

### 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Door verschillende onderzoekers is aangetoond dat lage nelfinavir plasma spiegels samenhangen met een lagere virologische activiteit in therapie-naieve patienten. Dat geldt zowel voor de 3 dd 750mg dosering (nu niet meer gebruikt)[1], de 2 dd 1250mg dosering [2-5], en de combinatie met saquinavir [6]. Voor de Nederlandse situatie is de analyse van patienten in de open arm van het ATHENA onderzoek het meest representatief [2]: 48 therapie-naieve patienten werden behandeld met nelfinavir 1250mg 2dd + 2 nucleosides. Follow-up was beschikbaar voor een mediane duur van 8 maanden waarin een mediaan aantal van 3 spiegels (range 1-10) was afgenomen. Nelfinavir spiegels werden gecorrigeerd voor de tijd na inname waardoor de concentratie ratio (CR) berekend kan worden t.o.v. populatiedata. Virologisch falen trad op bij 14 van de 48 patienten. De mediane nelfinavir CR was significant lager in de patienten die faalden dan in de groep van responders: 0,77 vs. 0,99 ( $p=0,039$ ). In een Receiver Operating Characteristics curve (ROC) bleek een CR van 0,90 een optimale verhouding van specificiteit en sensitiviteit te hebben voor het voorspellen van virologisch falen.
- Nelfinavir heeft een actieve metabooliet, M8 genoemd, welke voorkomt in plasma in een concentratie die gemiddeld ca. 30% is van die van de moederverbinding nelfinavir. De eiwitbinding van M8 is vergelijkbaar met die van nelfinavir: >98%. Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat het meten van M8 (naast nelfinavir zelf) een betere voorspelling geeft van virologisch succes dan nelfinavir alleen. Bijvoorbeeld: de mediane CR van nelfinavir + M8 in het hierboven genoemde onderzoek was 0,84 voor de falers en 1,10 voor de responders ( $p=0,075$ )[2]. Uit het APROCO onderzoek komt een streefwaarde voor een dalspiegel van nelfinavir+M8 van 1,0 mg/l [5]. Dit komt overeen met een CR voor nelfinavir+M8 van 0,90 (zie tabel).
- Hoewel kortdurende te lage nelfinavir spiegels kunnen leiden tot resistentie-ontwikkeling, bleek het bepalen van de laagste CR van elke patient in bovengenoemd onderzoek niet een betere voorspelling van virologisch falen te geven dan de mediane waarde: de laagste CR was 0,56 bij falers vs. 0,83 bij responders ( $p=0,075$ )[2].
- Ook voor kinderen is de relatie tussen nelfinavir spiegels en virologische respons aangetoond [4]. In abstractvorm zijn data beschikbaar van nelfinavir 3dd 20-30mg/kg waarbij een AUC > 12,5 mg/l.h was geassocieerd met een betere respons [7]. In een Italiaans onderzoek werd geen relatie gevonden tussen nelfinavir spiegels en virologische respons [8] maar in dit onderzoek werden voornamelijk therapie-voorbehandelde kinderen geïncludeerd, en was er sprake van een korte follow-up.
- Het bewijs dat TDM van nelfinavir het optreden van virologisch falen kan verminderen is geleverd in het ATHENA onderzoek [9]. In dit onderzoek werden 92 therapie-naieve patienten gerandomiseerd naar een TDM arm of een controle arm. Na 1 jaar was 35,3% van de patienten in de controle arm gestopt met nelfinavir vs. 12,2% in de TDM arm ( $p=0,01$ ). Dit verschil werd voornamelijk

veroorzaakt door minder virologisch falen in de TDM arm: 2,4 vs. 17,6% in de controle arm ( $p=0,02$ ).

