

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- In een fase IIa onderzoek zijn 3 dosering dolutegravir getest: 2, 10 en 50mg, allen 1dd [1]. Er bleek een duidelijke relatie te zijn tussen dolutegravir dalspiegels en de virologische response waarbij de bijna-maximale response gezien werd bij spiegels vanaf 0,10 mg/l (let op: de oorspronkelijke publicatie uit 2011 heeft een verkeerde x-as van dolutegravir dalspiegels, dit is later gecorrigeerd zoals ook weergegeven in een review [2]).
- Een PK analyse van dolutegravir spiegels uit het Sailing onderzoek in therapie-voorbehandelde maar integraseremmer-naieve patiënten toonde dat patiënten met spiegels in het laagste kwartiel (mediaan: 0,30 mg/l; range: < LLOQ – 0,55 mg/l) een lagere virologische response hadden dan in de andere kwartielen: 63,5% vs 73-82%. In die groep zaten ook 16 patiënten die naast 1 dd 50mg dolutegravir ook werden behandeld met efavirenz, fosamprenavir en/of tipranavir waarvan later bekend werd dat ze dolutegravir spiegels sterk doen dalen. Voor deze combinaties wordt nu aanbevolen om dolutegravir 2dd 50mg te geven.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Er is geen relatie bekend tussen dolutegravir spiegels en toxiciteit.

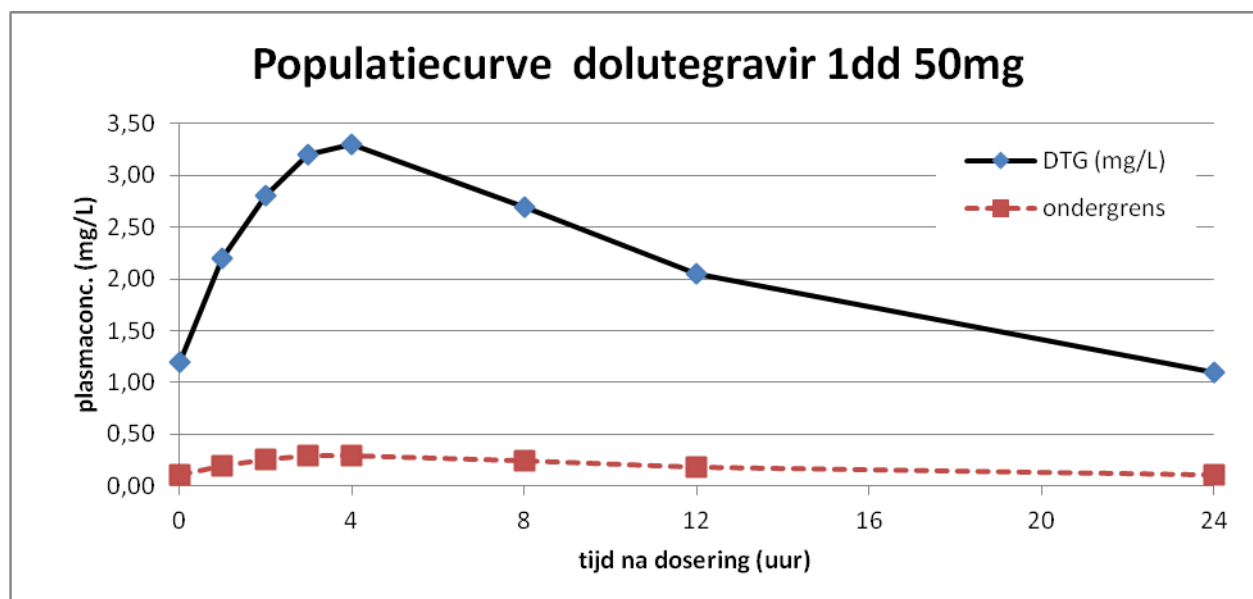
3. Overige relevante informatie

4. Adviezen

- Dalspiegels moeten > 0,10 mg/l zijn bij naieve patiënten; voor voorbehandelde patiënten zijn hogere spiegels nodig, waarschijnlijk afhankelijk van het aantal integrase mutaties maar dit is nog niet precies bekend.

5. Populatiecurves/therapeutische range

tijd (h)	DTG (mg/L)	ondergrens
0	1,20	0,11
1	2,20	0,20
2	2,80	0,25
3	3,20	0,29
4	3,30	0,30
8	2,70	0,24
12	2,05	0,18
24	1,10	0,10



1. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011,**25**:1737-1745.
2. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2013,**52**:981-994.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014