

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Door verschillende groepen is in (PI-) naieve patiënten die werden behandeld met indinavir als enige proteaseremmer de relatie tussen indinavir spiegels en antivirale activiteit beschreven [1-8]. Het meest representatief voor de Nederlandse TDM situatie is een onderzoek in 65 patiënten die starten met indinavir als proteaseremmer. In 36,9% van de patiënten werd na 6 maanden virologisch falen geconstateerd (virale load > 200 copies/mL). In een multivariaat analyse bleek een lage indinavir spiegel een onafhankelijk determinant te zijn voor dit virologisch falen. Als laag was gedefinieerd een concentratie ratio (CR) van 0,75. De CR wordt berekend t.o.v. een populatie curve waarbij gecorrigeerd wordt voor de tijd tussen medicatie-inname en bloedafname. Deze CR van 0,75 komt overeen met de dalwaarde van 0,10 mg/l die gevonden is in onderzoeken waarbij alleen dalspiegels zijn beschreven.
- Tegenwoordig wordt indinavir vrijwel alleen nog maar in combinatie met een lage dosis ritonavir gebruikt in 1 of 2 dd schema's. Op theoretische gronden wordt aangenomen dat de streefwaarde voor een dalspiegel ook voor deze "geboosterde" indinavir schema's (bijv. 2 dd 800/100, 2 dd 400/400 of 1 dd 1200/400, het PIPO schema) geldt, hoewel het formele bewijs daarvoor ontbreekt. In tegenstelling tot "unboosted" 3dd indinavir treedt virologisch falen bij indinavir/ritonavir combinaties nauwelijks op, waardoor het moeilijk is een streefwaarde te bepalen. Of anders gezegd, de bereikte dalspiegels na inname van indinavir/ritonavir combinaties zijn vrijwel altijd boven de 0,10 mg/l en er zal dus op theoretische gronden weinig virologisch falen voor kunnen komen. Er zijn twee onderzoeken in Thailand uitgevoerd die enige informatie over de streefwaarden van boosted indinavir geven. Het eerste onderzoek betrof een vergelijking tussen unboosted indinavir (800mg 3dd) en boosted indinavir (800/100mg 2dd) waarbij een grenswaarde van 0,25 mg/l werd gevonden voor het boosted indinavir schema [2]. In het tweede onderzoek werd een lagere dosis indinavir (400mg) in combinatie met 100mg ritonavir (beide 2dd) bestudeerd. Van de drie patiënten met een dalspiegel < 0,10 mg/l had er één virologisch falen vs. één van de overige 16 patiënten met een dalspiegel > 0,10 mg/l ($p=0,30$) [9]. In zijn algemeenheid gaan we van dezelfde dalwaarde van 0,10 mg/l voor indinavir met of zonder ritonavir. Omdat in "geboosterde" indinavir schema's de indinavir spiegels hoger zijn kan een lagere streefwaarde voor indinavir CR worden gehanteerd: 0,25 voor 800/100 en 0,50 voor 400/400. Schema's met een lagere dosis indinavir + 100mg ritonavir moeten als een variant op 800/100 worden gezien.
- Ook in PI-voorbehandelde patiënten is er een relatie beschreven tussen indinavir dalspiegels en virologische respons: Shulman et al. includeerden 37 patiënten die faalden op een regime van indinavir 3dd 800mg + 2 NRTIs, en die vervolgens werden gewiticht naar indinavir/ritonavir 2 dd 400/400 en evt. nieuwe NRTIs [10]. Patiënten die een indinavir dalspiegel > 0,75 mg/l hadden bleken een veel grotere kans op virologische respons te hebben dan patiënten met een indinavir dalspiegel beneden deze waarde: 77 vs. 14% op week 24 en 70 vs. 7% op week 48 (beide $p=0,002$). De grenswaarde van 0,75 mg/l is niet absoluut voor alle PI-

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

voorbehandelde patiënten, maar zal afhankelijk zijn geweest van de mate van resistentie tegen indinavir in deze onderzoekspopulatie. In hetzelfde onderzoek laat Shulman zien dat het berekenen van het virtuele inhibitory quotient (vIQ = dalspiegel gedeeld door virtuele fenotype) nog een beter contrast geeft: patiënten met een vIQ > 2.0 hadden een betere virologische respons dan patiënten met een vIQ onder deze waarde: 75 vs 0% op week 24 ($p < 0.001$) en 62 vs. 0% op week 48 ($p=0.006$).