### 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste vorm van toxiciteit bij gebruik van nelfinavir is diarree. Er zijn geen overtuigende bewijzen dat het optreden van diarree is geassocieerd met de hoogte van de nelfinavir spiegel. In het ADAM onderzoek werden 55 patiënten behandeld met een combinatie van stavudine, lamivudine, saquinavir en nelfinavir [10]. Hiervan ontwikkelden 41 patiënten wel en 15 geen diarree. De CR van nelfinavir was niet verschillend in deze 2 groepen: 0,59 vs. 0,62,
- Het optreden van diarree zou omgekeerd juist geassocieerd kunnen zijn met lagere nelfinavir plasmaspiegels als door de diarree de opname van nelfinavir wordt verminderd. Baede et al. beschrijft in een populatie analyse dat TDM samples van patiënten die naast nelfinavir ook loperamide gebruikten (als indicator voor diarree) een 35% lagere nelfinavir plasmaspiegel hadden dan patiënten met nelfinavir zonder diarree [11].

### 3. Overige relevante informatie

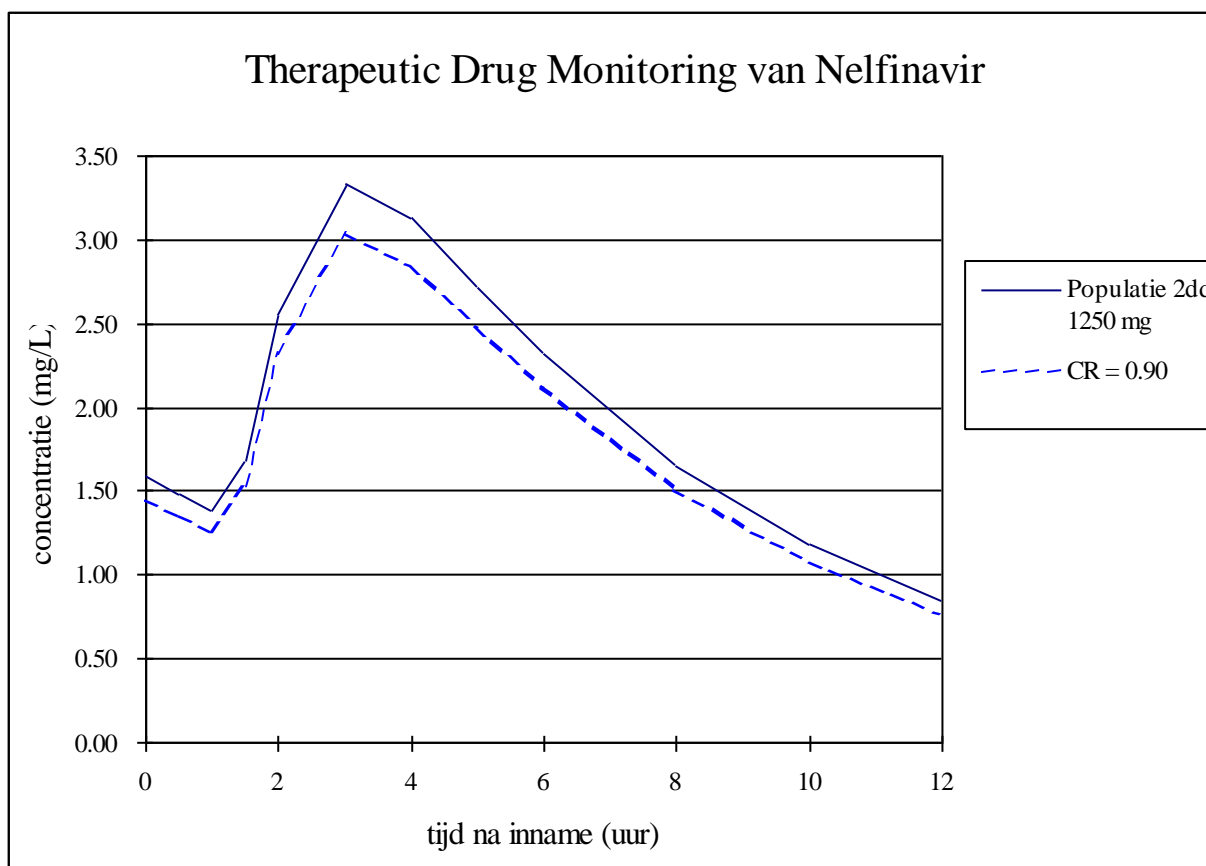
- Inname met voedsel is zeer belangrijk voor het bereiken van therapeutische nelfinavir spiegels. In het ATHENA onderzoek werd bij 26 van de 41 patiënten in de TDM arm minimaal 1x een te lage nelfinavir spiegel gemeten [9]. Bij hen werd als eerste het advies gegeven om de juiste inname met voedsel (nogmaals) te bespreken. In het eerstvolgende sample had vervolgens 12 van deze 26 patiënten een therapeutische nelfinavir spiegel. In de controle arm werden net zo veel patiënten gevonden met een te lage nelfinavir spiegel (32 van de 51) maar zonder TDM was het aantal patiënten met een te lage nelfinavir spiegel in het 2<sup>e</sup> sample net zo groot.
- Verder onderzoek vindt nog plaats naar de optimale samenstelling van voedsel voor de beste opname van nelfinavir. Een minimaal ontbijt van ca. 350 kCal of minder lijkt niet voldoende te zijn (Burger, ongepubliceerde waarneming).
- Zwangerschap kan een belangrijke oorzaak zijn voor lage nelfinavir spiegels [12-16]
- Een dosisaanpassing voor patiënten die met 2 dd 1250mg nelfinavir voor de 2<sup>e</sup> opeenvolgende keer een te lage nelfinavir spiegel hebben (en dus onder de aanname dat ze voldoende voedsel met de medicatie innemen) naar 2 dd 1500mg levert slechts bij een beperkt aantal mensen een betere spiegel op. Voor patiënten in die situatie met een nelfinavir CR < 0,52 is die kans zelfs minder dan 10% [17]. Verder onderzoek is nodig om betere interventies als onderdeel van TDM te ontwikkelen.
- Zeer lage of hoge nelfinavir spiegels zijn een indicatie voor therapie-ontrouw [18]. Een CR buiten het interval 0,36-2,1 levert 68-87% kans dat deze behoort bij een persoon met verminderde therapie-trouw.
- Nelfinavir heeft een duidelijk circadiaans ritme, waarbij ochtendalspiegels aanmerkelijk hoger zijn dan avondalspiegels (dit kan ook deels een voedseleffect zijn)[19].

