

# Monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de los fármacos antirretrovirales. Situación actual

José Moltó<sup>1</sup>  
Nuria Rudi<sup>2</sup>  
Xavier Bonafont<sup>2</sup>  
Bonaventura Clotet<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación Lluita  
contra la Sida  
Unidad HIV  
Hospital Universitario  
Germans Trias i Pujol  
<sup>2</sup>Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario  
Germans Trias i Pujol  
<sup>3</sup>Fundación irsiCaixa  
Unidad VIH  
Hospital Universitario  
Germans Trias i Pujol  
Badalona

Correspondencia:  
José Moltó  
Fundació Lluita  
contra la SIDA  
Unidad de VIH  
Hospital Universitario  
Germans Trias i Pujol  
Carretera de Canyet, s/n  
08916 Badalona  
Barcelona  
E-mail:  
jmolto@ns.hugtip.scs.es

## Resumen

La introducción de los esquemas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto notables cambios en la historia natural de la infección por el VIH, sin embargo, una proporción significativa de los pacientes no consigue el control de la replicación viral a pesar del TARGA. Diversos factores farmacológicos pueden contribuir a la aparición del fracaso virológico en los sujetos infectados por el VIH. Se ha descrito una marcada variabilidad interpersonal en los niveles plasmáticos tras la administración de una misma dosis de antirretrovirales, así como una estrecha relación entre la concentración de los inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos y su eficacia y toxicidad. Así, la monitorización terapéutica (*therapeutic drug monitoring*, TDM) de los niveles plasmáticos de los agentes antirretrovirales persigue la optimización del TARGA mediante una dosificación de los antirretrovirales guiada por su concentración. La utilidad clínica de esta estrategia ha sido evaluada de forma prospectiva en diferentes escenarios, ofreciendo resultados alentadores en determinados grupos de pacientes. Aunque la experiencia en el uso de la TDM en el tratamiento antirretroviral aún es escasa, parece claro que es necesario tener en cuenta otros aspectos como la adherencia al tratamiento o la resistencia viral para la correcta interpretación de sus resultados.

**Palabras clave:** Monitorización terapéutica. Agentes antirretrovirales.

## Summary

The widespread of highly active antiretroviral therapies (HAART) has led to profound changes on natural history of HIV infection, however, virological control is not achieved by a significant proportion of patients despite HAART. Several pharmacological factors may contribute to the appearance of virological failure among HIV-infected subjects. A marked interpersonal variability on plasmatic levels of antiretroviral agents after a fixed dose, as well as a close relationship between protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors concentrations and their efficacy and toxicity have been reported. In this way, therapeutic drug monitoring (TDM) attempts to optimize HAART through a concentration

guided administration of antiretroviral agents. Clinical usefulness of such approach has been prospectively evaluated in several scenarios, with encouraging results in some groups of patients. Even when experience with TDM in antiretroviral therapy is still scarce, it seems clear that it is necessary to take into consideration other aspects such as treatment adherence or viral resistance to correctly interpret its results.

**Key words:** Therapeutic drug monitoring. Antiretroviral agents.

La introducción de los esquemas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto notables cambios en la historia natural de la infección por el VIH<sup>1,2</sup>. Sin embargo, el control de la replicación viral sigue sin obtenerse en una proporción significativa de los pacientes a pesar de dicho tratamiento<sup>3,4</sup>. El fracaso del tratamiento es un fenómeno multifactorial. En él se ven implicados factores virales como la resistencia a los fármacos, factores dependientes del propio individuo, como la adherencia, y factores farmacológicos entre los que se incluye la presencia de concentraciones subóptimas de los fármacos antirretrovirales.

Durante los últimos años se han desarrollado diversas estrategias con el objetivo de intentar reducir el riesgo de fracaso del tratamiento antirretroviral. Actualmente no somos capaces de modificar la sensibilidad de las cepas virales a los antirretrovirales, ni tampoco otras características del virus que contribuyen al fracaso del tratamiento. Sin embargo, podemos llevar a cabo intervenciones dirigidas tanto a mejorar la adherencia al mismo por parte de los pacientes así como a optimizar determinados aspectos farmacocinéticos de los fármacos empleados. En este sentido, la monitorización de los niveles plasmáticos de los agentes antirretrovirales está cobrando un creciente interés y, en la actualidad, disponemos de suficiente evidencia para relacionar los niveles plasmáticos de los antirretrovirales con la eficacia y

con al menos parte de la toxicidad derivadas de los mismos<sup>5</sup>.

