

TDM-protocol atazanavir

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Er is inmiddels een aantal onderzoeken gepubliceerd waarin de relatie is onderzocht tussen plasmaspiegels van atazanavir en virologische respons.¹⁻⁷ De meeste van die onderzoeken hadden als beperking een korte *follow-up* (12-24 weken) en/of een klein aantal patiënten ($n < 30$). Uit deze onderzoeken komt geen streefwaarde naar voren voor de atazanavirdalspiegel voor PI-naïeve patiënten. Ook in een eigen onderzoek⁸ bij 108 patiënten uit drie Nederlandse centra komt geen relatie naar voren tussen de atazanavirdalspiegel en virologische respons bij PI-naïeve patiënten.
- In een Italiaans onderzoek dat slechts als abstract beschikbaar is, beschrijven Gonzalez de Requena *et al.* een onderzoek bij 51 patiënten van wie 59% een combinatie van atazanavir en ritonavir gebruikte (1 dd 300 + 100 mg = 'boosted atazanavir') en 33% nog niet eerder een PI had gebruikt.⁹ De virologische respons na 24 weken was sterk gecorreleerd aan de atazanavirdalspiegel waarbij de grenswaarde door een ROC-analyse werd bepaald op 0,15 mg/l. Patiënten met een dalspiegel onder deze waarde hadden 37,5% virologische respons vs. 81% als de dalspiegel $> 0,15$ mg/l was ($p=0,027$).
- Een PK/PD-onderzoek dat onderdeel uitmaakte van het BMS-089-onderzoek gaat dieper in op mogelijke relaties tussen de atazanavirdalspiegel en antivirale respons bij therapie-naïeve patiënten.¹⁰ In dit onderzoek, dat alleen in abstractvorm beschikbaar is, werd de atazanavirdosering zonder ritonavir (1 dd 400 mg) vergeleken de atazanavir/ritonavir combinatie (1 dd 300/100 mg), uiteraard in combinatie met een NRTI-backbone. Er wordt een duidelijke spiegeleffectrelatie gevonden, maar helaas wordt er geen afkappunt vastgesteld. Uit de poster is wel af te leiden dat als de dalspiegel $> 0,12$ mg/l is (beide atazanavirdoseringen gecombineerd), er 90% kans is op therapie succes, terwijl dit bij lagere afkapwaarden lager dan 90% wordt. De data laten ook zien dat ongeveer 50% van de patiënten op *unboosted* atazanavir een dalspiegel kunnen hebben $< 0,12$ mg/l, terwijl dat bij niemand werd gevonden die atazanavir plus ritonavir gebruikte. In overeenstemming hiermee is ook de iets betere antivirale respons die in de hoofdstudie werd gevonden voor atazanavir/ritonavir ten opzichte van atazanavir alleen.¹¹ Deze gegevens maakt ook duidelijk dat het heel moeilijk is om een afkappunt voor atazanavir te vinden als er alleen patiënten in een onderzoek zijn opgenomen die atazanavir plus ritonavir gebruiken omdat iedereen een spiegel heeft boven deze 0,12 mg/l en (dus) een goede

therapierespons. Daarnaast heeft ook de meerderheid van de patiënten met spiegels $< 0,12$ mg/l nog steeds een goede respons, echter de kans op falen is groter dan wanneer de dalspiegel > 12 mg/l is.

