

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Alle nucleoside reverse transcriptase inhibitoren (NRTIs) zijn prodrugs. Deze middelen dienen intracellulair te worden gefosforyleerd tot achtereenvolgens een mono-, di- en trifosfaat. Het trifosfaat is farmacologisch actief. Het meten van intracellulaire trifosfaat spiegels is technisch gezien nog niet mogelijk in het kader van routinematige TDM. Het meten van plasmaspiegels van de ongefosforyleerde NRTI moederverbinding in plasma met als doel om het antivirale effect te beoordelen is alleen zinvol indien er een goede relatie bekend is tussen de plasmaspiegel van de NRTI en het intracellulaire trifosfaat. Voor emtricitabine is die relatie niet beschreven. Het meten van plasmaspiegels van emtricitabine voor het beoordelen van antivirale respons is derhalve niet zinvol.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste toxiciteit van NRTIs is gebaseerd op mitochondriële dysfunctie. Veel relevante bijwerkingen van NRTIs kunnen hiervan afgeleid worden, bijv. beenmergsuppressie en myopathie door zidovudine, pancreatitis door didanosine, neuropathie door didanosine en stavudine. Het is aannemelijk dat de gefosforyleerde metabolieten van de NRTIs hiervoor verantwoordelijk zijn doordat zij niet specifiek genoeg remming van virale enzymen geven ^[1].
- Emtricitabine wordt in het algemeen goed verdragen en er is geen specifieke uiting van mitochondriële toxiciteit beschreven.
- Analooq aan wat hierboven is gemeld voor relaties met antivirale respons, kan hieruit afgeleid worden dat het niet zinvol is om plasmaspiegels van emtricitabine te meten om toxiciteit te beoordelen. Het enige dat zinvol zou kunnen zijn is om op individuele basis bij een patiënt met ernstige toxiciteit, welke mogelijk gerelateerd is aan emtricitabine, de plasmaspiegel van emtricitabine te bepalen en deze te vergelijken met een populatiecurve. Op basis van dit resultaat kan de mogelijkheid van een evt. dosisverlaging beoordeeld worden, m.n. indien er voor deze patiënt geen andere opties binnen de klasse van NRTIs zijn.