La administración de los fármacos antirretrovirales se ha venido haciendo convencionalmente según esquemas de dosificación fijos o, a lo sumo, en función del peso del individuo en el caso de determinados agentes. Sin embargo, la monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos, también conocida como TDM (*therapeutic drug monitoring*), consiste en una dosificación personalizada de los antirretrovirales, de forma guiada por sus concentraciones plasmáticas. La TDM se ha empleado durante años para optimizar otros tratamientos como son la antibioterapia con aminoglucósidos en la endocarditis infecciosa o el tratamiento anticomicial. Sin embargo, el empleo de TDM en el campo de la terapia antirretroviral ha sido mucho más reciente y, por tanto, contamos con una experiencia aún limitada en muchos aspectos.

## Requisitos para el uso de TDM en el tratamiento antirretroviral

En general, para que la monitorización de un fármaco sea factible, es necesario que dicho agente reúna una serie de condiciones<sup>5</sup>:

1. el índice terapéutico, es decir, la relación entre la mínima concentración tóxica y la mínima concentración eficaz, debe ser estrecho;
2. debe existir suficiente variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos como para justificar la monitorización de los mismos;
3. la variabilidad intraindividual debe ser escasa, haciendo los resultados reproducibles;
4. tanto la efectividad como la toxicidad del fármaco deben estar estrechamente relacionados con su concentración plasmática, y, por último;
5. la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco debe ser técnicamente posible y tener una relación coste-efectividad favorable.

En el caso concreto del tratamiento antirretroviral, pequeños descensos en la concentración plasmática de los fármacos pueden hacer que los niveles plasmáticos sean insuficientes para inhibir la replicación viral, permitiendo que ésta tenga lugar bajo una presión selectiva y favoreciendo por tanto la evolución de las resistencias<sup>6,7</sup>. Por el contrario, concentraciones excesivamente elevadas pueden contribuir, al menos en parte, a la aparición de efectos secundarios no deseados<sup>8-12</sup>. Aún así, el intervalo terapéutico

de la mayoría de los agentes antirretrovirales continúa sin estar bien definido en la actualidad y, por otra parte, la concentración plasmática deseada puede variar de forma considerable en función de la sensibilidad que una determinada cepa viral presente frente a un fármaco en concreto<sup>13-15</sup>. Este hecho hace que los resultados obtenidos en estudios en pacientes naïve no sean extrapolables a grupos de sujetos con experiencia antirretroviral previa, y al contrario. Por lo tanto, para lograr la optimización del tratamiento antirretroviral mediante la realización de TDM, los niveles plasmáticos de los antirretrovirales deberían interpretarse, siempre que ello fuera posible, de forma conjunta con datos sobre la resistencia viral. En este sentido, la utilización del denominado cociente inhibitorio (IQ), es decir, el cociente entre la concentración plasmática mínima de un agente determinado y la concentración necesaria para inhibir la replicación viral al 50 ó 95% ( $CI_{50}$ ,  $CI_{95}$ ), aunque sigue sujeta a diversas limitaciones (unión de los fármacos a proteínas...), ha demostrado tener una estrecha relación con la respuesta virológica al tratamiento<sup>16-18</sup>.

Otro aspecto que apoya la realización de TDM en el tratamiento de la infección por el VIH es la marcada variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de los antirretrovirales. Estudios previos han puesto de manifiesto una importante variabilidad en los niveles plasmáticos alcanzados por diferentes sujetos tras serles administrada una dosis fija de antirretrovirales<sup>11,12,19-23</sup>. Es más, una proporción significativa de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) presentaban niveles plasmáticos considerados como subóptimos<sup>24,25</sup>.