- Er kan ook een theoretische benadering worden gevolgd voor het berekenen van een streefwaarde voor optimale virologische respons: de hoogste IC_{90} -waarde die in celkweken is vastgesteld, bedraagt 15 nM^{12} wat overeenkomt met $0,012$ mg/l. Atazanavir is voor ca. 14% niet aan eiwit gebonden; derhalve dient de *in vitro* IC_{90} met een factor 7 te worden vermenigvuldigd: $7 \times 0,012 = 0,084$ mg/l. Dit is in de buurt van de hierbovengenoemde streefwaarde van $0,12$ mg/l en geeft hiermee een ondersteuning van de klinische relevantie voor PI-naïeve patiënten.
- Voor een patiënt met PI-mutaties is de bewijslast wat sterker: diverse onderzoeken tonen een relatie tussen het GIQ en de virologische respons.^{3,8,13} De gevonden relaties en afkapwaarden zijn wel afhankelijk van de gekozen mutatiesets en het wel of niet boosten van atazanavir. Het meest betrouwbaar en representatief lijken de data van Pellegrin *et al.*³ Zij onderzochten 71 patiënten met PI-mutaties gedurende 48 weken. De GIQ-analyse werd echter alleen uitgevoerd op de respons na 12 weken; er werd een afkapwaarde gevonden van $0,22$ mg/l per mutatie. Patiënten met een $GIQ < 0,22$ mg/l per mutatie hadden 43% respons vs. 71% als $GIQ > 0,22$ mg/l per mutatie was. Uit eigen onderzoek⁸ komt een vergelijkbare waarde naar voren ($0,23$ mg/l per mutatie) gebaseerd op dezelfde set van PI-mutaties: L10I/F/V/C, G16E, K20R/M/I/T/V, L24I, V32I, L33I/F/V, M36I/I/V, M46I/I, G48V, I50L, F53L/Y, I54L/V/M/T/A, D60E, I62V, I64/I/M/V, A71V/I/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/T/I, I84V, I85V, N88S, L90M en I93M, gebaseerd op de IAS-USA-lijst.¹⁴ Het verschil in die populatie was 11% respons als $GIQ < 0,23$ mg/l per mutatie ($n=8$) vs. 50% als $GIQ > 0,23$ mg/l per mutatie ($n=18$) was. Solas *et al.*¹³ vinden een afkapwaarde van $0,18$ mg/l per mutatie, wat niet erg veel verschilt van bovengenoemde waarden voor GIQ.
- Een streefwaarde voor de atazanavirdalspiegel van $0,12$ mg/l bij PI-naïeve patiënten komt overeen met een concentratieratio (CR) ten opzichte van populatiedata van $0,63$ voor *unboosted* atazanavir en $0,17$ voor *boosted* atazanavir (zie hieronder). Indien PI-mutaties aanwezig zijn voor de start van atazanavir dient het GIQ te worden berekend en kan een streefwaarde van $0,22$ mg/l per mutatie worden aangehouden. Men dient te bedenken dat deze streefwaarden nog niet prospectief zijn geëvalueerd en dat volgens de definitie van het GIQ alle mutaties even zwaar meetellen, hetgeen mogelijk een onjuiste aanname is. Op dit moment is het echter de beste informatie die we hebben.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste bijwerking van atazanavir is een stijging van ongeconjugeerd bilirubine; deze is over het algemeen asymptomatisch (d.w.z. niet geassocieerd met levertoxiciteit) maar kan wel hinderlijk zijn voor de patiënt vanwege de gele verkleuring van huid en oogwit.
- Er is een aantal onderzoeken gepresenteerd naar de mogelijke relatie tussen hoge atazanavirplasmaspiegels en een verhoging van totaalbilirubine.^{2,4} Ook in eigen onderzoek⁸ is daarnaar gekeken. Ondanks verschillen in *follow-up* en definitie van eindpunten liggen de gevonden afkappunten bij elkaar in de buurt: 0,63 mg/l,² 0,50 mg/l,⁴ en 0,76 mg/l.⁸
- Met name bij PI-voorbehandelde patiënten dient een hoge atazanavirdalspiegel te worden nagestreefd (op basis van het GIQ) en dient deze milde vorm van toxiciteit wellicht eerder te worden geaccepteerd dan bij PI-naïeve patiënten die met een lagere spiegel kunnen uitkomen. Dosisaanpassing op basis van spiegels alleen (ook als dalspiegel > 0,50-0,76 mg/l is) dient te worden afgeraden.

3. Overige relevante informatie

- Inname met voedsel is zeer belangrijk voor atazanavir: inname met een vetrijke maaltijd respectievelijk een lichte maaltijd zorgde voor een toename in de AUC van 35 respectievelijk 70% ten opzichte van inname op de nuchtere maag.¹⁵
- Atazanavir is voor voldoende oplosbaarheid en vervolgens absorptie afhankelijk van een lage pH in de maag. Hypochloorhydrie komt regelmatig voor bij HIV-geïnfecteerde patiënten. Daarnaast gebruikt 56% van de patiënten antacida of andere maagzuurremmers.¹⁶
- Naast maagzuurremmers kunnen een aantal andere veelgebruikte middelen de spiegels van atazanavir ook verlagen: tenofovir, nevirapine, efavirenz. In die gevallen wordt aanbevolen altijd *boosted* atazanavir te gebruiken.
- Bij juiste inname van atazanavir wordt het middel snel opgenomen. Piekconcentraties treden op binnen twee uur na inname (*zie figuur*). Spiegels afgenomen kort na inname (bijvoorbeeld binnen zes uur) kunnen moeilijk te interpreteren zijn in verband met de grote variatie in absorptiesnelheid. Bij voorkeur wordt een (dal)spiegel zo laat mogelijk in het doseringsinterval geprikt.

