

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Er is een groot aantal onderzoeken gepubliceerd waarin de relatie is onderzocht tussen plasma spiegels van atazanavir en virologische respons [1-7]. De meeste van die onderzoeken hadden als beperking een korte follow-up (12-24 weken) en/of een klein patiënten aantal ($n < 30$). Uit deze onderzoeken komt niet een streefwaarde naar voren voor de atazanavir dalspiegel voor PI-naïeve patiënten. Ook in een eigen onderzoek [8] bij 108 patiënten uit 3 Nederlandse centra komt niet een relatie naar voren tussen atazanavir dalspiegel en virologische response in PI-naïeve patiënten.
- Het Pharmataz onderzoek had een veel groter aantal patiënten geïncludeerd, nl. 310 [9]. Dit betrof wel een gemengde populatie van therapie-naïeve patiënten, patiënten zonder resistentie die switchten vanwege bijwerkingen of simplificatie, en patiënten die reeds uitgebreid voorbehandeld waren. In patiënten die geen resistentie tegen atazanavir hadden op baseline bleek een afkapwaarde van 0,50 mg/l voor C_{12h} en 0,18 mg/l voor C_{24h} .
- In een Italiaans onderzoek dat slechts in abstractvorm beschikbaar is, beschrijven Gonzalez de Requena et al. een onderzoek bij 51 patiënten waarvan 59% een combinatie van atazanavir+ritonavir gebruikte (1 dd 300+100mg = "boosted atazanavir") en 33% nog niet eerder een PI had gebruikt [10]. De virologische respons na 24 weken was sterk gecorreleerd aan de atazanavir dalspiegel waarbij de grenswaarde door een ROC analyse bepaald werd op 0,15 mg/l. Patiënten met een dalspiegel onder deze waarde hadden 37,5% virologische respons vs. 81% als de dalspiegel $> 0,15$ mg/l was ($p=0,027$).
- Een PK/PD onderzoek dat onderdeel uitmaakte van het BMS-089 onderzoek gaat dieper in op mogelijke relaties tussen atazanavir dalspiegel en antivirale respons bij therapie-naïeve patiënten [11]. In dit onderzoek werd de atazanavir dosering zonder ritonavir (1dd 400mg) vergeleken de atazanavir/ritonavir combinatie (1dd 300/100mg), uiteraard in combinatie met een NRTI backbone. Er wordt een duidelijke spiegeleffect relatie gevonden, maar helaas wordt er geen afkappunt vastgesteld. Een tabel toont dat de hoogste kans op response wordt gevonden als de dalspiegel $> 0,15$ mg/l is en deze waarde wordt dan ook vaak in richtlijnen geciteerd. De data laten ook zien dat tot aan 50% van de patiënten op "unboosted" atazanavir een dalspiegel kunnen hebben $< 0,15$ mg/l terwijl dat bij vrijwel niemand gevonden werd die atazanavir/ritonavir gebruikte. In overeenstemming hiermee is ook de iets betere antivirale respons die in de hoofdstudie werd gevonden voor atazanavir/ritonavir t.o.v. atazanavir alleen [12]. Deze gegevens maakt ook duidelijk dat het heel moeilijk is om een afkappunt voor atazanavir te vinden als er alleen patiënten in een onderzoek zijn opgenomen die atazanavir/ritonavir gebruiken omdat iedereen een spiegel heeft boven deze 0,15 mg/l en (dus) een goede therapierespons. Daarnaast heeft ook een groot deel van de patiënten met spiegels $< 0,15$ mg/l nog steeds een goede respons, echter de kans op falen is groter dan wanneer de dalspiegel $> 0,15$ mg/l is.
- Goutelle et al. hebben een analyse uitgevoerd van patiënten op "unboosted" atazanavir die dit schema kregen als onderhoudsbehandeling [13]. Zij

bevestigden de afkapwaarde van 0,15 mg/l: patiënten die hieronder zaten hadden een 3,53 grotere kans op virologisch falen dan patiënten met een dalspiegel > 0,15 mg/l.

