

TDM-protocol lopinavir

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- In een onderzoek bij 51 met proteaseremmers (PI) voorbehandelde patiënten wordt een *inhibitory quotient* (IQ = dalspiegel gedeeld door IC₅₀) van 15 genoemd als grenswaarde voor een optimale respons op lopinavir.¹ Uitgaande van een voor eiwitbinding gecorrigeerde IC₅₀ voor lopinavir van 0,07 mg/l, zou dit betekenen dat de minimale dalspiegel voor een naïeve patiënt $15 \times 0,07 = 1,0$ mg/l moet zijn.
- Er is slechts één onderzoek bij PI-naïeve patiënten uitgevoerd waarin een relatie tussen lopinavirplasmaspiegel en antivirale respons kon worden gevonden. Dit betrof een onderzoek bij 19 NRTI/NNRTI-voorbehandelde kinderen in Thailand die werden behandeld met een combinatie van lopinavir en saquinavir, beide geboost door ritonavir.² Er waren twee kinderen met een lopinavirdalspiegel < 1,0 mg/l die beiden een virale load > 400 c/ml hadden na 24 weken behandeling vs. slechts één van de 17 kinderen met een lopinavirdalspiegel > 1,0 mg/l ($p=0,001$).
- Een onderzoek uit Frankrijk beschrijft een gecombineerde groep van therapie-naïeve patiënten en voorbehandelde patiënten.³ De onderzoekers vinden een afkapwaarde voor de lopinavirdalspiegel van 3 mg/l: patiënten met spiegels < 3 mg/l hadden 22% kans op een goede respons vs. 56% kans als dalspiegel > 3 mg/l. Omdat het hier een gemengde populatie betreft kan niet worden gesteld dat 3 mg/l de streefwaarde moet zijn voor therapie-naïeve patiënten.
- Indirect bewijs voor 1,0 mg/l als afkapwaarde voor de lopinavirdalspiegel kan worden gevonden in het Artemis-onderzoek waarin 1dd lopinavir een slechtere respons liet zien dan 2 dd lopinavir.⁴ Het is al langere tijd bekend dat dalspiegels bij 1 dd 800/200 mg lopinavir/ritonavir lager zijn dan bij 2 dd 400/100 mg,⁵ en bij 1 dd doseren vaker < 1,0 mg/l zijn.
- Een aantal verschillende onderzoeken bij PI-voorbehandelde patiënten liet zien dat hogere lopinavirdalspiegels zijn geassocieerd met een betere respons. De grenswaarden waren 4,0 mg/l,⁶ 4,0 mg/l,⁷ 4,8 mg/l,⁸ 5,0 mg/l,⁹ en 5,7 mg/l¹⁰ respectievelijk. De absolute waarden worden echter met name bepaald door de mate van aanwezigheid van resistentie tegen lopinavir in die onderzoeks-populaties; het is derhalve moeilijk te concluderen wat een streefwaarde voor de lopinavirdalspiegel voor een individuele, PI-voorbehandelde patiënt zou moeten zijn.
- Het ligt voor de hand om bij een individuele patiënt met PI-mutaties het zogenaamde *genotypic inhibitory quotient* (GIQ) te berekenen, waarbij de

definitie van GIQ is: de dalspiegel gedeeld door het aantal PI-mutaties. Een eerste poging voor lopinavir is daartoe gedaan door Gonzalez de Requena *et al.*⁸ Zij vonden een streefwaarde voor het lopinavir-GIQ van 0,7 mg/l/ mutatie of hoger, waarbij het aantal mutaties moet worden geteld uit een lijst van de volgende aminozuurposities in het HIV-protease: 10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88, en 90.

