

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 bestaat tussen de plasmaspiegel van de NRTI en het intracellulaire trifosfaat. Hierover zijn tegenstrijdige gegevens beschikbaar.
- Een van de beste onderzoeken op dit gebied is gepubliceerd door Anderson et al. [1]. In een kleine groep van 33 patiënten hebben zij gekeken naar relaties tussen zidovudine (ZDV) en lamivudine (3TC) en hun respectievelijke trifosfaten. Het bleek dat voor lamivudine de plasmaspiegels wel gecorreleerd waren met intracellulaire trifosfaat spiegels maar dat dit niet geldt voor zidovudine. Op hun beurt waren intracellulaire trifosfaat spiegels van lamivudine en zidovudine voorspellend voor het antivirale effect. Uit deze data valt echter geen streefwaarde voor lamivudine plasmaspiegels te destilleren omdat de vergelijking tussen trifosfaat en plasmaspiegels luidt: [lamivudine trifosfaat] (in fmol/miljoen cellen) = $7734 + 1933 \times$ [lamivudine plasmaspiegel] (in ng/ml) en de streefwaarde voor intracellulaire lamivudine trifosfaat voor optimale antivirale respons 7017 fmol/miljoen cellen was. De streefwaarde voor de plasmaspiegel lamivudine zou dan nl. *negatief* moeten zijn.
- In een dose-finding onderzoek met abacavir monotherapie werd een relatie gevonden tussen abacavir AUC en C_{max} en de daling in viral load gedurende 12 weken behandeling [2]. In een vergelijkbaar artikel wordt eveneens een significante doch zwakke relatie tussen abacavir spiegels en daling in viral load beschreven [3]. Er worden in beide artikelen geen streefwaarden genoemd; daarnaast is het de vraag hoe deze data vertaald moeten worden naar gebruik van abacavir als onderdeel van triple therapie.
- Een aantal voorbeelden van onderzoeken waarin geen relatie tussen plasmaspiegel van de NRTI en de intracellulaire trifosfaat of antivirale respons werd gevonden betreffen zidovudine [4-7] en didanosine [8, 9]. In oudere literatuur zijn nog enkele onderzoeken beschikbaar maar hier betreft het veelal monotherapie met de NRTI en werd de antivirale respons niet gemeten met viral load daling omdat deze nog niet beschikbaar was.
- Samenvattend kan geconcludeerd worden dat het meten van plasmaspiegels van een NRTI niet zinvol is voor het beoordelen van antivirale respons.

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 [10]. Analooq aan wat hierboven is gemeld voor relaties met antivirale respons, kan hieruit afgeleid worden dat het niet zinvol is om plasmaspiegels van NRTIs te meten om toxiciteit te beoordelen. Het enige dat zinvol zou kunnen zijn is om op individuele basis bij een patiënt met ernstige toxiciteit de plasmaspiegel van de NRTI 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

