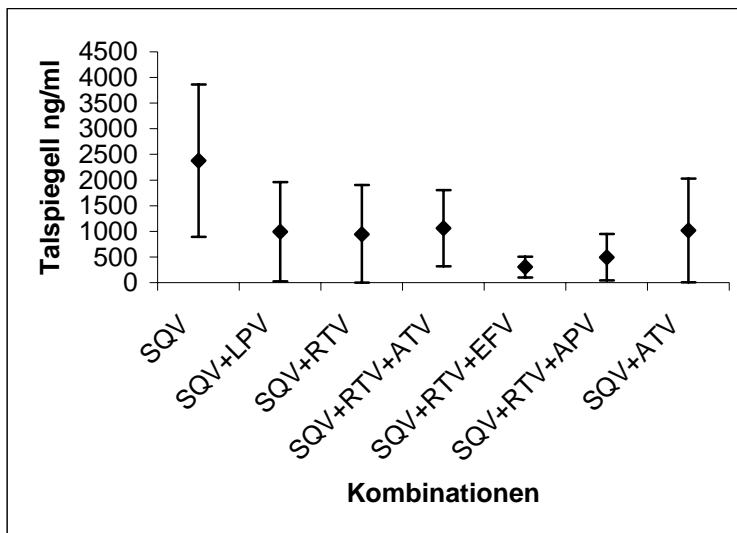


Abb. 10: SQV-Talspiegel bei ART-Kombinationen

3.1.5. TDM von Nelfinavir

Es wurden insgesamt 119 Plasmaspiegel von 115 unterschiedlichen Patienten erfasst, bei denen der Spiegel für Nelfinavir gemessen wurde.

Abbildung 11 zeigt die Verteilung der NFV-Plasmaspiegel nach dem Intervall der Blutentnahme zur Medikamenteneinnahme.

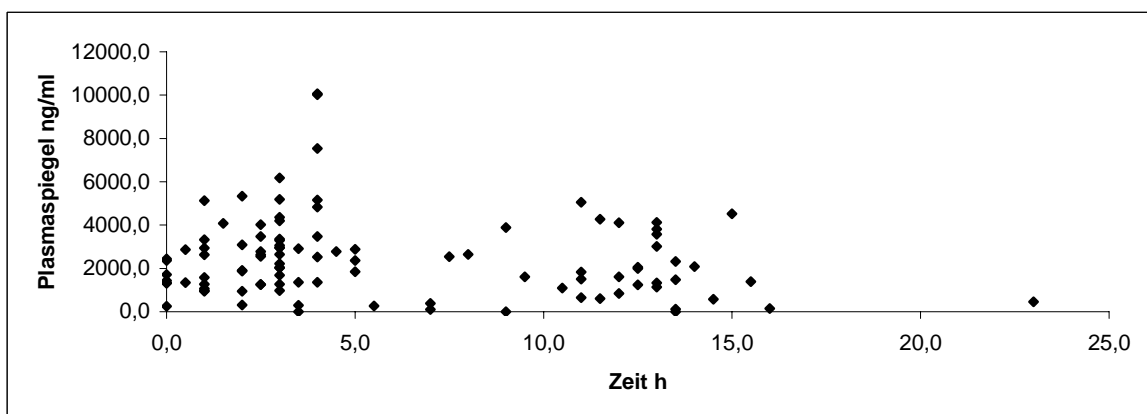


Abb. 11: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme

3.1.5.1. TDM von NFV mit nicht-antiretroviralen Medikamenten

3.1.5.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Bei den 119 Plasmaspiegeln wurde in 103 Fällen (86,6 %) keine Angabe zu einem nicht-antiretroviralen Präparat gemacht. In 11 Fällen (9,2 %) wurde zusätzlich zur AR-Medikation 1 Begleitmedikament und in 5 Fällen (4,2 %) 2 Begleitmedikamente gegeben.

Verglichen mit den Plasmaspiegeln bei keiner Angabe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen bei den Spiegeln unter Komedikation (siehe Tabelle 30).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	103	86,6	2,2±0,6	6,4±5,2	2454,3±1942,5	
1	11	9,2	1,8±0,7	4,0±3,4	2838,9±1742,1	0,5
2	5	4,2	2,5	1,3±1,5	3110,0±1345,7	0,5

Tab. 30: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente

3.1.5.1.2. TDM von NFV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

Tabelle 31 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen für NFV-Plasmaspiegel bei den 16 Fällen mit Begleitmedikation.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der NFV-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Komedikation bezogen auf den Vergleichswert.

Komedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	103	2,2±0,6	6,4±5,2	2454,3±1942,5	
Metoprololtartrat	5	1,7±0,4	3,0±2,5	2867,6±1460,3	0,6
Cotrimoxazol	2	1,4±1,1	9,3±2,3	2184,5±2080,5	0,8
Marcumar	2	2,5	2,5	2518,5±1045,5	0,5
Cetirizin	2	1,5	2,0±2,0	4742,0±379	0,1
Salbutamol+Loperamid	3	2,5	1,8±1,6	3864,3±1146,8	0,2
Carbamazepin+Pyrimethamin	2	2,5	0,5±0,5	1978,5±645,5	0,7

Tab. 31: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.1.5.2. TDM von NFV bei Non-Compliance

In 11 der 119 Fälle (9,2 %) war eine Non-Compliance, in 52 Fällen (43,7 %) war eine Compliance des Patienten angegeben. In 56 Fällen (47,1 %) wurde dazu keine Aussage von den Einsendern gemacht.

Vergleicht man die Plasmaspiegel bei keiner Angabe mit den Ergebnissen bei Non-Compliance und Compliance, so waren die NFV-Plasmaspiegel bei einer guten Compliance

der Patienten mit einem Wert von $3058,0 \pm 2236,5$ ng/ml deutlich höher als der Vergleichswert.

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	56	47,1	$1,9 \pm 0,6$	$6,7 \pm 4,8$	$2084,7 \pm 1519,5$	
Non-Compliance	11	9,2	$2,3 \pm 0,3$	$9,3 \pm 6,9$	$2163,9 \pm 1276,2$	0,9
Compliance	52	43,7	$2,4 \pm 0,5$	$4,3 \pm 4,3$	$3058,0 \pm 2236,5$	0,01

Tab. 32: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.5.3. TDM von NFV bei Therapieversagen

In 31 Fällen (26,1 %) lag ein Therapieversagen vor. In 8 von 31 Fällen eines Therapieversagens war ebenfalls eine Non-Compliance als potentieller Grund für den Misserfolg der NFV-Therapie angegeben. In 23 Fällen war die Compliance als gut eingeschätzt worden oder es wurde keine Angabe gemacht. Nebenwirkungen als Grund für ein Therapieversagen waren nicht angegeben.

In 35 der 119 Fälle (29,4 %) lag kein Therapieversagen vor und in 53 Fällen (44,5 %) wurde dazu keine Angabe gemacht.

Die NFV-Plasmaspiegel für die Fälle eines Therapieansprechens lagen mit $3472,5 \pm 2325,3$ ng/ml signifikant höher als der Vergleichswert (Tabelle 33).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	53	44,5	$1,9 \pm 0,6$	$6,6 \pm 4,8$	$2194,8 \pm 1517,7$	
Therapieversagen	31	26,1	$2,6 \pm 0,5$	$5,1 \pm 5,7$	$1990,5 \pm 1575,9$	0,6
Kein Therapieversagen	35	29,4	$2,2 \pm 0,5$	$5,6 \pm 5,6$	$3472,5 \pm 2325,3$	0,003

Tab. 33: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.1.5.4. TDM von NFV bei chronischen Lebererkrankungen

24-mal (20,2 %) lag zusätzlich zur HIV-Erkrankung eine chronische Lebererkrankung vor. Die Lebererkrankung wurde in 6 Fällen weiter spezifiziert. 4-mal waren eine chronische Hepatitis C und 2-mal eine chronische Hepatitis B angegeben. 18-mal fand sich keine genauere Angabe.

In 38 der 119 Fälle (32,8 %) lag keine zusätzliche Lebererkrankung vor und 57-mal (47,9 %) wurde dazu keine Angabe gemacht.

Vergleicht man die Plasmaspiegel ohne Angabe zu chronischen Lebererkrankungen mit den NFV-Spiegeln für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, so lagen diese mit $3447,8 \pm 2492,5$ ng/ml signifikant höher als der Vergleichswert.

Chr. Lebererkrankung	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	57	47,9	2,0±0,6	7,1±5,4	2009,1±1472,9	
Chr. Lebererkrankung	24	20,2	2,1±0,6	4,8±3,9	3447,8±2492,5	0,002
Keine Lebererkrankung	38	32,8	2,5±0,4	4,4±4,8	2692,1±1813,4	0,06

Tab. 34: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von chronischen Lebererkrankungen

3.1.5.5. TDM von NFV bei Nebenwirkungen

In 7 Fällen (5,9 %) wurden Angaben zu vorhandenen Nebenwirkungen gemacht, in 112 Fällen (94,1 %) war dies nicht der Fall. Eine Angabe zu einer Dosisanpassung war nicht vorhanden.

Die NFV-Plasmaspiegel bei Auftreten von Nebenwirkungen zu NFV-Spiegeln ohne Angabe von Nebenwirkungen waren nicht unterschiedlich (siehe Tabelle 35).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	112	94,1	2,2±0,6	6,1±5,1	2496,2±1950,8	
Nebenwirkungen	7	5,9	1,5±0,5	3,7±4,5	2856,7±1020,3	0,6

Tab. 35: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

3.1.5.6. TDM von NFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei 102 Daten war keine Angabe zur AR-Begleitmedikation von NFV vorhanden. Es ergab sich hierbei ein NFV-Plasmaspiegel von 2366,5±1565,6 ng/ml.

Bei der Kombination von NFV mit SQV und RTV zeigte sich mit 7631,3±3024,2 ng/ml und bei der Kombination mit NVP und RTV mit 6180 ng/ml ein signifikant höherer NFV-Plasmaspiegel bezogen auf den Vergleichswert (Tabelle 36).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
NFV	102	2,2±0,6	5,9±5,2	2366,5±1565,6	
NFV + IDV	2	2,5	11	4554,0±496,0	0,05
NFV + SQV	4	2,2±0,5	6,3±4,4	1727,0±1364,6	0,4
NFV + SQV + RTV	4	2,5	5,3±1,9	7631,3±3024,2	0,03
NFV + LPV	1	1,5	14,5	574	0,3
NFV + NVP	1	1,3	4	1356,6	0,5
NFV + NVP + RTV	1	1,5	3	6180	0,02
NFV + EFV	2	1,8±0,5	3,3±0,3	781,1±488,0	0,2
NFV + EFV + RTV	2	1,0±0,5	11,5±0,5	1554,0±50,0	0,5

Tab. 36: NFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von ART-Medikation

Abbildung 12 zeigt NFV-Plasmaspiegel bei den häufigsten ART-Kombinationen.

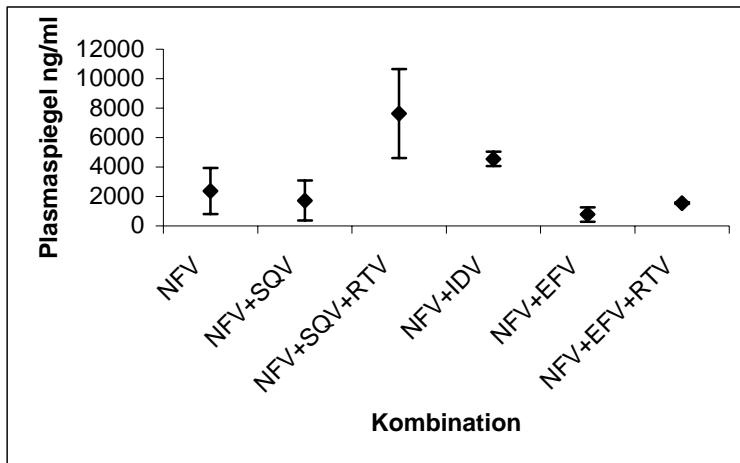


Abb. 12: NFV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.1.6. TDM von Indinavir

Für Indinavir wurden 187 Plasmaspiegel von 183 Patienten bestimmt und die Angaben zum TDM ausgewertet.

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Zeit nach der Medikamenteneinnahme.

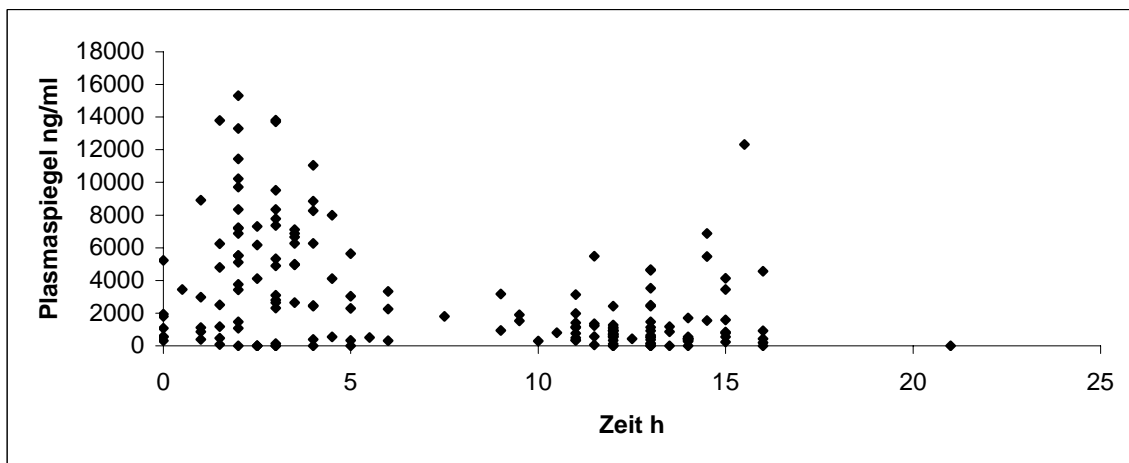


Abb. 13: IDV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme

3.1.6.1. TDM von IDV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.1.6.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Bei 173 (92,5 %) der 187 Daten war keine Angabe zu einer Begleitmedikation vorhanden. In 2 Fällen (1,1 %) wurde ein Komedikament, in 9 Fällen (4,8 %) wurden 2, in 2 Fällen (1,1 %) 3 und in einem Fall (0,5 %) 4 Begleitmedikamente eingesetzt.

Der IDV-Plasmaspiegel von Einsendungen ohne Angabe zur Begleitmedikation lag bei $3179,5 \pm 3544,1$ ng/ml.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der IDV-Spiegel bei einer Begleitmedikation (Tabelle 37).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	173	92,5	$1,4 \pm 0,5$	$7,6 \pm 5,3$	$3179,5 \pm 3544,1$	
1	2	1,1	$1,2 \pm 0,4$	$10,5 \pm 1,0$	$3508,0 \pm 1981,0$	0,9
2	9	4,8	$1,2 \pm 0,3$	$9,9 \pm 5,9$	$2450,8 \pm 2279,7$	0,6
3	2	1,1	$1,2 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,5$	4659	0,7
4	1	0,5	1,6	13	149	0,4

Tab. 37: Übersicht der Ergebnisse für IDV in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente

3.1.6.1.2. TDM von IDV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

In Tabelle 38 werden die verwendeten Medikamente und die Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der IDV-Plasmaspiegel bei nicht-antiretroviraler Begleitmedikation bezogen auf den Vergleichswert (Tabelle 38).

Begleitmedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	173	$1,4 \pm 0,5$	$7,6 \pm 5,3$	$3179,5 \pm 3544,1$	
Cotrimoxazol	2	$1,2 \pm 0,4$	$10,5 \pm 1,0$	$3508,0 \pm 1981,0$	0,9
Cotrimoxazol + Pyrimethamin + Clindamycin + Ranitidin	1	1,6	13	149	0,4
Diazepam + Marcumar	1	0,8	3	2803	0,9
Diazepam + Bezafibrat	6	$1,1 \pm 0,2$	$11,0 \pm 5,5$	$727,2 \pm 278,6$	0,2
Diazepam + Mirtazapin	1	1,6	16	4569	0,7
Diazepam + T20	1	1,2	2	6875	0,3
Flunitrazepam + Doxepin + Morphin	2	$1,2 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,5$	4659	0,7

Tab. 38: IDV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.1.6.2. TDM von IDV bei Non-Compliance

Bei 8 Daten (4,3 %) lag eine Non-Compliance vor und bei 33 Daten (17,6 %) wurden die Patienten als compliant eingestuft. In 146 Fällen (78,1 %) wurde zur Compliance keine Angabe gemacht.

Die IDV-Plasmaspiegel ohne Angabe zur Compliance betragen $3068,1 \pm 3418,3$ ng/ml. Die Spiegel bei Compliance und Non-Compliance waren nicht signifikant verschieden bezogen auf den Vergleichswert (Tabelle 39).

Der Mittelwert der IDV-Plasmaspiegel bei Non-Compliance lag mit $4645,0 \pm 5025,3$ ng/ml höher als die Mittelwerte bei keiner Angabe und bei Compliance. Die tiefsten Spiegel bei Non-Compliance waren hierbei 333 ng/ml und 337 ng/ml. Die höchsten IDV-Plasmaspiegel lagen bei 10224 ng/ml und 13790 ng/ml.

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	146	78,1	$1,3 \pm 0,4$	$8,1 \pm 5,5$	$3068,1 \pm 3418,3$	
Non-Compliance	8	4,3	$1,4 \pm 0,5$	$6,3 \pm 5,0$	$4645,0 \pm 5023,3$	0,3
Compliance	33	17,6	$1,7 \pm 0,7$	$7,0 \pm 4,4$	$3125,7 \pm 3212,1$	0,9

Tab. 39: IDV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.6.3. TDM von IDV bei Therapieversagen

In 12 Fällen (6,4 %) lag ein Therapieversagen vor und in 31 Fällen (16,6 %) war die Therapie erfolgreich. 144-mal wurde zum Therapieerfolg keine Aussage gemacht.

Für die IDV-Plasmaspiegel bei keiner Angabe wurde ein Spiegel von $3068,1 \pm 3418,3$ ng/ml gemessen.

Verglichen mit diesem Wert ergab sich keine signifikante Veränderung der IDV-Plasmaspiegel bei Therapieversagen und bei erfolgreicher Therapie (Tabelle 40).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	144	77,0	$1,3 \pm 0,4$	$8,1 \pm 5,4$	$3079,8 \pm 3512,4$	
Therapieversagen	12	6,4	$1,5 \pm 0,6$	$6,0 \pm 5,5$	$4146,6 \pm 4521,0$	0,3
Kein Therapieversagen	31	16,6	$1,7 \pm 0,7$	$7,3 \pm 4,4$	$2906,1 \pm 2644,4$	0,8

Tab. 40: IDV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.1.6.4. TDM von IDV bei chronischen Lebererkrankungen

In 13 Fällen (6,9 %) lag zusätzlich zur HIV-Erkrankung eine chronische Lebererkrankung vor. In einem Fall wurde auf dem Anforderungsbogen eine genauere Angabe dazu gemacht. Es handelte sich hierbei um eine chronische Hepatitis C.

28-mal (15,0 %) war keine Lebererkrankung vorhanden und in 146 Fällen (78,1 %) wurde zu chronischen Lebererkrankungen keine Angabe gemacht.

Bei den 146 Daten ohne Angabe erhielt man einen IDV-Plasmaspiegel von $3166,2 \pm 3583,0$ ng/ml. Die IDV-Spiegel bei Lebererkrankungen und ohne begleitende Lebererkrankungen waren nicht signifikant verschieden (Tabelle 41).

Chronische Lebererkrankungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	146	78,1	$1,3 \pm 0,4$	$8,1 \pm 5,5$	$3166,2 \pm 3583,0$	
Lebererkrankung	13	6,9	$1,5 \pm 0,7$	$6,3 \pm 4,9$	$4249,7 \pm 3986,1$	0,3
Keine Lebererkrankung	28	15,0	$1,7 \pm 0,6$	$7,1 \pm 4,5$	$2563,3 \pm 2419,8$	0,4

Tab. 41: IDV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von chr. Lebererkrankungen

3.1.6.5. TDM von IDV bei Nebenwirkungen

In 185 Fällen wurden keine Angaben zu Nebenwirkungen auf den Anforderungsbögen gemacht. Es ergab sich hierbei ein IDV-Plasmaspiegel von $3164,6 \pm 3493,1$ ng/ml.

2-mal lagen Nebenwirkungen vor. Es handelt sich dabei um Daten von 2 Patienten. Die Einzelspiegel lagen bei 1138 ng/ml und 1709 ng/ml, der Mittelwert betrug $1423,5 \pm 285,5$ ng/ml. Angaben zu Dosisanpassungen waren nicht zu finden.

Eine Signifikanz der IDV-Plasmaspiegel bei Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden (Tabelle 42).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	185	98,9	$1,4 \pm 0,5$	$7,7 \pm 5,3$	$3164,6 \pm 3493,1$	
Nebenwirkungen	2	1,1	1,2	$13,0 \pm 1,0$	$1423,5 \pm 285,5$	0,5

Tab. 42: IDV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

3.1.6.6. TDM von IDV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Es wurden 49 Daten ausgewertet, für die keine Kombination von IDV mit antiretroviralen Medikamenten angegeben war. Hierbei erhielt man einen IDV-Plasmaspiegel von $3218,3 \pm 3235,8$ ng/ml.

Es zeigte sich, dass Anzahl und Art der verwendeten NRTI keinen Einfluss auf das Ergebnis hatten, sodass nur Kombinationen von IDV mit PI und NNRTI angegeben werden.

Eine Signifikanz der IDV-Plasmaspiegel bei Medikation mit AR-Medikamenten, bezogen auf den Vergleichswert, konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 43).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
IDV	49	1,7±0,7	6,5±4,8	3218,3±3235,8	
IDV + RTV	66	1,2±0,5	8,3±5,3	3428,7±4125,4	0,8
IDV + RTV + NVP	16	1,5±0,3	6,4±5,7	3203,0±2965,1	0,9
IDV + RTV + EFV	3	1,6	12,2±2,9	1034,3±139,4	0,3
IDV + RTV + APV	1	0,7	1	858	0,5
IDV + LPV	45	1,4±0,3	9,2±5,4	2428,8±2396,6	0,2
IDV + LPV + NVP	1	0,2	6	2256,7	0,8
IDV + APV	2	1,1±0,3	2,5±0,5	5403,0±1969,0	0,4
IDV + EFV	2	1,4±0,4	3,5±0,5	7101,1±6704,9	0,1
IDV + NFV	2	0,8	11	430,0±79,0	0,2

Tab. 43: IDV-Plasmaspiegel bei Kombination mit antiretroviralen Medikamenten

Abbildung 14 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der IDV-Plasmaspiegel bei den häufigsten ART-Kombinationen dar.

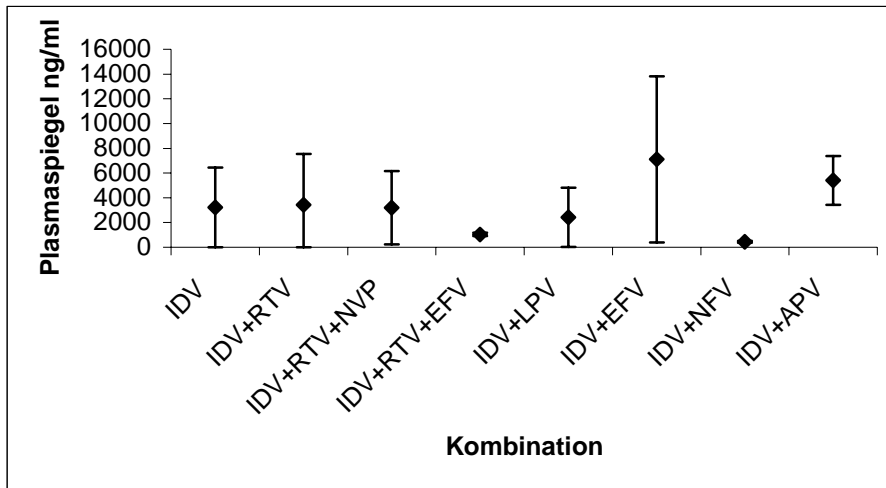


Abb. 14: IDV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.1.7. TDM von Atazanavir

Ein TDM von Atazanavir erfasste 254 Plasmaproben von 252 Patienten, bei denen ATV eingesetzt wurde. Abbildung 15 zeigt die Verteilung der ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Zeit nach der Medikamenteneinnahme.

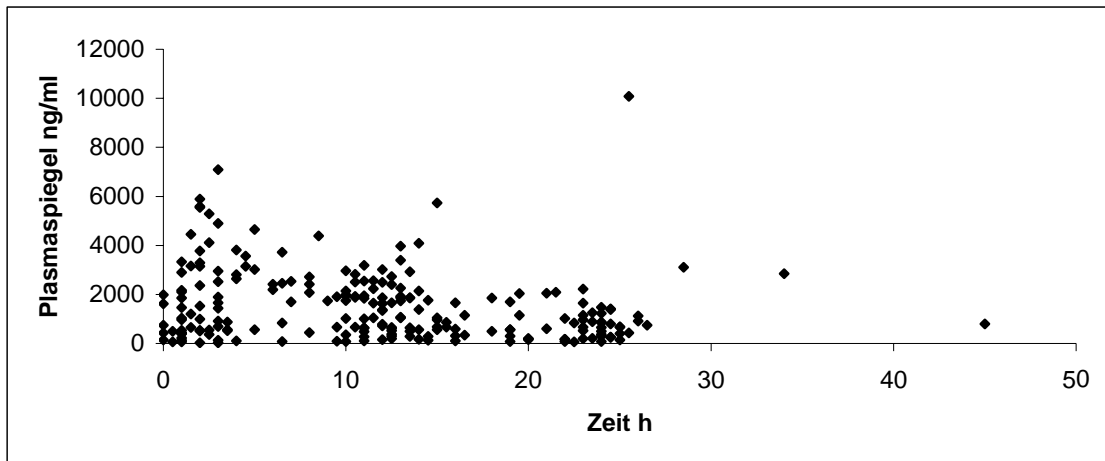


Abb. 15: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme

3.1.7.1. TDM von ATV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.1.7.1.1. Übersicht der Messergebnisse

In 231 der 254 Fälle wurden zusätzlich zur ART keine weiteren Medikamente verabreicht. Es ergab sich hierbei ein ATV-Plasmaspiegel von $1522,8 \pm 1454,1$ ng/ml.

Bei 20 Daten wurde ein nicht-antiretrovirales Präparat gegeben, einmal wurden 4 und 2-mal wurden 5 Medikamente eingenommen. Eine signifikante Veränderung der ATV-Plasmaspiegel für diese Fälle konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 44).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	231	90,9	$0,3 \pm 0,1$	$12,2 \pm 8,8$	$1522,8 \pm 1454,1$	
1	20	7,9	$0,3 \pm 0,1$	$9,1 \pm 6,0$	$1458,0 \pm 1121,1$	0,8
4	1	0,4	0,4	1	219	0,4
5	2	0,8	0,3	13	$2314,5 \pm 395,5$	0,4

Tab. 44: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Anzahl der Begleitmedikamente

3.1.7.1.2. TDM von ATV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

Tabelle 45 zeigt die verwendeten Medikamente, deren Kombinationen, sowie Mittelwerte und Standardabweichungen der ATV-Plasmaspiegel.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der ATV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen Begleitmedikamenten.

Begleitmedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	231	0,3±0,1	12,2±8,8	1522,8±1454,1	
Cotrimoxazol	7	0,3±0,1	11,7±8,0	1402,4±969,9	0,8
Cotrimoxazol + Rifabutin + Ethambutol + Pyrazinamid + Streptomycin	2	0,3	13	2314,5±395,5	0,4
Gabapentin	1	0,3	2,5	542	0,5
Ramipril	1	0,4	12	157	0,4
Candesartan	1	0,4	15	567	0,5
Candesartan + Tramadol + Aciclovir + Metamizol	1	0,4	1	219	0,4
Pyrimethamin	1	0,3	3	24	0,3
Rifabutin	1	0,3	1,5	1199	0,8
Itraconazol	1	0,3	1	420	0,5
Methadon	1	0,4	12,5	520	0,5
Valganciclovir	6	0,3	10,5±3,3	2182,5±428,3	0,3

Tab. 45: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.1.7.2. TDM von ATV bei Non-Compliance

Indikation zum TDM war in 25 der 254 Fälle (9,8 %) eine vermutete Non-Compliance. 42-mal (16,6 %) lag eine gute Compliance vor und in 187 Fällen (73,6 %) wurde keine Angabe gemacht.

Es ergab sich ein ATV-Plasmaspiegel von 1631,9±1479,3 ng/ml für die Fälle, in denen keine Angabe zur Compliance gemacht wurde.

Eine signifikante Veränderung der ATV-Spiegel bei Compliance und bei Non-Compliance konnte nicht nachgewiesen werden (Tabelle 46).

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	187	73,6	0,3±0,1	12,0±8,5	1631,9±1479,3	
Non-Compliance	25	9,8	0,3±0,1	9,3±8,2	1027,2±1382,0	0,2
Compliance	42	16,6	0,3±0,1	12,7±8,9	1127,4±1014,6	0,06

Tab. 46: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.1.7.3. TDM von ATV bei Therapieversagen

In 23 Fällen lag bei der Gabe von ATV ein Therapieversagen vor, 34-mal war die Therapie erfolgreich und 187-mal wurde zum Therapieerfolg keine Aussage gemacht.

Für den ATV-Plasmaspiegel bei keiner Angabe erhielt man ein Ergebnis von 1596,9±1488,5 ng/ml.

Die ATV-Plasmaspiegel bei Therapieversagen und bei erfolgreicher Therapie unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 47).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	197	77,5	0,3±0,1	11,7±8,6	1596,9±1488,5	
Therapieversagen	23	9,1	0,3±0,1	10,1±7,8	1155,9±1053,3	0,2
Kein Therapieversagen	34	13,4	0,3±0,1	13,6±8,8	1289,1±1123,1	0,3

Tab. 47: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.1.7.4. TDM von ATV bei chronischen Lebererkrankungen

Zusätzlich zur HIV-Infektion lag in 17 Fällen eine chronische Lebererkrankung vor. In 9 Fällen wurde die Erkrankung nicht weiter beschrieben, in 8 Fällen handelte es sich um eine chronische Hepatitis C.

Es ergab sich ein ATV-Plasmaspiegel von 1597,9±1486,6 ng/ml für die Daten, bei denen keine Angaben zu Lebererkrankungen gemacht wurden.

Eine Signifikanz der ATV-Plasmaspiegel zum Vergleichswert war nicht nachweisbar (Tabelle 48).

Chronische Lebererkrankung	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	198	77,9	0,3±0,1	11,5±8,6	1597,9±1486,6	
Lebererkrankung	17	6,7	0,3±0,1	13,7±8,3	1578,5±1384,6	0,5
Keine Lebererkrankung	39	15,4	0,3±0,1	12,4±8,7	1123,1±972,7	0,06

Tab. 48: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von chr. Lebererkrankungen

3.1.7.5. TDM von ATV bei Nebenwirkungen

In 7 Fällen wurde das TDM aufgrund von Nebenwirkungen durchgeführt, 247-mal wurde zu Nebenwirkungen keine Angabe gemacht.

