

Adaptation des doses par les dosages des antirétroviraux

G Peytavin



GH X Bichat-CI Bernard

SFLS 22/X/04

« *Therapeutic Drug Monitoring* »

- Patients adultes, infectés par VIH-1,
- Inhibiteurs de la Protéase (IPs) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 (NNRTIs),
- Pharmacocinétiques (PK) complexes mais connues,
- Paramètres d'influence \pm identifiés,
- Relations entre exposition plasmatique et
 - Doses administrées (qd vs bid),
 - Efficacité antivirale (Virus sauvage vs muté),
 - Effets indésirables (aigus vs chroniques),
- Définition d'un intervalle thérapeutique,

Indications du TDM

- Interactions médicamenteuses d'ordre PK,
- Insuffisances hépatocellulaires (VHC, VHB, alcool etc.)
- Difficultés d'observance,
- Malabsorption intestinale,
- Compréhension de l'échec,
- Résistance multiple,
- Intolérance aiguë ou chronique,
- Femme enceinte,
- Encéphalopathie à VIH,
- Etc.



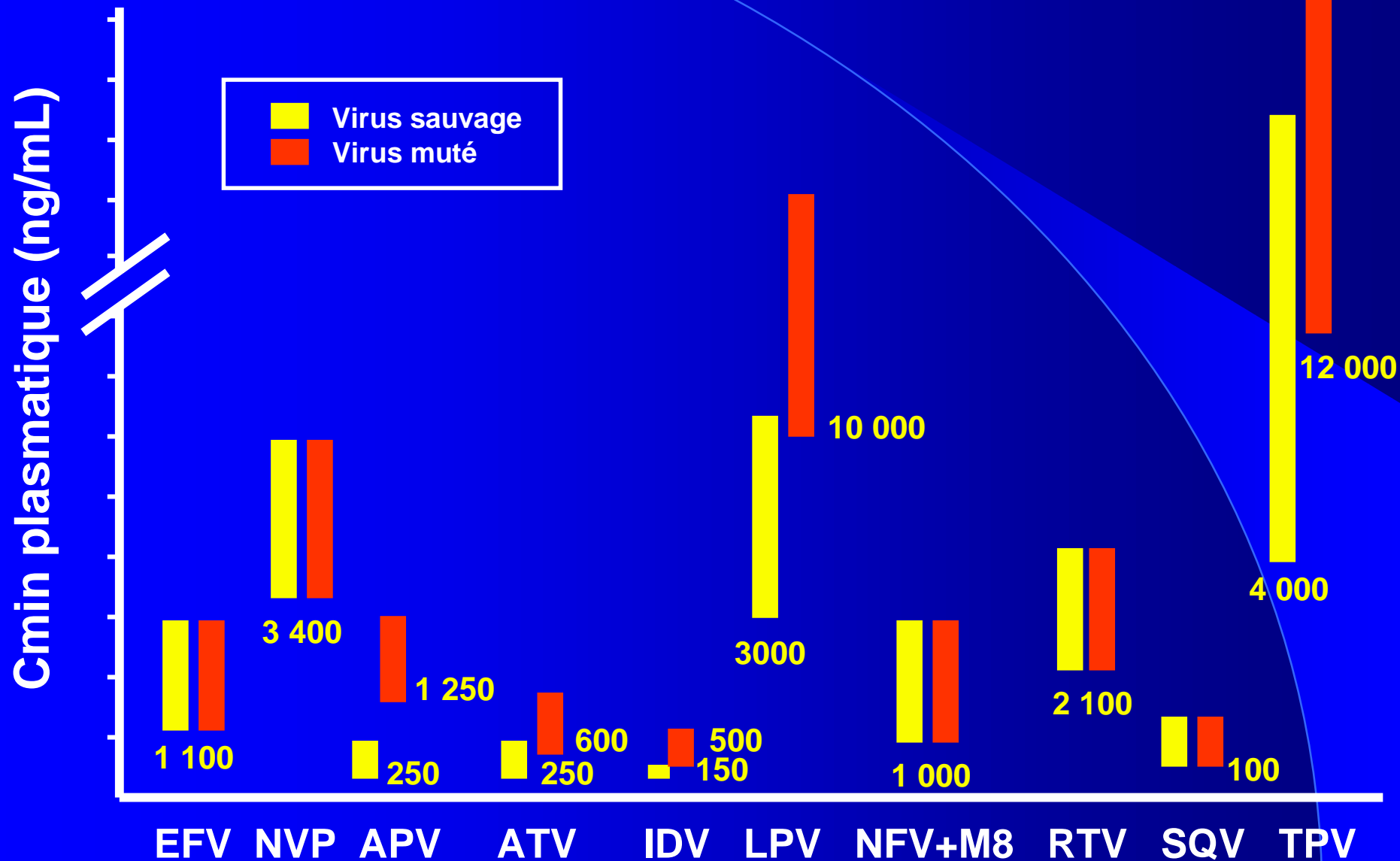
www.santé.gouv

SFLS 22/X/04

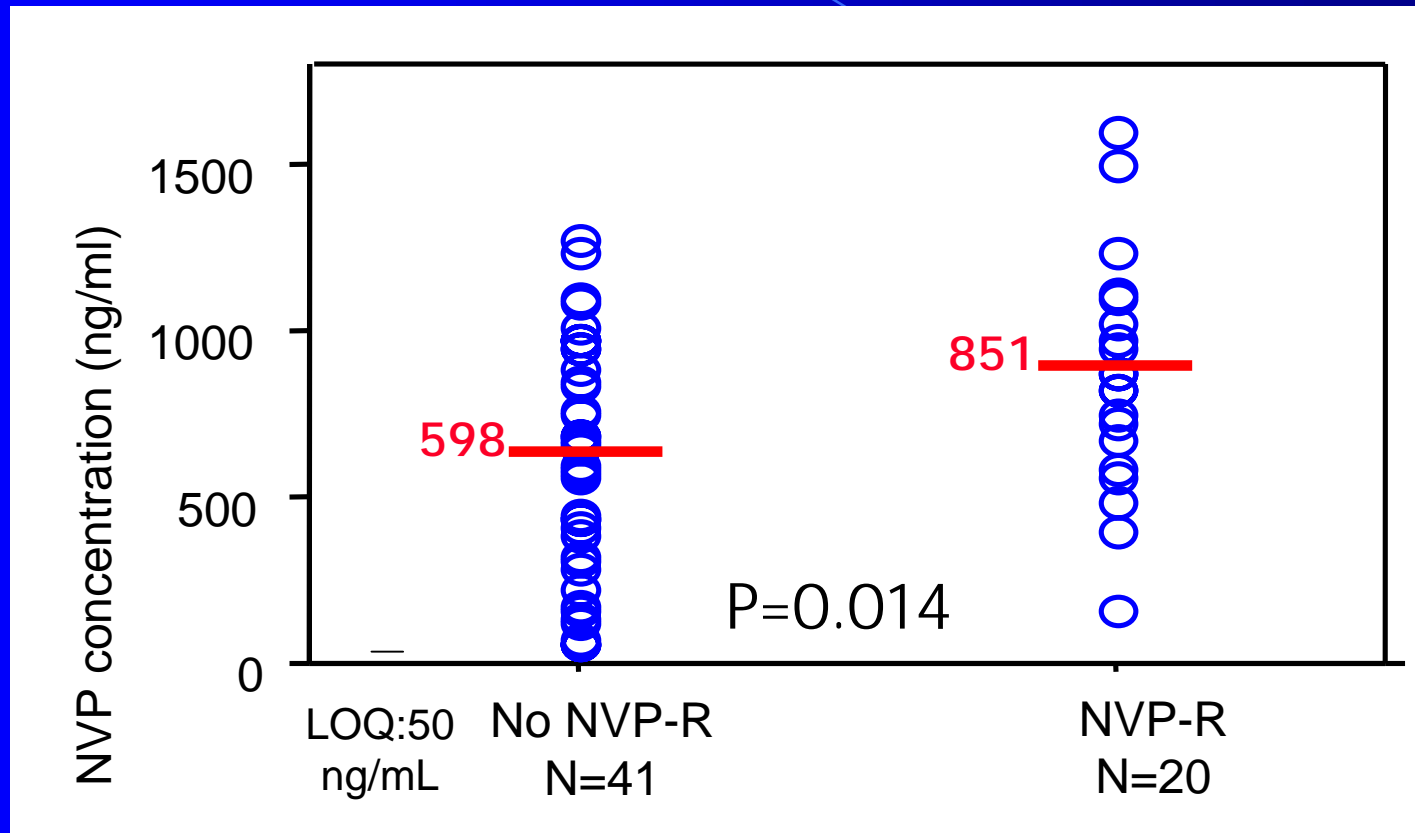
Analyse et interprétation

- Cmin plasmatique,
- A l'état d'équilibre,
- Juste avant une nouvelle prise,
- Horaires de dernières prise et prélèvement,
- HPLC, contrôle national de qualité et BPL,
- Documenter le contexte de la demande,
- **Algorithme d'interprétation,**
- **Interprétation multidisciplinaire,**
- **Nouvelles perspectives (GIQ),**
- Exemples: IDV/r, APV, LPV, NFV, EFV, NVP etc.

Les Cmin plasmatiques cibles efficaces sur VIH-1 sauvage et muté



Mothers: Plasma NVP concentration (Ditrame Study)



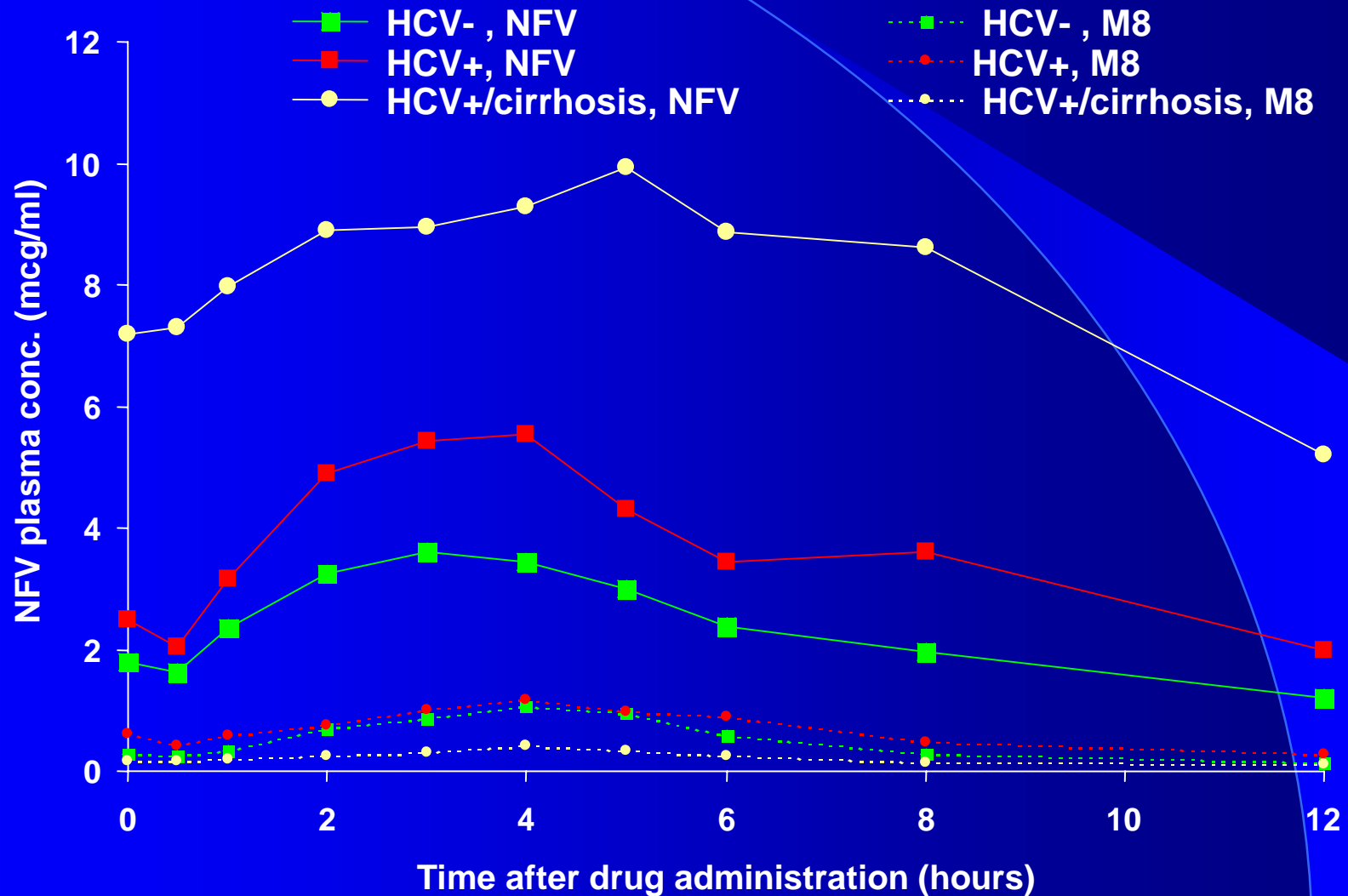
→ Aucun intérêt à augmenter les doses de NVP au cours du travail chez la femme enceinte