- Er kan ook een theoretische benadering gevolgd worden voor het berekenen van een streefwaarde voor optimale virologische respons: de hoogste IC₉₀ waarde die in celkweken is vastgesteld bedraagt 15 nM [14] wat overeenkomt met 0,012 mg/l. Atazanavir is voor ca. 14% niet aan eiwit gebonden; derhalve dient de in vitro IC₉₀ met een factor 7 vermenigvuldigd te worden: $7 \times 0,012 = 0,084$ mg/l. Dit is niet meer dan een factor 2 verwijderd van de hierboven genoemde streefwaarde van 0,15 mg/l en geeft hiermee een ondersteuning van de klinische relevantie voor PI-naïeve patiënten.
- Voor patiënt met PI mutaties is duidelijk dat de atazanavir dalspiegel samen met het aantal PI mutaties (GIQ) de response bepaalt [3, 8, 15]. De gevonden relaties en afkapwaarden zijn wel afhankelijk van de gekozen mutatie sets en het wel of niet boosten van atazanavir. Het meest betrouwbaar en representatief lijken de data van Pellegrin et al. [3]. Zij onderzochten 71 patiënten met PI mutaties gedurende 48 weken. De GIQ analyse werd echter alleen uitgevoerd op de respons na 12 weken; afkapwaarde van 0,22 mg/l/mutatie werd gevonden. Patiënten met een GIQ < 0,22 mg/l/mutatie hadden 43% respons vs. 71% als GIQ > 0,22 mg/l/mutatie was. Uit eigen onderzoek [8] komt een vergelijkbare waarde naar voren (0,23 mg/L/mutatie) gebaseerd op dezelfde set van PI mutaties: L10I/F/V/C, G16E, K20R/M/I/T/V, L24I, V32I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I50L, F53L/Y, I54L/V/M/T/A, D60E, I62V, I64/L/M/V, A71V/I/T/L, G73C/S/T/A, V82A/F/T/I, I84V, I85V, N88S, L90M en I93M, gebaseerd op de IAS-USA lijst [16]. Het verschil in die populatie was 11% respons als GIQ < 0,23 mg/l/mutatie (n=8) vs. 50% als GIQ > 0,23 mg/l/mutatie (n=18) was. Solas et al. vinden een afkapwaarde van 0,18 mg/l/mutatie was niet heel erg verschillend is van bovengenoemde waarden voor GIQ [13].
- Een streefwaarde voor de atazanavir dalspiegel bij PI-naïeve patiënten van 0,15 mg/l komt overeen met een concentratie ratio (CR) t.o.v. populatiedata van 0,79 voor unboosted atazanavir en 0,20 voor boosted atazanavir (zie hieronder). Indien PI mutaties aanwezig zijn voor start van atazanavir dient het GIQ berekend te worden en kan een streefwaarde van 0,22 mg/L/mutatie worden aangehouden. Men dient te bedenken dat deze streefwaarden nog niet prospectief geëvalueerd zijn en dat volgens de definitie van het GIQ alle mutaties even zwaar meetellen, wat mogelijk een onjuiste aanname is. Op dit moment is het echter de beste informatie die we hebben.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste bijwerking van atazanavir is een stijging van ongeconjugerd bilirubine; deze is over het algemeen asymptomatisch (d.w.z. niet geassocieerd met levertoxiciteit) maar kan wel hinderlijk voor de patiënt zijn vanwege de gele verkleuring van huid en oogwit.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

- Er zijn een aantal onderzoeken gepresenteerd naar de mogelijke relatie tussen hoge atazanavir plasmaspiegels en een verhoging van totaal bilirubine [2, 4, 9]. Ook in eigen onderzoek [8] is daar naar gekeken. Ondanks verschillen in follow-up en definitie van eindpunten liggen de gevonden afkappunten bij elkaar in de buurt: 0,50 mg/l [4], 0,63 mg/l [2], 0,65 mg/l [9] en 0,76 mg/l [8]. Als afkapwaarde voor een C_{12h} is 2,0 mg/l genoemd [9]
- Met name bij PI-voorbehandelde patiënten dient een hoge atazanavir dalspiegel nagestreefd te worden (op basis van het GIQ) en dient deze milde vorm van toxiciteit wellicht eerder geaccepteerd te worden dan bij PI-naieve patiënten die met een lagere spiegel uit kunnen komen. Dosisaanpassing op basis van spiegels alleen (ook als dalspiegel > 0,50-0,76 mg/l is) dient te worden afgeraden.