Man erhielt einen ATV-Plasmaspiegel von 1483,5±1312,5 ng/ml für die Daten ohne Angabe. Der ATV-Spiegel bei Angabe von Nebenwirkungen war mit 2610,1±3187,5 ng/ml signifikant höher als der Vergleichswert (Tabelle 49).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	247	97,2	0,3±0,1	11,5±8,5	1483,5±1312,5	
Nebenwirkungen	7	2,8	0,3±0,1	21,8±7,0	2610,1±3187,5	0,04

Tab. 49: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

Bei Nebenwirkungen lagen 5 ATV-Plasmaspiegel in einem Bereich von 0-1999 ng/ml, ein Spiegel lag zwischen 2000 ng/ml und 10000 ng/ml und einer über 10000ng/ml. Der ATV-Spiegel im zuletzt genannten Bereich hatte 25,5 h nach Blutentnahme einen Wert von 10083 ng/ml.

Bei den ATV-Plasmaspiegeln ohne Angabe waren im Bereich 0-1999 ng/ml 163 Daten und im Bereich 2000-10000 ng/ml 84 Daten vorzufinden. Über 10000 ng/ml lag kein ATV-Spiegel.

Vergleicht man die Häufigkeit der ATV-Plasmaspiegel ohne Nebenwirkungen mit denen bei Nebenwirkungen in den Bereichen 0-1999 ng/ml und 2000-10000 ng/ml, so zeigt sich keine Signifikanz. Der Plasmaspiegel mit 10083 ng/ml nach 24 h liegt signifikant höher als die übrigen ATV-Plasmaspiegel.

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der ATV-Plasmaspiegel in den Bereichen 0-1999 ng/ml, 2000-10000 ng/ml und >10000 ng/ml bei Nebenwirkungen und ohne Angabe.

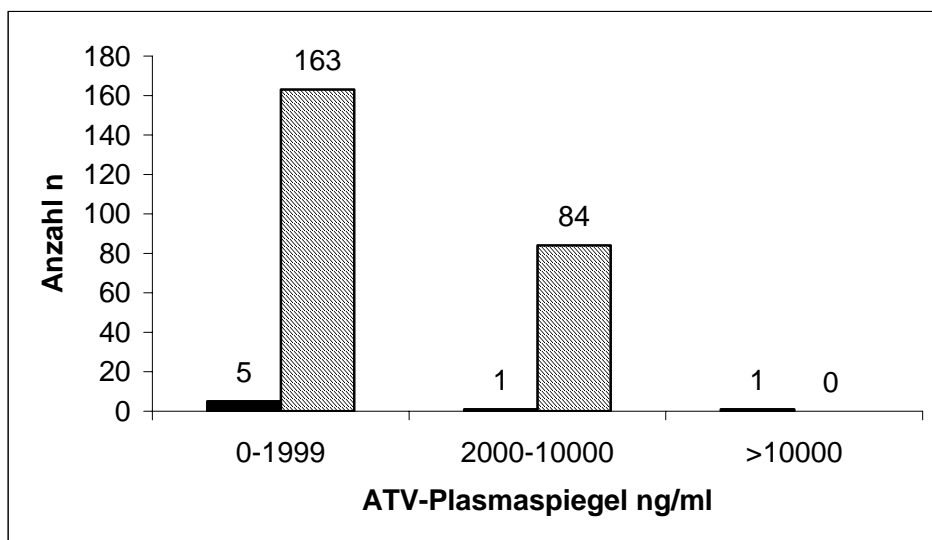


Abb. 16: Anzahl der ATV-Messwerte bei Nebenwirkungen und ohne Angabe für verschiedene Bereiche

3.1.7.6. TDM von ATV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Es wurden 71 ATV-Plasmaspiegel gemessen, bei denen keine Angabe zu einer Kombination mit antiretroviralen Medikamenten vorhanden war. Hierbei ergaben sich Spiegel von $1489,3 \pm 1698,9$ ng/ml.

Signifikante Veränderungen der ATV-Plasmaspiegel bei verschiedenen ART-Kombinationen konnten nicht gezeigt werden.

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
ATV	71	0,4±0,1	13,2±9,8	1489,3±1698,9	
ATV + RTV	93	0,3±0,1	12,3±8,6	1571,8±1397,2	0,8
ATV + RTV + APV	1	0,3	12,5	298	0,5
ATV + RTV + NVP	3	0,4±0,1	6,8±6,9	192,3±128,0	0,2
ATV + RTV + SQV	26	0,3±0,1	9,1±6,5	1736,9±927,6	0,5
ATV + RTV + EFV	11	0,4±0,1	12,6±3,2	2048,2±713,8	0,3
ATV + SQV	10	0,3±0,1	14,3±8,7	1481,1±2327,8	0,5
ATV + LPV	33	0,3±0,1	9,8±8,5	1135,5±1110,9	0,3
ATV + LPV + SQV	1	0,3	4	2809	0,4
ATV + EFV	5	0,3±0,1	11,0±6,2	1637,2±1062,4	0,9

Tab. 50: ATV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von ART-Kombinationen

Abbildung 17 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen bei den häufigsten ART-Kombinationen.

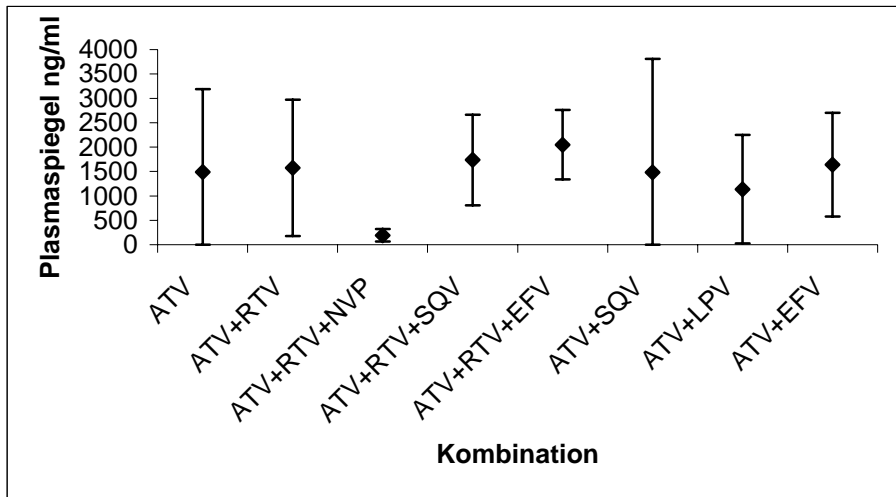


Abb. 17: ATV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.2 Ergebnisse des TDM für Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

3.2.1. TDM von Efavirenz

Es wurden 610 Plasmaspiegel von 595 Patienten bestimmt, bei denen der Spiegel von Efavirenz gemessen wurde. Abbildung 18 zeigt die zeitliche Verteilung der EFV-Plasmaspiegel.

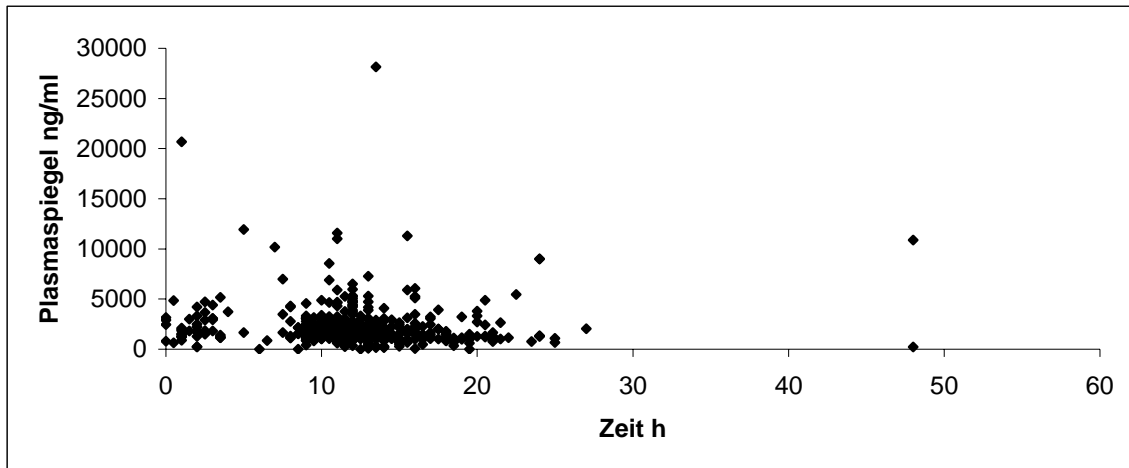


Abb. 18: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Blutentnahme

3.2.1.1. TDM von EFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.2.1.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Bei 561 Daten war keine Angabe bezüglich einer Begleitmedikation vorhanden, 33-mal wurde ein Medikament, 12-mal wurden 2 Medikamente und 4-mal wurden 3 Medikamente zusätzlich zur antiretroviralen Therapie verabreicht.

Bei 561 Fällen ohne Angabe einer Komedikation lag der EFV-Plasmaspiegel bei $2170,7 \pm 2041,8$ ng/ml.

Es konnte keine signifikante Veränderung der EFV-Spiegel unter Begleitmedikation gezeigt werden (Tabelle 51).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	562	92,1	$0,6 \pm 0,1$	$11,9 \pm 4,8$	$2170,7 \pm 2041,8$	
1	32	5,3	$0,6 \pm 0,1$	$13,8 \pm 3,6$	$1887,3 \pm 1560,2$	0,4
2	12	2,0	0,6	$16,8 \pm 4,6$	$1359,1 \pm 462,4$	0,2
3	4	0,6	$0,7 \pm 0,1$	$7,1 \pm 5,5$	$3161,0 \pm 1209,2$	0,3

Tab. 51: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit der Anzahl der Begleitmedikamente

3.2.1.1.2. TDM von EFV bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

Tabelle 52 zeigt die verwendeten Medikamente und die sich dabei ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen.

Für die 48 Fälle mit Begleitmedikation zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der EFV-Plasmaspiegel bezogen auf den Vergleichswert.

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	562	0,6±0,1	11,9±4,8	2170,7±2041,8	
Diazepam	1	0,6	17,5	1996	0,9
Diazepam + Methadon	1	0,6	16,5	1456	0,7
Bromazepam	1	0,6	-	1094	0,6
Flunitrazepam	2	0,6	18	949	0,4
Flunitrazepam + Morphin + Baclofen	1	0,6	12,5	2053	0,9
Cotrimoxazol	13	0,5±0,1	13,0±4,0	2012,6±1441,7	0,8
Cotrimoxazol + Ibuprofen	1	0,6	11,5	555	0,4
Cotrimoxazol + Valganciclovir	1	0,9	23,5	753	0,5
Cotrimoxazol + Benzafibrat	1	0,6	21,0	1075	0,6
Cotrimoxazol + Fluconazol	2	0,6	19,8±0,8	1183,4±24,6	0,5
Cotrimoxazol + Pantoprazol	1	0,6	24,0	1317	0,7
Cotrimoxazol + EMB	1	0,6	10,0	1707	0,8
Cotrimoxazol + Methadon	2	0,6	14,0±2,0	2139,0±111,0	0,5
Cotrimoxazol + Pankreatin/Dimetikon + T20	1	0,6	12,5	2965	0,7
Topamax	2	0,6	14,8±1,3	982,9±664,9	0,4
Phenytoin	1	0,6	13	186	0,3
Metoprololtartrat	2	0,6	11,5	1539,0±355,0	0,7
Metoprololtartrat + T4/Kaliumjodid	1	0,6	14,5	1526	0,8
Marcumar	1	0,6	11	4625	0,2
Marcumar + Sotalol	1	0,6	13	1276	0,7
Methadon	3	0,6	12,0±0,5	1876,0±659,0	0,8
Gestagene	1	0,6	11	5905	0,07
Tramadol	1	0,6	12	5311	0,1
T4	1	0,6	-	1045	0,6
ASS	1	0,8	18	1694	0,8
Provastatin	1	0,6	18	1209	0,6
Estradiol/Dydrogesteron	1	0,6	11	2354	0,9
Allopurinol + Pyrazinamid + EMB	2	0,8	3,3±3,5	3813,0±1366,0	0,3

Tab. 52: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.2.1.1.2. TDM von EFV bei Non-Compliance

Bei 38 Patienten wurde eine Non-Compliance angegeben, 94-mal lag eine Compliance vor, in 478 Fällen wurde keine Angabe zur Compliance gemacht. Für diese Fälle erhielt man einen EFV-Plasmaspiegel von 2260,8±2182,2 ng/ml.

Für die Fälle, bei der eine Compliance angegeben war, zeigte sich mit 1720,7±987,3 ng/ml ein signifikant niedrigerer EFV-Plasmaspiegel (Tabelle 53).

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	478	78,4	0,6±0,1	11,6±4,4	2260,8±2182,2	
Non-Compliance	38	6,2	0,6±0,1	13,5±7,8	1640,2±1052,9	0,08
Compliance	94	15,4	0,6±0,1	13,6±3,6	1720,7±987,3	0,02

Tab. 53: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.2.1.3. TDM von EFV bei Therapieversagen

In 33 Fällen (5,4 %) lag ein Therapieversagen vor, 87-mal (14,3 %) war die Therapie erfolgreich und 490-mal (80,3 %) wurde zum Therapieerfolg keine Aussage gemacht.

Für die Fälle bei keiner Angabe ergab sich ein EFV-Plasmaspiegel von 2235,0±2123,0 ng/ml.

Bei ansprechendem Therapieerfolg waren die EFV-Plasmaspiegel mit 1724,4±992,0 ng/ml signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Angabe (Tabelle 54).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	490	80,3	0,6±0,1	11,6±4,8	2235,0±2123,0	
Therapieversagen	33	5,4	0,6±0,1	14,0±3,8	2053,6±1943,6	0,6
Kein Therapieversagen	87	14,3	0,6±0,1	13,7±4,3	1724,4±992,0	0,03

Tab. 54: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.2.1.4. TDM von EFV bei chronischen Lebererkrankungen

Bei 41 Daten lag zusätzlich zur HIV-Infektion eine chronische Lebererkrankung vor. 2-mal handelte es sich dabei um eine chronische Hepatitis B, 13-mal um eine chronische Hepatitis C und 3-mal um eine chronische Hepatitis B+C. In den 23 übrigen Fällen wurde die Angabe zur Lebererkrankung nicht weiter spezifiziert.

In 74 Fällen lag keine chronische Lebererkrankung vor und in 495 Fällen wurde zu Lebererkrankungen keine Angabe gemacht.

Für die Daten ohne Angabe erhielt man einen EFV-Plasmaspiegel von 2218,9±2148,6 ng/ml.

Die EFV-Spiegel, bei denen keine Lebererkrankungen vorlagen, waren mit 1565,2±891,0 ng/ml signifikant niedriger als der Vergleichswert (Tabelle 55).

Chr. Lebererkrankungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	P
Keine Angabe	495	81,2	0,6±0,1	11,8±4,9	2218,9±2148,6	
Chr. Lebererkrankung	41	6,7	0,6±0,1	12,8±5,3	2373,6±1271,4	0,7
Keine Lebererkrankung	74	12,1	0,6±0,1	13,5±3,4	1565,2±891,0	0,01

Tab. 55: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Lebererkrankungen

3.2.1.5. TDM von EFV bei Nebenwirkungen

In 4 Fällen (0,7 %) wurde eine Angabe zu Nebenwirkungen auf den Anforderungsbögen gemacht, in 606 Fällen (99,3 %) war zu Nebenwirkungen keine Aussage vorhanden.

Für die Daten ohne Angabe erhielt man einen Plasmaspiegel von $2157,9 \pm 2005,5$ ng/ml. Eine Signifikanz der EFV-Plasmaspiegel bei Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden (Tabelle 56).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	606	99,3	$0,6 \pm 0,1$	$12,0 \pm 4,8$	$2157,9 \pm 2005,5$	
Nebenwirkungen	4	0,7	0,6	$13,4 \pm 2,2$	$1399,7 \pm 298,9$	0,5

Tab.56: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

3.2.1.6. TDM von EFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei 498 Daten war keine Angabe zu einer Kombination von EFV mit antiretroviralen Medikamenten vorhanden. Es ergab sich für diese Fälle ein EFV-Plasmaspiegel von $2095,0 \pm 1948,1$ ng/ml.