- Een eigen onderzoek onder 95 PI-voorbehandelde patiënten die starten met lopinavir, liet zien dat het GIQ gebaseerd op de lijst van de IAS-USA (10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88 en 90) en waarbij ook mutaties uit eerdere resistentiebepalingen werden meegenomen, sterk was geassocieerd met virologische respons: bij een afkapwaarde van 0,9 mg/l/mutatie was de sensitiviteit en specificiteit voor virologische respons 74 respectievelijk 78%.¹¹
- De streefwaarde voor het GIQ alsmede de juiste berekening dient nog verder prospectief te worden onderzocht.
- Ook bij PI-voorbehandelde kinderen is een relatie gevonden tussen de hoogte van de lopinavirspiegel en de antivirale respons.¹² Hierbij is echter alleen gekeken naar de piekspiegel van lopinavir; deze was significant hoger bij kinderen met een antivirale respons dan bij kinderen zonder respons: 12,7 vs. 7,7 mg/l. Er is echter geen reden om andere streefwaarden voor kinderen te kiezen dan voor volwassenen.
- In diverse onderzoeken is gevonden dat dalspiegels van lopinavir bij een eenmaaldaagse dosering lager zijn dan bij tweemaaldaagse doseringen.^{5,13-15} Voor PI-naïeve patiënten blijkt dit echter nog hoog genoeg te zijn en voor die indicatie is 1dd lopinavir door de FDA geregistreerd. Het verdient aanbeveling om zeker ook bij een eenmaaldaagse dosering dalspiegels te controleren en als grenswaarde 1,0 mg/l aan te houden zoals bij tweemaal daags doseren.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar mogelijke relaties tussen lopinavirspiegels en hyperlipidemie.^{9,16,17} De interpretatie van deze onderzoeken wordt bemoeilijkt doordat een aantal patiënten al verhoogde lipidenwaarden had voor aanvang van lopinavirgebruik en/of statines al waren toegevoegd om lipidenwaarden te verlagen. Het onderzoek van Gutierrez *et al.* bij 22 patiënten⁹ heeft deze mankementen ook. Hierin is evenwel gevonden dat alle 10 patiënten met een dalspiegel > 8,0 mg/l een verhoging graad 2 of meer van de lipidenwaarden ontwikkelde vs. vier van de 12 patiënten (33%) die een dalspiegel < 8,0 mg/l hadden. Op dit moment beoordelen we deze informatie als onduidelijk en nemen we dit

niet op in de grafiek. Het biedt wel een handvat voor individuele patiënten met hoge lopinavirdalspiegels ($> 8,0$ mg/l) en lipidenafwijkingen om eventuele dosisverlaging te overwegen.

- Gonzalez de Requena *et al.* hebben 120 HIV-geïnficeerde patiënten onderzocht op een mogelijke relatie tussen lopinavirplasma-spiegels en het optreden van hepatotoxiciteit.¹⁸ Zij vonden geen relatie; lopinavirplasma-spiegels waren ook niet hoger bij patiënten met hepatitis-B/-C-coïnfectie vs. patiënten zonder hepatitis-B/-C.
- In een onderzoek bij 96 patiënten is gekeken naar de mogelijke relatie tussen lopinavirplasma-spiegels en het optreden van diarree.¹⁹ Men kon geen relatie vinden.

3. Overige relevante informatie

- Op basis van de 30 curves uit het Kalori-onderzoek is een goed beeld van de intersubjectvariatie voor lopinavir te vormen. De gemiddelde PK-parameters bij deze gezonde vrijwilligers kwamen overeen met die bij patiënten: C_{\max} 11,6 mg/l; C_{\min} 6,0 mg/l. Deze populatiecurve kan worden gebruikt voor het berekenen van de concentratieratio (CR).
- Spiegels die afgenomen zijn binnen vier uur na inname geven een relatief slechte voorspelling voor AUC en C_{\min} .
- In een populatieonderzoek onder 802 patiënten in Nederland kwam naar voren dat lichaamsgewicht de belangrijkste factor is die de hoogte van de lopinavirspiegel bepaalt.²⁰
- Om de mogelijke relatie tussen afwijkende lopinavirspiegels en therapie-trouw vast te stellen zijn voor lopinavir de zogenaamde CORAL's gedefinieerd (*COncentration RAtio Limits*).²¹ Deze zijn voorlopig vastgesteld op 0,50 en 1,50 voor lopinavir. Patiënten die een CR buiten deze grenswaarden hebben, zouden als therapieontrouw kunnen worden aangewezen als er geen andere verklaringen voor afwijkende spiegels zijn. Deze CORAL's moeten nog worden gevalideerd.