TDM of EFV in coinfecteD HIV-HCV patients treated with EFV containing regimen

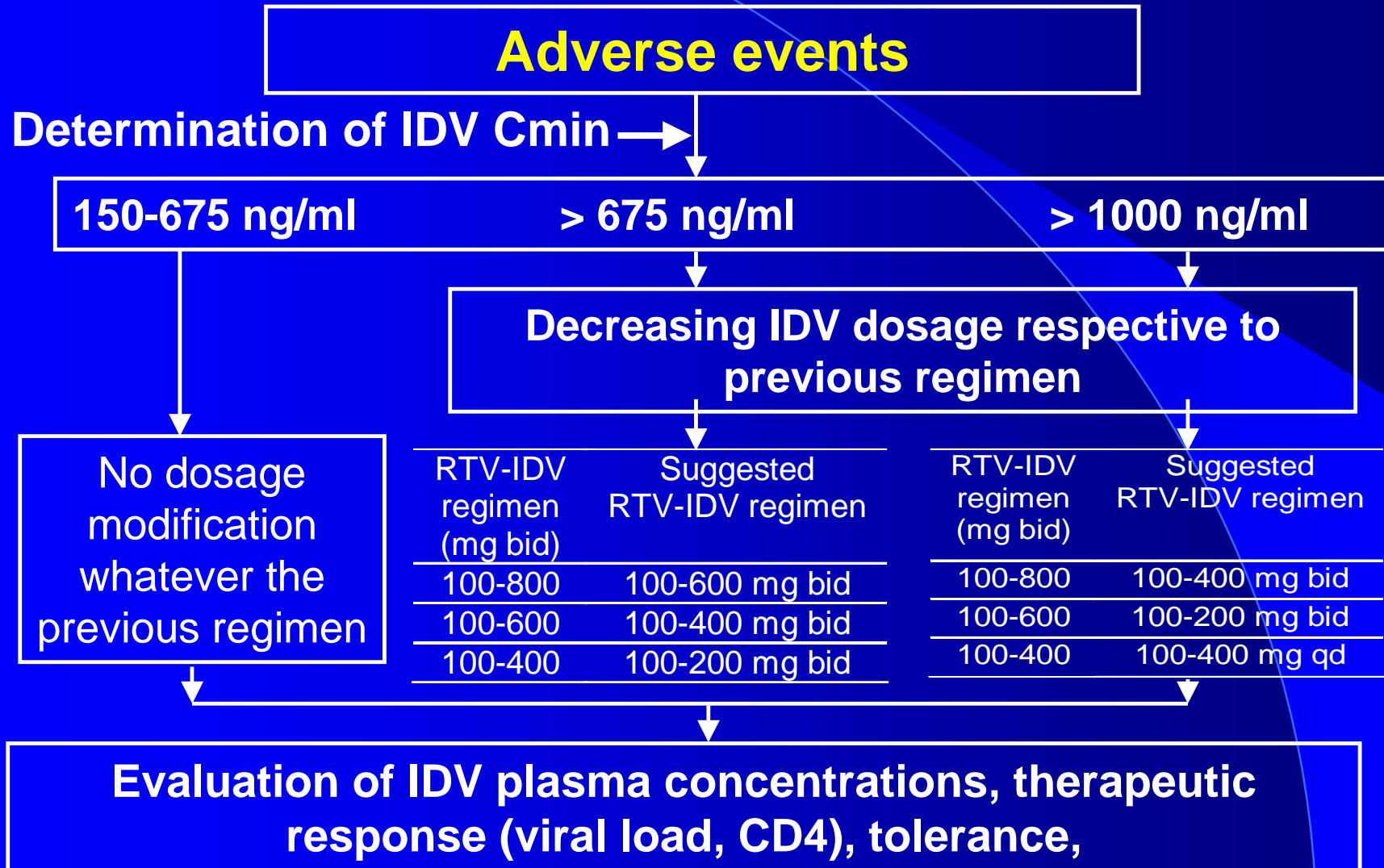
N° 23	Before Treatment	600 mg	400 mg	200 mg	100 mg	50 mg
Viral Load (copies/ml)	10000	<50	<50	<50	<50	<50
CD4 (cells/ml)	305	448	706	461	649	706
Cmin (ng/ml)		19000	16000	6142	7400	2979
N° 40						
Viral Load (copies/ml)	51000	<50	<50	<50	< 50	
CD4 (cells/ml)	250	299	287	366	423	
Cmin (ng/ml)		8600	3961	3637	2935	

- 1 patient coinfecté VIH-VHC sur 2 présentent des EFV Cmin > 3000 ng/mL,
- Ajustement prudent (non linéarité de la décroissance des EFV Cmin avec la dose),
- Etat d'équilibre plus long à atteindre !!
- Conservation du bénéfice d'efficacité antivirale,
- Préservation de la survenue des effets indésirables

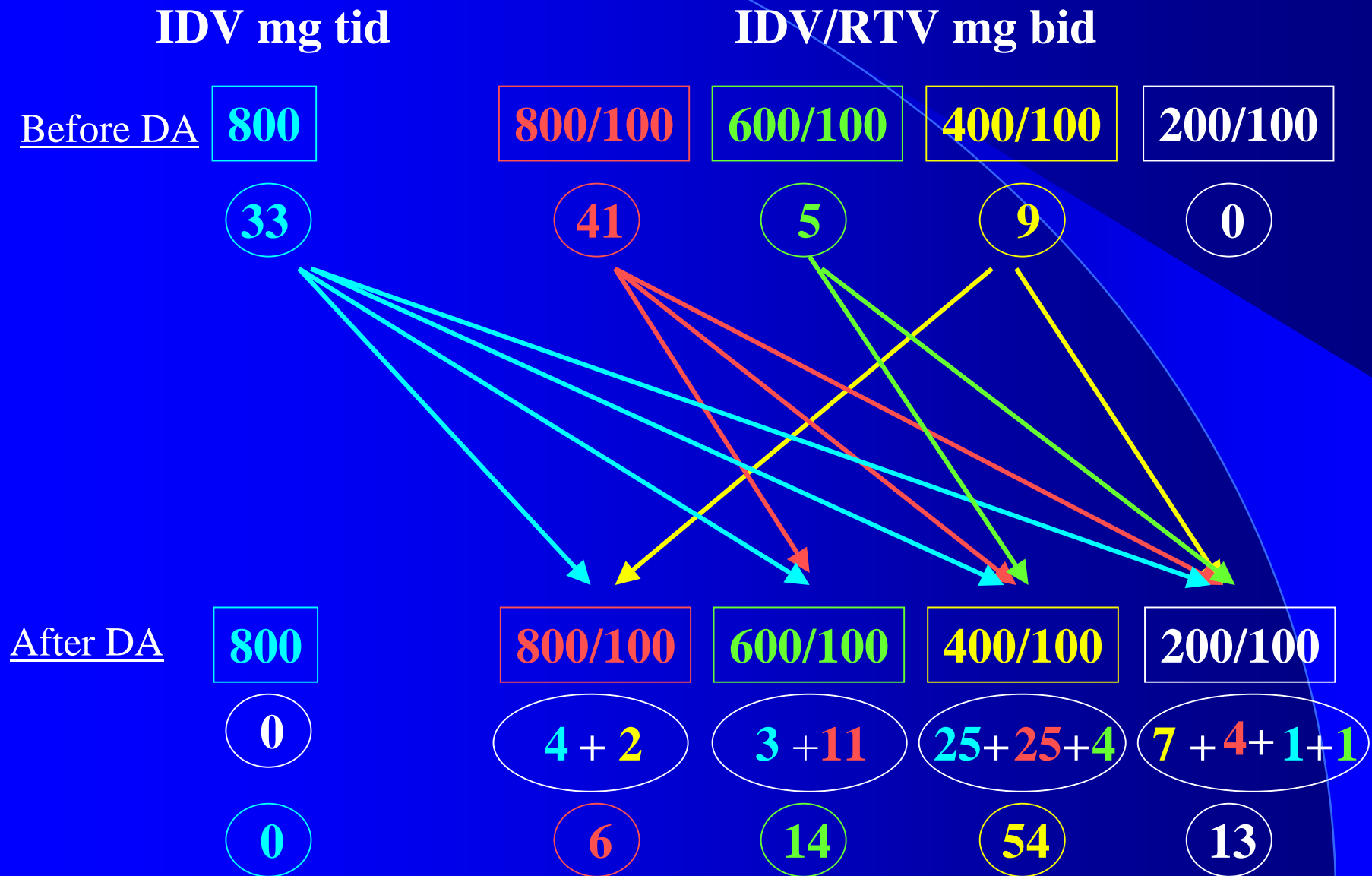
Disposition of NFV and M8 in HIV+/HCV- and in HIV+/HCV+ patients with and without cirrhosis (normalized to 1250mg/12hours)