Es zeigte sich, dass Art und Anzahl der verwendeten NRTI keinen Einfluss auf die EFV-Spiegel hatten. Es werden daher nur Kombinationen von PI und NNRTI angegeben.

Bei der Kombination von EFV mit RTV und IDV erhielt man mit $7710,3 \pm 1874,2$ ng/ml einen signifikant höheren EFV-Plasmaspiegel bezogen auf den Vergleichswert (Tabelle 57).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
EFV	498	$0,6 \pm 0,1$	$12,1 \pm 5,0$	$2095,0 \pm 1948,1$	
EFV + LPV	69	$0,6 \pm 0,1$	$11,5 \pm 4,4$	$2321,1 \pm 1716,2$	0,4
EFV + LPV + SQV	5	0,6	$12,9 \pm 2,7$	$2445,5 \pm 1325,5$	0,7
EFV + RTV	3	0,6	$11,5 \pm 0,7$	$8519,2 \pm 3934,1$	0,07
EFV + RTV + SQV	4	0,6	$14,3 \pm 3,7$	$1339,7 \pm 240,9$	0,5
EFV + RTV + ATV	11	$0,6 \pm 0,1$	$11,8 \pm 2,6$	$1484,5 \pm 516,3$	0,3
EFV + RTV + IDV	4	0,6	$10,3 \pm 3,6$	$7710,3 \pm 1874,2$	0,01
EFV + RTV + APV	1	0,6	12	1009	0,6
EFV + RTV + NFV	3	0,6	$12,3 \pm 1,2$	$1629,0 \pm 128,6$	0,7
EFV + RTV + SQV + NVP	4	0,6	$10,5 \pm 2,5$	$927,5 \pm 534,1$	0,2
EFV + IDV	3	0,6	$15,8 \pm 1,9$	$1146,2 \pm 619,9$	0,4
EFV + ATV	5	$0,6 \pm 0,1$	$14,0 \pm 2,9$	$2307,0 \pm 586,8$	0,5

Tab. 57: EFV-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von AR-Medikation

Abbildung 19 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der EFV-Plasmaspiegel bei einigen Kombinationen dar.

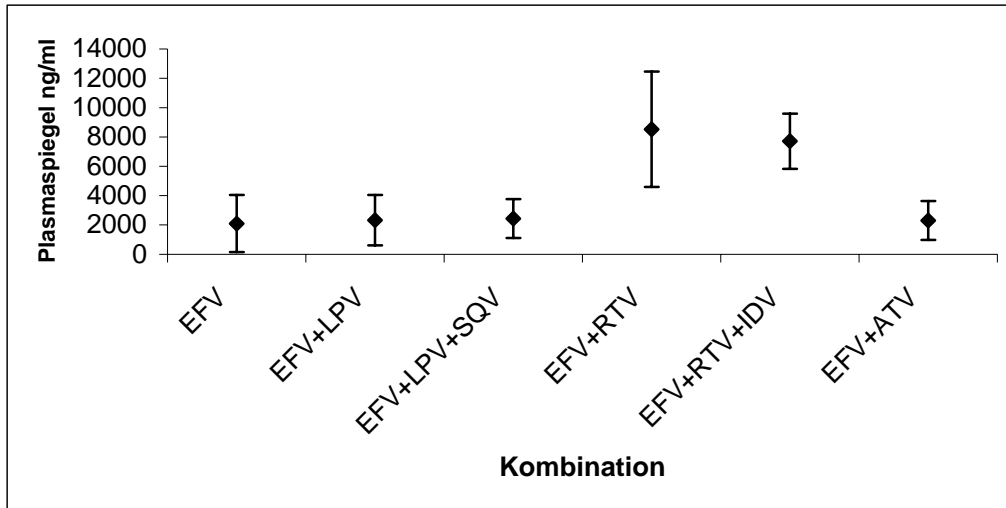


Abb. 19: EFV-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.2.2. TDM von Nevirapin

Es wurden 524 NVP-Plasmaspiegel von 516 Patienten erfasst und die Angaben zum TDM ausgewertet.

Abbildung 20 zeigt die Verteilung der NVP-Plasmaspiegel nach dem Intervall der Blutentnahme zur Medikamenteneinnahme.

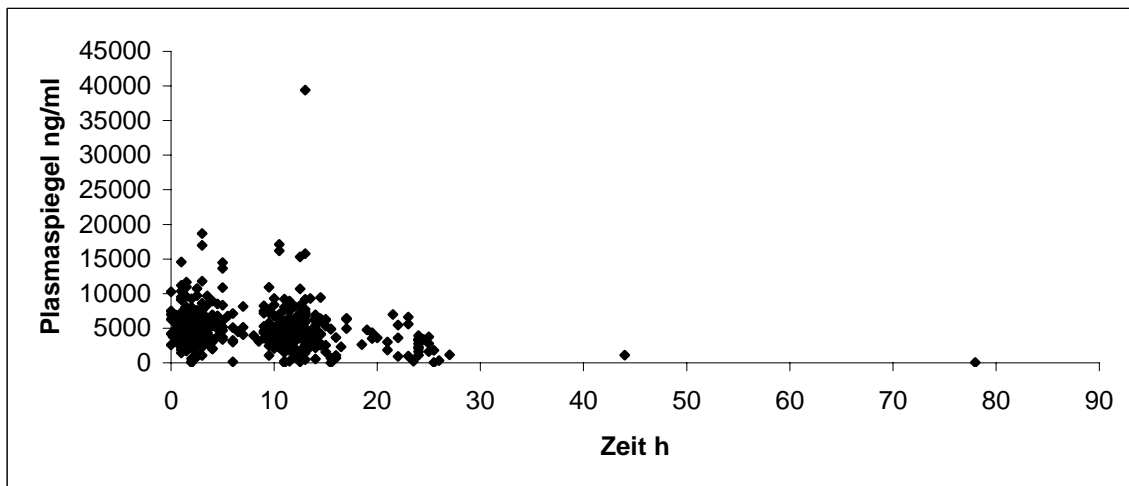


Abb. 20: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Blutentnahme

3.2.2.1. TDM von NVP mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

3.2.2.1.1. Übersicht der Messergebnisse

Bei 486 der 524 Daten wurden keine Begleitmedikamente angegeben. Für diese Fälle erhielt man einen NVP-Plasmaspiegel von $4958,6 \pm 3314,3$ ng/ml.

Ein Komedikament wurde in 20 Fällen, 2 Komedikamente wurden in 13 Fällen, 3 Begleitmedikamente in 2 Fällen und 4 Begleitmedikamente in 3 Fällen verabreicht.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der NVP-Plasmaspiegel unter gleichzeitiger Begleitmedikation (Tabelle 58).

Anzahl der Komedikamente	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	486	92,7	$0,4 \pm 0,1$	$8,6 \pm 7,3$	$4958,6 \pm 3314,3$	
1	20	3,8	$0,4 \pm 0,1$	$9,7 \pm 6,1$	$4036,6 \pm 2438,1$	0,2
2	13	2,5	$0,4 \pm 0,1$	$8,0 \pm 4,8$	$4993,8 \pm 2549,7$	0,9
3	2	0,4	0,4	$3,3 \pm 1,3$	$5743,0 \pm 264,0$	0,7
4	3	0,6	0,4	$5,2 \pm 5,5$	$5858,7 \pm 3774,9$	0,6

Tab. 58: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente

3.2.2.1.2. TDM von NVP bei nicht-antiretroviralen Medikamentenkombinationen

In 38 Fällen wurde zusätzlich zur AR-Medikation ein, 2, 3 oder 4 nicht-antiretrovirale Begleitmedikamente gegeben. Tabelle 59 zeigt die verwendeten Medikamente und deren Kombinationen.

Bei der Kombination von Cotrimoxazol mit Fluconazol ergab sich mit 10906 ng/ml und bei Methadon mit 10723 ng/ml ein signifikant höherer NVP-Plasmaspiegel bezogen auf den Vergleichswert.

Begleitmedikament	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	486	$0,4 \pm 0,1$	$8,6 \pm 7,3$	$4958,6 \pm 3314,3$	
Cotrimoxazol	7	0,4	$10,8 \pm 6,1$	$4475,2 \pm 1726,6$	0,7
Cotrimoxazol + Ibuprofen	1	0,4	2,5	5736	0,8
Cotrimoxazol + Fluconazol	1	0,4	9,5	10906	0,03
Cotrimoxazol + Fluconazol + Lercanidipin	1	0,4	2	5479	0,9
Cotrimoxazol + Mirtazapin	1	0,4	16	1084	0,2
Cotrimoxazol + Metoprololtartrat + Molsidomin	1	0,4	4,5	6007	0,8
Cotrimoxazol + Clindamycin + Ranitidin + Pyrimethamin	1	0,4	13	3612	0,7
Amlodipin	1	0,4	-	3349	0,6
Pyrimethamin	1	0,4	3	7161	0,5
Pyrimethamin + Benperidol	1	0,4	13	3109	0,2
Marcumar	5	$0,4 \pm 0,1$	$6,2 \pm 4,3$	$4383,0 \pm 2165,9$	0,8
Methadon	1	0,4	2,5	10723	0,04

Propafenon	2	0,4	10,5±0,5	2215,5±123,5	0,2
Propafenon + ASS	2	0,4	10,8±0,3	2137,0±186,0	0,6
Loperamid	2	0,2	12	1867,2	0,2
Pantoprazol	1	0,6	13	1772	0,3
Lorazepam + Ramipril	1	0,4	14	6283	0,7
Carbamazepin + Metoprololtartrat	3	0,4	2,5±1,1	6210,0±1854,0	0,6
Felodipin + ASS	3	0,4±0,1	4,0±1,0	4710,5±479,5	0,9
Candesartan + Tramadol + Aciclovir + Metamizol	2	0,4	1,3±0,3	6982,0±4194,0	0,4

Tab. 59: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Begleitmedikation

3.2.2.2. TDM von NVP bei Non-Compliance

In 50 der 524 Fälle war eine Non-Compliance und in 42 Fällen eine gute Compliance angegeben.

432-mal wurde keine Aussage bezüglich der Compliance des Patienten getroffen. Hierbei ergab sich ein NVP-Plasmaspiegel von 5002,6±2950,6 ng/ml.

Die NVP-Spiegel bei Compliance und Non-Compliance waren nicht signifikant verschieden (Tabelle 60).

Non-Compliance	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	432	82,4	0,4±0,1	8,5±7,3	5002,6±2950,6	
Non-Compliance	50	9,6	0,3±0,1	8,8±6,1	4886,9±5437,2	0,8
Compliance	42	8,0	0,4±0,1	9,2±6,3	4286,1±2905,6	0,1

Tab. 60: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Compliance

3.2.2.3. TDM von NVP bei Therapieversagen

30-mal lag ein Therapieversagen vor, 37-mal war die Therapie erfolgreich. In 457 Fällen wurde keine Aussage zum Therapieerfolg gemacht. Für diese Fälle erhielt man einen NVP-Plasmaspiegel von 4915,0±2939,1 ng/ml.

Ein signifikanter Unterschied der NVP-Spiegel bei Therapieerfolg und bei Therapieversagen war nicht festzustellen (Tabelle 61).

Therapieversagen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	457	87,2	0,4±0,1	8,6±7,3	4915,0±2939,1	
Therapieversagen	30	5,7	0,4±0,1	7,9±5,0	5776,4±6516,8	0,2
Kein Therapieversagen	37	7,1	0,4±0,1	9,8±6,3	4458,0±3038,7	0,4

Tab. 61: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

3.2.2.4. TDM von NVP bei chronischen Lebererkrankungen

Bei 32 Daten lag zusätzlich zur HIV-Erkrankung eine chronische Lebererkrankung vor. Es handelte sich hierbei 9-mal um eine chronische Hepatitis C, 2-mal um eine chronische Hepatitis B und in 21 Fällen wurde keine nähere Angabe zur Lebererkrankung gemacht.

In 39 Fällen litten die Patienten nicht unter einer chronischen Lebererkrankung und in 453 Fällen wurde zu einer Erkrankung der Leber keine Angabe gemacht.

Für die Daten ohne Angabe erhielt man einen NVP-Plasmaspiegel von $4832,5 \pm 2858,3$ ng/ml.

Eine signifikante Veränderung der NVP-Spiegel für die Fälle bei Lebererkrankung und ohne Lebererkrankung zeigte sich nicht (Tabelle 62).

Chr. Lebererkrankung	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	453	86,5	$0,4 \pm 0,1$	$8,7 \pm 7,3$	$4832,5 \pm 2858,3$	
Chr. Lebererkrankung	32	6,1	$0,4 \pm 0,1$	$6,4 \pm 5,7$	$5573,3 \pm 3384,9$	0,2
Keine Lebererkrankung	39	7,4	$0,4 \pm 0,1$	$9,5 \pm 6,1$	$5547,8 \pm 6183,4$	0,2

Tab. 62: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von chronischen Lebererkrankungen

3.2.2.5. TDM von NVP bei Nebenwirkungen

In 4 der 524 Fälle war eine Angabe zu auftretenden Nebenwirkungen vorhanden, 520-mal wurde zu Nebenwirkungen keine Aussage getroffen.

Für die NVP-Plasmaspiegel, bei denen keine Angabe zu Nebenwirkungen gemacht wurde, ergab sich ein Wert von $4923,4 \pm 3280,7$ ng/ml.

Eine signifikante Veränderung der NVP-Plasmaspiegel beim Auftreten von Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden (Tabelle 63).

Nebenwirkungen	n	%	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
Keine Angabe	520	99,2	$0,4 \pm 0,1$	$8,6 \pm 7,2$	$4923,4 \pm 3280,7$	
Nebenwirkungen	4	0,8	0,4	$8,0 \pm 3,5$	$6064,8 \pm 697,2$	0,5

Tab. 63: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von Nebenwirkungen

3.2.2.6. TDM von NVP bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Es wurden 396 Daten erfasst, bei denen keine Kombination von NVP mit anderen antiretroviralen Medikamenten angegeben war. Es ergab sich hierbei ein NVP-Plasmaspiegel von $4890,9 \pm 3316,7$ ng/ml.

Die Auswertung zeigte, dass sowohl Art, als auch Anzahl der verwendeten NRTI keinen Einfluss auf die NVP-Spiegel hatten. Es werden daher nur Kombinationen von NVP mit PI und NNRTI angegeben.

Eine signifikante Veränderung der NVP-Plasmaspiegel bei AR-Medikation konnte nicht gezeigt werden.

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
NVP	396	0,4±0,1	8,6±7,5	4890,9±3316,7	
NVP + LPV	91	0,4±0,1	9,0±5,5	4843,7±2870,4	0,9
NVP + LPV + SQV	8	0,4	4,6±4,2	5081,3±1918,4	0,9
NVP + LPV + IDV	1	0,2	6	5069	0,9
NVP + NFV	1	0,4	4	3017	0,3
NVP + RTV	1	0,4	25	1617	0,6
NVP + RTV + ATV	3	0,4	5,3±4,8	7239,0±3183,2	0,2
NVP + RTV + IDV	16	0,4±0,1	6,4±5,7	5388,9±3456,1	0,6
NVP + RTV + APV	1	0,4	-	6370,9	0,7
NVP + RTV + NFV	1	0,4	3	18694	0,2
NVP + RTV + SQV + EFV	5	0,4±0,1	7,4±4,6	5723,4±1045,1	0,6

Tab. 64: NVP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von AR-Medikation

Abbildung 21 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der NVP-Plasmaspiegel bei einigen Kombinationen dar.