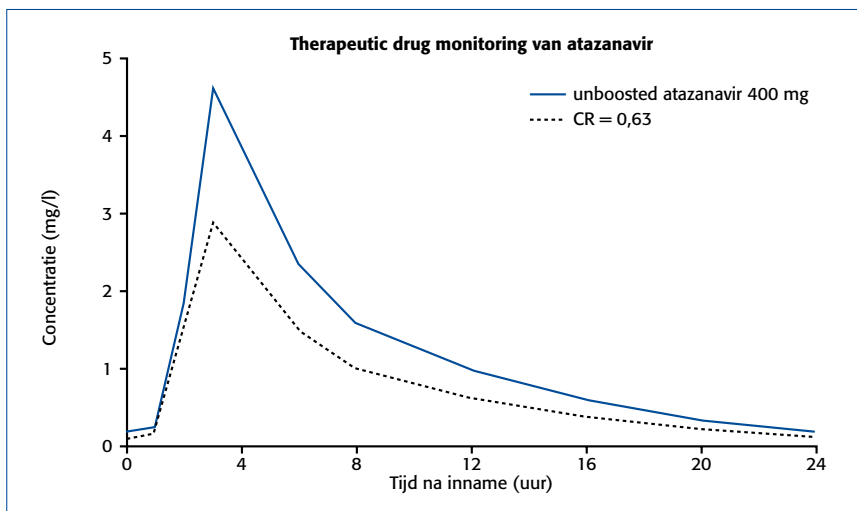
4. Adviezen

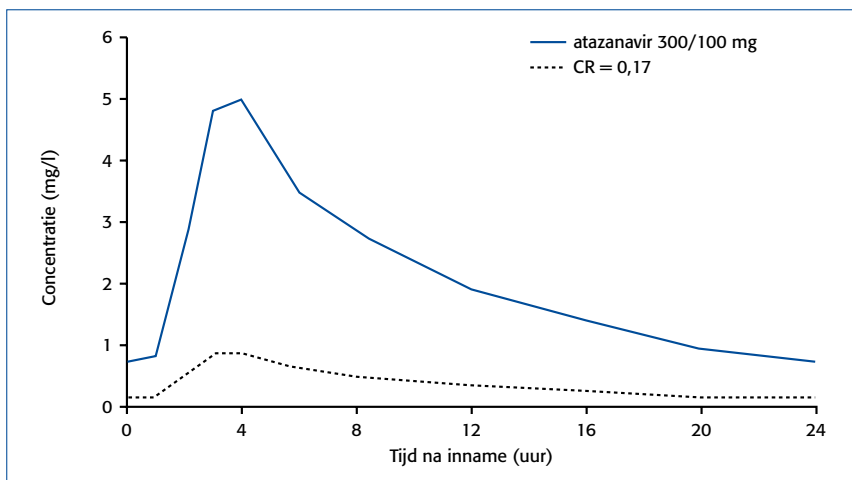
- Wisselende spiegels: bespreek regelmatige inname met voedsel; controleer gebruik maagzuurremmers of andere comedicatie.
- Indien bij een patiënt voor gebruik van atazanavir PI-mutaties aanwezig zijn, dient het GIQ van atazanavir te worden berekend: dalspiegel atazanavir (in mg/l) gedeeld door aantal PI-mutaties uit de volgende lijst: L10I/F/V/C,

G16E, K20R/M/I/T/V, L24I, V32I, L33I/F/V, M36I/I/V, M46I/I, G48V, I50L, F53L/Y, I54L/V/M/T/A, D60E, I62V, I64/I/M/V, A71V/I/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/T/I, I84V, I85V, N88S, L90M en I93M. Streefwaarde voor de GIQ is $> 0,22$ mg/l per mutatie.