- Dat het bereiken van therapeutische indinavir dalspiegels leidt tot een betere virologische respons is ook bewezen in een gerandomiseerd onderzoek van TDM van indinavir vs. standaard dosering. Fletcher et al. randomiseerden 40 therapie-naïeve patiënten naar een behandeling met indinavir 3 dd 800mg + zidovudine 2 dd 300mg + lamivudine 2 dd 150mg, waarbij in de helft doseringen werden aangepast op basis van tevoren vastgestelde streefwaarden voor de 3 middelen vs. een controlegroep bij wie geen dosisaanpassingen werden gedaan [11]. Na 52 weken was bij 15/16 patiënten in de TDM groep de viral load < 50 copies/mL vs. in 9/17 patiënten zonder dosisaanpassing ($p=0,017$).

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De meest kenmerkende toxiciteit van indinavir is nefrotoxiciteit als gevolg van uitkristalliseren van indinavir base [12]. Verscheidene groepen hebben aangetoond dat voor indinavir met of zonder ritonavir er een relatie is tussen hoge indinavir spiegels en het optreden van deze toxiciteit [2, 13-16]. Het is niet geheel duidelijk welke farmacokinetische parameter (AUC, C_{max} , C_{min}) het meest gerelateerd is aan deze toxiciteit. Vaak zijn deze ook sterk onderling gecorreleerd (m.a.w. een hoge C_{max} correspondeert met een hoge C_{min}) en zal de relatie dus altijd gevonden worden, welke parameter je ook kiest.
- Als cut-off waarden worden genoemd een C_{max} van 10 mg/l [17], een CR van 2,0 [13], of een dalspiegel van 0,5 mg/l [14].
- In het ATHENA onderzoek is gebleken dat TDM van indinavir het stoppen van medicatie kan verminderen: door het aanpassen van indinavir dosering bij patiënten met hoge spiegels hoefde slechts 9,1% in de TDM groep te stoppen vs. 60% in de controlegroep waar geen spiegels werden gemeten [18].
- Boyd et al. hebben een TDM programma voor indinavir in Thaise patiënten met nefrotoxiciteit en hoge indinavir plasmaspiegels uitgevoerd [19]. Zij includeerden 35 patiënten bij wie aan de hand van spiegelbepalingen dosisverlagingen werden uitgevoerd; na een follow-up van 20 weken was bij 35.5% het serum creatinine gedaald tot onder 124 micromol/l ($p=0.01$); ook het optreden van pyurie daalde zowel in frequentie als in ernst. De indinavir dosisverlagingen resulteerde niet in een verminderd antiviraal effect.
- Nefrotoxiciteit (m.n. nierstenen) is ook afhankelijk van voldoende vochtinname. Bij te weinig vochtinname (of te veel vochtverlies, bijv. bij warm weer) kan dus ook bij een normale indinavir spiegel nefrotoxiciteit optreden. Voor indinavir/ritonavir 2 dd 800/100 is aangetoond dat inname met voedsel de kans op nefrotoxische piekspiegels van indinavir vermindert [20].

3. Overige relevante informatie

- Vrouwelijke patiënten hebben een grotere kans op een toxische indinavir spiegel dan mannelijke patiënten [21, 22].
- Indinavir spiegels die ver buiten de normaalwaarden liggen zijn een indicatie voor therapie-ontrouw. Indien de spiegel na inname van indinavir 3 dd 800mg een CR < 0.23 of > 3.3 heeft is er 72-91% kans dat de patient de medicatie niet juist heeft ingenomen [23]. Dit geldt ook voor kinderen [24]. Er zijn geen gegevens bekend welke spiegels een indicatie vormen voor therapie-ontrouw na inname van indinavir/ritonavir combinatie.
- In combinaties van indinavir/ritonavir wordt ritonavir alleen gebruikt als “booster” van indinavir. Het heeft dus geen zin om de ritonavir spiegel te rapporteren alsof het ook antivirale activiteit zou kunnen hebben.