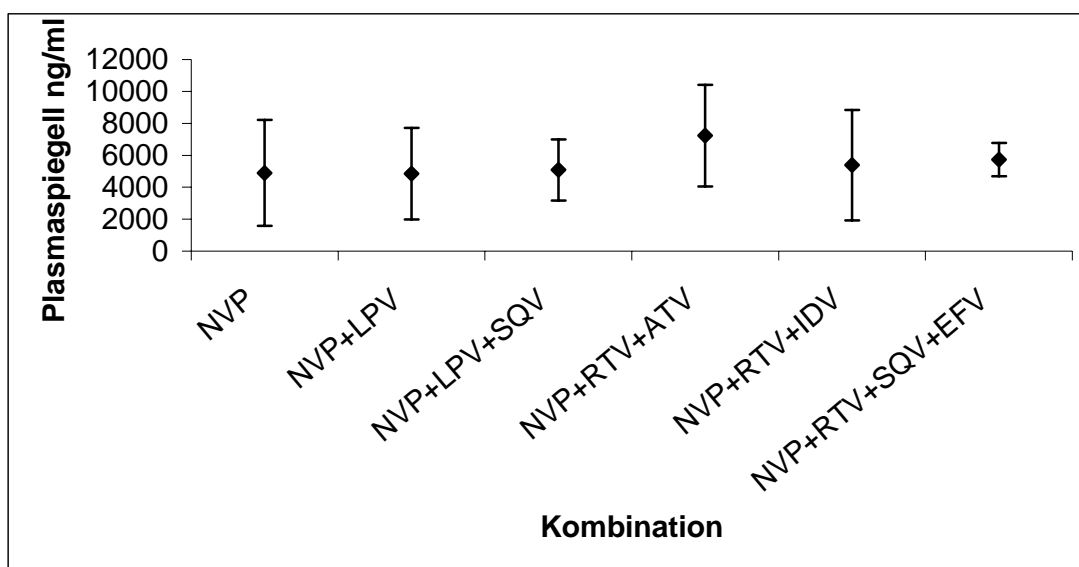


Abb. 21: NVP-Plasmaspiegel bei unterschiedlichen ART-Kombinationen

3.2.2.7. NVP-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Es wurden 161 NVP-Talspiegel registriert, bei denen 118 Daten keine Angabe zu einer Begleitmedikation mit AR-Medikamenten aufwiesen. Für diese Fälle erhielt man einen NVP-Talspiegel von $4259,3 \pm 2058,7$ ng/ml.

Bei der Kombination von NVP mit LPV ergab sich mit $5533,0 \pm 3324,9$ ng/ml und bei der Kombination von NVP mit RTV und IDV mit $6795,4 \pm 2511,1$ ng/ml ein signifikant höherer NVP-Talspiegel (Tabelle 65).

Kombination	n	Dosis (g/d)	Zeit (h)	Plasmaspiegel (ng/ml)	p
NVP	118	$0,4 \pm 0,1$	$9,3 \pm 3,8$	$4259,3 \pm 2058,7$	
NVP + LPV	33	$0,4 \pm 0,1$	$9,7 \pm 3,8$	$5533,0 \pm 3324,9$	0,01
NVP + LPV + SQV	1	0,4	10	3088	0,6
NVP + RTV + ATV	1	0,4	12	3380	0,7
NVP + RTV + IDV	5	$0,4 \pm 0,1$	$4,4 \pm 5,4$	$6795,4 \pm 2511,1$	0,01
NVP + RTV + SQV + EFV	1	0,2	11,5	4058	0,9

Tab. 65: NVP-Talspiegel in Abhängigkeit von Komedikation mit PI und NNRTI

Abbildung 22 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der NVP-Talspiegel bei den Kombinationen mit PI und NNRTI dar.

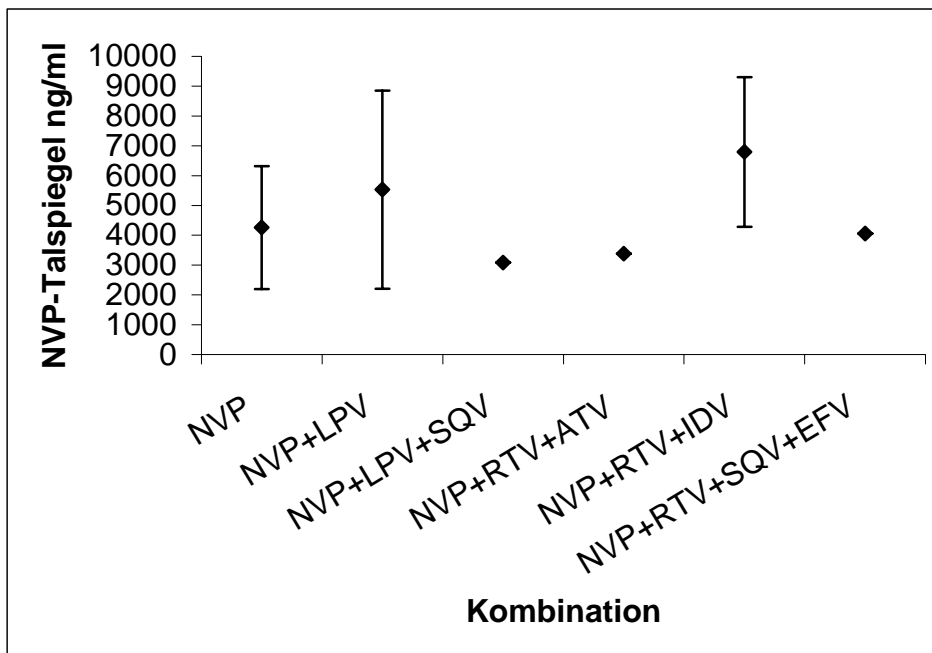


Abb. 22: NVP-Talspiegel bei unterschiedlichen Kombinationen

4. Diskussion

4.1. Lopinavir

4.1.1. TDM von LPV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Zunächst sollen die Ergebnisse für LPV bei Kombination mit nicht-antiretroviralen Medikamenten besprochen werden. Die Übersicht der Messergebnisse zeigte, dass LPV mit ein, 2, 3 und 4 Begleitmedikamenten kombiniert wurde. Sowohl die LPV-Plasmaspiegel ohne Angabe von Begleitmedikation, als auch die LPV-Spiegel bei Komedikation lagen über dem empfohlenen minimalen LPV-Wirkspiegel von 4500 ng/ml [15]. Auffällig war der signifikant höhere LPV-Plasmaspiegel bei Begleitmedikation mit 3 Präparaten von $9678,0 \pm 4294,7$ ng/ml, der jedoch im Bereich der dokumentierten Spitzenspiegel für LPV von 9600 ± 4400 ng/ml [15] lag.

Für Lopinavir als PI erfolgt, wie für viele andere Pharmaka, der entscheidende hepatische Metabolismus in einer Phase-I-Reaktion vorwiegend als Oxidation durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem (CYP) des endoplasmatischen Retikulums, sodass LPV ein großes Interaktionspotential besitzt. Das Cytochrom P450 kann durch andere Pharmaka, Hormone und Metaboliten in seiner Aktivität moduliert werden. Eine Enzyminduktion führt zu einer erhöhten Clearance von Pharmaka, die am Cytochrom P450 metabolisiert werden, was in der Regel eine verkürzte Halbwertszeit und eine niedrigere Plasmakonzentration bedeutet. Ein Induktor, der bei dieser Arbeit für LPV erfasst wurden, ist zum Beispiel Carbamazepin. Für Carbamazepin zeigte sich mit einem LPV-Spiegel von $5733,1 \pm 1768,9$ ng/ml eine der Wirkung des Induktors gemäße Erniedrigung des LPV-Plasmaspiegels im Verhältnis zum Plasmaspiegel bei keiner Angabe von Begleitmedikation mit $6207,3 \pm 4110,0$ ng/ml. Aufgrund der Gefahr von toxischen Wirkspiegeln bei zu hohen Konzentrationen ist hier ein TDM im Einzelfall sinnvoll [29].

Bei der Inhibition des Enzymsystems kommt es zur Erniedrigung der Clearance, einer Verlängerung der Halbwertszeit und höheren Plasmaspiegeln. Inhibitoren, die im Zusammenhang mit LPV erfasst wurden, sind zum Beispiel Fluconazol, Clarithromycin und Itraconazol. Für Fluconazol als alleiniges Komedikament konnte der Inhibitoreffekt, der mit einer Erhöhung des Plasmaspiegels einhergeht, mit einem LPV-Plasmaspiegel von 3285 ng/ml nicht bestätigt werden.

Für Kombinationen mit Fluconazol, sowie für Clarithromycin und Itraconazol zeigten sich jedoch erhöhte LPV-Plasmaspiegel, die teilweise signifikant waren [29].

Der sich bei der Kombination mit Lactulose und dem Vitaminpräparat B1 + B 6 ergebende LPV-Spiegel von $12177,9 \pm 3284,1$ ng/ml war ein Spitzenspiegel, der sich nicht signifikant vom Vergleichswert unterschied.

Bei der Kombination mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten fällt weiter auf, dass in einigen Fällen der geforderte minimale Wirkspiegel von 4500 ng/ml für LPV [15] deutlich unterschritten wurde. Der niedrigste LPV-Plasmaspiegel ergab sich bei der Komedikation mit Pyrimethamin und Pantoprazol mit 912 ng/ml. Da ein adäquater Wirkspiegel für den Erfolg der Therapie erforderlich ist [10; 25] scheint für diese Fälle ein TDM notwendig.

Bei der Kombination mit Methadon erhielt man einen LPV-Spiegel von 1859 ng/ml, sodass hier eine Dosisanpassung und die Durchführung eines TDM zur Optimierung der Therapie sinnvoll erscheinen. Bei der Begleitmedikation von LPV mit Methadon ist zu berücksichtigen, dass diese Kombination zu einer Reduzierung des Methadon-Spitzenspiegels um 45 % führt [30]. Es können daher ohne entsprechende Dosisanpassung Entzugssymptome auftreten.

Die Kombination von LPV mit Voriconazol wurde in der Auswertung 5-mal registriert. Es ergab sich ein LPV-Plasmaspiegel von $3662,8 \pm 3913,1$ ng/ml, der ebenfalls unter dem geforderten minimalen Wirkspiegel von 4500 ng/ml lag [15]. Bei dieser Kombination ist zu beachten, dass sie aufgrund der komplexen Interaktion auch eine Messung des Voriconazol-Spiegels erforderlich macht und ein enges klinisches Monitoring erfolgen sollte, da die Messung in dieser Kombination nicht empfohlen wird [29].

4.1.2. TDM von LPV bei Non-Compliance

Die Compliance in der HIV-Therapie ist aufgrund der langen Zeiträume, in denen Medikamente in teilweise hoher Dosierung und Tablettenzahl und in exakten Dosierintervallen eingenommen werden müssen, eine große Herausforderung für den Patienten. Es ist bekannt, dass die Einnahmезuverlässigkeit mit der Häufigkeit der Medikamenteneinnahme abnimmt [31]. Andererseits ist gerade die Therapieadhärenz der Patienten eine unabdingbare Voraussetzung für eine langfristige Effizienz der HAART [32; 32; 34].

Für LPV zeigte sich bei Non-Compliance mit einem LPV-Plasmaspiegel von $5173,8 \pm 4316,4$

ng/ml ein signifikant niedrigerer Spiegel zu dem ohne Angabe zur Compliance. Ein TDM hilft Complianceprobleme zu bestätigen [22] und Maßnahmen zur Verbesserung der Therapietreue einzuleiten.

4.1.3. TDM von LPV bei Therapieversagen

Für die Fälle von Therapieversagen zeigte sich ein LPV-Plasmaspiegel von $5711,3 \pm 3793,8$ ng/ml, der unter dem Vergleichswert lag. Hier ist zu beachten, dass die Medikamentenspiegelmessung eine punktuelle Bestimmung des Wirkspiegels im Verlauf der Therapie darstellt und die Interpretation bezüglich des Therapieansprechens wesentlich von den Angaben des Patienten abhängt. Die Messung der HI-Viruslast und gegebenenfalls die Bestimmung der genotypischen Resistenz sind deshalb für den Fall des Therapieversagens unbedingt notwendig.

4.1.4. TDM von LPV bei chronischen Lebererkrankungen

Chronische Lebererkrankungen finden sich häufig bei Patienten mit HIV-Infektionen. Insbesondere handelt es sich wegen der mit der HIV-Infektion identischen Übertragungswege um chronische Hepatitis B- und C-Infektionen [35; 36].

Im Rahmen der Leberparenchymschädigung kann es sowohl zur Induktion des Enzymsystems, als auch in fortgeschrittenen Stadien zu einer Beeinträchtigung der Metabolisierungskapazität kommen. In der Folge der Einschränkung der Metabolisierungskapazität kann es zu Kumulation von Pharmaka und hierdurch zu einer vermehrten Toxizität der verabreichten Substanzen kommen [22].

Bei den Untersuchungen der Daten für Lopinavir waren insgesamt 88 Fälle mit chronischer Lebererkrankung zu finden. Es ergab sich hierbei ein LPV-Plasmaspiegel von $6390,2 \pm 3740,7$ ng/ml, der höher, jedoch nicht signifikant höher, als der Vergleichswert war. Das gleiche gilt für die Fälle mit zusätzlicher Komedikation und ohne Begleitmedikation.

4.1.5. TDM von LPV bei Nebenwirkungen

Für LPV erhielt man 19 Daten, bei denen Angaben zu Nebenwirkungen gemacht wurden. Auffällig ist die in Abbildung 2 dargestellte Verteilung der Plasmaspiegel. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen systemischer Wirkstoffmenge und dem Auftreten von toxischen Wirkungen [12].

Im Mittel erhielt man mit LPV-Spiegeln von $7806,7 \pm 6100,2$ ng/ml einen Wert, der über dem bei keiner Angabe von Nebenwirkungen lag, jedoch nicht signifikant war. Es lag zudem eine Angabe zu einer Dosisanpassung vor. Bei einer Patientin wurde die Dosierung aufgrund von Nebenwirkungen reduziert. Ein TDM ist in diesem Fall als hilfreich anzusehen.

Da die Senkung von unerwünschten Wirkungen für den langfristigen Erfolg der Therapie wichtig ist, scheint ein TDM für LPV bei Nebenwirkungen im Einzelfall notwendig.

4.1.6. TDM von LPV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Für die Kombinationen von LPV mit EFV, NVP, APV und IDV war ein niedrigerer LPV-Plasmaspiegel im Verhältnis zum Plasmaspiegel ohne Angabe von ART-Kombinationen zu beobachten. Es konnten somit frühere Ergebnisse bestätigt werden, die ebenfalls eine Reduktion des Wirkspiegels bei Kombination von LPV mit diesen Medikamenten zeigten. Für die Kombination mit NFV ergab sich in der Auswertung ein eher höherer Wert [30; 37].

Bei der Kombination von LPV mit NVP ergab sich mit $5153,7 \pm 3176,3$ ng/ml ein signifikant niedrigeres Ergebnis. Der niedrigste Einzelspiegel lag bei 187 ng/ml, was deutlich unter dem therapeutischen Bereich liegt.

Ein TDM für LPV bei Kombination mit PI und NNRTI ist daher als notwendig anzusehen.

4.1.7. LPV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Bei Kombination von LPV mit NVP, APV und EFV waren im Vergleich zum LPV-Talspiegel ohne eine Kombination niedrigere Talspiegel zu beobachten, was dem Ergebnis in 4.1.6. mit Spiegeln zu beliebigen Abnahmezeitpunkten entspricht [37].

Es zeigte sich eine signifikante Veränderung der LPV-Spiegel bei Kombination mit NVP. Der niedrigste Talspiegel lag bei 187 ng/ml. Ein TDM von LPV-Talspiegeln bei Kombination mit PI und NNRTI ist sinnvoll.

Tabelle 66 zeigt die prozentuale Veränderung der Mittelwerte der LPV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI im Verhältnis zu Monotherapien mit LPV für die eigenen Ergebnisse im Vergleich zu Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe [30].

	+NVP	+APV	+EFV
LPV (eigene Ergebnisse)	LPV -29 %	LPV -24 %	LPV -18 %
LPV [30]	LPV -51 %	LPV -57 %	LPV -39 %

Tab. 66: Pharmakologische Interaktionen von LPV bei Kombination mit PI und NNRTI

Das unterschiedliche Ausmaß der Beeinflussung der LPV-Talspiegel dürfte überwiegend eine Folge der unterschiedlichen Patientenzahlen unter den einzelnen Kombinationen sein.

