

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- “Unboosted” saquinavir (dwz: zonder ritonavir): er zijn een aantal onderzoeken beschreven die een positieve relatie hebben gevonden tussen de saquinavir spiegels en de virologische respons in protease inhibitor (PI)-naïeve patienten [1-3]. Gezien de inferieure antivirale respons op unboosted saquinavir regimens worden deze niet meer toegepast.
- “Boosted” saquinavir: in een onderzoek in 277 PI (indinavir)-voorbehandelde patienten wordt genoemd dat dalspiegels van saquinavir $> 0,10$ mg/l een hogere virologische respons laten zien [4]. De absolute waarde wordt echter m.n. bepaald door de mate van aanwezigheid van resistentie tegen saquinavir in de onderzochte populatie. Over het algemeen wordt aan patienten pas saquinavir gegeven als ze er gevoelig voor zijn (PI-voorbehandelde patienten met uitgesloten resistentie voor saquinavir of PI-naïeve patienten).
- In de HIV-NAT 017 studie werd saquinavir in combinatie met lopinavir/ritonavir gegeven aan kinderen die waren voorbehandeld met NRTI/NNRTI combinaties [5]. Er waren 3 kinderen met een saquinavir dalspiegel $< 0,28$ mg/l van wie 2 virologisch falen hadden vs. bij 1 van dw 16 kinderen met een saquinavir dalspiegel $> 0,28$ mg/l.
- Een onderzoek van Marcelin et al. [6] naar het gebruik van boosted saquinavir (800/100mg 2dd, een wat ongebruikelijk schema; veelal wordt 1000/100mg 2dd gegeven, dit is ook de geregistreerde dosering) geeft wat meer informatie over de relatie tussen het aantal mutaties, de plasmaspiegels, en de virologische respons. 72 PI-voorbehandelde patiënten werden behandeld met dit schema + 2-3 NRTIs op basis van het resistentiepatroon. De volgende PI mutaties waren geassocieerd met virale respons: L24I, I62V, 82AFTS, I84V, L90M. De saquinavir dalspiegel zelf was niet geassocieerd met de daling in de virale load. Het genotypisch inhibitory quotient (GIQ, gedefinieerd als de saquinavir dalspiegel gedeeld door het aantal PI mutaties uit bovenstaande lijst) was wel sterk gerelateerd aan de daling in virale load: $r = -0,402$; $p=0,006$). Er wordt helaas geen streefwaarde genoemd voor de GIQ.
- Een prospectief onderzoek van Valer et al. geeft wat meer informatie [7]. Bij 73 patiënten konden saquinavir dalspiegels worden bepaald: ook hier gold dat $0,10$ mg/l een afkapwaarde was: patiënten met een dalspiegel $> 0,10$ mg/l hadden 86% virologische response vs. 53% met een dalspiegel $< 0,10$ mg/l ($p=0,005$). Berekening van het GIQ op basis van de lijst met mutaties (10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88 en 90) leidde tot een afkapwaarde van $0,04$ mg/l/muatie zoals vastgesteld op basis van een ROC analyse. Patiënten met een GIQ hoger dan $0,04$ hadden 77% response vs. 18% als $GIQ < 0,04$ was.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Een onderzoek in 65 therapie-naïeve patienten heeft gekeken naar de toxiciteit van een therapie met stavudine, lamivudine, nelfinavir en saquinavir. Diarree was de meest gemelde bijwerking, inconsistent geassocieerd met de blootstelling aan nelfinavir. Buikpijn was gerelateerd aan een hogere blootstelling aan nelfinavir of saquinavir [8].
- Het is alom bekend dat een verstoorde vetverdeling, insulineresistentie en hyperlipidemie mogelijke bijwerkingen van de protease remmers (waaronder

saquinavir) zijn. Er zijn geen studiegegevens voorhanden van de mogelijke relatie tussen saquinavir spiegels en hyperlipidemie.