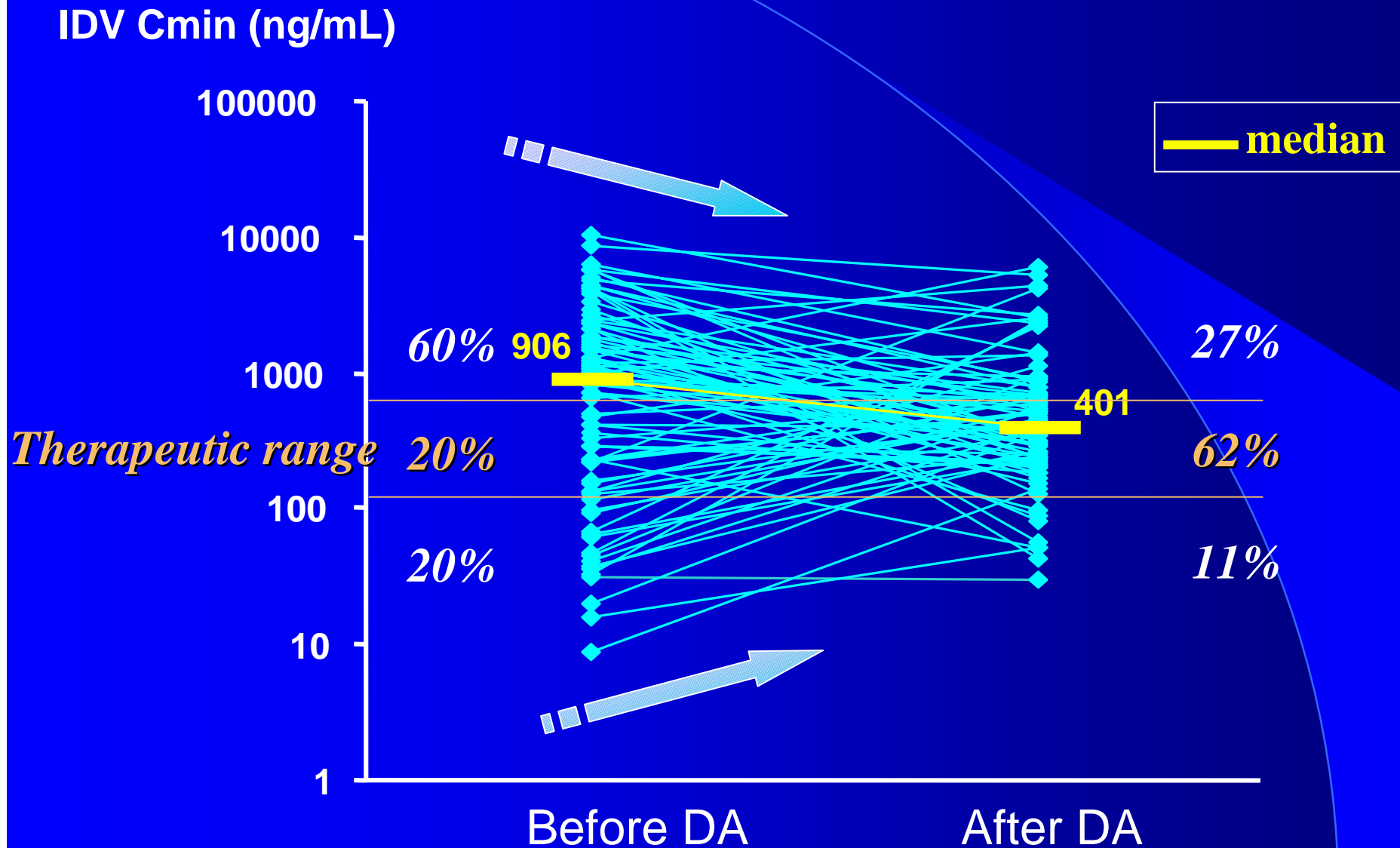
Algorithm for Therapeutic Drug Monitoring of IDV in association with ritonavir (RTV)



Regimen repartition before and after unique IDV Dosage Adjustment (DA)



Performance of unique IDV Dosage Adjustment on IDV Cmin

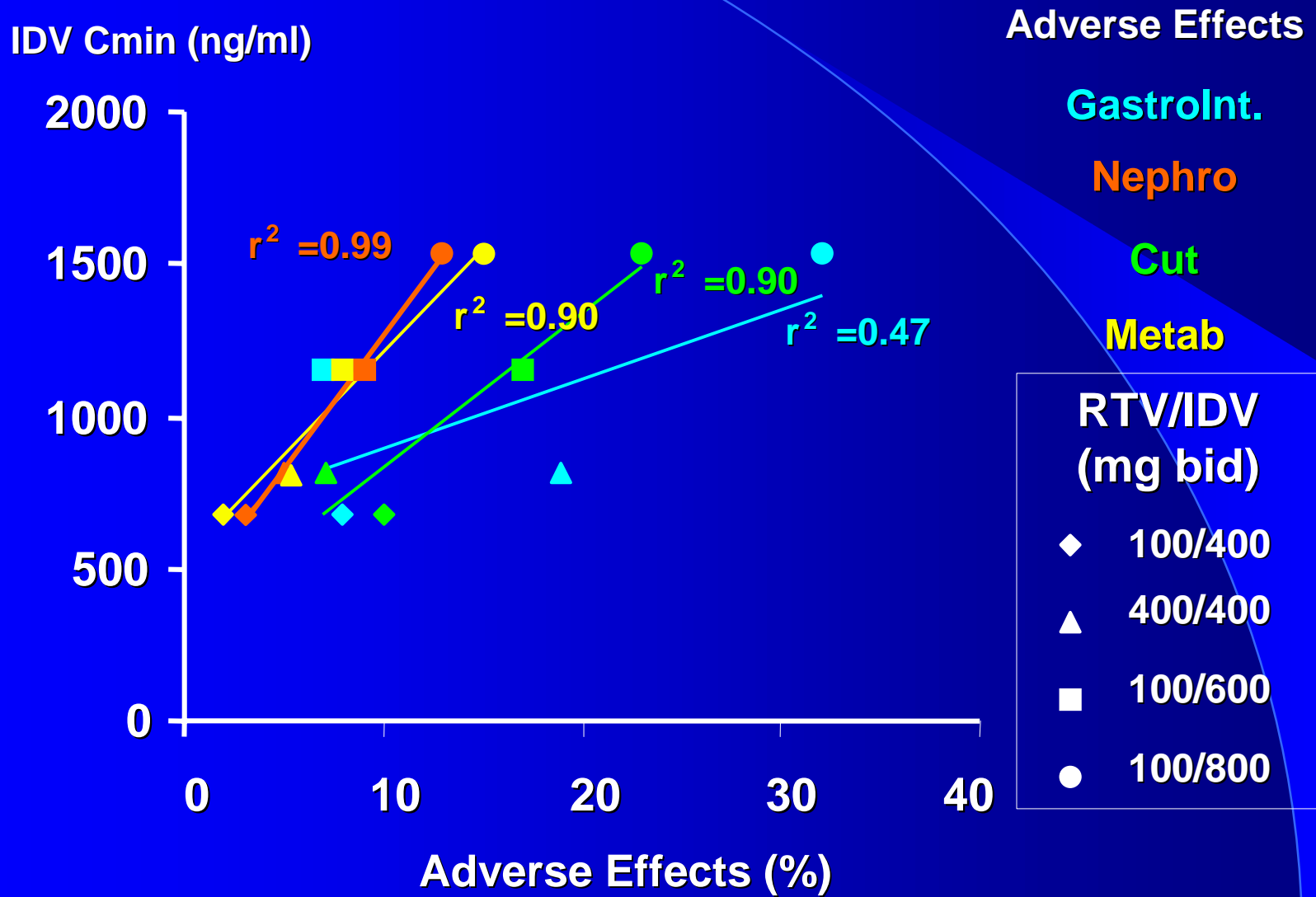


Summary results (n = 88 patients)

