

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

- In een onderzoek in 51 Protease Inhibitor (PI)-voorbehandelde patiënten wordt een Inhibitory Quotient (IQ = dalspiegel gedeeld door  $IC_{50}$ ) van 15 genoemd als grenswaarde voor een optimale respons op lopinavir [1]. Uitgaande van een voor eiwitbinding gecorrigeerde  $IC_{50}$  voor lopinavir van 0,07 mg/l, zou dit betekenen dat de minimale dalspiegel voor een naïeve patiënt  $15 \times 0,07 = 1,0$  mg/l moet zijn.
- Er zijn slechts beperkte data in PI-naïeve patiënten waarin een relatie tussen lopinavir plasmaspiegel en antivirale response gevonden kon worden. De belangrijkste reden hiervoor is dat gemiddelde dalspiegels van lopinavir een factor 5-6x hoger zijn dan de hierboven voorgestelde afkapwaarde van 1,0 mg/L. Alleen bij ernstige therapie-ontrouw kan het voorkomen dat een patiënt onder deze afkapwaarde van 1,0 mg/L komt.
- Een klein onderzoek betrof 19 NRTI/NNRTI voorbehandelde kinderen in Thailand die werden behandeld met een combinatie van lopinavir en saquinavir, beide geboost door ritonavir [2]. Er waren 2 kinderen met een lopinavir dalspiegel < 1,0 mg/l die beiden een virale load > 400 c/ml hadden na 24 weken behandeling vs. slechts 1/17 kinderen met een lopinavir dalspiegel > 1,0 mg/l ( $p=0,001$ ).
- Een geïntegreerde populatie PK/PD analyse van 2 onderzoeken in 35 nog niet eerder voorbehandelde HIV patiënten in Atlanta, VS, toonde een  $EC_{95}$  voor lopinavir van 0,73 mg/L wat niet sterk afwijkend is van 1,0 mg/L [3].
- Indirect bewijs voor de 1,0 mg/l als afkapwaarde voor lopinavir dalspiegel kan gevonden worden in het Artemis onderzoek waarin 1dd lopinavir een slechtere respons liet zien dan 2 dd lopinavir [4]. Het is al langer bekend dat dalspiegels bij 1dd 800/200mg lopinavir/ritonavir lager zijn dan bij 2dd 400/100mg [5], en bij 1dd doseren vaker < 1,0 mg/l zijn.
- Een onderzoek uit Frankrijk beschrijft een gecombineerde groep van therapie-naïeve patiënten en voorbehandelde patiënten [6]. Zij vinden een afkapwaarde voor de lopinavir dalspiegel van 3 mg/l: patiënten met spiegels daaronder hadden 22% kans op goede respons vs. 56% kans als dalspiegel > 3 mg/l was. Omdat het hier een gemengde populatie betreft kan niet gesteld worden dat 3 mg/l de streefwaarde moet zijn voor therapie-naïeve patiënten
- Een aantal verschillende onderzoeken in PI-voorbehandelde patiënten liet zien dat hogere lopinavir dalspiegels geassocieerd waren met een betere respons. De grenswaarden waren 4,0 [7], 4,0 [8], 4,8 [9], 5,0 [10], en 5,7 [11] mg/l, respectievelijk. De absolute waarden worden echter m.n. bepaald door de mate van aanwezigheid van resistentie tegen lopinavir in die studiepopulaties; het is derhalve moeilijk te concluderen wat voor een individuele, PI-voorbehandelde patiënt een streefwaarde voor de lopinavir dalspiegel zou moeten zijn.
- Het ligt voor de hand om in een individuele patiënt met PI mutaties het zogenaamde Genotypic Inhibitory Quotient (GIQ) te berekenen, waarbij de definitie van GIQ is de dalspiegel gedeeld door het aantal PI mutaties. Een eerste poging voor lopinavir is daartoe gedaan door Gonzalez de Requena et al. [9]. Zij vonden een streefwaarde voor het lopinavir GIQ van 0,7 mg/l/mutatie of hoger, waarbij het aantal mutaties geteld moet worden uit een lijst van de volgende

aminozuur posities in het HIV protease: 10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88, en 90.