3. Overige relevante informatie

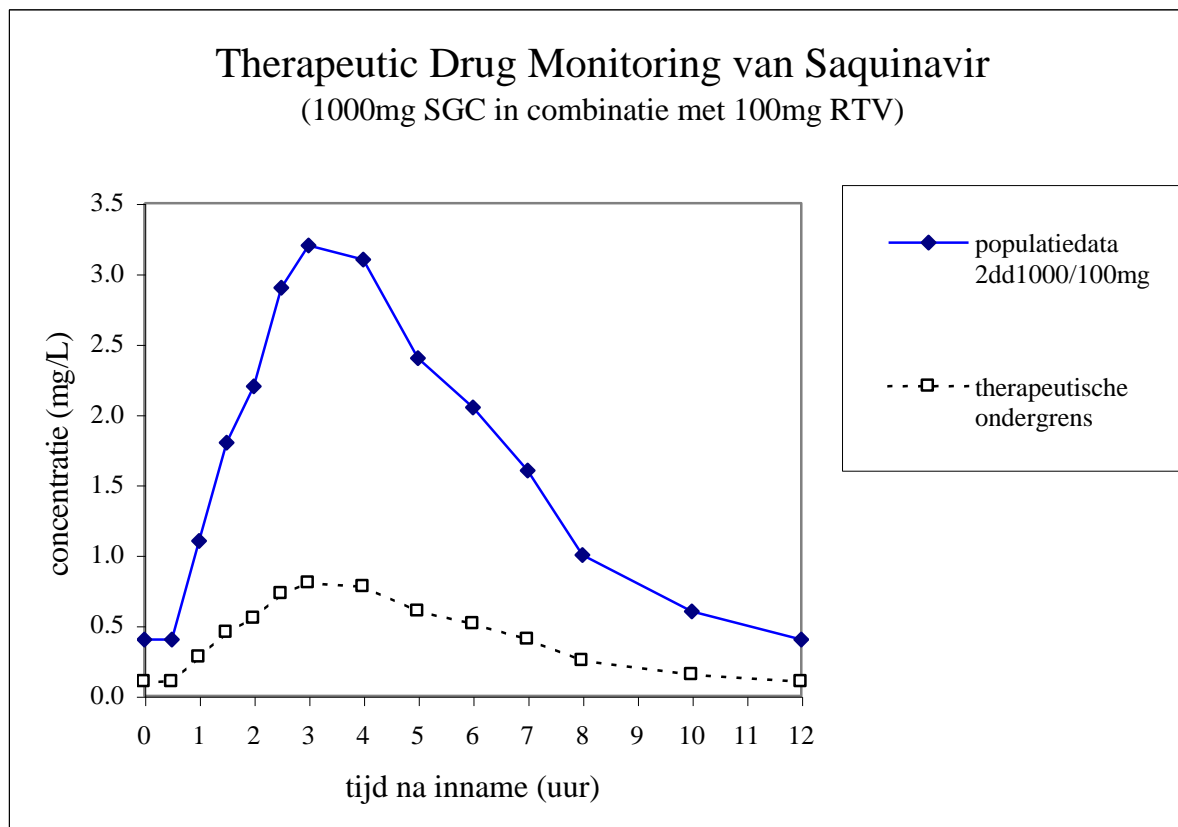
- De populatiecurve is een resultaat van de gemiddelde PK parameters van zes HIV-1 geïnficeerde patiënten [9]. Deze populatiecurve kan gebruikt worden voor het berekenen van de concentratieratio CR: ratio tussen de minimale dalspiegel en populatiecurve ($0,1/0,4=0,25$).
- De dataset uit London van Boffito (2 dd 1000/100mg saquinavir/ritonavir) is gebruikt om de R^2 tussen de dalspiegel en de andere spiegels te bekijken. Spiegels die afgenomen zijn binnen 6 uur na inname geven een relatief slechte voorspelling voor C_{min} .
- Inname tot 2 uur na de maaltijd wordt aanbevolen [10]. De toegenomen biologische beschikbaarheid van saquinavir wordt gedeeltelijk verklaard door een hogere oplosbaarheid als gevolg van een toegenomen pH na de maaltijd [11].
- Saquinavir concentraties en IQ-waarden waren significant hoger in vrouwen dan in mannen. De klaring gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht bij vrouwen was ongeveer 50% van die in mannen. Hiermee zou de grotere virologische respons in vrouwen verklaard kunnen worden [4].
- Er zijn nog geen goede data beschikbaar over de farmacokinetiek van saquinavir na inname van de 500mg film-coated tabletten in de dosering 2 dd 1000/100mg met ritonavir. Vooralsnog wordt de curve van de saquinavir hard-gel capsules aangehouden.