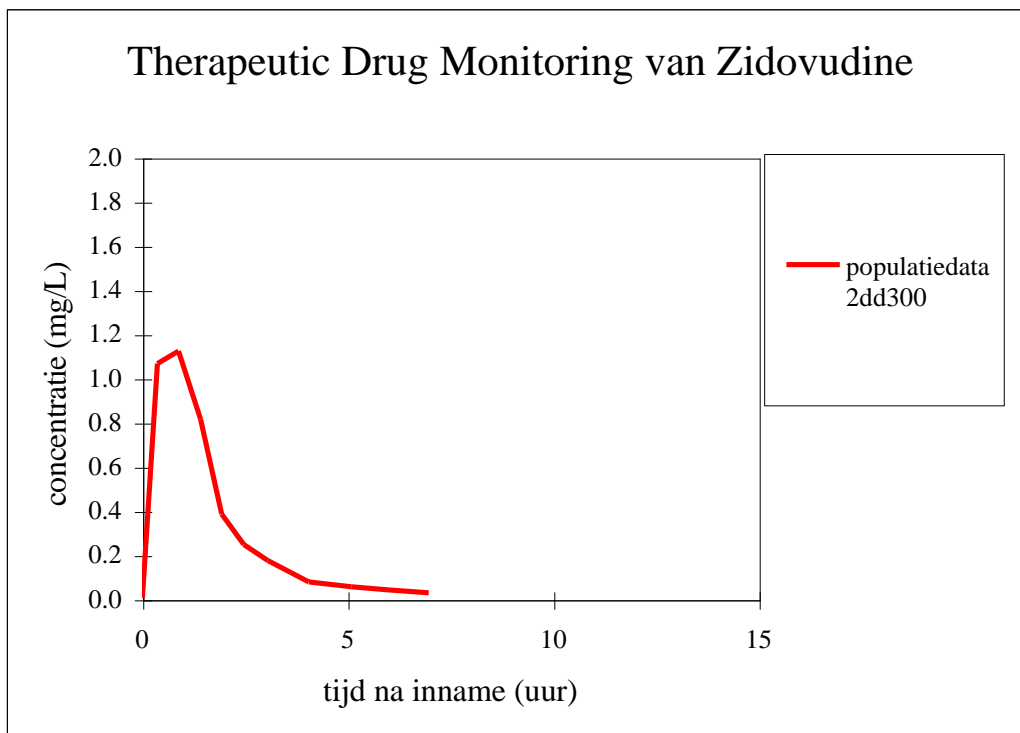
- De belangrijkste reden om een plasmaspiegel van een NRTI aan te vragen zijn situaties waarin grote veranderingen in de farmacokinetiek van NRTIs te verwachten zijn, bijv. bij afwijkende doseringen, therapie-ontrouw, interacties, en lever- of nierfunctiestoornis. Door vast te stellen dat de plasmaspiegel van de NRTI in die afwijkende situatie overeenkomt met die in de populatiecurve kan aangenomen worden dat de antivirale activiteit niet wezenlijk anders zal zijn. Het moet duidelijk zijn dat dit een aanname is, gezien de afwezigheid van een directe relatie tussen plasmaspiegel van de NRTI en antivirale response (zie boven).
- Plasmaspiegels van NRTIs zijn vaak beneden de detectiegrens wanneer een dalspiegel wordt geprikt (zie ook hieronder de populatiecurves). Omdat de intracellulaire halfwaardetijd echter veel langer is betekent een niet-aantoonbare dalspiegel niet dat de NRTI onwerkzaam zal zijn. Om die reden is het beter om een NRTI spiegel korter na inname af te nemen, bijv. 2-6 uur na de laatste dosering. Bij dialyse-patiënten kan het zinvol zijn om een spiegel voor en na dialyse te meten om te beoordelen of de (aangepaste) dosering de juiste is.

4. Adviezen

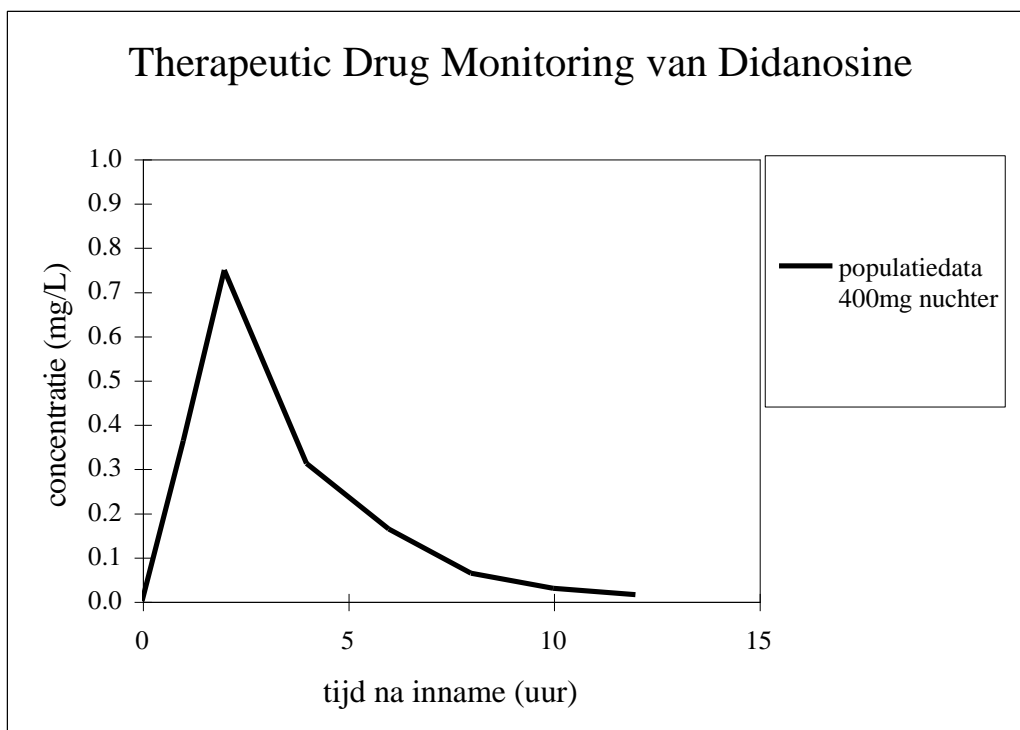
- Er is geen therapeutische range voor enige NRTI bekend.
- Spiegelbepalingen kunnen aangevraagd worden voor de volgende indicaties:
 - Dosisaanpassing, bijv. bij verminderde nierfunctie of kinderen
 - Na overleg in bijzondere situaties (bijv. toxiciteit, vermoeden van therapie-ontrouw, vermoeden van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