- Een eigen onderzoek onder 95 PI-voorbehandelde patiënten die starten met lopinavir liet zien dat het GIQ gebaseerd op de lijst van de IAS-USA (10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88 en 90) en waarbij ook mutaties uit eerdere resistentie-bepalingen werden meegenomen, sterk geassocieerd was met virologische respons: bij een afkapwaarde van 0,9 mg/l/mutatie was de sensitiviteit en specificiteit voor virologische respons 74 resp. 78% [12].
- De streefwaarde voor het GIQ alsmede de juiste berekening dient nog verder prospectief onderzocht te worden.
- Ook in PI-voorbehandelde kinderen is er een relatie gevonden tussen de hoogte van de lopinavir spiegel en antivirale respons [13]. Hierbij is echter alleen gekeken naar de piekspiegel van lopinavir: deze was significant hoger in kinderen met een antivirale respons dan in kinderen zonder respons: 12,7 vs. 7,7 mg/l. Er is echter geen reden om andere streefwaarden voor kinderen te kiezen dan voor volwassenen.
- In meerdere onderzoeken is gevonden dat dalspiegels van lopinavir bij een 1dd dosering lager zijn dan bij 2dd dosering [5, 14-16]. Voor PI-naïeve patiënten blijkt dit echter nog hoog genoeg te zijn en voor die indicatie is 1dd lopinavir door de FDA geregistreerd. Het verdient aanbeveling om zeker ook bij 1dd dosering dalspiegels te controleren en als grenswaarde 1,0 mg/l aan te houden zoals bij 2dd doseren.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar mogelijke relaties tussen lopinavir spiegels en hyperlipidemie [10, 17, 18]. De interpretatie van deze onderzoeken wordt bemoeilijkt doordat een aantal patiënten al verhoogde lipidenwaarden had voor aanvang van lopinavir gebruik en/of statines al waren toegevoegd om lipidenwaarden te verlagen. Het onderzoek van Gutierrez et al in 22 patiënten [10] heeft deze mankementen ook. Hierin is evenwel gevonden dat alle 10 patiënten met een dalspiegel > 8,0 mg/l een graad 2 of meer verhoging van de lipidenwaarden ontwikkelde vs. 4 van de 12 (33%) die een dalspiegel < 8,0 mg/l hadden. Op dit moment beoordelen we deze informatie als onduidelijk en nemen we niet op in de grafiek. Het biedt wel een handvat voor individuele patiënten met hoge lopinavir dalspiegels (> 8,0 mg/l) en lipide-afwijkingen om evt. dosisverlaging te overwegen.
- Gonzalez de Requena et al. hebben 120 HIV-geïnfecteerde patiënten onderzocht op een mogelijke relatie tussen lopinavir plasmaspiegels en het optreden van hepatotoxiciteit [19]. Zij konden geen relatie vinden; lopinavir plasmaspiegels waren ook niet hoger in patiënten met hepatitis B/C co-infectie vs. patiënten zonder hepatitis B/C.
- In een onderzoek bij 96 patiënten is gekeken naar de mogelijke relatie tussen lopinavir plasmaspiegels en het optreden van diarree [20]. Men kon geen relatie vinden.

### 3. Overige relevante informatie

- Op basis van de 30 curves uit de Kalori studie kunnen we een goed beeld van de intersubject variatie voor lopinavir vormen. De gemiddelde PK parameters in deze gezonde vrijwilligers kwamen overeen met die in patiënten:  $C_{max}$  11,6 mg/l;  $C_{min}$  6,0 mg/l. Deze populatiecurve kan gebruikt worden voor het berekenen van de concentratieratio (CR).
- Spiegel(s) die afgenomen zijn binnen 4 uur na inname geven een relatief slechte voorspelling voor AUC en  $C_{min}$ .
- In een populatie onderzoek onder 802 patiënten in Nederland kwam naar voren dat lichaamsgewicht de belangrijkste factor is die de hoogte van de lopinavir spiegel bepaalt [21]
- Om de mogelijke relatie tussen afwijkende lopinavir spiegels en therapietrouw vast te stellen zijn voor lopinavir de zogenaamde CORALs gedefinieerd (COncentration RAtio Limits; zie [22] voor achtergrond over deze toepassing). Deze zijn voorlopig vastgesteld op 0,50 en 1,50 voor lopinavir. Patiënten die een CR buiten deze grenswaarden hebben zouden als therapie-ontrouw aangewezen kunnen worden als er geen andere verklaringen voor afwijkende spiegels zijn; deze CORALs moeten nog gevalideerd worden.