4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname
- Bij combinaties van indinavir met enzym-inducers (bijv. nevirapine of efavirenz) dient rekening gehouden te worden met een snellere eliminatie van indinavir dan op basis van de CR t.o.v. de populatiecurves zonder die inducers verwacht zou worden. Derhalve is het verstandig om dan altijd een dalspiegel af te nemen.
- Indinavir 3 dd 800mg (dus zonder ritonavir):
 - CR < 0,75 of dalspiegel < 0,10 mg/l: verhoog dosering naar 3 dd 1000mg of geef indinavir/ritonavir combinatie
 - CR > 2,0 of topspiegel > 10 mg/l: in geval van intoxicatie kan dosering verlaagd worden naar 3 dd 600mg
 - CR < 0,23 of > 3,3: bespreek belang therapietrouw (indien geen andere aanwijsbare reden voor afwijkende spiegel)
- Indinavir/ritonavir 2 dd 800/100mg:
 - CR < 0,25 of dalspiegel < 0,10 mg/l: verhoog dosering naar 1000/100mg
 - CR > 2,0 of topspiegel > 10 mg/l: laat patient medicatie met voedsel innemen en/of verlaag dosering naar 2 dd 600/100mg
- Indinavir/ritonavir 2 dd 400/400mg:
 - CR < 0,50 of dalspiegel < 0,10 mg/l: verhoog dosering naar 2 dd 600/400mg
- Indinavir/ritonavir 2 dd 400-600/100mg: dit is een afgeleide van 2 dd 800/100mg: hanteer populatiedata van 800/100 en zorg dat piek- en dalspiegels binnen de hierboven genoemde grenswaarden liggen.
- Incidenteel kunnen patiënten nog indinavir 2 dd 1200mg gebruiken zonder ritonavir. Eind jaren '90 is deze dosering onderzocht maar bleek inferieure antivirale activiteit te hebben [25]. Een enkele patient die echter hier goed op reageert kan hiermee zijn doorgedaan. Er zijn geen populatiedata beschikbaar; men dient uit te gaan van streefwaardes voor piek- en dalspiegels zoals bij 3 dd 800mg.

- Bij een beperkt aantal patiënten is ervaring opgedaan met 1 dd toediening van indinavir/ritonavir (1200/400mg; het PIPO schema [26, 27]). Hierbij treden zeer hoge piekspiegels op hoewel relatie met nefrotoxiciteit niet gelegd kon worden. Als streefwaarde voor de 24-uursspiegel geldt wederom 0,10 mg/l.