3. Overige relevante informatie

- Inname met voedsel is zeer belangrijk voor atazanavir: inname met een vetrijke maaltijd resp. een lichte maaltijd zorgde voor een toename in de AUC van 35 resp. 70% t.o.v. inname op de nuchtere maag [17].
- Atazanavir is afhankelijk van een lage pH in de maag voor voldoende oplosbaarheid en vervolgens absorptie. Hypochloorhydrie komt regelmatig voor bij HIV-geïnfecteerde patiënten; daarnaast kan tot aan 56% van de patiënten antacida of andere maagzuurremmers gebruiken [18].
- Naast maagzuurremmers kan een aantal andere veel gebruikte middelen ook de spiegels van atazanavir verlagen: tenofovir, nevirapine, efavirenz. In die gevallen wordt aanbevolen altijd boosted atazanavir te gebruiken.
- Bij juiste inname van atazanavir wordt het middel snel opgenomen: piekconcentraties treden op binnen 2 uur na inname (zie figuur). Spiegels afgenomen kort na inname (bijv. binnen 6 uur) kunnen moeilijk te interpreteren zijn in verband met de grote variatie in absorptiesnelheid; bij voorkeur wordt een dalspiegel of spiegel zo laat mogelijk in doseringsinterval geprikt.

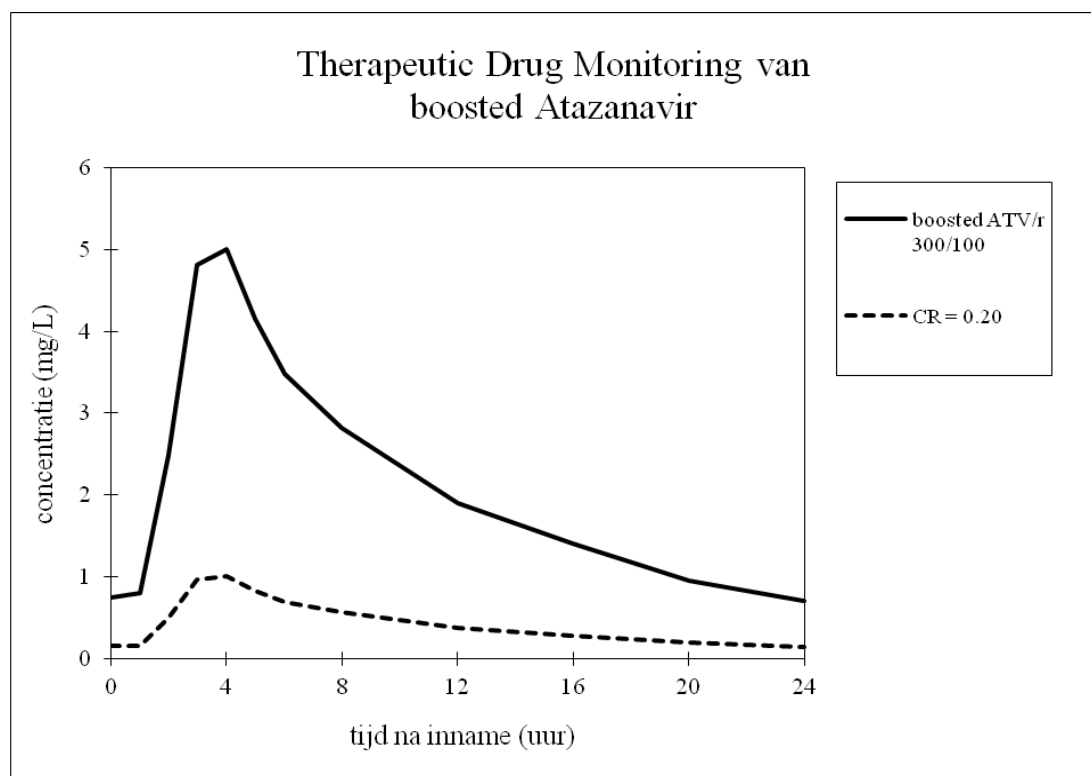
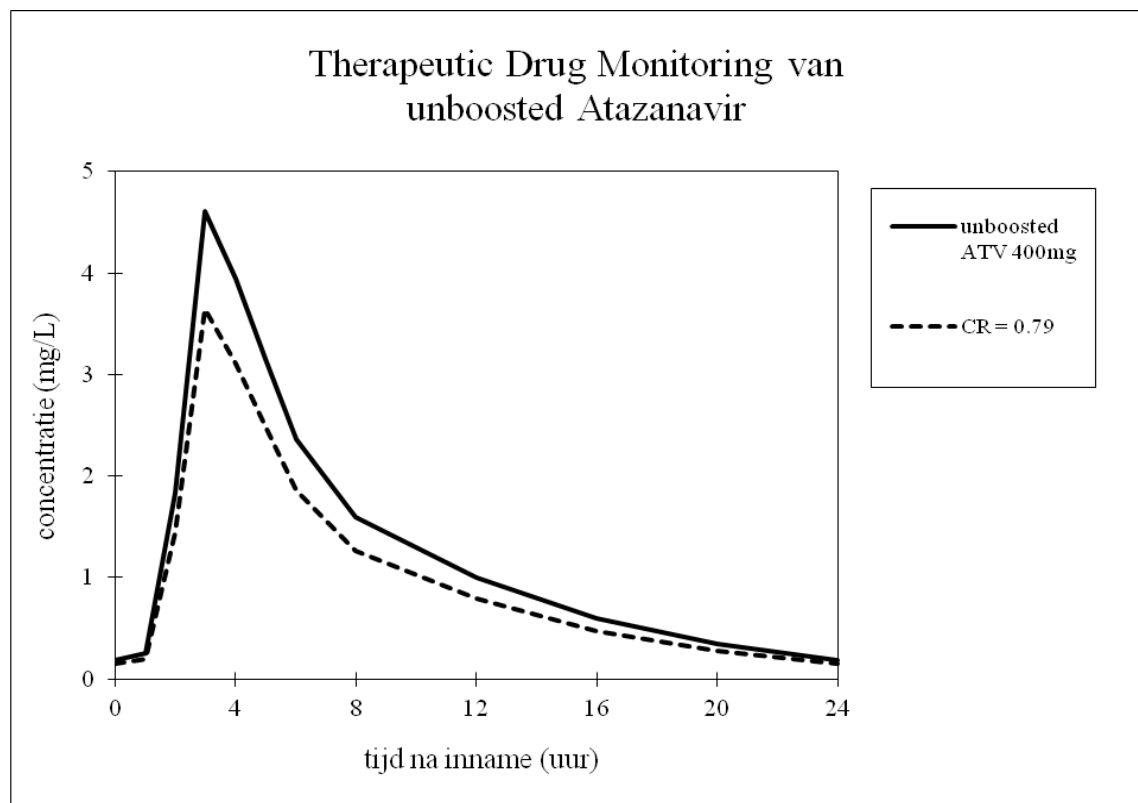
4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek regelmatige inname met voedsel; controleer gebruik maagzuurremmers of andere co-medicatie.