4. Populatiecurves/therapeutische range

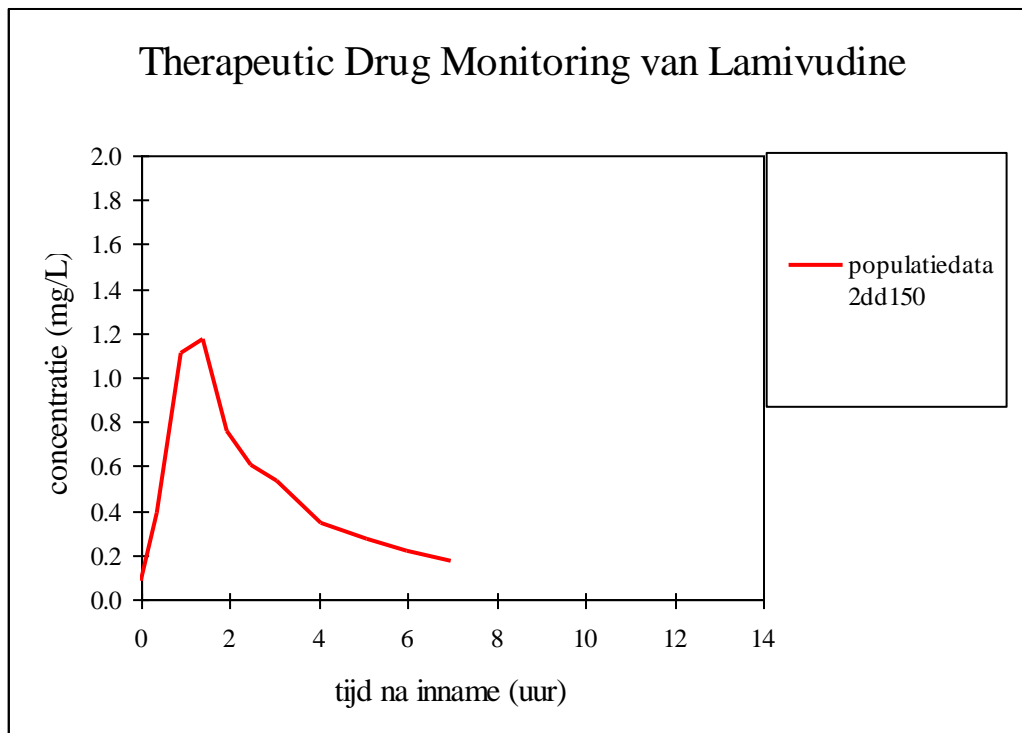
Zidovudine