	Before DA	After DA
Targeted range: 150-675 ng/mL	17	54
< 150 ng/mL	19	10
> 675 ng/mL	52	24
Virological efficacy		
HIV -RNA log ₁₀ copies/mL (mean ± SD)	4.69 ± 5.17	3.58 ± 4.47*
< 2.3 log ₁₀	53	71
1 log ₀ decrease	/	5
Adverse Events	22	3

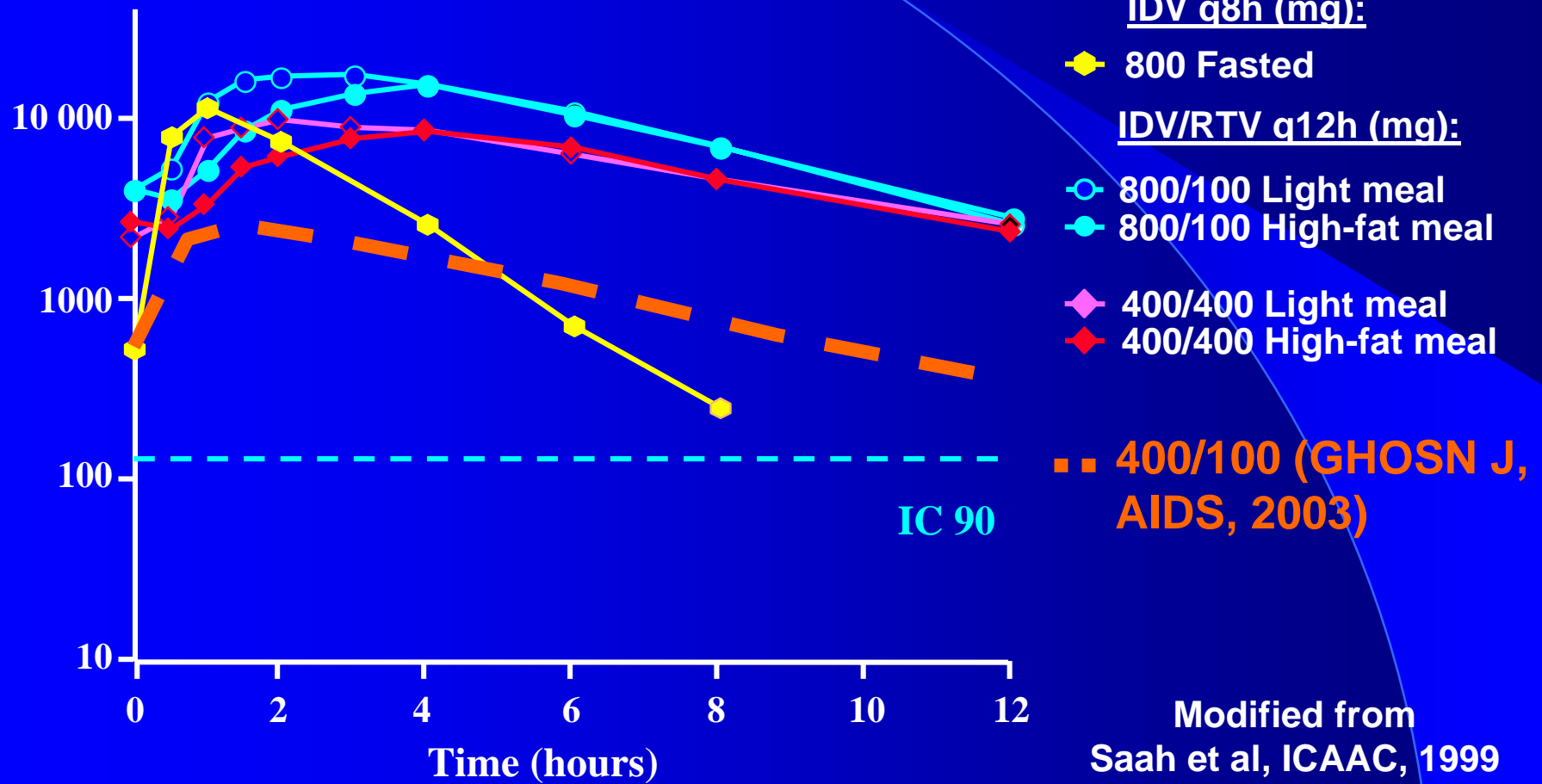
*p = 0.005 (paired t test)