- Indien bij patiënt voor gebruik van atazanavir PI mutaties aanwezig zijn dient het GIQ van atazanavir te worden berekend: dalspiegel atazanavir (in mg/l) gedeeld door aantal PI mutaties uit de volgende lijst: L10I/F/V/C, G16E, K20R/M/I/T/V, L24I, V32I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I50L, F53L/Y, I54L/V/M/T/A, D60E, I62V, I64/L/M/V, A71V/I/T/L, G73C/S/T/A, V82A/F/T/I, I84V, I85V, N88S, L90M en I93M. Streefwaarde voor de GIQ is >0,22 mg/l/mutatie.
- Unboosted atazanavir (gewoonlijk 1 dd 400mg; alleen in patienten zonder PI mutaties):
 - Controle, dalspiegel < 0,15 mg/l of CR < 0,79: bespreek inname atazanavir met voedsel en controleer gebruik co-medicatie; herhaal spoedig spiegelaanvraag.

- Vermoeden van subtherapie, dalspiegel < 0,15 mg/l of CR < 0,79: geef boosted atazanavir met voedsel en herhaal spoedig spiegelaanvraag.
- Vermoeden van intoxicatie, dalspiegel > 0,76 mg/l: dosering atazanavir kan verlaagd worden naar 1 dd 300mg; herhaal spiegelaanvraag.
- Boosted atazanavir (gewoonlijk 1 dd 300/100mg):
 - Controle, dalspiegel < 0,15 mg/l of CR < 0,20: bespreek inname atazanavir met voedsel en controleer gebruik co-medicatie; herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Vermoeden van subtherapie, dalspiegel < 0,15 mg/l of CR < 0,20: voor PI-voorbehandelde patienten: bereken GIQ; voor PI-naïeve patienten: verhoog dosering naar 1 dd 400/100mg met voedsel en herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Vermoeden van intoxicatie, dalspiegel > 0,76 mg/l: dosering atazanavir kan verlaagd worden naar 1 dd 200/100mg; herhaal spiegelaanvraag.

