

# TDM-protocol saquinavir

## 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- *Unboosted* saquinavir (dat wil zeggen zonder ritonavir): er is een aantal onderzoeken beschreven die een positieve relatie hebben gevonden tussen de saquinavirspiegels en de virologische respons in voor proteaseremmers(PI)-naïeve patiënten.<sup>1-3</sup> Gezien de inferieure antivirale respons op *unboosted* saquinavirregimes, worden deze niet meer toegepast.
- *Boosted* saquinavir: in een onderzoek bij 277 PI (indinavir)-voorbehandelde patiënten wordt genoemd dat dalspiegels van saquinavir  $> 0,10$  mg/l een hogere virologische respons laten zien.<sup>4</sup> De absolute waarde wordt echter met name bepaald door de mate van aanwezigheid van resistentie tegen saquinavir in de onderzochte populatie. Over het algemeen wordt aan patiënten pas saquinavir gegeven als ze er gevoelig voor zijn (PI-voorbehandelde patiënten met uitgesloten resistentie voor saquinavir of PI-naïeve patiënten).
- In het HIV-NAT-017-onderzoek werd saquinavir in combinatie met lopinavir/ritonavir gegeven aan kinderen die waren voorbehandeld met NRTI/NNRTI-combinaties.<sup>5</sup> Er waren drie kinderen met een saquinavirdalspiegel  $< 0,28$  mg/l, van wie twee virologisch falen hadden vs. een van de 16 kinderen met een saquinavirdalspiegel  $> 0,28$  mg/l.
- Een onderzoek van Marcelin *et al.*<sup>6</sup> naar het gebruik van *boosted* saquinavir (2 dd 800/100 mg; een ongebruikelijk schema; vaak wordt 2 dd 1000/100 mg gegeven; dit is ook de geregistreerde dosering) geeft iets meer informatie over de relatie tussen het aantal mutaties, de plasmaspiegels, en de virologische respons. 72 PI-voorbehandelde patiënten werden behandeld met dit schema plus twee tot drie NRTI's op basis van het resistentiepatroon. De volgende PI-mutaties waren geassocieerd met virale respons: L24I, I62V, 82AFTS, I84V, L90M. De saquinavirdalspiegel zelf was niet geassocieerd met de daling in de virale *load*. Het genotypisch *inhibitory quotient* (GIQ, gedefinieerd als de saquinavirdalspiegel gedeeld door het aantal PI-mutaties uit bovenstaande lijst) was wel sterk gerelateerd aan de daling in virale *load*:  $r=-0,402$ ;  $p=0,006$ ). Er wordt helaas geen streefwaarde genoemd voor de GIQ.
- Een prospectief onderzoek van Valer *et al.* geeft iets meer informatie.<sup>7</sup> Bij 73 patiënten konden saquinavirdalspiegels worden bepaald; ook hier gold dat  $0,10$  mg/l een afkapwaarde was: patiënten met een dalspiegel  $> 0,10$  mg/l hadden 86% virologische respons vs. 53% met een dalspiegel

< 0,10 mg/l ( $p=0,005$ ). Berekening van het GIQ op basis van de lijst met mutaties (10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88 en 90) leidde tot een afkapwaarde van 0,04 mg/l per mutatie zoals vastgesteld op basis van een ROC-analyse. Patiënten met een GIQ hoger dan 0,04 hadden 77% respons vs. 18% als GIQ < 0,04 was.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Een onderzoek bij 65 therapie-naïeve patiënten heeft gekeken naar de toxiciteit van een therapie met stavudine, lamivudine, nelfinavir en saquinavir. Diarree was de meestgemelde bijwerking, inconsistent geassocieerd met de blootstelling aan nelfinavir. Buikpijn was gerelateerd aan een hogere blootstelling aan nelfinavir of saquinavir.<sup>8</sup>
- Het is alom bekend dat een verstoorde vetverdeling, insulineresistentie en hyperlipidemie mogelijke bijwerkingen van de proteaseremmers (waaronder saquinavir) zijn. Er zijn geen onderzoeksgegevens voorhanden van de mogelijke relatie tussen saquinavirspiegels en hyperlipidemie.

## 3. Overige relevante informatie

- De populatiecurve is een resultaat van de gemiddelde PK-parameters van zes HIV-1-geïnfekteerde patiënten.<sup>9</sup> Deze populatiecurve kan worden gebruikt voor het berekenen van de concentratieratio (CR): ratio tussen de minimale dalspiegel en populatiecurve ( $0,1/0,4=0,25$ ).
- De dataset uit London van Boffito (2 dd 1000/100 mg saquinavir/ritonavir) is gebruikt om de  $R^2$  tussen de dalspiegel en de andere spiegels te bekijken. Spiegels die zijn afgenomen binnen zes uur na inname geven een relatief slechte voorspelling voor  $C_{\min}$ .
- Inname tot twee uur na de maaltijd wordt aanbevolen.<sup>10</sup> De toegenomen biologische beschikbaarheid van saquinavir wordt gedeeltelijk verklaard door een hogere oplosbaarheid als gevolg van een toegenomen pH na de maaltijd.<sup>11</sup>
- Saquinavirconcentraties en IQ-waarden waren significant hoger bij vrouwen dan bij mannen. De klaring gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht bij vrouwen was ongeveer 50% van die bij mannen. Hiermee zou de grotere virologische respons bij vrouwen kunnen worden verklaard.<sup>4</sup>
- Er zijn nog geen goede data beschikbaar over de farmacokinetiek van saquinavir na inname van de 500 mg *film-coated* tabletten in de dosering van 2 dd 1000/100 mg met ritonavir. Vooral wordt de curve van de saquinavir *hard-gel*-capsules aangehouden.