- **Unboosted atazanavir** (gewoonlijk 1 dd 400 mg; alleen bij patiënten zonder PI-mutaties):
 - Controle, dalspiegel $< 0,12$ mg/l of CR $< 0,63$: bespreek inname atazanavir met voedsel en gebruik comediatie; herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Vermoeden van subtherapie, dalspiegel $< 0,12$ mg/l of CR $< 0,63$: geef *boosted* atazanavir met voedsel en herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Vermoeden van intoxicatie, dalspiegel $> 0,76$ mg/l: dosering atazanavir kan worden verlaagd naar 1 dd 300 mg; herhaal spiegelaanvraag.
- **Boosted atazanavir** (gewoonlijk 1 dd 300/100 mg):
 - Controle, dalspiegel $< 0,12$ mg/l of CR $< 0,17$: bespreek inname atazanavir met voedsel en controleer gebruik comediatie; herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Vermoeden van subtherapie, dalspiegel $< 0,12$ mg/l of CR $< 0,17$: voor PI-voorbehandelde patiënten: bereken GIQ; voor PI-naïeve patiënten: verhoog dosering naar 1 dd 400/100 mg met voedsel en herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Vermoeden van intoxicatie, dalspiegel $> 0,76$ mg/l: dosering atazanavir kan worden verlaagd naar 1 dd 200/100 mg; herhaal spiegelaanvraag.

5. Populatiecurves/therapeutische range





tijd (uur)	<i>unboosted</i> ATV 400 mg	CR = 0,63	boosted ATV/r 300/100	CR = 0,17
0	0,19	0,12	0,74	0,12
1	0,25	0,16	0,80	0,14
2	1,84	1,16	2,49	0,43
3	4,61	2,91	4,82	0,83
4	3,94	2,49	5,01	0,86
5	3,15	1,99	4,15	0,71
6	2,36	1,49	3,48	0,60
8	1,60	1,01	2,83	0,48
12	1,00	0,63	1,90	0,33
16	0,60	0,38	1,40	0,24
20	0,35	0,22	0,95	0,16
24	0,19	0,12	0,70	0,12

Referenties

1. Gianotti N, Seminari E, Guffanti M, Boeri E, Villani P, Regazzi M, et al. Evaluation of atazanavir C_{trough}, atazanavir genotypic inhibitory quotient, and baseline HIV genotype as predictors of a 24-week virological response in highly drug-experienced, HIV-infected patients treated with unboosted atazanavir. *New Microbiol* 2005;28(2):119-25.
2. Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006;7(1):34-8.
3. Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, Boucher S, Neau D, Fleury H, et al. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir Ther* 2006;11(4):421-9.
4. Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ. Therapeutic drug monitoring of atazanavir: surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(3):291-9.
5. Rodriguez NS, Barreiro P, Rendon A, Barrios A, Corral A, Jimenez-Nacher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C->T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):291-5.
6. Winston A, Bloch M, Carr A, Amin J, Mallon PW, Ray J, et al. Atazanavir trough plasma concentration monitoring in a cohort of HIV-1-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):380-7.
7. Barrios A, Rendon AL, Gallego O, Martin-Carbonero L, Valer L, Rios P, et al. Predictors of virological response to atazanavir in protease inhibitor-experienced patients. *HIV Clin Trials* 2004;5(4):201-5.
8. Cleijns RM, van de Ende ME, Kroon FP, Lunel FV, Koopmans PP, Gras L, et al. Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):897-900.
9. Gonzalez-Requena D, Bonora S, Cavechia I, Veronese L, Di Garbo A, Canta F, et al. Atazanavir C_{trough} is associated with efficacy and safety at 24 weeks: definition of therapeutic range. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, Canada, April 28-30, 2005 (abstract 60) 2005.
10. Bertz R, Wang Y, Mahnke L, Persson A, Chung E, Matthew M, et al. Assessment of pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships through 48 weeks from a study in HIV+, ARV-naïve subjects receiving antiretroviral regimens containing atazanavir 400mg or atazanavir/ritonavir 300/100mg once daily. [Abstract]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, California, February 25-28, 2007 (abstract 565).
11. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(2):161-7.
12. Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. *DRUGS* 2003;63(16):1679-93.
13. Solas C, Colson P, Ravaux I, Poizot-Martin I, Moreau J, Lacarelle B, et al. The genotypic inhibitory quotient: a predictive factor of atazanavir response in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(2):177-80.
14. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top HIV Med* 2006;14(3):125-30.
15. Orrick JJ, Steinhart CR. Atazanavir. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1664-74.
16. Lubner A, Garg V, Gharakhanian S, Vertex HIV Program Team. Survey of medication used by HIV-infected patients that affect gastrointestinal acidity and potential for negative drug interactions with HAART. 7th International Congress on drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, November 14-18, 2004 (abstract 206).