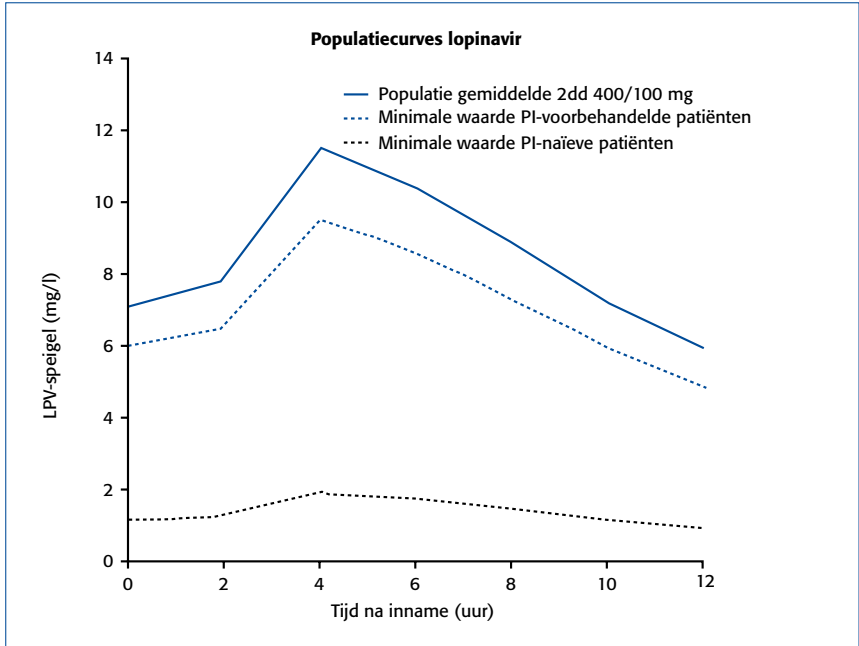
4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname.
- Aanvragen $<$ vier uur na inname afgenomen: geef wel advies, maar vraag om spiegel $>$ vier uur na inname voor betere beoordeling.
- PI-naïeve patiënten, controle; dalspiegel $<$ 1,0 mg/l of CR $<$ 0,17: bespreek regelmatige inname medicatie en herhaal spiegelaanvraag.
- PI-naïeve patiënten, vermoeden van subtherapie: dalspiegel $<$ 1,0 mg/l of CR $<$ 0,17: verhoog dosering naar 2 dd 600/150mg en herhaal spiegelaanvraag.

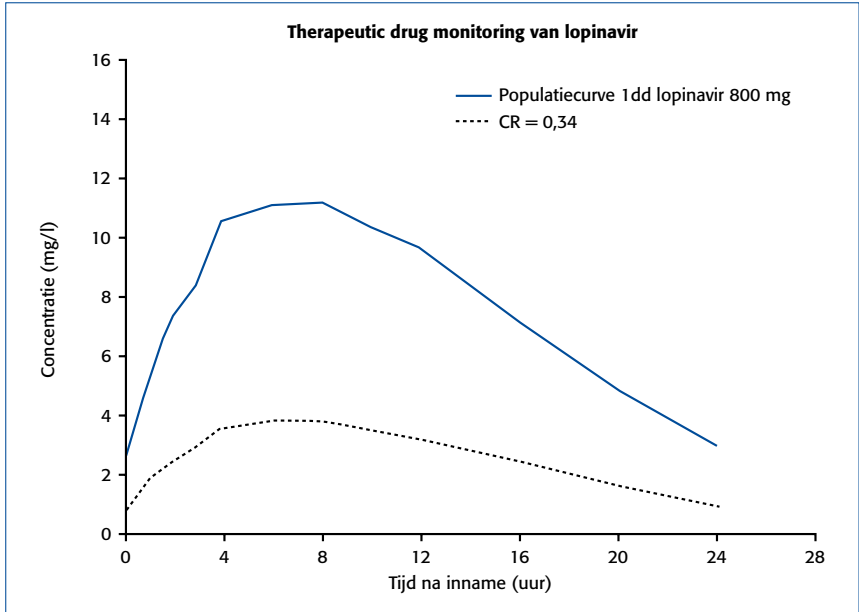
- PI-voorbehandelde patiënten, controle: dalspiegel < 5,0 mg/l of CR < 0,83: bespreek regelmatige inname medicatie en herhaal spiegelaanvraag; vraag eventueel mutaties op voor berekening GIQ.
- PI-voorbehandelde patiënten, vermoeden van subtherapie: dalspiegel < 5,0 mg/l of CR < 0,83; verhoog dosering naar 2 dd 600/150 mg en herhaal spiegelaanvraag; vraag eventueel mutaties op voor berekening GIQ.
- Alle patiënten, vermoeden van intoxicatie; dalspiegel > 8,0 mg/l of CR > 1,33: verlaag dosering naar 2 dd 200/50 mg en herhaal spiegelaanvraag.
- Alle patiënten, vermoeden van therapieontrouw: als CR niet tussen 0,50-1,50 ligt: vermoeden van therapieontrouw wordt bevestigd.
- Alle patiënten die naast lopinavir ook NNRTI's gebruiken: vraag om dalspiegel omdat curve mogelijk anders loopt.