4.2. Ritonavir

4.2.1. TDM von RTV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Die Diskussion der RTV-Plasmaspiegel ist durch die sehr unterschiedlichen Dosierungen, die von 100 mg/d bis 800 mg/d reichen, sehr schwierig. Generell wird eine „booster“-Dosis von 100 mg/d bis 2-mal 200 mg/d von der therapeutischen Dosis von 2-mal 400mg/d bis 2-mal 800 mg/d unterschieden.

Bei der Übersicht der Messergebnisse fällt auf, dass sowohl bei den Daten, bei denen keine Angabe zu einer Kombination von RTV mit Begleitmedikamenten gemacht wurde, als auch bei Komedikation niedrige RTV-Plasmaspiegel registriert wurden, die deutlich unter dem geforderten minimalen Wirkspiegel von 3500 ng/ml lagen [15]. Gleiches gilt für die Daten, die bei Medikamentenkombinationen erfasst wurden.

In Fall einer Kombination mit Carbamazepin konnte eine Reduktion des RTV-Spiegels gezeigt werden, was der Wirkung von Carbamazepin als Induktor des Cytochrom P450-Systems entspricht [29].

Es ist aufgrund der verfügbaren Angaben nicht in allen Fällen klar, in welcher Dosis RTV eingesetzt wurde. Welcher Spiegel zu einer ausreichenden Wirkung führt ist nicht geklärt und unterscheidet sich wahrscheinlich von Substanz zu Substanz. Hier besteht dringender Bedarf weiterer Untersuchung.

4.2.2. TDM von RTV bei Non-Compliance

Im Vergleich zu den RTV-Spiegeln ohne Angabe zeigte sich bei den Fällen mit Non-Compliance ein erniedrigter Wirkspiegel. Bei Verdacht einer Non-Compliance ist ein TDM von RTV sinnvoll.

4.2.3. TDM von RTV bei Therapieversagen

Die RTV-Plasmaspiegel, bei denen kein Therapieversagen vorlag, waren mit $1316,7 \pm 1829,9$ ng/ml deutlich höher als die Spiegel bei Therapieversagen oder bei keiner Angabe. Jedoch lagen alle Werte unter dem geforderten minimalen Wirkspiegel von 3500 ng/ml.

4.2.4. TDM von RTV bei chronischen Lebererkrankungen

Auch bei den RTV-Spiegeln bei chronischen Lebererkrankungen fällt auf, dass die Spiegel deutlich unter den minimalen Wirkspiegeln lagen. Bei einer chronischen Lebererkrankung ist ein TDM durchaus sinnvoll.

4.2.5. TDM von RTV bei Nebenwirkungen

Es fällt auf, dass die RTV-Plasmaspiegel beim Auftreten von Nebenwirkungen mit $489,8 \pm 415,0$ ng/ml relativ niedrig lagen. Aufgrund der zwischenzeitlich überwiegend eingesetzten niedrigdosierten Gabe zur „Boosterung“ anderer PI spricht die Unverträglichkeit von RTV im niedrigen Spiegelbereich eine wichtige Rolle. Die angestrebten Bereiche sind hier jedoch nicht definiert. Dies ist Aufgabe zukünftiger Untersuchungen, die sowohl den Therapieerfolg, als auch den ausreichenden „boost“-Effekt auf den Co-PI berücksichtigen müssen.

4.2.6. TDM von RTV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei Kombinationen von RTV mit anderen AR-Medikamenten lagen die RTV-Spiegel in allen Fällen unter 3500 ng/ml. Dies liegt am überwiegenden Einsatz in der „boost“-Dosis [15].

Bei der Kombination von RTV mit NVP wird in anderen Untersuchungen eine Abnahme des RTV-Plasmaspiegels und bei Kombination mit EFV eine Erhöhung des RTV-Spiegels beschrieben [15]. Dies konnten die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen.

In Fällen, in denen ein adäquater RTV-Plasmaspiegel für die Therapie erforderlich ist, scheint ein TDM für RTV zur Optimierung des Therapieerfolges sinnvoll.

4.3. Amprenavir

4.3.1. TDM von APV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Bei der Übersicht der Messergebnisse für APV mit und ohne Begleitmedikation lagen in allen 3 Fällen die mittleren APV-Plasmaspiegel deutlich über dem geforderten minimalen Wirkstoffspiegel von 750 ng/ml. Alle APV-Spiegel lagen über 2000 ng/ml.

Bei der Kombination von APV mit Omeprazol ergab sich ein APV-Spiegel von 2601 ng/ml und mit Fluconazol von 989 ng/ml.

Bei der Medikation mit Mirtazapin und Kaliumcanrenoat lag der APV-Plasmaspiegel mit $6958,0 \pm 1623,0$ ng/ml signifikant höher, auch über dem in der Literatur angegebenen Spitzenspiegel von 5360 ng/ml [15]. Hier erscheint ein TDM zur Vermeidung zu hoher Wirkspiegel sinnvoll.

In einigen Fällen wurde der minimale Wirkspiegel von 750 ng/ml unterschritten. Es ist für APV in einigen Fällen notwendig mit Hilfe eines Therapeutischen Drug Monitorings den Therapieerfolg zu optimieren.

4.3.2. TDM von APV bei Non-Compliance

Der APV-Plasmaspiegel lag bei den als non-compliant eingestuften Patienten mit $1728,1 \pm 1789,1$ ng/ml deutlich unter den APV-Spiegeln bei Compliance. Die als non-compliant eingestuften Patienten wiesen aber im Mittel einen ausreichend effizienten APV-Plasmaspiegel auf.

4.3.3. TDM von APV bei Therapieversagen

Die APV-Plasmaspiegel, bei denen ein Therapieversagen angegeben war, lagen mit $1662,2 \pm 1708,9$ ng/ml signifikant unter dem Referenzwert von $2767,3 \pm 2100,8$ ng/ml. Die APV-Spiegel lagen jedoch im Mittel über 750 ng/ml, der in der Literatur als minimaler Wirkspiegel angegeben wird. Laut der Viradapt-Studie besteht eine signifikante Korrelation zwischen suboptimaler PI-Plasmakonzentration und der Gefahr eines virologischen Therapieversagens [14]. Die in dieser Arbeit gemessenen Plasmaspiegel für APV bei Therapieversagen erscheinen im Mittel als ausreichend effizient. In bestimmten Fällen ist ein TDM für APV sinnvoll.

4.3.4. TDM von APV bei chronischen Lebererkrankungen

Für die Daten bei chronischen Lebererkrankungen ergab sich mit $3414,1 \pm 2530,1$ ng/ml ein mit ca. 1000 ng/ml höherer APV-Plasmaspiegel als bei den Fällen ohne Angabe. Aufgrund der interindividuellen Schwankung der Plasmaspiegel bei Lebererkrankungen ist bei einer chronischen Lebererkrankung ein TDM sinnvoll, um erhöhte Plasmakonzentrationen rechtzeitig zu erkennen und nach Dosismodifikation die Toxizität der Therapie zu reduzieren.

4.3.5. TDM von APV bei Nebenwirkungen

Für 3 Patienten unter APV wurden Nebenwirkungen angegeben. Mit einem APV-Plasmaspiegel von $2342,7 \pm 504,9$ ng/ml unterschieden sich die Werte nicht wesentlich von den Plasmaspiegeln bei keiner Angabe von unerwünschten Wirkungen ($2512,1 \pm 2024,7$ ng/ml). Eine Dosisanpassung bei Nebenwirkungen unter hohen APV-Plasmaspiegeln ist möglich. Ein TDM wird zur Dosismodifikation für erforderlich gehalten.

4.3.6. TDM von APV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei der Kombination von APV mit IDV ergab sich ein relativ hoher APV-Plasmaspiegel von $5761,0 \pm 425,0$ ng/ml. Dieser Effekt auf den APV-Spiegel bei der Kombination mit IDV wurde in anderen Untersuchungen bestätigt. Hier zeigten sich bei IDV-Komedikation um etwa 30 % höhere APV-Plasmaspiegel als unter Monotherapie [38].

Bei der Kombination von APV mit RTV kommt es in besonderem Maße zu einer Veränderung des hepatischen Metabolismus, was weniger zu einer Erhöhung der Spitzkonzentration, als vielmehr über eine Verlängerung der Halbwertszeit zu einer Erhöhung der Talspiegel und damit zu einer Erhöhung der AUC beiträgt [39; 40]. Zudem ist bekannt, dass es bei der Kombination von APV mit RTV zu einer Erhöhung des APV-Talspiegels um 500 % [15; 30] kommen kann, so dass ein TDM mit anschließender Dosismodifikation im Einzelfall erforderlich ist. Für die Spitzenspiegel ist in der Literatur, bei der Kombination mit RTV, eine Reduktion des APV-Plasmaspiegels um 30 % angegeben [30]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten ebenfalls einen Abfall des APV-Spiegels.

Auch bei der Kombination von APV mit LPV wird in der Literatur ein Abfall des APV-Plasmaspiegels beschrieben [30], was in der Auswertung bestätigt werden konnte.

Bei keinem Patienten wurde in der Untersuchung der geforderte minimale Wirkspiegel von 750 ng/ml unterschritten.

Tabelle 67 stellt die prozentuale Veränderung der APV-Plasmaspiegel bei ART-Kombinationen verglichen mit APV-Monotherapien für die eigenen Ergebnisse und im Vergleich für Werte aus der Literatur [15; 30; 38] dar.

	+IDV	+LPV	+RTV
APV (eigene Ergebnisse)	APV +120 %	APV -20 %	APV -15 %
APV [15; 30 ; 38]	APV +33 %	APV C _{max} -28 % C _{min} -52 %	APV C _{max} -30 % C _{min} +500 %

Tab. 67: Pharmakologische Interaktionen von APV bei ART-Kombinationen

4.4. Saquinavir

4.4.1. TDM von SQV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

SQV wurde mit 1, 2 oder 4 Begleitmedikamenten kombiniert, wobei die Übersicht der Messergebnisse zeigt, dass sowohl die SQV-Plasmaspiegel ohne Komedikation, als auch bei Begleitmedikation über dem geforderten minimalen Wirkspiegel für SQV von 500 ng/ml lagen [15].

Bei Begleitmedikation mit Pyrimethamin und Pantoprazol wurde der minimale Wirkspiegel unterschritten.

Bei der Komedikation mit Carbamazepin und Pantoprazol ergab sich eine geringfügige Erhöhung des SQV-Plasmaspiegels. Aufgrund der Wirkung von Carbamazepin als Induktor des Cytochrom P450-Enzymsystems wäre hier ein erniedrigter SQV-Spiegel zu erwarten gewesen. Erklärung könnte die Abnahme eines Spitzenspiegels sein, auf den sich der Induktionseffekt von Carbamazepin weniger stark auswirkt.

Im Einzelfall ist ein TDM für SQV bei nicht-antiretroviraler Begleitmedikation sinnvoll.

4.4.2. TDM von SQV bei Non-Compliance

Es fällt auf, dass die SQV-Plasmaspiegel bei Non-Compliance, im Vergleich zu den Spiegeln bei Compliance, mit $661,0 \pm 868,2$ ng/ml niedriger waren. Zudem ist eine relativ große Streuung der Messergebnisse vorhanden.

In Einzelfällen ist zur Aufdeckung von Complianceproblemen ein TDM von SQV erforderlich.

Im Fall einer fehlenden Einnahme ist der SQV-Spiegel jedoch häufig unter dem Detektionslimit der Bestimmungsmethode gelegen. Deshalb drückt sich die Variabilität der Spiegel infolge der mangelnden Compliance in der großen Schwankungsbreite der SQV-Spiegel aus.

4.4.3. TDM von SQV bei Therapieversagen

Bei den Fällen für Therapieversagen fällt die deutliche Reduktion der SQV-Plasmaspiegel im Vergleich zu den Fällen bei erfolgreicher Therapie auf. Der minimale Wirkspiegel von 500 ng/ml wurde im Mittel nicht unterschritten. Auch die Ergebnisse der Viradapt-Studie [14] lassen ein TDM für SQV im Falle eines Therapieversagens sinnvoll erscheinen.

4.4.4. TDM von SQV bei chronischen Lebererkrankungen

Die SQV-Plasmaspiegel bei chronischen Lebererkrankungen lagen mit $1668,2 \pm 2152,1$ ng/ml im Mittel etwa 400 ng/ml höher als die Spiegel in den anderen beiden Gruppen. Zur Vermeidung von erhöhter Toxizität ist bei chronischen Lebererkrankungen ein TDM von SQV sinnvoll.

4.4.5. TDM von SQV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Nelfinavir ist ein Inhibitor des CYP3A4 und führt zu einem Anstieg der SQV-Plasmaspiegel. Dieser Effekt ist jedoch im Vergleich zu Ritonavir auch in der klinischen Bedeutung weit geringer [41]. Ein „boost“ mit RTV führt zur Erhöhung der maximalen und minimalen Plasmakonzentration und damit zur Erhöhung der AUC [42; 43]. In einigen Fällen erfolgte wahrscheinlich häufig primär die Kombination von SQV mit RTV in der „booster“-Dosis, ohne dass dies explizit vermerkt war.

Im Einzelfall wird demnach der minimale Wirkspiegel von 500 ng/ml unterschritten, weshalb ein TDM für SQV erforderlich ist.

4.4.6. SQV-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Auch bei den SQV-Talspiegeln zeigte sich eine große Schwankungsbreite der Wirkspiegel, die keinen Rückschluss auf eine Verringerung der SQV-Spiegel in bestimmten Kombinationen zulässt. Teilweise lagen die SQV-Talspiegel in subtherapeutischen Bereichen.

4.5. Nelfinavir

4.5.1. TDM von NFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Sowohl die Übersicht der Messergebnisse, als auch die Werte bei Medikamentenkombinationen zeigen, dass die NFV-Plasmaspiegel in einem sehr sicheren therapeutischen Bereich, vor allem über dem geforderten minimalen Wirkspiegel von 1000 ng/ml, lagen [15].

Bei der Kombination mit Carbamazepin war ein erniedrigter NFV-Plasmaspiegel zu finden. Dies entspricht der Wirkung von Carbamazepin als Induktor des Cytochrom P450 [29].

Ein TDM von NFV unter Begleitmedikation ist sinnvoll.

4.5.2. TDM von NFV bei Non-Compliance

Die NFV-Plasmaspiegel bei Non-Compliance lagen mit $2163,9 \pm 1276,2$ ng/ml höher als der durchschnittliche Plasmaspiegel ohne Angabe zur Compliance. Damit zeigte sich eine gute Bioverfügbarkeit von NFV. Die Angaben der Einsendungen sind bei der geringen Patientenzahl eventuell nicht in jedem Fall korrekt. Ein TDM von NFV dient als Hilfe bei der Therapieführung.

4.5.3. TDM von NFV bei Therapieversagen

Es ergaben sich bei den Plasmaspiegeln bei Therapieversagen mit $1990,5 \pm 1575,9$ ng/ml keine subtherapeutischen NFV-Spiegel unter 1000 ng/ml [15], jedoch tendenziell niedrigere Spiegel als ohne Therapieversagen.

4.5.4. TDM von NFV bei chronischen Lebererkrankungen

Für die Fälle mit chronischen Lebererkrankungen erhielt man einen mittleren NFV-Plasmaspiegel von $3447,8 \pm 2492,5$ ng/ml, der höher als im lebergesunden Kontrollkollektiv lag. Ein TDM der NFV-Spiegel bei chronischen Lebererkrankungen ist sinnvoll.

4.5.5. TDM von NFV bei Nebenwirkungen

Mit $2856,7 \pm 1020,3$ ng/ml unterschied sich der NFV-Plasmaspiegel bei Nebenwirkungen nur unwesentlich von dem Spiegel bei keiner Angabe von Nebenwirkungen.