3. Overige relevante informatie

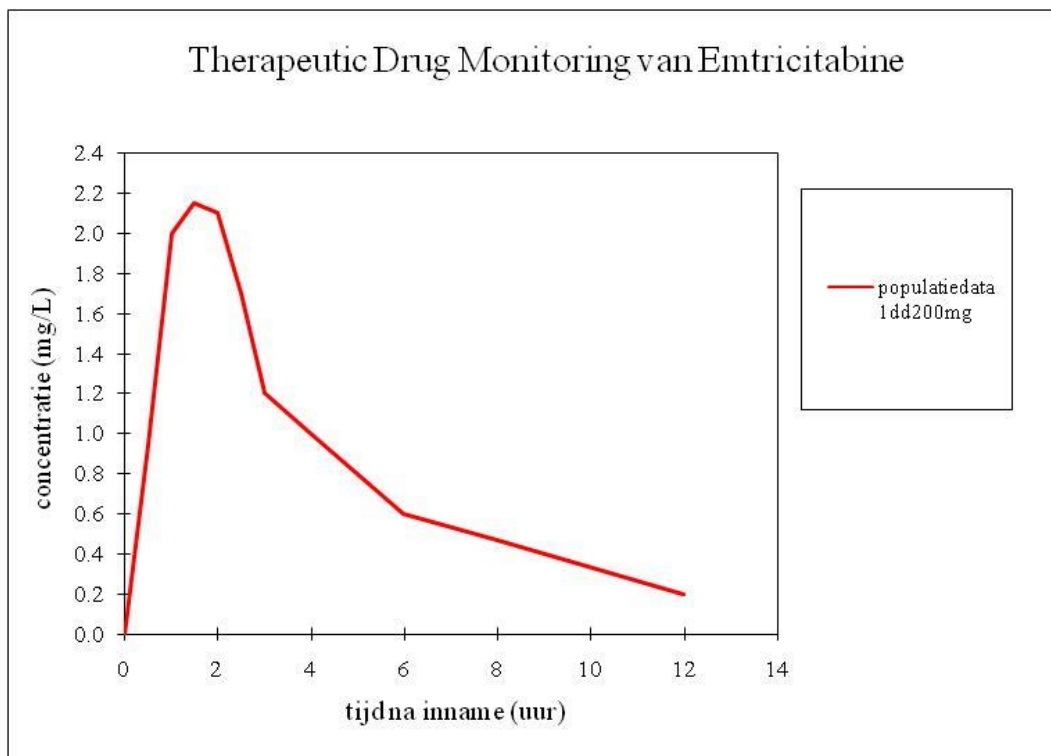
- De belangrijkste reden om een plasmaspiegel van emtricitabine aan te vragen zijn situaties waarin grote veranderingen in de farmacokinetiek van emtricitabine te verwachten zijn, bijv. bij afwijkende doseringen, therapie-ontrouw, interacties, en lever- of nierfunctiestoornis. Door vast te stellen dat de plasmaspiegel van emtricitabine in die afwijkende situatie overeenkomt met die in de populatiecurve kan aangenomen worden dat de antivirale activiteit en/of verdraagbaarheid niet wezenlijk anders zal zijn. Het moet duidelijk zijn dat dit een aanname is, gezien de afwezigheid van een directe relatie tussen plasmaspiegel van emtricitabine en antivirale response of bijwerkingen (zie boven).
- Plasmaspiegels van emtricitabine in het 2^e deel van het doseringsinterval zijn vaak beneden de detectiegrens (zie hieronder de populatiecurve). Omdat de intracellulaire halfwaardetijd echter veel langer is betekent een niet-aantoonbare plasmaspiegel niet dat emtricitabine onwerkzaam zal zijn.

- Indien er een vermoeden van therapie-ontrouw is dient een (niet-aangekondigde) emtricitabine spiegel ca. 2-6 uur na de laatste dosering afgenomen te worden; deze dient altijd aantoonbaar te zijn.
- Bij nierfunctiestoornis of dialyse is de indicatie van een spiegelmeting juist het uitsluiten van cumulatie. Dan kan het dus zinvoller zijn om een dalspiegel te prikken, of een spiegel voor en na dialyse. Een niet-aantoonbare dalspiegel sluit daarbij dan cumulatie uit en dan is de dosering dus niet te hoog. Een aantoonbare dalspiegel is dan wel een teken van cumulatie maar of de dosering dan verlaagd moet worden hangt mede af van het optreden van bijwerkingen en evt. beschikbare alternatieven.

4. Adviezen

- Er is geen therapeutische range voor emtricitabine bekend.
- Spiegelbepalingen kunnen aangevraagd worden voor de volgende indicaties:
 - Dosisaanpassing, bijv. bij verminderde nierfunctie of kinderen
 - Na overleg in bijzondere situaties (bijv. toxiciteit, vermoeden van therapie-ontrouw, vermoeden van interactie, etc.)
- De spiegeluitslag wordt verwerkt t.o.v. de beschreven literatuurwaarden voor emtricitabine.

4. Populatiecurves/therapeutische range



Informatieblad

TDM-protocol emtricitabine (FTC)

	concentratie (mg/l)
Tijd (h)	FTC
0.0	0.00
0.5	0.95
1.0	2.00
1.5	2.15
2.0	2.10
2.5	1.70
3.0	1.20
4.0	1.00
6.0	0.60
8.0	0.47
12.0	0.20

1. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. **Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway.** *AIDS* 1998; 12(14):1735-1744.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 12-03-2020
Bestand: G:\Angela
C:\TDM_protocollen\TDM protocol
emtricitabine_2019.doc

Pagina: 3/3