5. Populatiecurves/therapeutische range

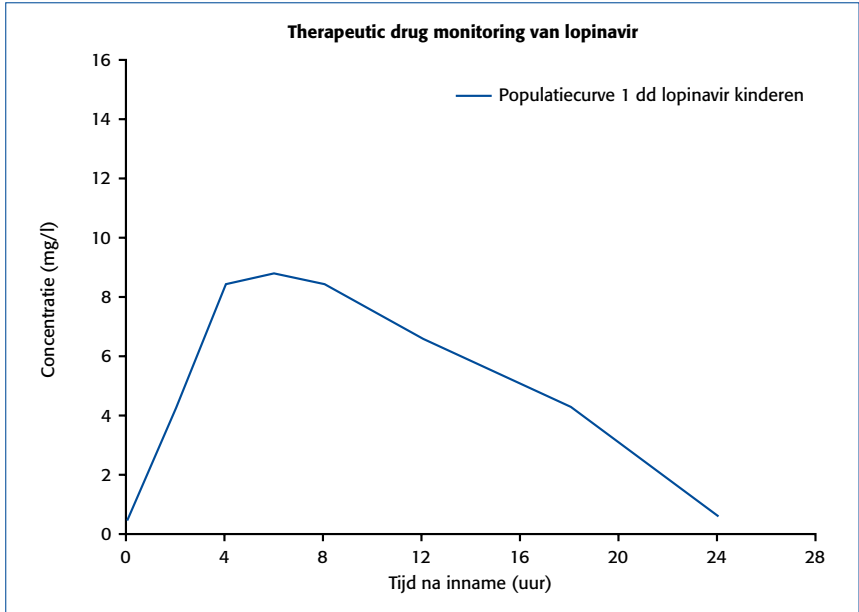
- 2dd: er is een sjabloon gemaakt met drie curves:
 - de gemiddelde populatiecurve;
 - de minimale curve voor PI-naïeve patiënten;
 - de minimale curve voor PI-voorbehandelde patiënten (d.w.z. falend op eerder PI-bevattend regime).
- 1dd: er is een populatiecurve gemaakt op basis van volwassenen die werden behandeld met 1 dd 800/200 mg.⁵ Een dalspiegel van 1,0 mg/l komt overeen met een CR van 0,34.
- Voor kinderen ligt dit iets anders. Gemiddeld genomen liggen de farmacokinetische parameters bij kinderen die 1 dd lopinavir/ritonavir 460/115 mg/m² krijgen ongeveer gelijk aan die bij volwassenen op 1 dd 800/200mg,¹³ maar er is een veel grotere interpatiëntvariatie in de pediatrie populatie, vooral bij jongere kinderen. Daarnaast lijkt er een snellere eliminatie plaats te vinden, waardoor een kind op het oog een goede piekspiegel kan hebben, maar dan toch een subtherapeutische dalspiegel blijkt te hebben. De gemiddelde populatiecurve bij kinderen staat hieronder maar eigenlijk moet bij elk kind een eigen curve worden opgenomen, dan wel echte dalspiegels worden afgenomen.