### 4. Adviezen

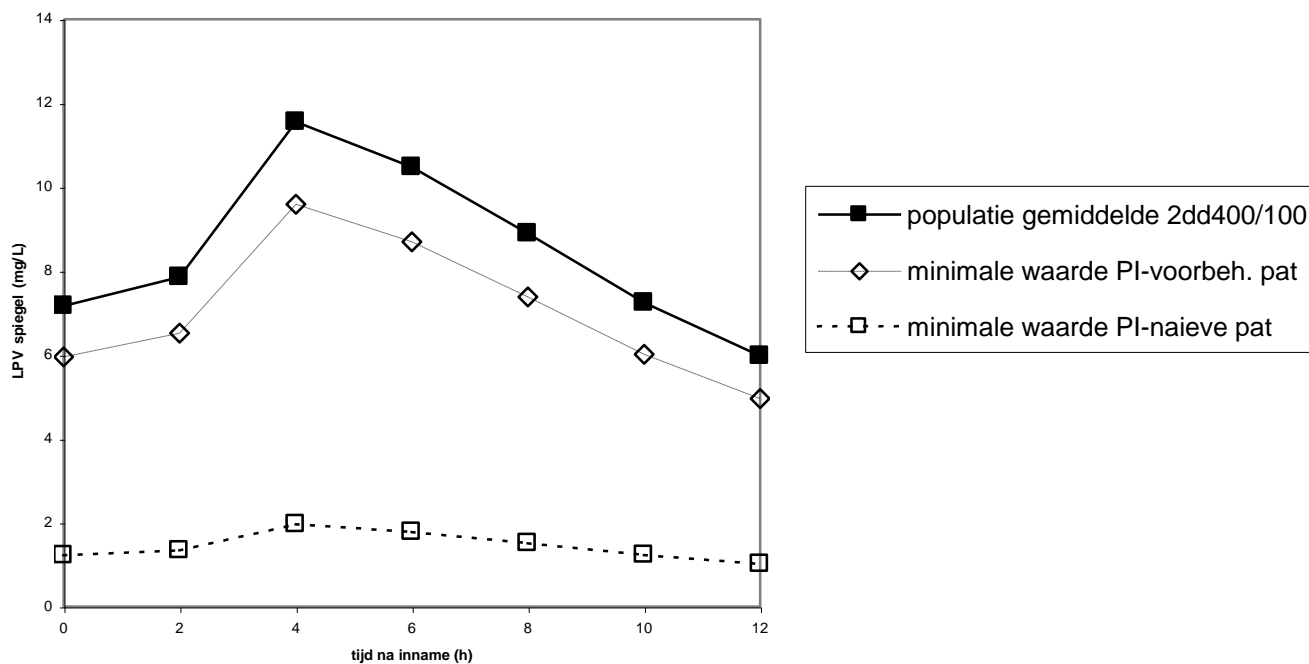
- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname
- Aanvragen < 4 uur na inname afgenomen: geef wel advies, maar vraag om spiegel > 4 uur na inname voor betere beoordeling
- PI-naïeve patiënten, controle; dalspiegel < 1,0 mg/l of CR < 0,17: bespreek regelmatige inname medicatie en herhaal spiegelaanvraag
- PI-naïeve patiënten, vermoeden van subtherapie: dalspiegel < 1,0 mg/l of CR < 0,17: verhoog dosering naar 2 dd 600/150mg en herhaal spiegelaanvraag.
- PI-voorbehandelde patiënten, controle: dalspiegel < 5,0 mg/l of CR < 0,83: bespreek regelmatige inname medicatie en herhaal spiegelaanvraag; vraag evt. mutaties op voor berekening GIQ.
- PI-voorbehandelde patiënten, vermoeden van subtherapie: dalspiegel < 5,0 mg/l of CR < 0,83; verhoog dosering naar 2 dd 600/150mg en herhaal spiegelaanvraag; vraag evt. mutaties op voor berekening GIQ.
- Alle patiënten, vermoeden van intoxicatie; dalspiegel > 8,0 mg/l of CR > 1,33: verlaag dosering naar 2 dd 200/50mg en herhaal spiegelaanvraag
- Alle patiënten, vermoeden van therapie-ontrouw: als CR niet tussen 0,50-1,50 ligt: vermoeden van therapie-ontrouw wordt bevestigd.
- Alle patiënten die naast lopinavir ook NNRTIs gebruiken: vraag om dalspiegel omdat curve mogelijk anders loopt.

### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- 2dd: er is een sjabloon gemaakt met 3 curves:
  - De gemiddelde populatiecurve

- De minimale curve voor PI-naieve patienten
- De minimale curve voor PI-voorbehandelde patienten (dwz falend op eerder PI-bevattend regime)
- 1dd lopinavir/ritonavir: er is een populatiecurve gemaakt op basis van volwassenen die behandeld werden met 1 dd 800/200mg [5]. Een dalspiegel van 1,0 mg/l komt overeen met een CR van 0,34.
- Voor kinderen ligt dit iets anders. Gemiddeld genomen liggen de farmacokinetiek parameters bij kinderen die 1 dd lopinavir/ritonavir 460/115 mg/m<sup>2</sup> krijgen ongeveer gelijk aan die bij volwassenen op 1dd 800/200mg [14], maar er is een veel grotere interpatient variatie in de pediatrische populatie, vooral bij jongere kinderen. Daarnaast lijkt er een snellere eliminatie plaats te vinden waardoor een kind op het oog een goede piekspiegel kan hebben, maar dan toch een subtherapeutische dalspiegel blijkt te hebben. De gemiddelde populatiecurve bij kinderen staat hieronder maar eigenlijk moet bij elk kind een eigen curve worden opgenomen, dan wel echte dalspiegels afgenomen te worden. In de figuur en tabel is een reeks opgenomen met CR = 1,6 waarmee kinderen op een 24-uursspiegel van 1,0 mg/L moeten uitkomen. Verder is het van belang om te realiseren dat deze populatiecurve een groep kinderen betrof van gemiddeld 4,5 jaar oud. Een TDM aanvraag van een kind van bijv. 14 jaar kan waarschijnlijk beter vergeleken worden met die van een volwassen curve.

Populatiecurves lopinavir



tijd	gemiddelde	CR 0.17	CR 0.83
0	7.17	1.22	5.95
2	7.86	1.34	6.52
4	11.55	1.96	9.59
6	10.48	1.78	8.70
8	8.89	1.51	7.38
10	7.25	1.23	6.02
12	5.97	1.02	4.96