Mean IDV Cmin in each regimen correlated with incidence of Adverse Effects

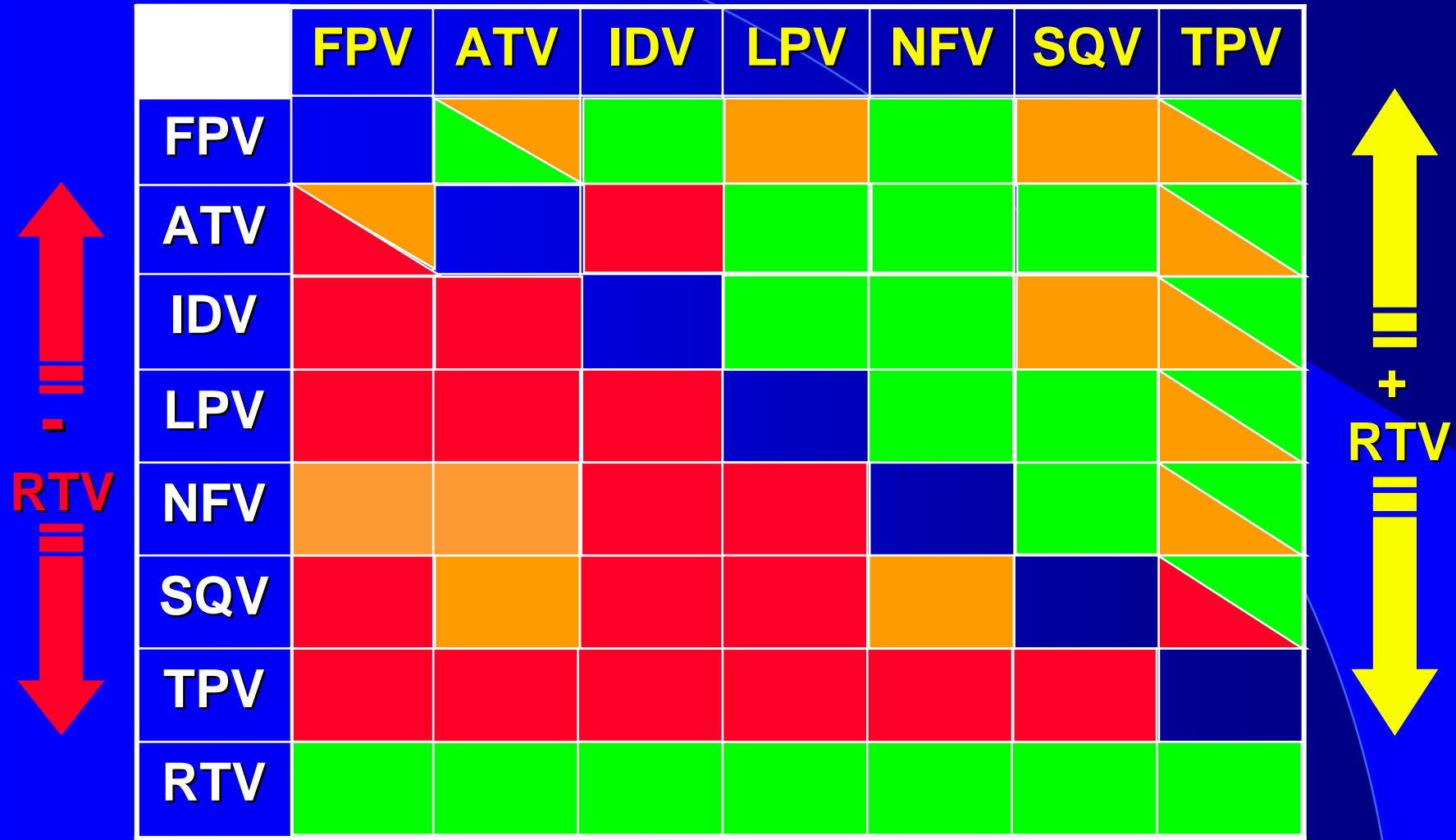


Mean Plasma Concentrations of indinavir ± ritonavir

IDV Plasma Concentration (ng/mL)



Doubles associations d'IPs boostés



↑
-
RTV
↓

↑
=
+
RTV
=
↓

Légende: possible TDM CI

10 Règles d'adaptation de doses des associations d'IPs boostés

- Bénéfice PK de 2 IPs associés est toujours plus important avec du RTV (ATV+SQV \pm RTV),
- Presque toutes les 2 IPs boostés supportent la mono-prise quotidienne (sauf celles avec IDV et TPV),
- Toutes les 2 IPs boostés sont théoriquement possibles (sauf ATV+IDV et SQV+TPV),
- FPV+IDV+RTV et FPV+ATV+RTV présentent la meilleure diffusion dans les compartiments profonds,
- TPV \gg APV et LPV sont les plus inducteurs des CYP 450 et des Glucuronyl-Transférases,

10 Règles d'adaptation de doses des associations d'IPs boostés (Suite...)

- NFV et APV ont en commun un métabolisme via le 2C19 et 3A4,
- Pour modifier les concentrations de l'IP associé au RTV, il est possible soit de jouer soit sur la dose de RTV soit sur celle de l'IP associé (RTV+IDV),
- Excepté pour APV où il est préférable de jouer sur la dose de FPV plutôt que sur celle du RTV (FPV+LPV+RTV),
- Adaptation de doses sur la valeur des Cmin respectives des IPs boostés,
- Règles non valables dans les cas d'hépatopathies où les capacités métaboliques sont détériorées.