Tijd	Gemiddelde	CR 0,17	CR 0,83
0	7,17	1,22	5,95
2	7,86	1,34	6,52
4	11,55	1,96	9,59
6	10,48	1,78	8,70
8	8,89	1,51	7,38
10	7,25	1,23	6,02
12	5,97	1,02	4,96



Tijd (uur)	LPV	CR = 0,34
0	2,57	0,87
1	5,30	1,80
2	7,25	2,46
3	8,47	2,88
4	10,55	3,59
5	10,82	3,68
6	11,08	3,77
8	11,19	3,81
10	10,34	3,52
12	9,58	3,26
16	7,09	2,41
20	4,79	1,63
24	2,94	1,00



Tijd (uren)	lopinavir
0	0,47
2	4,30
4	8,40
6	8,70
8	8,40
12	6,60
18	4,30
24	0,63

Referenties

1. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):350-9.
2. Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hill A, Siangphoe U, Bergshoeff A, Pancharoen C, et al. Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(10):874-9.
3. Wateba MI, Billaud E, Dailly E, Joliet P, Raffi F. Low initial trough plasma concentrations of lopinavir are associated with an impairment of virological response in an unselected cohort of HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2006;7(3):197-9.
4. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Ldrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22(12):1389-97.
5. la Porte CJ, Schippers EF, Van der Ende ME, Koopmans PP, Blok WL, Kauffmann RH, et al. Pharmacokinetics of once-daily lopinavir/ritonavir and the influence of dose modifications. *AIDS*. 2005;19(10):1105-7.
6. Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):2926-32.
7. Breilh D, Pellegrin I, Rouzes A, Berthoin K, Xuereb F, Budzinski H, et al. Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study). *AIDS*. 2004;18(9):1305-10.
8. Gonzalez de Requena D, Gallego O, Valer L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(3):275-8.
9. Cutierrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernandez I, Ramos J, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33(5):594-600.
10. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS*. 2002;16(15):2081-3.
11. Hoefnagel JG, Van der Lee MJ, Koopmans PP, Schuurman R, Jurriaans S, van Sighem AI, et al. The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. *AIDS*. 2006;20(7):1069-71.
12. Delaugerre C, Teglas JP, Treluyer JM, Vaz P, Jullien V, Veber F, et al. Predictive Factors of Virologic Success in HIV-1-Infected Children Treated With Lopinavir/Ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(2):1269-75.
13. van der Lee M, Verweel G, de Groot R, Burger D. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther*. 2006;11(4):439-45.
14. Rosso R, Di Biagio A, Dentone C, Gattinara GC, Martino AM, Vigano A, et al. Lopinavir/ritonavir exposure in treatment-naïve HIV-infected children following twice or once daily administration. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(6):1168-71.
15. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004;189(2):265-72.
16. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi-Bonora M, De LA, Lo CS, Di GS, et al. Lipid abnormalities in HIV-infected patients are not correlated with lopinavir plasma concentrations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(3):324-6.
17. Gonzalez-Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDs*. 2003;17(9):443-5.
18. Gonzalez-Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(7):698-700.
19. Rendon AL, Nunez M, Gonzalez-Requena D, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Diarrhea related to lopinavir is most often mild and not related to plasma drug levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(2):247.
20. van der Leur MR, Burger DM, la Porte CJ, Koopmans PP. A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults. *Ther Drug Monit*. 2006;28(5):650-3.
21. Hugen PW, Burger DM, Aarnoutse RE, Baede PA, Nieuwkerk PT, Koopmans PP, et al. Therapeutic drug monitoring of HIV-protease inhibitors to assess noncompliance. *Ther Drug Monit*. 2002;24(5):579-87.