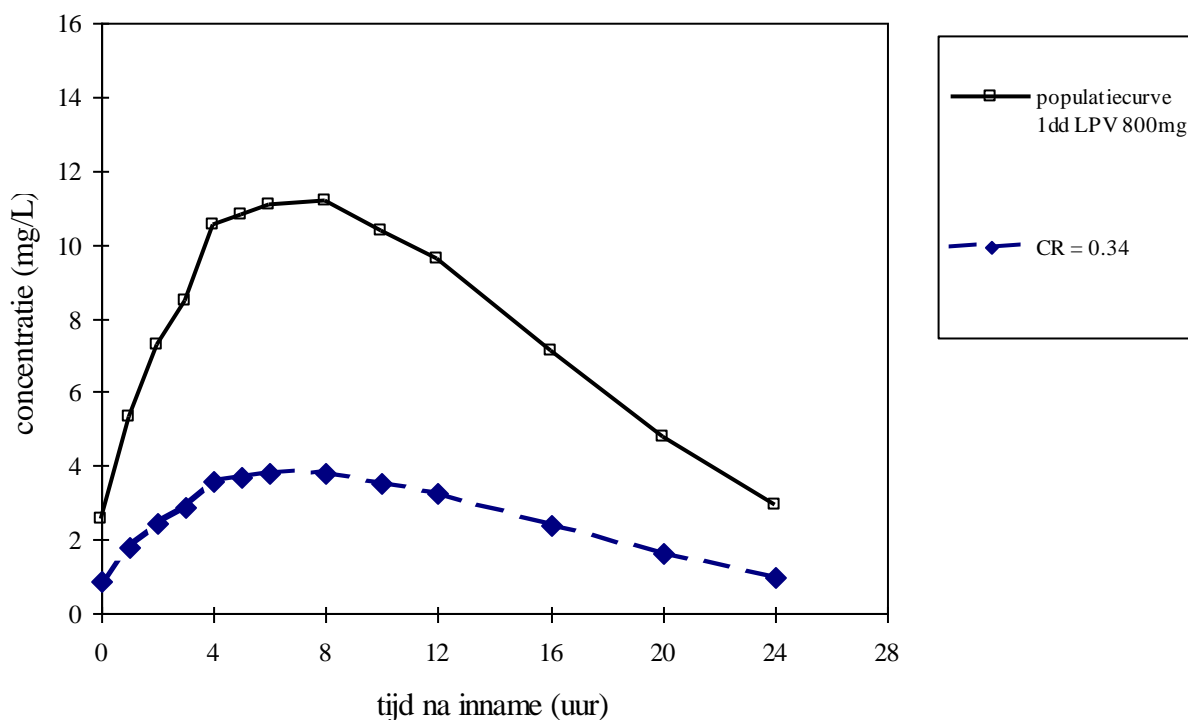
Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

### Therapeutic Drug Monitoring van Lopinavir



Tijd (h)	LPV	CR = 0.34
0	2.57	0.87
1	5.30	1.80
2	7.25	2.46
3	8.47	2.88
4	10.55	3.59
5	10.82	3.68
6	11.08	3.77
8	11.19	3.81
10	10.34	3.52
12	9.58	3.26
16	7.09	2.41
20	4.79	1.63
24	2.94	1.00

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

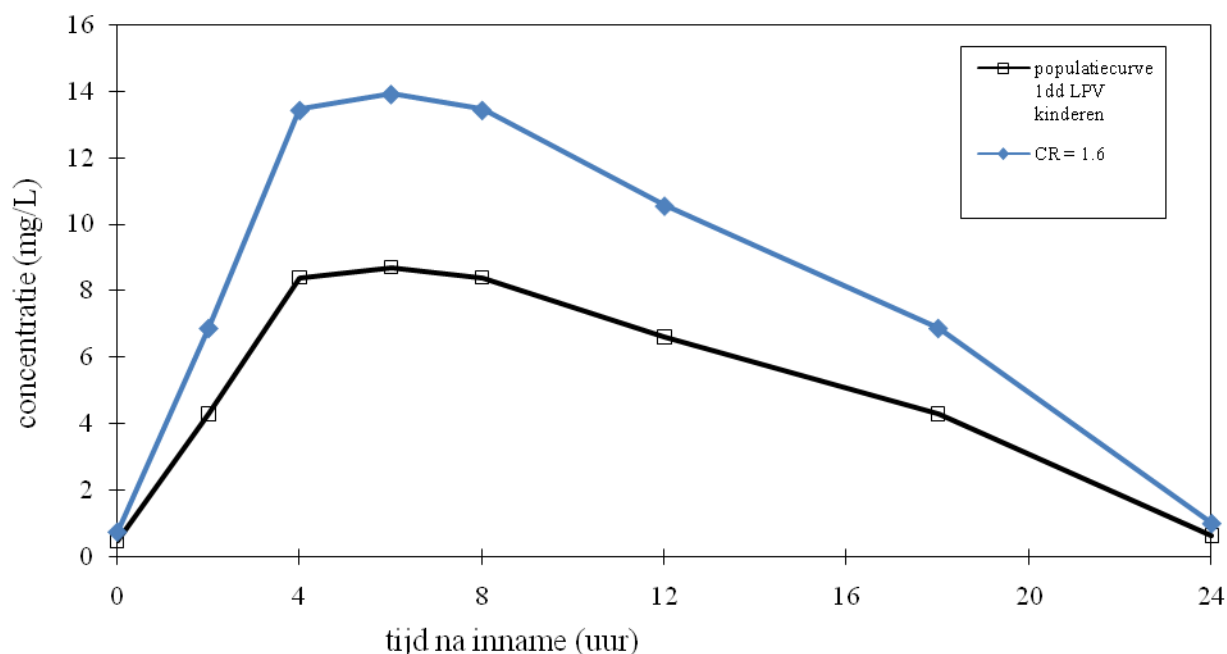
Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

