

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- De resultaten van 2 studies (RESIST1 en RESIST2) zijn gebruikt om de relatie tussen tipranavir (TPV) spiegels en effect in voorbehandelde patiënten te beschrijven. In 301 voorbehandelde patiënten werd een mediane dalspiegel van 20 mg/l en een GIQ van 4.56 genoemd als grenswaarde voor betere respons. Patiënten met een GIQ < 4.56 (gedefinieerd als dalspiegel in mg/l gedeeld door aantal protease mutaties) hadden 34% kans op virologische respons vs. 64% als 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 aminozuur veranderingen in HIV-protease: D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, F53, V82, I84, N88 en L90 [1].

In de studie van Naeger werd ook gevonden dat de virale respons beïnvloed werd door het aantal baseline PI resistentie gerelateerde mutaties, t.w.

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 de 1182.16 studie van Bonora [2] die uitgevoerd werd bij 27 voorbehandelde patiënten, werd een betere relatie gevonden tussen vroege virologische respons op week 12 en GIQ, dan voor respons en dalspiegel of 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 cutt-off waarde van 13 (uitgedrukt als dalspiegel in mg/l gedeeld door aantal mutaties) werd voorgesteld. Bij deze GIQ-waarde is de waarschijnlijkheid 50% dat patiënt na 12 weken ondetecteerbaar is.

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 site blijkt dat in het BI 1182.52 onderzoek een exposure-respons analyse is uitgevoerd waaruit bleek dat ALAT stijgingen gecorreleerd waren met hogere tipranavir concentraties. Dalspiegels boven de 30 mg/l waren geassocieerd met > 20% kans op graad III/IV ALAT stijgingen vs. < 15% kans als dalspiegel < 30 mg/l was.

3. Overige relevante informatie

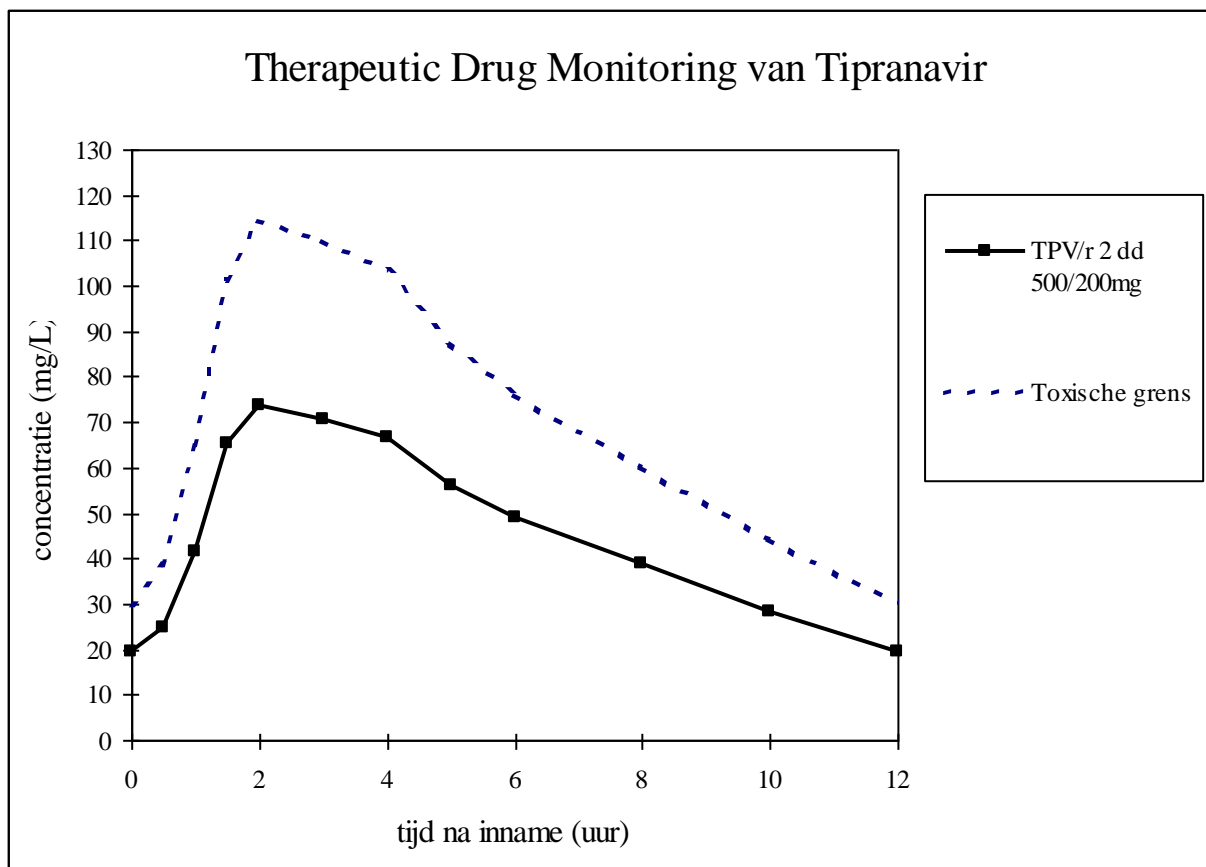
- In sommige publikaties worden tipranavir plasmaspiegels in microM uitgedrukt, soms zonder dat dit expliciet vermeld wordt. Het molekulgewicht van tipranavir is 602.7 [3].

- 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 290/115mg/m² voor kinderen gaf vergelijkbare dalspiegels als die bij volwassenen. [4]
- TPV wordt in principe alleen gegeven aan PI-voorbehandelde patiënten. Een studie van TPV met PI-naïeve patiënten is vroegtijdig gestopt (juni 2006) doordat er onvoldoende effectiviteit werd waargenomen na 60 weken (press release Boehringer Ingelheim).

4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname
- Wanneer bij patiënt PI mutaties bekend zijn dient het GIQ van tipranavir te worden berekend: dalspiegel tipranavir (in mg/l) gedeeld door 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 500/200mg kan een dalspiegel tipranavir van ca. 20 mg/L verwacht worden [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 overwogen te worden; let daarbij erop dat de dalspiegel niet te laag wordt voor optimale antivirale effectiviteit.
- Probeer zoveel mogelijk om een dalspiegel te vragen

5. Populatiecurves/therapeutische range



tijd	populatiegegevens 2dd500/200		toxiciteit
	microM	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

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

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)* 2006.
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)* 2006.
3. King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. *Clin.Pharmacokinet.* 2006;**45**:665-682.
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)* 2006.