Drug Drug interactions outcome

**Enzymatic
Inhibition**



↗ **ANTIVIRAL
EFFICACY**

~~INDUCTION~~

↗ **ADVERSE
EFFECTS**

**Induction
enzymatique**

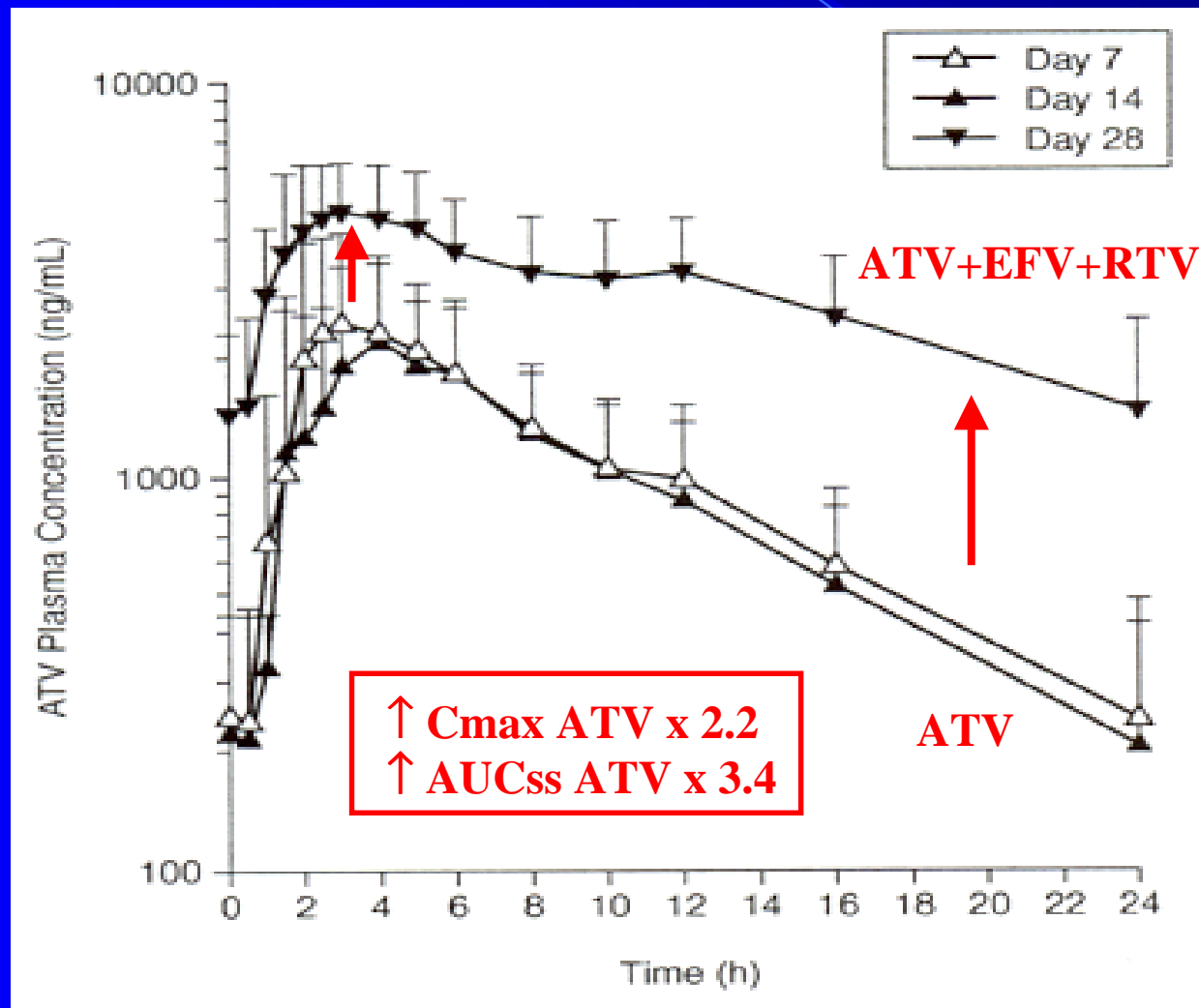


VIRAL FAILURE

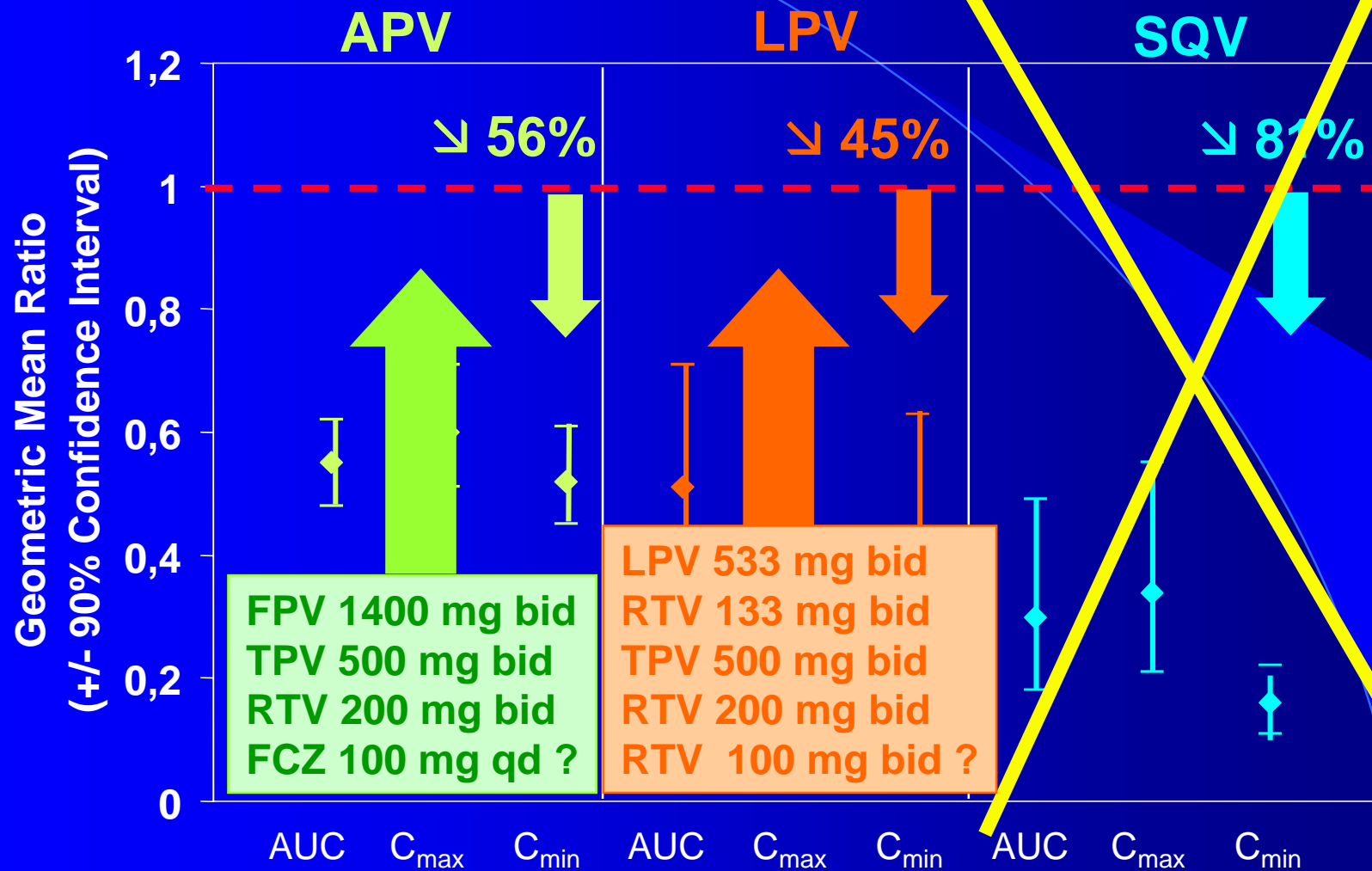
VIRAL RESISTANCES

Steady-State Pharmacokinetic Interaction Study of Atazanavir (400 mg qd) with Efavirenz (600 mg qd) and Ritonavir (200 mg qd) in Healthy Subjects

(O'Mara E, Poster 444-W, 9th CROI 2002, Seattle)