Voor kinderen:

### Therapeutic Drug Monitoring van Lopinavir



Tijd (h)	LPV	CR = 1.6
0	0.47	0.8
2	4.3	6.9
4	8.4	13.4
6	8.7	13.9
8	8.4	13.4
12	6.6	10.6
18	4.3	6.9
24	0.63	1.0

1. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;**47**:350-359.
2. Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hill A, Siangphoe U, Bergshoeff A, Pancharoen C, *et al.* Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005;**24**:874-879.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014



3. Wang K, D'Argenio DZ, Acosta EP, Sheth AN, Delille C, Lennox JL, *et al.* Integrated population pharmacokinetic/viral dynamic modelling of lopinavir/ritonavir in HIV-1 treatment-naive patients. *Clin Pharmacokinet* 2014,**53**:361-371.
4. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, ndrade-Villanueva J, *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008,**22**:1389-1397.
5. la Porte CJ, Schippers EF, Van Der Ende ME, Koopmans PP, Blok WL, Kauffmann RH, *et al.* Pharmacokinetics of once-daily lopinavir/ritonavir and the influence of dose modifications. *AIDS* 2005,**19**:1105-1107.
6. Wateba MI, Billaud E, Dailly E, Jolliet P, Raffi F. Low initial trough plasma concentrations of lopinavir are associated with an impairment of virological response in an unselected cohort of HIV-1-infected patients. *HIV.Med.* 2006,**7**:197-199.
7. Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2002,**46**:2926-2932.
8. Breilh D, Pellegrin I, Rouzes A, Berthoin K, Xuereb F, Budzinski H, *et al.* Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study). *AIDS* 2004,**18**:1305-1310.
9. Gonzalez de Requena D, Gallego O, Valer L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res.Hum.Retroviruses* 2004,**20**:275-278.
10. Gutierrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernandez I, Ramos J, *et al.* Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2003,**33**:594-600.
11. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, *et al.* Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002,**16**:2081-2083.
12. Hoefnagel JG, Van der Lee MJ, Koopmans PP, Schuurman R, Jurriaans S, van Sighem AI, *et al.* The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. *AIDS* 2006,**20**:1069-1071.
13. Delaugerre C, Teglas JP, Treluyer JM, Vaz P, Jullien V, Veber F, *et al.* Predictive Factors of Virologic Success in HIV-1-Infected Children Treated With Lopinavir/Ritonavir. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2004,**37**:1269-1275.
14. van der Lee M, Verweel G, de Groot R, Burger D. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir.Ther.* 2006,**11**:439-445.
15. Rosso R, Di Biagio A, Dentone C, Gattinara GC, Martino AM, Vigano A, *et al.* Lopinavir/ritonavir exposure in treatment-naive HIV-infected children following twice or once daily administration. *J.Antimicrob.Chemother.* 2006,**57**:1168-1171.
16. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, *et al.* Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J.Infect.Dis.* 2004,**189**:265-272.
17. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi-Bonora M, De Luca A, Lo Caputo S, Di Giambenedetto S, *et al.* Lipid abnormalities in HIV-infected patients are not correlated with lopinavir plasma concentrations. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2004,**35**:324-326.
18. Gonzalez dR, Blanco F, Garcia-Benayas T, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient.Care STDS.* 2003,**17**:443-445.



19. Gonzalez-Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res.Hum.Retroviruses* 2004,**20**:698-700.
20. Rendon AL, Nunez M, Gonzalez-Requena D, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Diarrhea related to lopinavir is most often mild and not related to plasma drug levels. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2003,**34**:247.
21. van der Leur MR, Burger DM, la Porte CJ, Koopmans PP. A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults. *Ther Drug Monit.* 2006,**28**:650-653.
22. 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.