

TDM-protocol tipranavir

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- De resultaten van twee onderzoeken (RESIST1 en RESIST2) zijn gebruikt om de relatie tussen tipranavir-(TPV)spiegels en het effect bij voorbehandelde patiënten te beschrijven. Bij 301 voorbehandelde patiënten werd een mediane dalspiegel van 20 mg/l en een GIQ van 4,56 genoemd als grenswaarde voor een betere respons. Patiënten met een $GIQ < 4,56$ (gedefinieerd als dalspiegel in mg/l gedeeld door aantal proteasemutaties) hadden 34% kans op een virologische respons vs. 64% als de $GIQ > 4,56$ was ($p=0,006$). De lijst met PI-mutaties die voor deze analyse is gebruikt, is de FDA-lijst en bevat de volgende aminozuurveranderingen in HIV-protease: D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, F53, V82, I84, N88 en L90.¹ In het onderzoek van Naeger werd ook gevonden dat de virale respons werd beïnvloed door het aantal baseline PI-resistentiegerelateerde mutaties, te weten:
 - 1-2 mutaties: respons wordt niet beïnvloed door C_{min} ;
 - 3-4 mutaties: betere respons voor patiënten met een $C_{min} > 20$ mg/l;
 - ≥ 5 mutaties: respons gereduceerd onafhankelijk van C_{min} , tenzij enfuvirtide erbij werd gegeven.
- In het 1182.16-onderzoek van Bonora² dat werd uitgevoerd bij 27 voorbehandelde patiënten, werd een betere relatie gevonden tussen vroege virologische respons op week 12 en GIQ, dan voor respons en dalspiegel of het aantal TPV-geassocieerde mutaties. Er werd gekeken naar de volgende mutaties: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D en 84V. Een mogelijke GIQ-cut-off-waarde van 13 (uitgedrukt als dalspiegel in mg/l gedeeld door het aantal mutaties) werd voorgesteld. Bij deze GIQ-waarde is de waarschijnlijkheid dat patiënt na 12 weken ondetecteerbaar is, 50%.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Er is beperkte informatie beschikbaar over een mogelijke relatie tussen plasmaspiegels van tipranavir en toxiciteit. Levertoxiciteit is de belangrijkste vorm van toxiciteit bij tipranavirgebruik en bleek in fase-II-onderzoeken dosisafhankelijk te zijn (11,1% incidentie van graad-III/IV-leverenzymafwijkingen bij de geregistreerde dosering van 2 dd 500/200mg).³ Uit de stukken op de FDA-website blijkt dat in het BI-1182.52-onderzoek een *exposure*-responsanalyse is uitgevoerd waaruit bleek dat ALAT-stijgingen

waren gecorreleerd met hogere tipranavirconcentraties. Dalspiegels boven 30 mg/l waren geassocieerd met > 20% kans op graad-III/IV-ALAT-stijgingen vs. < 15% kans als de dalspiegel < 30 mg/l was.