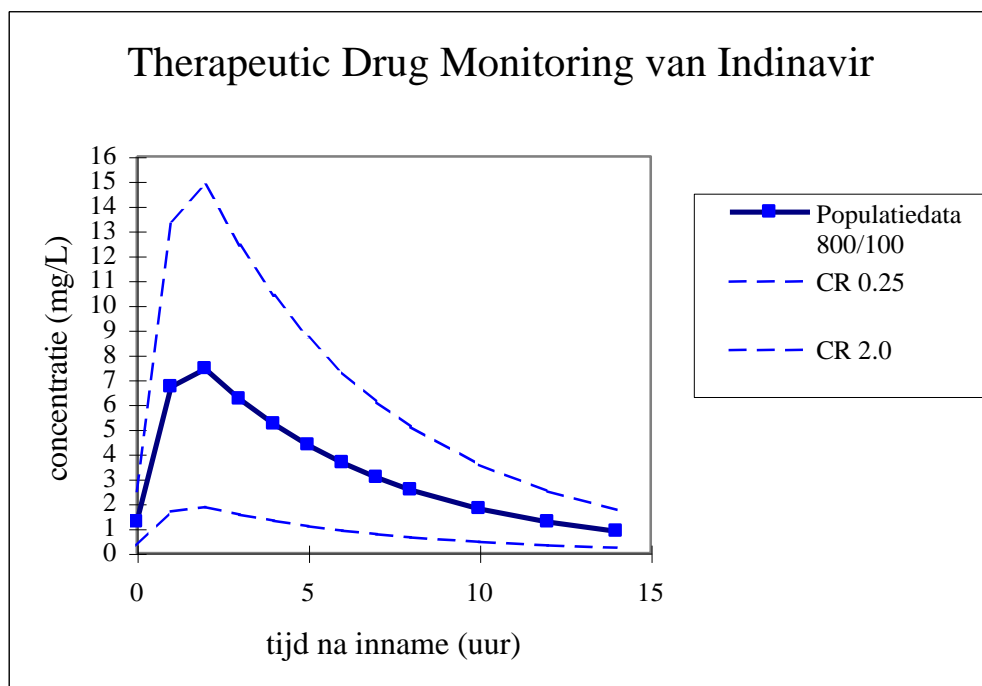
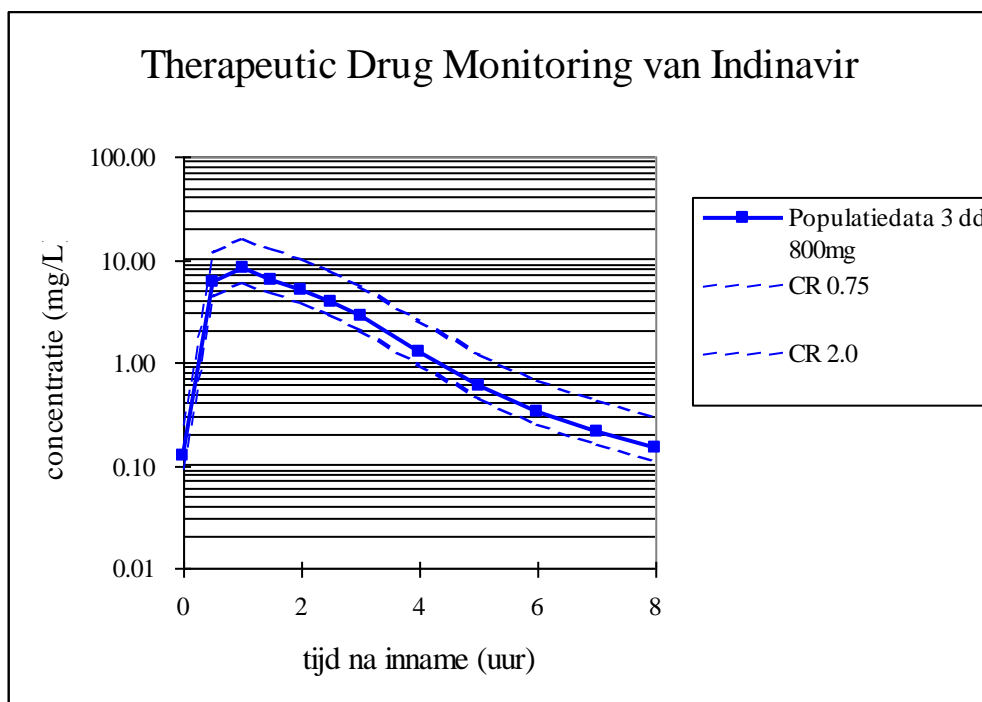
Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