Determinadas características individuales, tanto en la absorción como en la distribución o en la eliminación de los fármacos, pueden explicar la variabilidad interindividual en las concentraciones de antirretrovirales, haciendo que estas diferencias sean particularmente acentuadas en poblaciones concretas como la pediátrica, las mujeres gestantes, los pacientes con insuficiencia renal o hepática, y los sujetos que reciben tratamientos con múltiples fármacos, en los que son posibles interacciones significativas entre ellos<sup>26-29</sup>. Sin embargo, una de las principales causas de esta variabilidad es la adherencia inadecuada al tratamiento antirretroviral, que no es evaluada ni modificada mediante la realización de TDM y que, por lo tanto, puede actuar como un factor de confusión. Por lo tanto, para la correcta interpretación de los resultados y conseguir optimizar el tratamiento antirretroviral, cualquier programa de TDM debería ir acompañado de medidas de evaluación y mejoría de la adherencia.

Finalmente, existe una amplia evidencia que relaciona los niveles plasmáticos de los IPs y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de los nucleósidos (ITINANs) tanto con su eficacia clínica así como con la aparición de efectos adversos<sup>9,12,15,18,29-32</sup>. En este sentido, la concentración mínima del fármaco (Cmin) es el parámetro farmacocinético más relacionado con la eficacia antirretroviral, mientras que la concentración máxima (Cmax) sería el más íntimamente ligado a la aparición de toxicidad. Por el contrario, en el caso de los inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos (ITIANs), que precisan de varias fosforilaciones intracelulares para convertirse en metabolitos activos y ejercer su acción, la relación entre los niveles plasmáticos y la concentración intracelular no es tan clara, limitando considerablemente la utilidad de la TDM en esta familia de fármacos.

## Estudios prospectivos

Varios estudios prospectivos han evaluado la utilidad clínica de la dosificación de los antirretrovirales guiada según sus niveles plasmáticos, tanto en pacientes naïve como en aquellos que fracasan al tratamiento antirretroviral.

En un subestudio farmacológico en sujetos que iniciaban TARGA con indinavir (n=55) o nefinavir (n=92) en la cohorte ATHENA, la dosificación de IPs guiada según los niveles plasmáticos se relacionó con una menor tasa de fracaso terapéutico al año de seguimiento. La modificación de las dosis de los IPs según los niveles plasmáticos en este estudio se tradujo en una menor tasa de fracaso virológico (carga viral > 500 copias/ml) en el grupo tratado con nelfinavir (19% vs. 41%), así como con una disminución significativa de los abandonos por efectos adversos relacionados con indinavir (60% vs. 90%), comparado con los pacientes que recibieron los mismos fármacos según una pauta de dosificación convencional<sup>33,34</sup>. En otro estudio, realizado por Fletcher *et al.*<sup>35</sup>, cuarenta pacientes que iniciaban tratamiento por primera vez fueron aleatorizados a hacerlo de un modo convencional o bien guiado mediante TDM. La proporción de sujetos con niveles de antirretrovirales considerados como óptimos fue superior en el grupo en el que se realizó TDM (88% vs. 18%), así como la proporción de sujetos con carga viral <50 copias/ml a las 52 semanas de seguimiento (93% vs. 53%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos fue similar en este estudio.

El papel de la dosificación de IPs guiada por niveles plasmáticos en pacientes con múltiples fracasos previos del tratamiento antirretroviral ha sido evaluado en dos estudios prospectivos. En el estudio PharmAdapt se incluyeron 183 pacientes con fracaso virológico a pesar de recibir TARGA<sup>36</sup>. El tratamiento de rescate fue diseñado según un estudio genotípico y los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosificación convencional de IPs o bien guiada mediante estudios farmacocinéticos. En el segundo grupo, la dosis de IPs fue modificada tras 8 semanas en tratamiento, en función de los niveles plasmáticos valle determinados cuatro semanas antes, y tomando como referencia la IC<sub>50</sub> de cepas de VIH *wild-type*.