5. Populatiecurves/therapeutische range

tijd (uur)	unboosted ATV 400mg	CR = 0,79	boosted ATV/r 300/100	CR = 0,20
0	0,19	0,15	0,74	0,15
1	0,25	0,20	0,80	0,16
2	1,84	1,45	2,49	0,50
3	4,61	3,64	4,82	0,96
4	3,94	3,11	5,01	1,00
5	3,15	2,49	4,15	0,83
6	2,36	1,86	3,48	0,70
8	1,60	1,26	2,83	0,57
12	1,00	0,79	1,90	0,38
16	0,60	0,47	1,40	0,28
20	0,35	0,28	0,95	0,19
24	0,19	0,15	0,70	0,14



Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

Referenties

1. Gianotti N, Seminari E, Guffanti M, Boeri E, Villani P, Regazzi M, *et al.* Evaluation of atazanavir Ctrough, atazanavir genotypic inhibitory quotient, and baseline HIV genotype as predictors of a 24-week virological response in highly drug-experienced, HIV-infected patients treated with unboosted atazanavir. *New Microbiol.* 2005;28:119-125.
2. Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV.Clin. Trials* 2006;7:34-38.
3. Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, Boucher S, Neau D, Fleury H, *et al.* Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir. Ther.* 2006;11:421-429.
4. Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ. Therapeutic drug monitoring of atazanavir: surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2005;60:291-299.
5. Rodriguez NS, Barreiro P, Rendon A, Barrios A, Corral A, Jimenez-Nacher I, *et al.* Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C-->T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin.Infect.Dis.* 2006;42:291-295.
6. Winston A, Bloch M, Carr A, Amin J, Mallon PW, Ray J, *et al.* Atazanavir trough plasma concentration monitoring in a cohort of HIV-1-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *J.Antimicrob.Chemother.* 2005;56:380-387.
7. Barrios A, Rendon AL, Gallego O, Martin-Carbonero L, Valer L, Rios P, *et al.* Predictors of virological response to atazanavir in protease inhibitor-experienced patients. *HIV Clin. Trials* 2004;5:201-205.
8. Cleijisen RM, van der Ende ME, Kroon FP, Lunel FV, Koopmans PP, Gras L, *et al.* Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice. *J.Antimicrob.Chemother.* 2007;60:897-900.
9. Lescure FX, Poirier JM, Meynard JL, Guiard-Schmid JB, Zouai O, Bonnard P, *et al.* Factors predictive of virological failure on atazanavir in 310 HIV-infected patients. *AIDS* 2010;24:1593-1595.
10. Gonzalez-Requena D, Bonora S, Cavechia I, Veronese L, Di Garbo A, Canta F, *et al.* Atazanavir Ctrough is associated with efficacy and safety at 24 weeks: definition of therapeutic range. *6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, Canada, April 28-30, 2005 (abstract 60)* 2005.
11. Bertz RJ, Persson A, Chung E, Zhu L, Zhang J, McGrath D, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atazanavir-containing antiretroviral regimens, with or without ritonavir, in patients who are HIV-positive and treatment-naive. *Pharmacotherapy* 2013;33:284-294.
12. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2008;47:161-167.
13. Goutelle S, Baudry T, Gagnieu MC, Boibieux A, Livrozet JM, Peyramond D, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of unboosted Atazanavir in a cohort of stable HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:517-523.
14. Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. *DRUGS* 2003;63:1679 -1693.
15. Solas C, Colson P, Ravaux I, Poizot-Martin I, Moreau J, Lacarelle B, *et al.* The genotypic inhibitory quotient: a predictive factor of atazanavir response in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2008;48:177-180.
16. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, *et al.* Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top.HIV.Med.* 2006;14:125-130.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

17. Orrick JJ, Steinhart CR. Atazanavir. *Ann.Pharmacother.* 2004,38:1664-1674.
18. Luber A, Garg V, Gharakhanian S, Vertex HIVPT. Survey of medication used by HIV-infected patients that affect gastrointestinal acidity and potential for negative drug interactions with HAART. *7th International Congress on drug Therapy in HIV Infection, Gasgow, UK, November 14-18, 2004 (abstract 206) 2005.*

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014