

Aktuelle Labordiagnostik

November 2006

Optimierung der HIV-Therapie durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) antiretroviraler Medikamente

Dank großer Fortschritte in der medizinischen Forschung stellt die HIV-Infektion heutzutage eine therapierbare Infektion dar, wenn auch eine Heilung weiterhin nicht möglich ist. Mittlerweile sind über 20 antiretrovirale Medikamente aus vier Substanzklassen zugelassen, die in Kombination die Basis der sogenannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) bilden.

Therapiebegleitende Labordiagnostik

Wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen HIV-Therapie ist die therapiebegleitende Labordiagnostik: Zentrale Laboranalysen sind die Messung der *HI-Viruslast* sowie die *Lymphozytendifferenzierung*. Ihre Ergebnisse sind wichtig für die Entscheidung des Therapiebeginns, für die Kontrolle des Therapieerfolgs sowie das frühzeitige Erkennen eines Therapie-versagens.

Die *genotypische Resistenzbestimmung* zur Identifizierung Resistenz-assoziiierter Mutationen im HIV-Genom ist die Grundlage einer Therapieumstellung bei Therapieversagen. Sie ermöglicht zudem bereits vor Therapiebeginn die Identifizierung resistenter HIV-Varianten und damit die Auswahl wirksamer Substanzen für ein potentes initiales Therapieregime.

Medikamentenspiegel

Bei vielen antiretroviralen Substanzen - insbesondere den Protease-Inhibitoren (PI) und den nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) - schwanken die individuellen Plasmakonzentrationen erheblich. Als Ursachen kommen neben unterschiedlicher Absorption und Metabolismus vor allem eine mangelnde Compliance des Patienten sowie Medikamenten-Interaktionen in Betracht. Die aus unzureichenden Plasmaspiegeln resultierende nur partielle Suppression der Virusreplikation führt häufig zu Resistenzentwicklung mit nachfolgendem Therapieversagen. Andererseits korrelieren überhöhte Plasmaspiegel mit dem Auftreten sowie der Schwere von Nebenwirkungen.

Therapeutisches Drug Monitoring

Das Therapeutische Drug Monitoring antiretroviraler Medikamente ist aus o.g. Gründen ein unverzichtbares Instrument der Therapieüberwachung und wurde daher in nationale und internationale Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion implementiert.

Eine Messung der Plasmaspiegel wird insbesondere empfohlen bei:

- Einsatz komplexer Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination (Therapieversagen)
- Umstellung der antiretroviralen Therapie
- antiretrovirale Therapie von Schwangeren
- Hinweis auf eine Absorptionsstörung
- deutlich eingeschränkter Leberfunktion
- Auftreten toxischer Effekte

TDM mittels LC-MS/MS

Nach sorgfältiger Methodvalidierung bieten wir ab sofort das TDM antiretroviraler Medikamente an und vervollständigen damit unser Spektrum der Labordiagnostik im Rahmen der HIV-Infektion. Die Plasmaspiegel werden mittels LC-MS/MS analysiert. Diese Analysetechnik ist gekennzeichnet durch ausgezeichnete Selektivität und Sensitivität und ermöglicht die Analyse mehrerer Medikamente in einem chromatographischen Lauf ohne Mehrkosten.

Die Messung der Plasmaspiegel ist derzeit für folgende antiretrovirale Medikamente möglich:

PI

Amprenavir/Fosamprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Nelfinavir-M8, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, (Darunavir in Vorbereitung)

NNRTI

Efavirenz, Nevirapin, Delavirdin

Material und Probenahme

Als Material werden 1 ml Plasma oder Serum benötigt (keine Glasgefäße benutzen!).

Üblicherweise wird bei allen Medikamenten der Talspiegel unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme bestimmt.

Im Fall von *Efavirenz* empfiehlt sich dagegen eine Messung 12 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Die LC-MS/MS-Analysen werden 2-3 mal pro Woche durchgeführt.