4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname
- Aanvragen < 6 uur na inname afgenomen: geef wel advies, maar vraag om spiegel uit tweede helft doseringsinterval voor betere beoordeling.
- Alle patiënten, controle; dalspiegel < 0,1 mg/l of CR < 0,25: bespreek inname met voedsel en herhaal spiegelaanvraag. Vraag evt. naar PI mutaties indien voorbehandeld en hanteer GIQ van 0,04.
- Alle patiënten, vermoeden van subtherapie; dalspiegel < 0,1 mg/l of CR < 0,25: dosisverhoging overwegen, met voedsel laten innemen en spiegelaanvraag herhalen. Vraag evt. naar PI mutaties indien voorbehandeld en hanteer GIQ van 0,04.
- Alle patiënten, vermoeden van intoxicatie, dalspiegel > 0,4 mg/l of CR > 1,0: dosisverlaging overwegen, met voedsel laten innemen en spiegelaanvraag herhalen.
- Voor 1 dd saquinavir/r 1600/100 kan ook de dalspiegel van 0,10 mg/l aangehouden worden, alhoewel hiervoor minder data beschikbaar is.

5. Populatiecurves/therapeutische range

- Er is een sjabloon gemaakt met 2 curves:
 - De gemiddelde populatiecurve [9]
 - De minimale curve voor alle patiënten



Tijd	SQV (mg/l)	CR 0.25
0.0	0.40	0.10
0.5	0.40	0.10
1.0	1.10	0.28
1.5	1.80	0.45
2.0	2.20	0.55
2.5	2.90	0.73
3.0	3.20	0.80
4.0	3.10	0.78
5.0	2.40	0.60
6.0	2.05	0.51
7.0	1.60	0.40
8.0	1.00	0.25
10.0	0.60	0.15
12.0	0.40	0.10

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

1. Hoetelmans RMW, Heeswijk RPGv, Meenhorst PL, Mulder JW, Scheele WA, Beijnen FH. Plasma concentrations of saquinavir determine HIV-1 RNA response over a 48-week period. *12th World Aids Conference, 28 June-3 July 1998, Geneva, Switzerland, abstract 42261* 1998.
2. Gieschke R, Fotteler B, Buss N, Steimer JL. Relationships between exposure to saquinavir monotherapy and antiviral response in HIV-positive patients. *Clin Pharmacokinet* 1999;**37**:75-86.
3. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B, Norris J, Kozal MJ, *et al.* The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Annals of Internal Medicine* 1996;**124**:1039-1050.
4. Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, Acosta EP, Haubrich R, Katzenstein D, *et al.* Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J.Infect.Dis.* 2004;**189**:1176-1184.
5. 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.
6. Marcelin AG, Dalban C, Peytavin G, Lamotte C, Agher R, Delaugerre C, *et al.* Clinically relevant interpretation of genotype and relationship to plasma drug concentrations for resistance to saquinavir-ritonavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2004;**48**:4687-4692.
7. Valer L, de Mendoza C, Soriano V. Predictive value of drug levels, HIV genotyping, and the genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *J.Med.Virol.* 2005;**77**:460-464.
8. 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.
9. Veldkamp AI, van Heeswijk RP, Mulder JW, Meenhorst PL, Schreij G, van der Geest S, *et al.* Steady-state pharmacokinetics of twice-daily dosing of saquinavir plus ritonavir in HIV-1-infected individuals. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 2001;**27**:344-349.
10. EMA. Invirase; Summary of Product Characteristics. In; 2013.
11. Perry CM, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation-a review of its use in patients with HIV infection. *DRUGS* 1998;**55**:461-486.