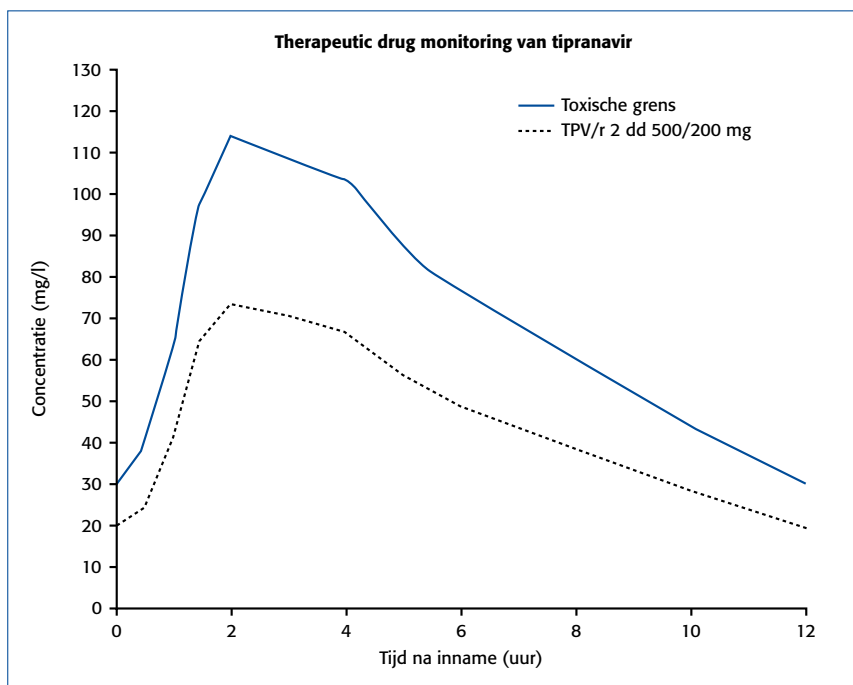
3. Overige relevante informatie

- In sommige publicaties worden tipranavirplasmaspiegels in μm uitgedrukt, soms zonder dat dit expliciet wordt vermeld. Het molecuulgewicht van tipranavir is 602,7.³
- Aanbevolen wordt om TPV/r met voedsel in te nemen; hoewel inname met voedsel geen invloed heeft op de absorptie van TPV, kan het de verdraagbaarheid verbeteren.
- Een dosering van een drank van TPV/r van 290/115 mg/m² voor kinderen gaf vergelijkbare dalspiegels als die bij volwassenen.⁴
- TPV wordt in principe alleen gegeven aan PI-voorbehandelde patiënten. Een onderzoek naar TPV bij PI-naïeve patiënten is vroegtijdig gestopt (juni 2006) doordat er onvoldoende effectiviteit werd waargenomen na 60 weken (persbericht Boehringer Ingelheim).

4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname.
- Wanneer bij patiënt PI-mutaties bekend zijn dient de GIQ van tipranavir te worden berekend: dalspiegel tipranavir (in mg/l) gedeeld door het aantal PI-mutaties uit de volgende lijst: D30, V32, M36 M46, I47, G48, I50, I54, F53, V82, I84, N88 en L90. Streefwaarde voor de GIQ is > 4,56. Bij de gebruikelijke dosering tipranavir/ritonavir 2 dd 500/200 mg kan een dalspiegel tipranavir van ca. 20 mg/l worden verwacht.³
- Wanneer PI-mutaties niet bekend zijn: dalspiegel moet > 20 mg/l zijn; bij random-tijdstip moet spiegel minimaal op de gemiddelde curve liggen.
- Dalspiegel > 30 mg/l: in geval van toxiciteit dient dosisverlaging te worden overwogen; let er daarbij op dat de dalspiegel niet te laag wordt voor optimale antivirale effectiviteit.
- Probeer zoveel mogelijk een dalspiegel te vragen.

5. Populatiecurves/therapeutische range



	Populatie data 2 dd 500/200 mg		Toxiciteit
Tijd	µm	mg/l	mg/l
0	32	19,3	30,0
0,5	41	24,7	38,4
1	69	41,6	64,7
1,5	108	65,1	101,2
2	122	73,6	114,3
3	117	70,5	109,7
4	110	66,3	103,1
5	93	56,1	87,2
6	81	48,8	75,9
8	64	38,6	60,0
10	47	28,3	44,0
12	32	19,3	30,0

Referenties

1. Naeger L, Zheng J, Struble KA. Virologic response to tipranavir based on plasma concentration and baseline resistance parameters. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, February 5-9, 2006 (abstract 639a).
2. Bonora S, Gonzalez-Requena D, Calcagno A, Milia M, D'Avolio A, Sciandra M, et al. Tipranavir Genotypic Inhibitory Quotient Predicts Early Virological Response to TPV-based Salvage Regimens. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, February 5-9, 2006 (abstract 577).
3. King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. Clin Pharmacokinet 2006;45:665-82.
4. Sabo J, Cahn P, Castelli-Gattinara G, Fortuny C, Yogev R, Salazar J, et al. Population Pharmacokinetic Assessment of Systemic Steady-state Tipranavir Concentrations for HIV+ Pediatric Patients Administered Tipranavir/Ritonavir: BI 1182.14 and PACTG 1051 Study Team. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, February 5-9, 2006 (abstract 687).