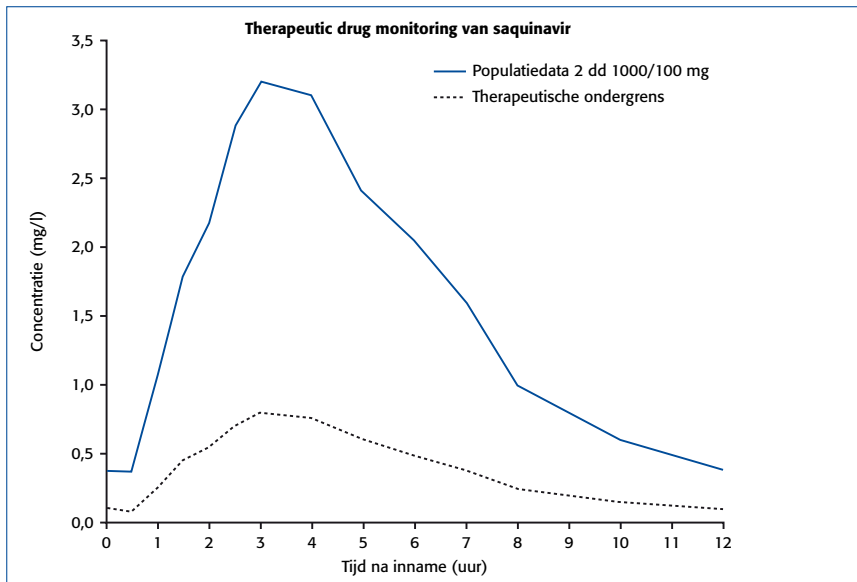
#### 4. Adviezen

Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname.

- Aanvragen < zes uur na inname afgenomen: geef wel advies, maar vraag om spiegel uit tweede helft doseringsinterval voor betere beoordeling.
- Alle patiënten, controle; dalspiegel < 0,1 mg/l of CR < 0,25: bespreek inname met voedsel en herhaal spiegelaanvraag. Vraag eventueel naar PI-mutaties indien voorbehandeld en hanteer GIQ van 0,04.
- Alle patiënten, vermoeden van subtherapie; dalspiegel < 0,1 mg/l of CR < 0,25: dosisverhoging overwegen, met voedsel laten innemen en spiegelaanvraag herhalen. Vraag eventueel naar PI-mutaties indien voorbehandeld en hanteer GIQ van 0,04.
- Alle patiënten, vermoeden van intoxicatie, dalspiegel > 0,4 mg/l of CR > 1,0: dosisverlaging overwegen, met voedsel laten innemen en spiegelaanvraag herhalen.
- Voor 1 dd saquinavir/r 1600/100 kan ook de dalspiegel van 0,10 mg/l worden aangehouden, alhoewel hiervoor minder data beschikbaar zijn.

#### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- Er is een sjabloon gemaakt met twee curves:
  - de gemiddelde populatiecurve;<sup>9</sup>
  - de minimale curve voor alle patiënten.



Tijd	SQV (mg/l)	CR 0,25
0,0	0,40	0,10
0,5	0,40	0,10
1,0	1,10	0,28
1,5	1,80	0,45
2,0	2,20	0,55
2,5	2,90	0,73
3,0	3,20	0,80
4,0	3,10	0,78
5,0	2,40	0,60
6,0	2,05	0,51
7,0	1,60	0,40
8,0	1,00	0,25
10,0	0,60	0,15
12,0	0,40	0,10

## Referenties

- Hoetelmans RMW, Heeswijk RPG van, Meenhorst PL, Mulder JW, Scheele WA, Beijnen FH. Plasma concentrations of saquinavir determine HIV-1 RNA response over a 48-week period. 12th World Aids Conference, 28 June-3 July 1998, Geneva, Switzerland, abstract 42261.
- Gieschke R, Fotteler B, Buss N, Steimer JL. Relationships between exposure to saquinavir monotherapy and antiviral response in HIV-positive patients. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:75-86.
- Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B, Norris J, Kozal MJ, et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Annals of Internal Medicine* 1996;124:1039-50.
- Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, Acosta EP, Haubrich R, Katzenstein D, et al. Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J Infect Dis* 2004;189:1176-84.
- 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;24:874-9.
- Marcelin AG, Dalban C, Peytavin G, Lamotte C, Agher R, Delaugerre C, et al. Clinically relevant interpretation of genotype and relationship to plasma drug concentrations for resistance to saquinavir-ritonavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4687-92.
- Valer L, de MC, Soriano V. Predictive value of drug levels, HIV genotyping, and the genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *J Med Virol* 2005;77:460-4.
- Reijers MHE, Weigel HM, Hart AAM, Kate tRW, Mulder JW, Reiss P, et al. Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS* 2000;14:59-68.
- Veldkamp AI, van Heeswijk RP, Mulder JW, Meenhorst PL, Schreij G, Lange JM, et al. Steady-state pharmacokinetics of twice-daily dosing of saquinavir plus ritonavir in HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:344-9.
- EMA. Invirase; Summary of Product Characteristics. 30-11-0005.
- Perry CM, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation-a review of its use in patients with HIV infection. *DRUGS* 1998;55:461-86.