4.5.6. TDM von NFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei der Kombination von NFV mit IDV zeigte sich mit $4554,0 \pm 496,0$ ng/ml eine deutliche Erhöhung und bei Kombination von NFV mit SQV mit $1727,0 \pm 1364,6$ ng/ml eine Reduzierung des NFV-Plasmaspiegels im Vergleich zu NFV-Monotherapien. Für IDV deckt sich diese Erhöhung mit den Daten aus der Literatur, für SQV ist dies nicht der Fall [15]. Übereinstimmend mit vorangegangenen Studien zeigte sich auch bei der Kombination von NFV mit NVP ein reduzierter NFV-Plasmaspiegel. Bei der Kombination mit EFV wäre ein erhöhter Spiegel zu erwarten gewesen. Dies konnte in dieser Arbeit jedoch nicht bestätigt werden [15].

Zudem ergaben sich in Einzelfällen bei einigen Kombinationen (z.B. NFV + LPV) NFV-Plasmaspiegel, die unter dem geforderten minimalen Wirkspiegel von 1000 ng/ml lagen. In Einzelfällen ist ein Therapeutisches Drug Monitoring daher sinnvoll.

Tabelle 68 zeigt die Veränderung der NFV-Plasmaspiegel bei ART-Kombinationen im Vergleich zur NFV-Monotherapien für die eigenen Ergebnisse und für die in der Literatur beschriebenen [15].

	+ IDV	+ SQV	+ NVP	+ EFV
NFV (eigene Ergebnisse)	NFV +92 %	NFV -27 %	NFV -43 %	NFV -300 %
NFV [15]	NFV +80 %	NFV -32 %	NFV -10 %	NFV + 26 %

Tab. 68: Pharmakologische Interaktionen von NFV bei ART-Kombinationen

4.6. Indinavir

4.6.1. TDM von IDV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Bei der Komedikation von IDV mit Cotrimoxazol, Pyrimethamin, Clindamycin und Ranitidin, sowie bei der Begleitmedikation mit Diazepam und Bezafibrat wurde der angestrebte minimale Wirkspiegel von 750 ng/ml für IDV [15] nicht erreicht. Bei diesen Kombinationen sind ein Therapeutisches Drug Monitoring und eine Dosisanpassung für IDV unbedingt notwendig.

4.6.2. TDM von IDV bei Non-Compliance

Die IDV-Plasmaspiegel bei Non-Compliance lagen mit $4645,0 \pm 5023,3$ ng/ml deutlich über dem IDV-Spiegel bei Compliance.

Jedoch war die interindividuelle Schwankung der Plasmaspiegel auch sehr groß. Man erhielt sehr niedrige Einzelspiegel, bei denen die kleinsten Werte bei 333 ng/ml und 337 ng/ml lagen. Zudem wurden auch sehr hohe IDV-Wirkspiegel von über 10000 ng/ml registriert. Ursache sind häufig ungenaue Angaben der Patienten, sowie die Bestimmung von Spitzenspiegeln.

Es scheint auch hier in Einzelfällen ein TDM erforderlich, um zum einen IDV-Plasmaspiegel im subtherapeutischen Bereich, und zum anderen Nebenwirkungen bei zu hohen Wirkspiegeln zu verhindern.

4.6.3. TDM von IDV bei Therapieversagen

Auffällig hierbei ist, dass die IDV-Spiegel bei der Indikation Therapieversagen über den IDV-Wirkspiegeln bei erfolgreicher Therapie lagen. Die Ergebnisse entsprechen den Befunden unter 4.6.2. Überwiegend Patienten mit Non-Compliance erleben ein Therapieversagen, nehmen ihre Medikamente aber kurz vor dem Arztbesuch ein. In diesem Fall ist der IDV-Spiegel hoch, der Resistenztest jedoch zeigt keine für IDV typische Irritation.

4.6.4. TDM von IDV bei chronischen Lebererkrankungen

Bei den Plasmaspiegeln bei chronischen Lebererkrankungen zeigte sich mit $4249,7 \pm 3986,1$ ng/ml eine deutliche Erhöhung des IDV-Plasmaspiegels im Vergleich zu den IDV-Spiegeln ohne Lebererkrankungen.

Ein TDM ist in diesen Fällen sinnvoll, um erhöhte Plasmakonzentrationen rechtzeitig zu erkennen und nach Dosisanpassung die Toxizität zu reduzieren.

4.6.5. TDM von IDV bei Nebenwirkungen

Nur 2 Einsendungen für IDV enthielten Angaben zu Nebenwirkungen. Die IDV-Spiegel lagen hier bei 1138 ng/ml und 1709 ng/ml. Es handelt sich dabei um Talspiegel, die nicht über dem Limit liegen. Dennoch können bei IDV-Medikation häufig hohe Spitzenspiegel auftreten. Hier erscheint ein TDM als sinnvolle Option um Koliken, die den Patienten sehr beeinträchtigen, zu verhindern.

4.6.6. TDM von IDV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei der Kombination von IDV mit RTV zeigte sich mit $3428,7 \pm 4125,4$ ng/ml eine Erhöhung des IDV-Plasmaspiegels. Diese Erhöhung fällt nicht so ausgeprägt aus wie in der Literatur beschrieben (IDV +500 %) [15]. Für die Kombination von IDV mit RTV konnte gezeigt werden, dass die Talplasmaspiegel von IDV unter 3×800 mg/d vergleichbar mit den Spiegeln unter 2×800 mg/d in Kombination mit RTV sind [44].

Ebenfalls ein erhöhter Plasmaspiegel war bei der Kombination von IDV mit NFV [15] zu erwarten. Dies konnte die Auswertung der Messungen nicht bestätigen. Bei einem Patienten wurde in Kombination mit NFV der geforderte minimale Wirkspiegel von 750 ng/ml für IDV unterschritten.

Ein Abfall des IDV-Plasmaspiegels war bei der Kombination mit APV und EFV in Studien beschrieben worden [15]. In dieser Arbeit zeigte sich jedoch mit $5403,3 \pm 1969,0$ ng/ml ein erhöhter IDV-Plasmaspiegel bei Kombination mit APV und mit $7101,1 \pm 6704,9$ ng/ml ein erhöhter Spiegel bei der Kombination mit EFV.

Bei der Kombination von IDV mit EFV erhielt man IDV-Plasmaspiegel, die deutlich über dem in der Literatur angegebenen Spitzenspiegel von 7700 ng/ml lagen [15]. Daher sind für Kombinationen von IDV mit PI und NNRTI in Einzelfällen eine Dosisanpassung und eine Therapieüberwachung durch TDM sinnvoll.

Tabelle 68 zeigte die Veränderung der IDV-Plasmaspiegel bei den häufigsten ART-Kombinationen im Vergleich zu IDV-Monotherapien für die eigenen Ergebnisse und für die in der Literatur beschriebenen [15].

	+ RTV	+ APV	+ EFV
IDV (eigene Ergebnisse)	IDV +6 %	IDV +68 %	IDV +120 %
IDV [15]	IDV +500 %	IDV -27 %	IDV -30 %

Tab. 68: Pharmakologische Interaktionen von IDV bei ART-Kombinationen

4.7. Atazanavir

4.7.1. TDM von ATV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Bei der Komedikation von ATV mit Rifabutin zeigte sich mit 1199 ng/ml ein gering erniedrigter ATV-Plasmaspiegel gegenüber dem Referenzwert. Wurde Rifabutin neben 4 anderen Begleitmedikamenten eingesetzt, ergab sich eine Erhöhung des ATV-Spiegels.

Insgesamt fällt auf, dass unter einer Begleitmedikation mehrfach sehr niedrige ATV-Plasmaspiegel gemessen wurden, wobei der tiefste Wert bei 24 ng/ml lag. Interaktionen mit PI sind in der Literatur beschrieben, wurden bei den Einsendungen jedoch wahrscheinlich nicht ausreichend dokumentiert. Ein TDM von ATV unter Begleitmedikation ist erforderlich.

4.7.2. TDM von ATV bei Non-Compliance

Die ATV-Plasmaspiegel bei Non-Compliance der Patienten lagen mit $1027,2 \pm 1382,0$ ng/ml etwa 1000 ng/ml unter dem ATV-Wirkspiegel bei keiner Angabe zur Compliance. Auffällig ist die große Schwankungsbreite, die für ATV bei unzureichender Compliance sehr ausgeprägt ist. Wiederholte Messungen der Talspiegel sind hilfreich zur Beurteilung der Therapieadhärenz.

4.7.3. TDM von ATV bei Therapieversagen

Bei den Fällen, in denen die Indikation zum TDM ein Therapieversagen war, ergab sich ein reduzierter ATV-Plasmaspiegel. Auch hier ist, wie in 4.7.2. diskutiert, die Schwankungsbreite der ATV-Spiegel sehr groß. Ein TDM ist besonders für ATV geeignet, um die Wirkspiegel im therapeutischen Bereich zu halten.

4.7.4. TDM von ATV bei chronischen Lebererkrankungen

Die ATV-Plasmaspiegel bei chronischen Lebererkrankungen unterschieden sich nicht von den ATV-Spiegeln bei keiner Angabe zu Lebererkrankungen.

4.7.5. TDM von ATV bei Nebenwirkungen

Es wurden 7 Fälle erfasst, bei denen die Therapie mit dem Auftreten von Nebenwirkungen verbunden war. Ein ATV-Plasmaspiegel lag mit 10083 ng/ml signifikant höher als die Vergleichswerte. Über die Art der Nebenwirkungen lagen keine Angaben vor. Die Dosisanpassung im Rahmen des TDM ermöglicht die Vermeidung hoher Wirkspiegel und ist für das Verhindern toxischer Nebenwirkungen zu empfehlen.

4.7.6. TDM von ATV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei der Kombination von ATV mit RTV zeigte sich eine Erhöhung des ATV-Plasmaspiegels, der jedoch in der Ausprägung nicht dem in der Literatur beschriebenen Anstieg um 238 % für ATV-Talspiegel entspricht [29].

Bei der Kombination mit EFV ist in dieser Untersuchung eine Erhöhung der ATV-Plasmaspiegel nachweisbar. In der Literatur kommt es unter ATV, in Komedikation mit EFV, zu einem Abfall der ATV-Plasmaspiegel [29].

PI-Kombinationen von ATV mit RTV und APV und Kombinationen mit RTV und dem NNRTI NVP führen wiederholt zu ATV-Plasmaspiegel unter 300 ng/ml.

Hier ist eine Dosisanpassung notwendig und ein TDM erforderlich.

4.8. Efavirenz

4.8.1. TDM von EFV mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Bei der Begleitmedikation mit Phenytoin konnte in dieser Untersuchung dessen Wirkung als Induktor bestätigt werden, wobei der EFV-Plasmaspiegel mit 186 ng/ml deutlich reduziert wurde.

Berücksichtigt werden muss auch eine Wechselwirkung mit Methadon, da EFV zur Reduktion des Methadon-Spiegels führt und ohne entsprechende Dosisanpassung Entzugssymptome auftreten können [29].

Bei der Kombination mit Fluconazol ergab sich ein erniedrigter EFV-Plasmaspiegel. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung auf das metabolische Enzymsystem durch Fluconazol wäre hier mit einem erhöhten EFV-Wirkspiegel zu rechnen gewesen [29].

Bei einigen Kombinationen wurde der geforderte minimale Wirkspiegel für EFV von 1000 ng/ml zum Teil erheblich unterschritten. Andere Spiegel bei Begleitmedikation lagen über dem in der Literatur angegebenen Spitzenspiegel von 4100 ng/ml [15]. Ein TDM von EFV bei nicht-antiretroviraler Begleitmedikation ist daher sinnvoll.

4.8.2. TDM von EFV bei Non-Compliance

Die Plasmaspiegel bei Non-Compliance lagen mit $1640,2 \pm 1052,9$ ng/ml niedriger als die EFV-Spiegel bei keiner Angabe und bei Compliance. Im Mittel lagen die EFV-Spiegel bei non-compliant eingestuftten Patienten unter dem oben erwähnten minimalen Wirkspiegel von 1000 ng/ml. Aufgrund der langen Halbwertszeit von EFV wirkt sich eine vergessene oder nicht erfolgte Medikamenteneinnahme nicht unmittelbar auf den EFV-Plasmaspiegel aus. Dies dürfte ein weiterer Grund für die lange und gute klinische Wirksamkeit NNRTI-haltiger Therapieregime sein.

4.8.3. TDM von EFV bei Therapieversagen

Der EFV-Plasmaspiegel bei der Indikation Therapieversagen lag mit $2053,6 \pm 1943,6$ ng/ml nur gering unter dem Vergleichswert. Im Mittel ergaben sich Spiegel im therapeutischen Bereich von 1800-4100 ng/ml [15]. Allerdings ist die Schwankung der Ergebnisse relativ groß, sodass auch Werte im subtherapeutischen Bereich gemessen wurden. Patienten mit niedrigen Efavirenz-Plasmakonzentrationen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen [45]. Ein TDM ermöglicht die Einstellung der EFV-Plasmaspiegel auf einen therapeutischen Bereich.

4.8.4. TDM von EFV bei chronischen Lebererkrankungen

Die EFV-Plasmaspiegel bei chronischen Lebererkrankungen lagen mit $2373,6 \pm 1271,4$ ng/ml nur gering über dem Vergleichswert und im Mittel im therapeutischen Bereich. Eine eingeschränkte Leberfunktion macht ein TDM von EFV jedoch unbedingt notwendig.

4.8.5. TDM von EFV bei Nebenwirkungen

Der EFV-Plasmaspiegel lag mit $1399,7 \pm 298,9$ ng/ml unter dem Spiegel bei keiner Angabe zu Nebenwirkungen. Eine Korrelation von ZNS-Nebenwirkungen zur Höhe des EFV-Spiegels wurde beschrieben. Für unsere Auswertung wurde wahrscheinlich häufig die Therapie wegen

Nebenwirkungen bereits abgesetzt, sodass es sich nicht um 12 h Spiegel im Vergleichskollektiv handelt. Insgesamt ist bei Nebenwirkungen ein TDM für EFV sinnvoll.

4.8.6. TDM von EFV bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Bei der Kombination von EFV mit LPV und bei Kombination mit ATV zeigte sich eine geringe Erhöhung des EFV-Plasmaspiegels um circa 200 ng/ml im Vergleich zum EFV-Spiegel ohne weitere ART-Kombination. In der Literatur sind bei diesen Kombinationen unveränderte EFV-Spiegel beschrieben [29].

Bei der Kombination von EFV mit RTV ist mit einem erniedrigten EFV-Spiegel zu rechnen [29]. Es fand sich jedoch in dieser Untersuchung eine deutliche Erhöhung des EFV-Plasmaspiegels auf $8519,2 \pm 3934,1$ ng/ml. Dieses Ergebnis liegt auch deutlich über dem vorgeschlagenen therapeutischen Spitzenspiegel von 4100 ng/ml. Ähnlich hohe Wirkspiegel wurden auch bei anderen Kombinationen beobachtet.

Auf der anderen Seite lagen auch einzelne EFV-Plasmaspiegel unter dem geforderten minimalen Wirkspiegel von 1000 ng/ml.

Ein TDM für EFV bei ART-Kombinationen ist daher im Einzelfall zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen und zum Erreichen von EFV-Plasmaspiegeln im therapeutischen Bereich erforderlich.

Tabelle 69 zeigt die Veränderung der EFV-Plasmaspiegel bei ART-Kombinationen im Vergleich zu EFV-Monotherapien für eigene Ergebnisse und für in der Literatur beschriebene [29].

	+ LPV	+ RTV	+ ATV	+ IDV
EFV (eigene Ergebnisse)	EFV +11 %	EFV +307 %	EFV +10 %	EFV -45 %
EFV [29]	EFV ± 0 %	EFV -21 %	EFV ± 0 %	-

Tab. 69: Pharmakologische Interaktionen von EFV bei ART-Kombinationen

4.9. Nevirapin

4.9.1. TDM von NVP mit nicht-antiretroviralen Begleitmedikamenten

Bei der Komedikation von NVP mit Fluconazol und Cotrimoxazol zeigte sich mit 10906 ng/ml eine deutliche Erhöhung des NVP-Plasmaspiegels gegenüber dem Vergleichswert.

