

Anke Raschke
Dr. med.

Therapeutisches Drug Monitoring von Ritonavir: Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung von Saliva

Geboren am 07.01.1978 in Erlangen
Staatsexamen am 29.10.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Dipl. phys. Gerd Mikus

Ritonavir (RTV) gehört zur Gruppe der Protease-Inhibitoren (PI) und hat seinen festen Platz in der HAART und ist somit ein häufig angewendetes HIV-Medikament. Ein wichtiger Bestandteil der HIV-Therapie ist auch deren regelmäßige Überprüfung. Dies spielt v.a. beim Einsatz von PI eine große Rolle, da für sie eine klare Konzentrations/Wirkungsbeziehung besteht und suboptimale Konzentrationen zum Versagen der Therapie führen können. Überlegung dieser Studie war, dieses notwendige regelmäßige Drug Monitoring mit Hilfe von Saliva durchzuführen, da dessen Gewinnung einfach, sicher, schnell und ohne größere Belastung für den Patienten durchzuführen ist. Zusätzlich ist es ein Verfahren, das keine spezielle Schulung benötigt und mit einem sehr geringen Infektionsrisiko behaftet ist. Könnte man eine sicher reproduzierbare Korrelation zwischen den Salivakonzentrationen und den Plasmakonzentrationen von RTV nachweisen, wäre es möglich die Plasmawerte – und dort v.a. die wichtigere freie Konzentration – anhand der Salivaproben vorauszusagen. Für diese Fragestellung wurde eine Studie mit zwölf männlichen, gesunden Probanden durchgeführt, die sich für RTV im RTV steady-state befanden und von denen Blut- und Salivaproben gewonnen wurden. Diese wurden mit Hilfe von Ultrafiltrationsverfahren untersucht, um so die nicht-proteingebundenen Konzentrationen bestimmen zu können. Ebenfalls wurde anhand einer Genotypisierung der Probanden DNA im Hinblick auf einen Polymorphismus im MDR1-Gen ein möglicher Einfluss von P-GP auf die RTV-Konzentrationen untersucht. Ein Zusammenhang oder Einfluss konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die gemessenen RTV-Konzentrationen der Probanden im Plasma, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, entsprachen bei einer prozentualen Proteinbindung von 99.39% den Angaben aus der Literatur. Die Korrelationen der verschiedenen Saliva und Plasmakonzentrationen zeigte, dass die freie RTV-Plasmakonzentration unabhängig von der Gesamtkonzentration war. Außerdem fanden sich signifikante Korrelationen sowohl zwischen den Gesamtkonzentrationen als auch zwischen den freien Konzentrationen von RTV jeweils in Plasma und Saliva. Allerdings bewegten sich

diese Korrelationen in einem Bereich, dass man sagen muss, es ist nicht generell empfehlenswert ein Drug Monitoring für RTV über Saliva durchzuführen. Dies hängt in erster Linie damit zusammen, dass sich das Plasmaproteinbindungsverhalten der Probanden stark unterschied. Zu ersehen ist dies an den unterschiedlich hohen FF in Plasma der Probanden, d.h. dass der Anteil an freiem RTV verglichen mit der Gesamtkonzentration stark variiert. Dieser interindividuelle Unterschied im Bindungsverhalten ist nicht vorauszusehen. In diesem Zusammenhang wurden auch HSA und Alpha-1-GP untersucht, zu denen RTV in Plasma die größte Bindungsaffinität besitzt, die sich bei sämtlichen Probanden im Normbereich befanden. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der FF und den Werten für HSA oder Alpha-1-GP. Ein generelles Drug Monitoring von RTV über Saliva ist daher nicht empfehlenswert, ohne das interindividuelle Proteinbindungsverhalten des Probanden bzw. Patienten zu kennen. Es muss auf Grund dieser Daten davon ausgegangen werden, dass es große interindividuelle Unterschiede im Bindungsverhalten von RTV in Plasma gibt und daher genaue freie Plasmakonzentrationen nicht vorhergesagt werden können, sondern eine direkte Messung der freien Konzentration empfohlen werden muss, um exakte Konzentrationen zu erhalten.