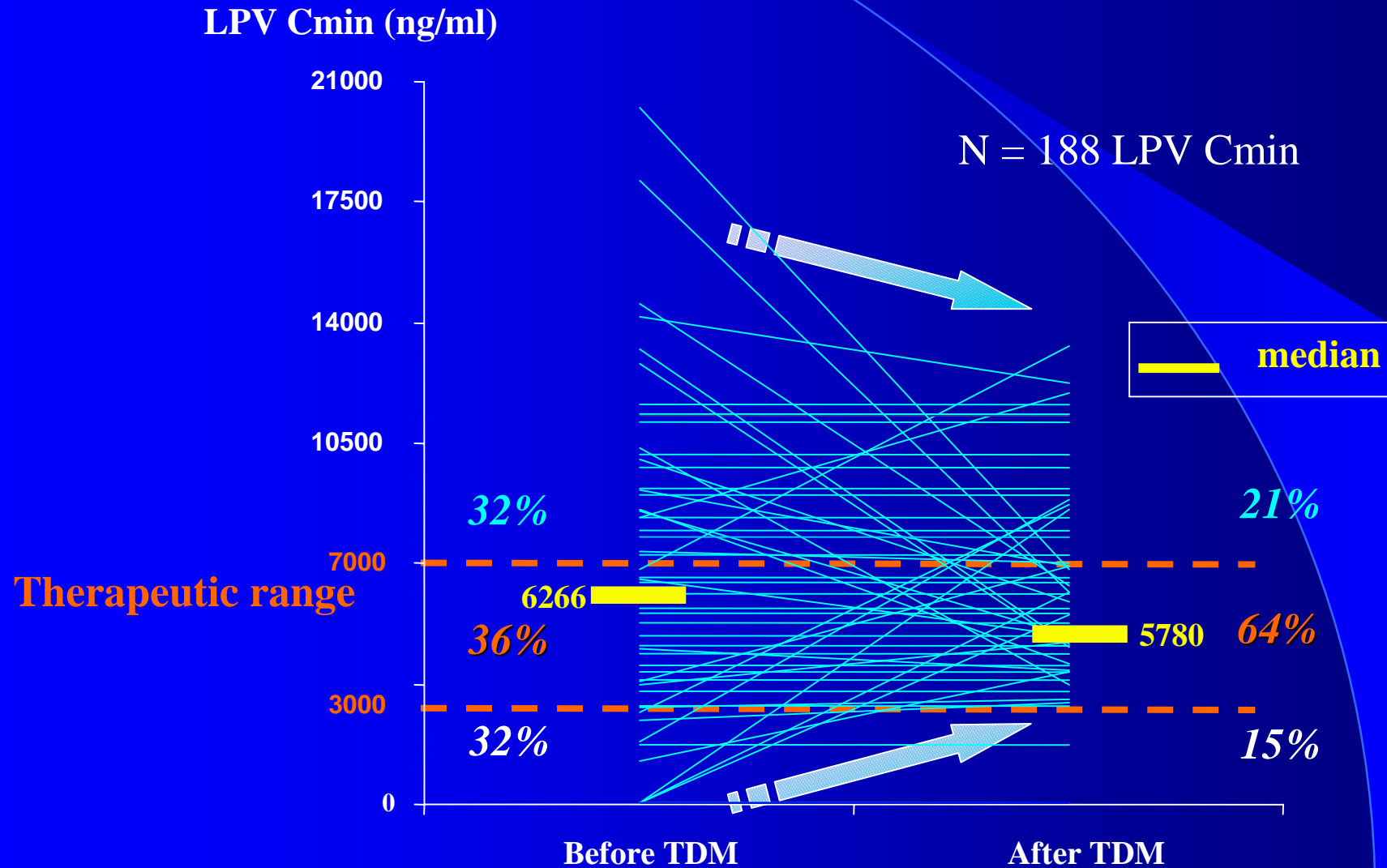


Interactions entre Tipranavir/ritonavir & Lopinavir, amprenavir and saquinavir (BI 1182.51 study)

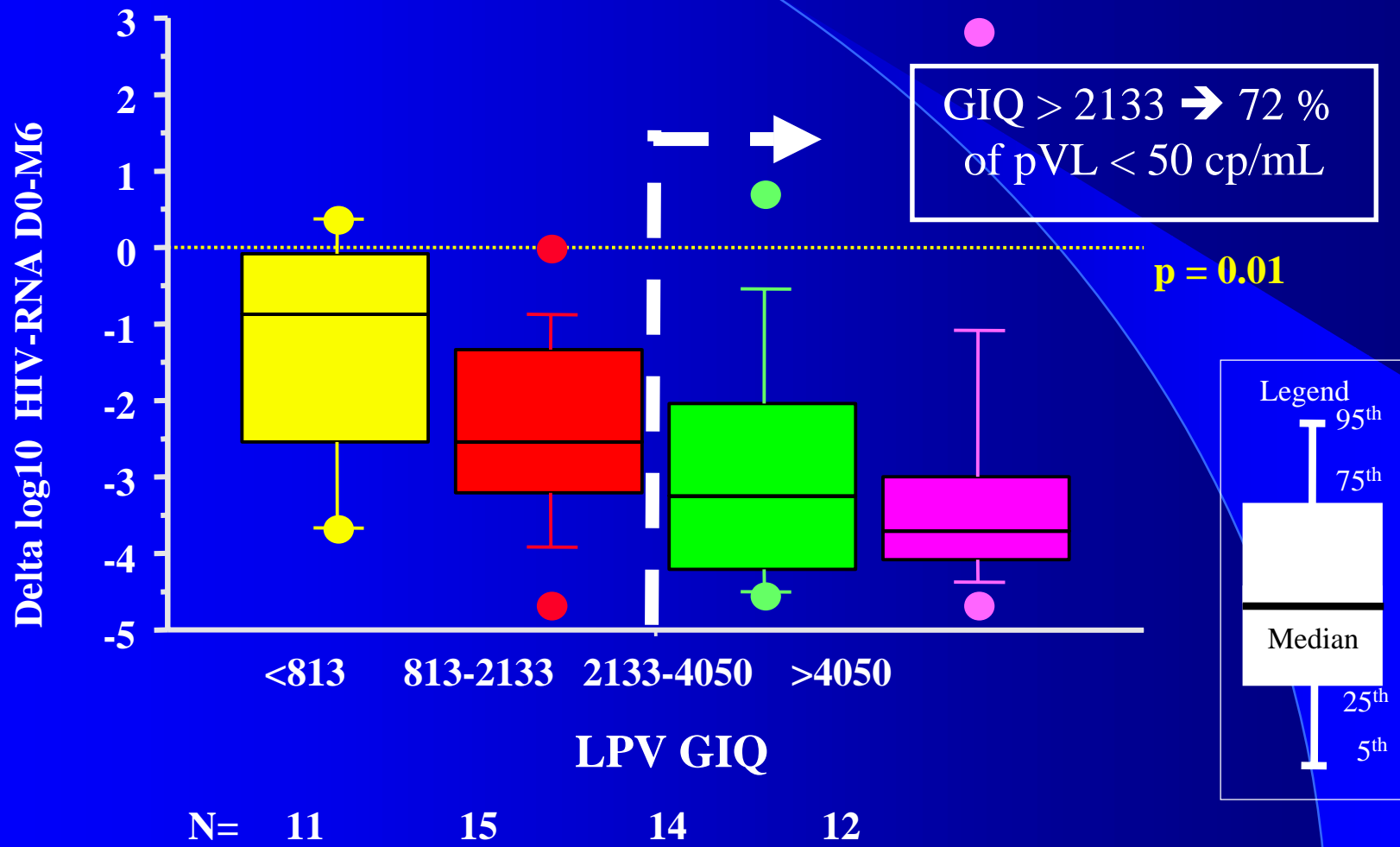


Walmsley S et al., XV International AIDS Conference 2004, WeOrB1236

Performance of a single LPV/RTV dosage adjustment on LPV C_{min}



Predictivity of LPV GIQ on the Delta of plasma HIV-RNA between baseline and M6



Genotypic Inhibitory Quotient (GIQ)

$$\text{GIQ} = \frac{\text{Cmin,ss}}{\text{No Protease mutations}}$$

- For APV, the GIQ associated with $\geq 1 \log_{10}$ of HIV-RNA decrease = $\frac{1250}{5}$
- **One specific mutation for APV count for approximately 250 ng/mL,**
- Considering APV Cmin and the number of Protease mutations at baseline, patients were classified as having 1 x GIQ, 2 x GIQ, 3 x GIQ or 4 x GIQ.

Conclusion

- Cmin + interprétation n'impliquent pas forcément une intervention,
- Règles d'interprétation et d'ajustement à respecter,
- Prudence dans les ajustements de doses dans la phase initiale de décroissance de la charge virale plasmatique:
 - Sous-dosage justifie une intervention,
 - Surdosage nécessite l'évaluation du rapport bénéfice/risque,
- Si intervention, évaluer les conséquences à J15 ou M1 de l'ajustement,
- Si possible, favoriser l'ajustement plutôt que le switch.

Remerciements

Cliniciens

M Bonmarchand
A Simon
R Tubiana
N Ktorza
H Aït-Mohand
MA Valentin
F Bricaire
C Katlama

Virologistes

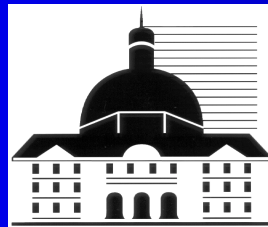
C Delaugerre
AG Marcelin
V Calvez
D Descamps
F Brun-Vézinet
ML Chaix
C Rouzioux

Methodologiste

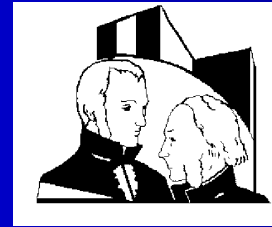
D Costagliola

Personnel du Laboratoire

*Hôpital
Pitié-Salpêtrière
Paris, France*



α



*Hôpital
Bichat-Cl Bernard
Paris, France*