Die Begleitmedikation mit Carbamazepin und Metroprololtartrat hätte aufgrund der Wirkung von Carbamazepin als Induktor von CYP3A4 und CYP1A2 einen reduzierten NVP-Plasmaspiegel im Vergleich zum Referenzwert vermuten lassen. Es zeigte sich mit $6210,0 \pm 1854,0$ ng/ml jedoch eine deutliche Erhöhung des Spiegels von NVP.

Berücksichtigt werden muss, dass auch bei der Komedikation von Nevirapin mit Methadon Wechselwirkungen auftreten, die zur Reduktion des Methadonspiegels führen und das Auftreten von Entzugserscheinungen möglich ist [29].

Weiterhin ist auffällig, dass bei etlichen Fällen unter Begleitmedikation der minimale Wirkspiegel für NVP von 4000 ng/ml zum Teil deutlich unterschritten wurde. In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass höhere Plasmakonzentrationen von NVP mit besserem virologischen Ansprechen verbunden sind [46; 47]. Daher ist, um eine Resistenzentwicklung durch unzureichende Wirkspiegel unter Komedikation zu verhindern, ein TDM von NVP sinnvoll.

4.9.2. TDM von NVP bei Non-Compliance

Der NVP-Plasmaspiegel lag in dieser Auswertung, bei den Fällen mit Non-Compliance, im Mittel mit $4886,9 \pm 5437,2$ ng/ml über dem minimalen Wirkspiegel [15]. Die Plasmaspiegel zeigten jedoch eine sehr große Schwankung. Ein TDM erscheint zum Erkennen von Complianceproblemen geeignet.

4.9.3. TDM von NVP bei Therapieversagen

Die NVP-Plasmaspiegel lagen in den Fällen von Therapieversagen mit $5776,4 \pm 6516,8$ ng/ml im therapeutischen Bereich, waren jedoch wie bei non-compliant Patienten großen interindividuellen Schwankungen unterworfen. Bei NVP-Spiegeln deutlich unter 4000 ng/ml ist mit einem Therapieversagen zu rechnen, sodass ein TDM sinnvoll erscheint.

4.9.4. TDM von NVP bei chronischen Lebererkrankungen

In dieser Untersuchung lagen die NVP-Plasmaspiegel bei chronischen Lebererkrankungen mit $5573,3 \pm 3384,9$ ng/ml über den NVP-Spiegeln ohne Lebererkrankung. Der NVP Metabolismus ist komplex und bei fortgeschrittener Leberparenchymschädigung eingeschränkt. Zudem können hohe NVP-Spiegel selbst Hepatotoxizität hervorrufen. Deshalb ist zur Vermeidung von Toxizitäten bei chronischen Lebererkrankungen ein TDM durchzuführen.

4.9.5. TDM von NVP bei Nebenwirkungen

Für die NVP-Plasmaspiegel, bei denen Nebenwirkungen vorlagen, ergab sich ein Wert von $6064,8 \pm 697,2$ ng/ml, der deutlich über dem Vergleichswert lag. Höhere NVP-Plasmakonzentrationen führen zwar zu einem verbesserten virologischen Effekt [46; 47], jedoch ist bei höheren NVP-Plasmaspiegeln auch die Nebenwirkungsrate höher [48].

Ein Therapeutisches Drug Monitoring kann auch hier im klinischen Alltag ein nützlicher Helfer sein.

4.9.6. TDM von NVP bei Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Vergleicht man die NVP-Plasmaspiegel der eigenen Ergebnisse bei der Kombination von NVP mit NFV mit anderen Studien [29], so zeigt sich, dass übereinstimmend ein erniedrigter NVP-Plasmaspiegel beobachtet wurde. Bei der Kombination mit RTV sind unterschiedliche NVP-Spiegel beschrieben [29]. Mit 1617 ng/ml zeigte sich in dieser Auswertung jedoch ein deutlich reduzierter NVP-Wirkspiegel.

Bei einigen ART-Kombinationen mit NVP (z.B. mit NFV) wurde der geforderte minimale Wirkspiegel von 4000 ng/ml für NVP [15] häufig unterschritten. Hier sind bei Komedikation eine Dosisanpassung und ein therapiebegleitendes TDM sinnvoll.

4.9.7. NVP-Talspiegel bei Kombination mit PI und NNRTI

Auch bei den NVP-Talspiegeln fällt auf, dass in Einzelfällen, besonders bei komplexen Kombinationen (z.B. LPV + SQV), NVP-Spiegel registriert wurden, die außerhalb des vorgeschlagenen therapeutischen Intervalls für Nevirapin von 4000 ± 1200 ng/ml bis 7200 ± 1400 ng/ml [15] lagen. Zum Optimieren der Therapie erscheint ein TDM sinnvoll.

5. Zusammenfassung

In dieser Untersuchung wurde die praktische Bedeutung des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) in der HIV-Therapie an 2634 Plasmaproben von 1929 Patienten in mehrfacher Hinsicht gezeigt. Unterschiedliche Therapieumstände erfordern im Einzelfall sowohl für die Proteaseinhibitoren LPV, RTV, APV, SQV, NFV, IDV und ATV, als auch für die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer EFV und NVP ein Therapeutisches Drug Monitoring.

Bei Begleitmedikation mit nicht-antiretroviralen Präparaten konnten die pharmakologischen Interaktionen größtenteils bestätigt werden. Als Beispiel sei die Komedikation mit Carbamazepin genannt, wodurch mit $5733,1 \pm 1768,9$ ng/ml ein erniedrigter LPV-Plasmaspiegel im Vergleich zum Referenzwert von $6207,3 \pm 4110,0$ ng/ml resultierte und die Wirkung von Carbamazepin als Induktor des Enzymsystems gezeigt werden konnte. Ein ähnliches Verhalten ergab sich bei Kombination von Carbamazepin mit RTV und mit NFV. Zum Erreichen optimaler Plasmaspiegel, die für die Therapie ausreichend effizient sind und die Toxizität nicht erhöhen, ist ein TDM für alle PI und NNRTI notwendig.

Weiter konnte gezeigt werden, dass ein Therapeutisches Drug Monitoring ein wichtiges Instrument zum Aufdecken von Complianceproblemen sein kann, insbesondere gilt dies für LPV, RTV, SQV, IDV, EFV und NVP.

Bei Therapieversagen ist die Interpretation des TDM häufig schwierig. Erniedrigte Spiegel konnten für LPV, APV, SQV, NFV, ATV und EFV gezeigt werden. Die Bedeutung des TDM liegt in der Vermeidung suboptimaler Konzentrationen.

Die Notwendigkeit eines TDM bei Vorliegen von chronischen Lebererkrankungen konnte anhand von 301 Patienten gezeigt werden. Insbesondere für LPV, APV, SQV, NFV, IDV, EFV und NVP waren erhöhte Plasmaspiegel nachweisbar.

Auch das Auftreten von Nebenwirkungen lässt ein TDM und eine darauf beruhende Dosisanpassung für alle untersuchten PI und NNRTI empfehlen.

Bei ART-Kombinationen von PI und NNRTI ist ein TDM unbedingt erforderlich, da das Ausmaß der Interaktionen, die durch die antiretroviralen Medikamente verursacht werden, großen individuellen Veränderungen unterliegt. Die Notwendigkeit eines TDM konnte für alle untersuchten PI und NNRTI bestätigt werden. Insgesamt wurden in dieser retrospektiven Untersuchung die möglichen pharmakologischen Interaktionen der PI und NNRTI größtenteils bestätigt. Unterstrichen wird dadurch die Bedeutung des TDM bei der Betreuung HIV infizierter Patienten im klinischen Alltag.

6. Anhang

Anforderungsformular Therapeutisches Drug Monitoring HIV

Einsendungen bitte adressieren an: Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Leber- und Infektionslabor - Gebäude D20/Bau4
Prof. Dr. Klinker/PD Dr. Langmann
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931-20136118

Name: _____
Vorname: _____
Geburtsdatum: _____

Praxis-/Klinikstempel

Blutentnahme(n)

Datum: _____

Uhrzeit: _____

Protease-Hemmer

Dosierungen

Invirase/Fortovase®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 2 x 400mg 2 x 600mg 3 x 600mg andere: _____

Norvir®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 2 x 100mg 2 x 200mg 2 x 300mg 2 x 400mg 2 x 600mg

Crixivan®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 2 x 800mg 3 x 800mg 2 x 1200mg andere: _____

Viracept®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 3 x 750mg 2 x 1250mg andere: _____

Telzir®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 2 x 700mg 1 x 1400mg andere: _____

Kaletra®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 2 x 400mg/100mg 2 x 533mg/133mg andere: _____

Reyataz®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 1 x 300mg 1 x 400mg andere: _____

NNRTI

Sustiva®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 1 x 600mg andere: _____

Viramune®
Zeitpunkt letzte Einnahme:..... 1 x 200mg 2 x 200mg 1 x 400mg andere: _____

Klinische Angaben und Fragestellung

JA NEIN **Komedikation:** _____

Therapieversagen ? JA NEIN _____

Chronische Lebererkrankung?
(z.B. chron. Hepatitis B? C?) JA NEIN _____

Sonstiges: _____

HANDLING UND PROBENVERSAND: Vollblut gerinnen lassen, bei ca. 4000 U/min zentrifugieren und nur das Serum (mindestens 2-3ml) in bruchsicheres Probenröhrchen überführen und im **SICHERHEITSKONTAINER** an obige Adresse senden.
Probenannahme Montag – Freitag **UNBEDINGT POSTLAUFZEIT BEACHTEN !!!**

7. Literatur

1. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81
2. Hamilton JD, et al.: A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 326:437-43
3. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348:283-91
4. Hammer SM, et al.: A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell count from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90
5. Internetseite von HIV.net
<http://www.hiv.net/2010/haart/historie.htm>
6. Deutsche Aids-Hilfe e.V.: Rund um die Kombinationstherapie, 2002, 3. Auflage, S.37
7. Paris D, et al.: Incidence and predictors of virological failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort. *AIDS Res HUM Retroviruses* 1999; 15:1631-8
8. Austin DJ, et al.: Understanding antiretroviral treatment failure: the role of pharmacokinetic/dynamics and patient non-compliance in the emergence of resistance. 7th European Conference of Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, October 1999, abstract 212
9. Paterson DL et al.: Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 15 (Suppl 3): 103-6

10. Hoetelmans RM, et al.: The effect of plasma drug concentrations on HIV clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998; 12:111-15
11. Murphy RL, et al.: Antiviral effect and pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 179:1116-23
12. Lamotte C., et al.: Increasing adverse events with indinavir dosages and plasma concentrations in four different ritonavir-indinavir containing regimes in HIV-infected patients. Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago February 2001, Abstract 738
13. Burger DM, et al.: Therapeutic drug monitoring of indinavir in treatment-naive patients improves therapeutic outcome after 1 year; results from ATHENA. 2nd International workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Noordwijk, April 2001, Abstract 6.2a
14. Durant J, et al.: Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000; 14: 1333-9
15. Therapeutisches Drug Monitoring
Internetseite der medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
<http://www.medpoli.uni-wuerzburg.de/hepinf/dm.htm>
16. Langmann P. et al.: High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 protease inhibitors indinavir, saquinavir and ritonavir in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *J Chromatogr B* 1999; 735: 41-50

17. Langmann P. et al.: High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *J Chromatogr B* 2001; 755: 151-6

18. Dailly E. et al.: High-performance liquid chromatographic assay to determine the plasma level of HIV-protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir) and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (nevirapine) after liquid-liquid extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001; 758: 129-35

19. Aymard G., et al.: Determination of twelve antiretroviral agents in human plasma sample using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000; 744: 227-40

20. Marzolini C., et al.: Simultaneous determination of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir and the non-nucleosid reverse transcriptase inhibitors efavirenz by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000; 740: 43-58

21. Internetseite des Robert-Koch-Instituts
 Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Teilaktualisierung, Stand Juni 2005)
<http://www.rki.de >InfektionskrankheitenA-Z>HIV/AIDS>Therapie>Leitlinien>

22. Langmann P., et al.: Therapeutic Drug Monitoring: Importance of Pharmacokinetic Factors in Successful Antiretroviral Therapy; *Review Eur J Med Res* 10-05; S.15-17

23. Kahan BD, et al.: Therapeutic Drug Monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002; 24: 330-50

24. Tod MM, et al.: Individualising aminoglycoside dosage regimes after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 803-14

25. Murphy RL, et al.: Antiviral effect and pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 179:1116-23
26. Barry MG, et al.: Variability in through plasma saquinavir concentrations in HIV patients: a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 501-2
27. Acosta EP, et al.: Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 708-12
28. Langmann P., et al.: Rapid determination of nevirapine in human plasma by gas chromatography. *J Chromatogr B* 2002; 767: 69-74
29. Klinker H.: Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie; *Arzneimitteltherapie*, 23. Jahrgang, Heft 3, 2005
30. Internetseite von [hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
Drug Interaction Charts
<http://www.hiv-druginteractions.org>
31. Claxton AJ, et al.: A systematic review of the associations between dose regimes and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23: 1296-310
32. Gifford AL, et al.: Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 23: 386-95
33. Paterson DL, et al.: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30

34. Vanhove GF, et al.: Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*. 1996; 276: 1955-6
35. Sulkowski MS, et al.: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*.. 2000a; 283:74-80
36. Thomas DL: Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2002; 36 (suppl 1): 201-9
37. Internetseite von [projectinform.org](http://www.projectinform.org)
Anti-HIV Drug Interactions, April 2004
<http://www.projectinform.org/fs/druginter.html>
38. Sadler, et al.: In vivo effect of alpha(1)-acid glycoprotein on pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001c; 45: 852-6
39. Hsu A, et al.: Pharmacokinetic interaction between ritonavir and indinavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998b; 42: 2784-91
40. Sadler BM, et al.: Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS*. 2001d; 15: 1009-18
41. Langmann P., et al.: Therapeutic drug monitoring of saquinavir in patients during protease inhibitor therapy with saquinavir alone or in combination with ritonavir or nelfinavir. *Eur J Med Res* 2000; 5: 59-62
42. Piketty C, et al.: Efficiency of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS*. 1999; 13: 71-7

43. Sham HL, et al.: ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 3218-24
44. Langmann P., et al.: Therapeutic drug monitoring of indinavir in HIV-infected patients undergoing HAART. *Infection* 2002; 30: 13-16
45. Langmann P., et al.: Efavirenz plasma levels for the prediction of treatment failure in heavily pretreated HIV-1 infected patients. *Eur J Med Res*, 2002, 309-314
46. Montaner JS, et al.: A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA.* 1998; 279: 930-7
47. Veldkamp AI, et al.: High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2001; 15: 1089-95
48. Havlir D, et al.: High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1995; 171: 537-45

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Langmann für die Themenstellung, die stets gute Zusammenarbeit und die Korrektur meiner Doktorarbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des wissenschaftlichen Labors des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft beim Zusammentragen aller erforderlichen Daten, die für meine Doktorarbeit nötig waren, bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Axel Rethwilm danke ich dafür, dass er sich bereit erklärt hat das Koreferat meiner Doktorarbeit zu übernehmen.

Lebenslauf

Name

Ralph Michael Bemann

Persönliche Daten

Geboren am 26.11.1980 in Würzburg, ledig

Schule

1991 bis 2000 Clavius-Gymnasium Bamberg

2000 Abitur

Zivildienst

10/2000 bis 08/2001 in der Privatklinik Dr. Schellerer, Bamberg

Studium

10/2001 Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians
Universität Würzburg

10/2002 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

03/2004 Zahnärztliche Vorprüfung

11/2006 Staatsexamen Zahnmedizin an der Bayerischen Julius-
Maximilians Universität Würzburg

Beruf

Seit 12.12.2006 Vorbereitungsassistent in der Praxis Dr. Bemann, Bamberg

Würzburg, den 18.12.2006