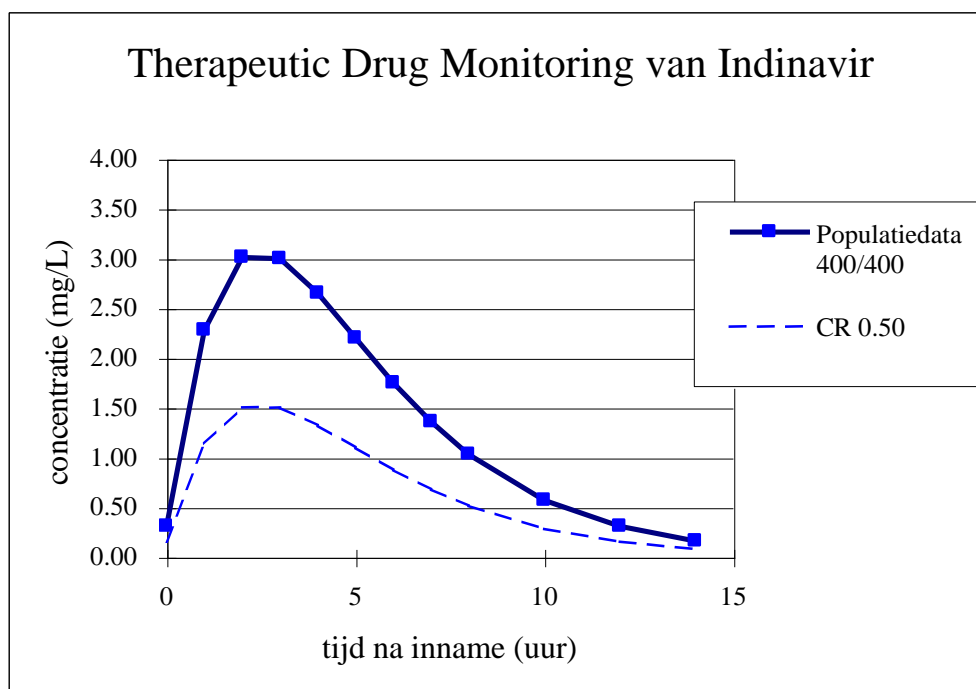
Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

5. Populatiecurves/therapeutische range:





Indinavir 3 dd 800mg				Indinavir/ritonavir 2 dd 800/100mg				Indinavir/ritonavir 2 dd 400/400mg		
tijd	[IDV]	CR 0.75	CR 2.0	tijd	[IDV]	CR 0.25	CR 2.0	tijd	[IDV]	CR 0.5
0	0.124	0.09	0.25	0	1.25	0.31	2.50	0	0.31	0.16
0.5	5.869	4.40	11.74	1	6.70	1.68	13.40	1	2.28	1.14
1	8.130	6.10	16.26	2	7.42	1.86	14.85	2	3.01	1.51
1.5	6.254	4.69	12.51	3	6.21	1.55	12.42	3	3.00	1.50
2	5.025	3.77	10.05	4	5.20	1.30	10.40	4	2.65	1.33
2.5	3.837	2.88	7.67	5	4.35	1.09	8.70	5	2.20	1.10
3	2.758	2.07	5.52	6	3.64	0.91	7.28	6	1.75	0.88
4	1.258	0.94	2.52	7	3.05	0.76	6.09	7	1.36	0.68
5	0.589	0.44	1.18	8	2.55	0.64	5.10	8	1.03	0.52
6	0.331	0.25	0.66	10	1.78	0.45	3.57	10	0.57	0.29
7	0.210	0.16	0.42	12	1.25	0.31	2.50	12	0.31	0.16
8	0.149	0.11	0.30	14	0.87	0.22	1.75	14	0.16	0.08