Los resultados de este estudio han sido contradictorios a los obtenidos en pacientes naïve ya que, tras 12 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con carga viral <200 copias/ml fue similar en los dos grupos. Resultados similares han sido recientemente comunicados en otro estudio con un diseño similar, en el que tampoco se encontraron beneficios derivados de la realización de TDM en pacientes con múltiples fracasos previos al tratamiento antirretroviral<sup>37</sup>. Sin embargo, ambos estudios comparten varias limitaciones que es necesario tener en cuenta. Los pacientes incluidos tenían una amplia experiencia antirretroviral previa y presentaban un elevado número de mutaciones relacionadas con resistencia en el genotipo realizado en el momento de la inclusión, lo que pudo limitar considerablemente la posibilidad de éxito del tratamiento. Además, en ninguno de los dos estudios se individualizó la concentración valle objetivo de los antirretrovirales según el fenotipo viral (cociente inhibitorio). En este sentido, la concentración de IPs considerada como óptima en el estudio PharmaAdapt fue aquella superior a la IC<sub>50</sub> del virus *wild-type*, lo que muy probablemente infravaloró la IC<sub>50</sub> de las cepas virales de los pacientes incluidos en dicho estudio. Finalmente, el cambio en la posología de los IPs, que sólo se realizó en menos de la cuarta parte de los pacientes, no se efectuó hasta que no transcurrieron ocho semanas en tratamiento, lo que pudo haber facilitado la evolución de las resistencias durante este tiempo.

## Recomendaciones para el empleo de TDM en el tratamiento antirretroviral

Aunque aún no disponemos de guías de práctica clínica al respecto, las siguientes consideraciones acer-

ca de la utilización de TDM en el tratamiento antirretroviral han sido recientemente propuestas por un grupo de expertos<sup>5</sup>:

1. la correlación entre los niveles plasmáticos y la eficacia o la toxicidad de un fármaco es mayor en el caso de los ITINANs y de los IPs, pero no lo es tanto en el caso de los ITIANs;
2. el parámetro farmacocinético más relacionado con la eficacia de un fármaco es su concentración al final de un intervalo de dosis (C<sub>valle</sub>);
3. el parámetro farmacocinético más relacionado con la toxicidad de un fármaco es su concentración máxima;
4. resultados muy dispares o muy distintos a los esperados pueden reflejar una adherencia inadecuada al tratamiento;
5. para una correcta interpretación de los resultados, es necesario registrar toda la medicación que el paciente recibe en ese momento, así como la fecha y hora exactas de la última dosis de fármaco y de la recogida de la muestra;
6. el laboratorio en el que se vaya a procesar la muestra debe estar técnicamente validado;
7. la determinación de los niveles plasmáticos se debe realizar tras haberse alcanzado el estado de equilibrio, lo que habitualmente ocurre tras dos semanas desde el inicio del tratamiento;
8. los resultados de una modificación de la dosis deben comprobarse mediante una segunda determinación de los niveles plasmáticos;
9. la realización de TDM es especialmente útil en el manejo de pacientes en edad pediátrica, mujeres embarazadas, presencia de insuficiencia hepática y/o renal, o cuando se combinan fármacos con interacciones potencialmente significativas (ITINANs/IPs);
10. en pacientes con amplia experiencia antirretroviral previa, el uso conjunto de los estudios farmacocinéticos y de resistencias puede aportar una valiosa información para el diseño de tratamientos de rescate.

Como conclusión, a pesar de que la monitorización de los niveles plasmáticos de los antirretrovirales parece ser una estrategia prometedora en el manejo de los pacientes infectados por el VIH, su utilidad debe ser correctamente validada antes de introducirla en la práctica clínica habitual. En este sentido, son necesarios nuevos estudios prospectivos, con un diseño apropiado y con un elevado número de

pacientes, que nos permitan tanto estandarizar los métodos más adecuados para su empleo, como identificar a aquellos sujetos que pueden obtener un mayor beneficio derivado del uso de esta estrategia.

## Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;238:853-60.
2. Barlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antirretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15(11):1369-77.
3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimetre or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
4. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, *et al.* HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999;13:F35-F43.
5. Back D, Gatti G, Fletcher C, *et al.* Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;S5-S37.
6. Murphy R. Antirretroviral therapy in patients with suboptimal virologic suppression. *AIDS Rev* 1999;1:205-12.
7. Drusano GL, Biello JA, Stein DS, *et al.* Factors influencing the emergence of resistance to indinavir: role of virologic, immunologic, and pharmacologic variables. *J Infect Dis* 1998;178:360-7.
8. Lamotte, C, Peytavin G, Perre P, *et al.* Increasing adverse events with indinavir dosages and plasma concentrations in four different ritonavir-indinavir containing regimens in HIV-infected patients. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and opportunistic Infections. Chicago, February 2001 [abstract 738].
9. Reijers MH, Weigel HM, Hart AA, *et al.* Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS* 2000;14:59-67.
10. Sadler BM, Guillotin C, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:30-7.
11. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, *et al.* High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995;171:537-45.

12. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, *et al.* Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
13. Molla A, Vasavanonda S, Kumar G, *et al.* Human serum attenuates the activity of protease inhibitors toward wild-type and mutant human immunodeficiency virus. *Virology* 1998;250:255-62.
14. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, *et al.* Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000;182:758-65.
15. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, *et al.* Virological response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS* 2002;16:1331-40.
16. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, *et al.* A novel approach to integrate pharmacologic and virologic characteristics: an in vivo potency index for antiretroviral agents. *8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, February 2001 [abstract 732].
17. Kempf D, Hsu A, Isaacson J, *et al.* Evaluation of the inhibitory quotient as a pharmacodynamic predictor of the virologic response to protease inhibitor therapy. *2<sup>nd</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Noordwijk, April 2001 [abstract 7.3].
18. Hsu A, Isaacson J, Kempf D, *et al.* Trough concentration-EC50 relationship as a predictor of viral response for ABT-378/ritonavir in treatment experienced patients. *40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, September 2000 [abstract 171].
19. Gatti G, Di Biago A, De Pascalis C, *et al.* High variability of indinavir parameters of systemic exposure in HIV+ patients observed prospectively in everyday clinical practice. *38<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Diego. September 1998 [abstract A66].
20. Barry MG, Merry C, Lloyd J, *et al.* Variability in trough plasma saquinavir concentrations in HIV patients: a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:501-2.
21. Marzolini C, Buclin T, Decosterd LA, *et al.* Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: high interpatient and low-inpatient variability. *Ther Drug Monit* 2001;23:394-8.
22. Luber AD, Gunawan S, Wolfe Pr, *et al.* Serum and plasma drug levels of amprenavir display limited inter- and intra-patients variability. *5<sup>th</sup> Congress on Drug Therapy in HIV Infection*. Glasgow, October 2000 [abstract P267].
23. Poirier JM, Meynard JL, Guiard-Schmid JB, *et al.* Lopinavir and ritonavir trough plasma concentrations in HIV-experienced patients treated with kaletra. *2<sup>nd</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Noordwijk, April 2001 [abstract 1.7].
24. Burger d, Hoetelmans R, Hugen P, *et al.* ATENÍA: a randomized, controlled clinical trial to evaluate whether therapeutic drug monitoring (TDM) contributes to reduced HIV-related morbidity and mortality. *1<sup>st</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Noordwijk, March 2000 [abstract 6.6].
25. Aries SP, SCAF BM, Wilmsen U, *et al.* Routine therapeutic drug monitoring in patients on protease inhibitors: impact on therapeutic decisions? *5<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection* [abstract P264 A]. *AIDS* 2000; 14 (suppl 4): S91.
26. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, *et al.* The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998;101:289-94.
27. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, *et al.* Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359: 30-36.
28. Fletcher CV, Acosta EP, Cheng H, *et al.* Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects: ACTG 884. *AIDS* 2000;14:2495-501.
29. Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ, *et al.* Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1 infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1373-8.
30. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:473-8.
31. Gieschke R, Fotteler B, Buss N, Steiner JL. Relationship between exposure to saquinavir monotherapy and antiviral response in HIV-positive patients. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:75-86.
32. Veldkamp AL, Weverling GJ, Lange JM, *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.
33. Burger DM, Hugen PWH, Droste J, *et al.* Therapeutic drug monitoring of indinavir in treatment naïve patients improves therapeutic outcome after 1 year: results from ATHENA. *2<sup>nd</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Noordwijk, April 2001 [abstract 6.2a].
34. Burger DM, Hugen PWH, Droste J, *et al.* Therapeutic drug monitoring of nelfinavir 1250 BID in treatment naïve patients improves therapeutic outcome after 1 year: results from ATHENA. *2<sup>nd</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Noordwijk, April 2001 [abstract 6.2b].

35. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, *et al.* Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002;16:551-60.
36. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002;16: 2311-5.
37. Bossi P, Peytavin G, Delaugerre, *et al.* Genophar: an open prospective study of plasmatic drug measurements (PDM) associated with genotypic resistance testing (GRT) in patients failing antiretroviral therapy. *XIV International AIDS Conference*. Barcelona, July 2002 [abstract WeOrB1264].