- In tegenstelling tot de andere proteaseremmers wordt nelfinavir niet vaak met ritonavir gecombineerd. Ritonavir heeft nauwelijks effect op de concentraties van nelfinavir [20, 21]. Wel worden de concentraties van M8, de actieve metaboliet, sterk verhoogd, en wel tot waarden die vrijwel gelijk zijn aan die van de moederverbinding. Het is niet bekend of dit dan ook leidt tot een hogere activiteit door de aanwezigheid van therapeutische concentraties van zowel nelfinavir als M8. Vooral nog lijkt het verstandig bij de combinatie nelfinavir/ritonavir uit te gaan van (ochtend)dalspiegels die minimaal gelijk zijn aan de streefwaarden die gelden voor nelfinavir+M8 indien geen ritonavir is toegevoegd (zie tabel).

#### 4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek regelmatige inname met voedsel
- Indien de spiegel 's ochtends is afgenomen na een inname de avond ervoor, wordt altijd de tijd tussen inname en afname op 0 gezet om rekening te kunnen houden met het circadiaans ritme van nelfinavir (zie figuur).
- Nelfinavir 2 dd 1250mg
  - Controle: CR < 0,90: bespreek regelmatige inname met voedsel en herhaal spiegelaanvraag
  - Vermoeden van subtherapie; CR < 0,90: vermoeden van subtherapie kan bevestigd worden; bespreek regelmatige inname met voedsel en herhaal spiegelaanvraag.
  - Bij 2<sup>e</sup> keer CR < 0,90: verhoog dosering naar 2 dd 1500mg met voedsel
  - Bij 3<sup>e</sup> keer CR < 0,90: geef nelfinavir/ritonavir combinatie 2 dd 1250/100mg met voedsel of geef ander regime
  - Vermoeden van therapie-ontrouw: CR buiten interval 0,36-2,1: vermoeden van therapie-ontrouw kan bevestigd worden