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

1. Stein DS, Fish DG, Bilello JA, Preston SL, Martineau GL, Drusano GL. A 24-week open-label phase I/II evaluation of the HIV protease inhibitor MK-639 (indinavir). *AIDS* 1996,**10**:485-492.
2. Burger D, Boyd M, Duncombe C, Felderhof M, Mahanontharit A, Ruxrungtham K, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of indinavir with or without low-dose ritonavir in HIV-infected Thai patients. *J.Antimicrob.Chemother.* 2003,**51**:1231-1238.
3. Burger DM, Hoetelmans RMW, Hugen PWH, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP, *et al.* Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1 infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antiviral Therapy* 1998,**3**:215-220.
4. Burger DM, van Rossum AM, Hugen PW, Suur MH, Hartwig NG, Geelen SP, *et al.* Pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2001,**45**:701-705.
5. Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999,**19**:708-712.
6. Fletcher CV, Brundage RC, Rimmel RP, Page LM, Weller D, Calles NR, *et al.* Pharmacologic characteristics of indinavir, didanosine, and stavudine in human immunodeficiency virus-infected children receiving combination therapy. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000,**44**:1029-1034.
7. Murphy RL, Sommadossi JP, Lamson M, Hall DB, Myers M, Dusek A. Antiviral effect and pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious diseases* 1999,**179**:1116-1123.
8. Duval X, Mentre F, Lamotte C, Chene G, Spire B, Dellamonica P, *et al.* Indinavir plasma concentration and adherence score are codeterminant of early virologic response in HIV-infected patients of the APROCO cohort. *Ther.Drug Monit.* 2005,**27**:63-70.
9. Boyd M, Mootsikapun P, Burger D, Chuenyam T, Ubolyam S, Mahanontharit A, *et al.* Pharmacokinetics of reduced-dose indinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily in HIV-1-infected Thai patients. *Antivir. Ther.* 2005,**10**:301-307.
10. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S, *et al.* Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2002,**46**:3907-3916.
11. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, Schacker TW, Henry K, Gross CR, *et al.* Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002,**16**:551-560.
12. Dieleman JP, Salahuddin S, Hsu YS, Burger DM, Gyssens IC, Sturkenboom MC, *et al.* Indinavir Crystallization Around the Loop of Henle: Experimental Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001,**28**:9-13.
13. Dieleman JP, Gyssens IC, Ende van der ME, Marie de S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999,**13**:473-478.
14. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H, Gastaut JA, *et al.* High Indinavir Cmin Is Associated With Higher Toxicity in Patients on Indinavir-Ritonavir 800/100 mg Twice-Daily Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**29**:374-377.
15. Casado JL, Moreno A, Sabido R, Marti-Belda P, Antela A, Dronda F, *et al.* A clinical study of the combination of 100 mg ritonavir plus 800 mg indinavir as salvage therapy: influence of increased plasma drug levels in the rate of response. *HIV Clin. Trials* 2000,**1**:13-19.
16. Gatti G, Viganò A, Sala N, Vella S, Bassetti M, Bassetti D, *et al.* Indinavir pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000,**44**:752-755.
17. Brenner GM. Introduction to Pharmacology. In: *Pharmacology*. Edited by Brenner GM. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. pp. 2-3.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Versiedatum: 27-08-2014

Apotheek Radboudumc

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

18. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, *et al.* Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003,**17**:1157-1165.
19. Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Reiss P, Mahanontharit A, Lange JM, *et al.* The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. *J.Antimicrob.Chemother.* 2006,**57**:1161-1167.
20. Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Fatkenheuer G, Schneider K, Schmitz K, de Boo TM, *et al.* Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. *Antivir.Ther.* 2003,**8**:309-314.
21. Burger DM, Siebers MC, Hugen PW, Aarnoutse RE, Hekster YA, Koopmans PP. Pharmacokinetic variability caused by gender: do women have higher indinavir exposure than men? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**29**:101.
22. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Telenti A, Biollaz J, *et al.* Population pharmacokinetics of indinavir in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2004,**48**:3226-3232.
23. 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.
24. van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, Hugen PW, Hartwig NG, Geelen SP, *et al.* Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2002,**21**:743-747.
25. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, Jesus Pedro de R, Gallant JE, Uip DE, *et al.* Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000,**14**:1973-1978.
26. Burger DM, Hugen PW, Van Der Ende ME, van Wijngaarden P, Aarnoutse RE, Reiss P, *et al.* Once-daily indinavir plus ritonavir: preliminary results of the PIPO study. *AIDS* 2000,**14**:2621-2623.
27. Burger DM, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Gyssens IC, Nouwen J, de Marie S, *et al.* A once-daily HAART regimen containing indinavir + ritonavir plus one or two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (PIPO study). *Antivir.Ther.* 2003,**8**:455-461.