### 5. Populatiecurves/therapeutische range



Tijd	Populatie NFV	CR0,90	Populatie M8	CR NFV+M8 0,90
0	1,58	1,44	0,46	1,84
0,5	1,49	1,35	0,43	1,72
1	1,39	1,26	0,40	1,61
1,5	1,68	1,53	0,49	1,95
2	2,55	2,32	0,74	2,96
3	3,33	3,03	0,97	3,87
4	3,12	2,84	0,91	3,63
5	2,72	2,47	0,79	3,15
6	2,32	2,11	0,67	2,69
8	1,65	1,50	0,48	1,92
10	1,19	1,08	0,34	1,38
12	0,85	0,77	0,25	0,98

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

1. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999,**13**:1873-1880.
2. Burger DM, Hugen PW, Aarnoutse RE, Hoetelmans RM, Jambroes M, Nieuwkerk PT, *et al.* Treatment failure of nelfinavir-containing triple therapy can largely be explained by low nelfinavir plasma concentrations. *Ther.Drug Monit.* 2003,**25**:73-80.
3. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P, *et al.* Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS* 2002,**16**:1331-1340.
4. Burger DM, Bergshoeff AS, de Groot R, Gibb D, Walker S, Treluyer JM, *et al.* Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0.8 mg/L improves virologic response in HIV-1-infected children. *J.Pediatr.* 2004,**145**:403-405.
5. Le Moing V, Peytavin G, Journot V, Cottalorda J, Bouvet E, Chene G, *et al.* Plasma levels of indinavir and nelfinavir at time of virologic response may have a different impact on the risk of further virologic failure in HIV-infected patients. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2003,**34**:497-499.
6. Hoetelmans RMW, Reijers MHE, Weverling GJ, Kate tRW, Wit FWNM, Mulder JW, *et al.* The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998,**12**:F111-F115.
7. Hsyu PH, Capparelli EV, Amantea M, Petersen A, Kerr BM. Population Pharmacokinetics (PK) of TID Nelfinavir (NFV) and Correlation to Efficacy in Pediatric Patients. *1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001, abstract 348* 2002.
8. Gatti G, Castelli-Gattinara G, Cruciani M, Bernardi S, de Pascalis CR, Pontali E, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nelfinavir administered twice or thrice daily to human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin.Infect.Dis.* 2003,**36**:1476-1482.
9. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gysens I, Schneider M, Kroon F, *et al.* Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003,**17**:1157-1165.
10. 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.
11. Baede-van Dijk PA, Hugen PWH, Verwey-van Wissen CPWGM, Koopmans PP, Burger DM, Hekster YA. Analysis of variation in plasma concentrations of nelfinavir and its active metabolite M8 in HIV-positive patients. *AIDS* 2001,**15**:991-998.
12. Burger DM, Grintjes KJ, Lotgering FK, Koopmans PP. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir in pregnancy: a case report. *Ther.Drug Monit.* 2004,**26**:576-578.
13. Nellen JF, Schillevoort I, Wit FW, Bergshoeff AS, Godfried MH, Boer K, *et al.* Nelfinavir plasma concentrations are low during pregnancy. *Clin.Infect.Dis.* 2004,**39**:736-740.
14. van Heeswijk RP, Khaliq Y, Gallicano KD, Bourbeau M, Seguin I, Phillips EJ, *et al.* The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2004,**76**:588-597.
15. Villani P, Florida M, Pirillo MF, Cusato M, Tamburrini E, Cavaliere AF, *et al.* Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2006,**62**:309-315.
16. Hirt D, Treluyer JM, Jullien V, Firtion G, Chappuy H, Rey E, *et al.* Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2006,**50**:2079-2086.
17. Porte CJLI, Burger DM. Is nelfinavir (NFV) 1500 mg BID an effective intervention for patients on NFV 1250 mg BID who have low NFV exposure? *2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 2-4, 2001.Noordwijk, the Netherlands [abstract 6.8]* 2001.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Versiedatum: 27-08-2014

**Apotheek Radboudumc**

18. 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**:579-587.
19. Justesen US, Pedersen C. Diurnal variation of plasma protease inhibitor concentrations. *AIDS* 2002,**16**:2487-2489.
20. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002,**72**:123-132.
21. Justesen US, Hansen IM, Andersen AB, Klitgaard NA, Black FT, Gerstoft J, *et al.* The long-term pharmacokinetics and safety of adding low-dose ritonavir to a nelfinavir 1,250 mg twice-daily regimen in HIV-infected patients. *HIV. Med.* 2005,**6**:334-340.