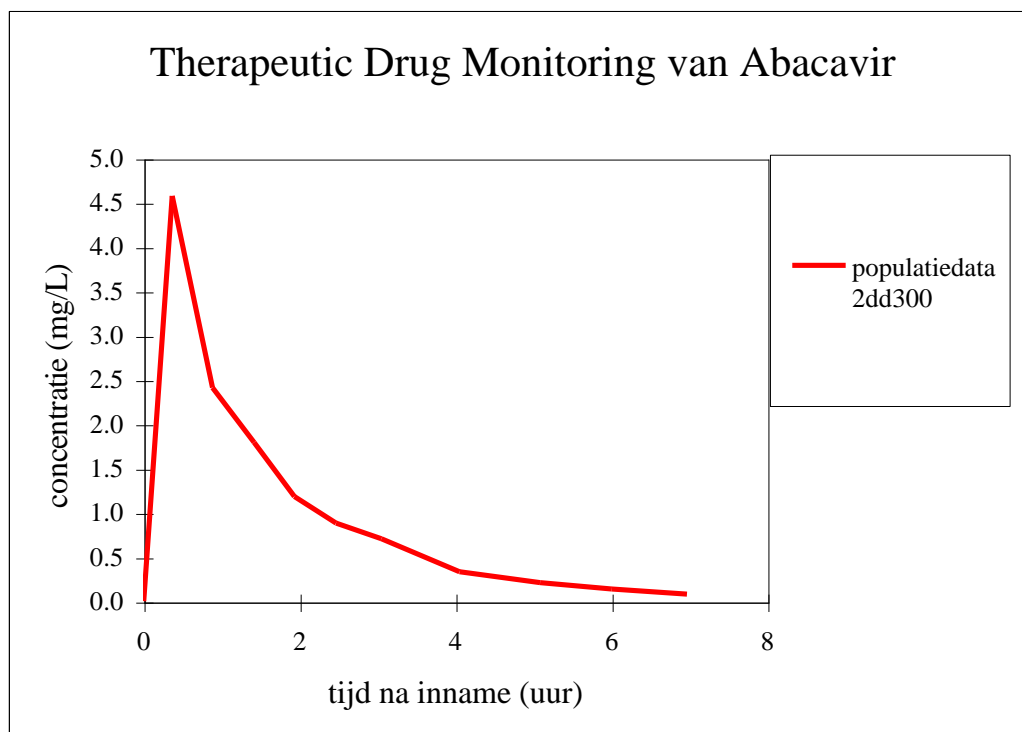
Didanosine



Lamivudine



Abacavir



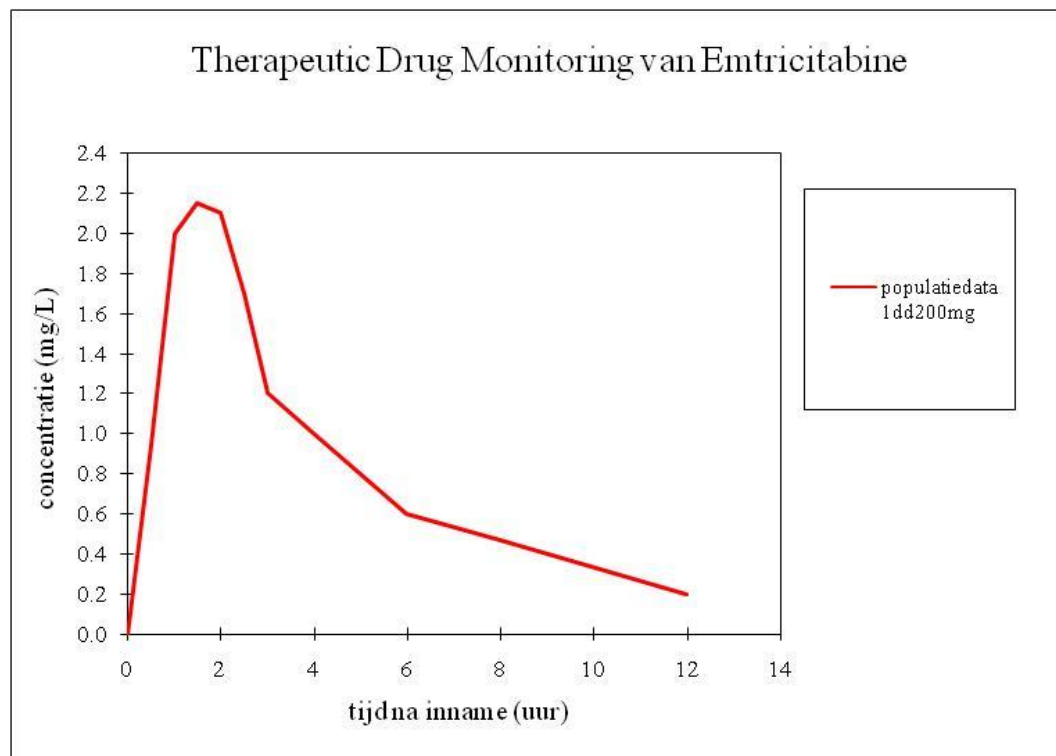
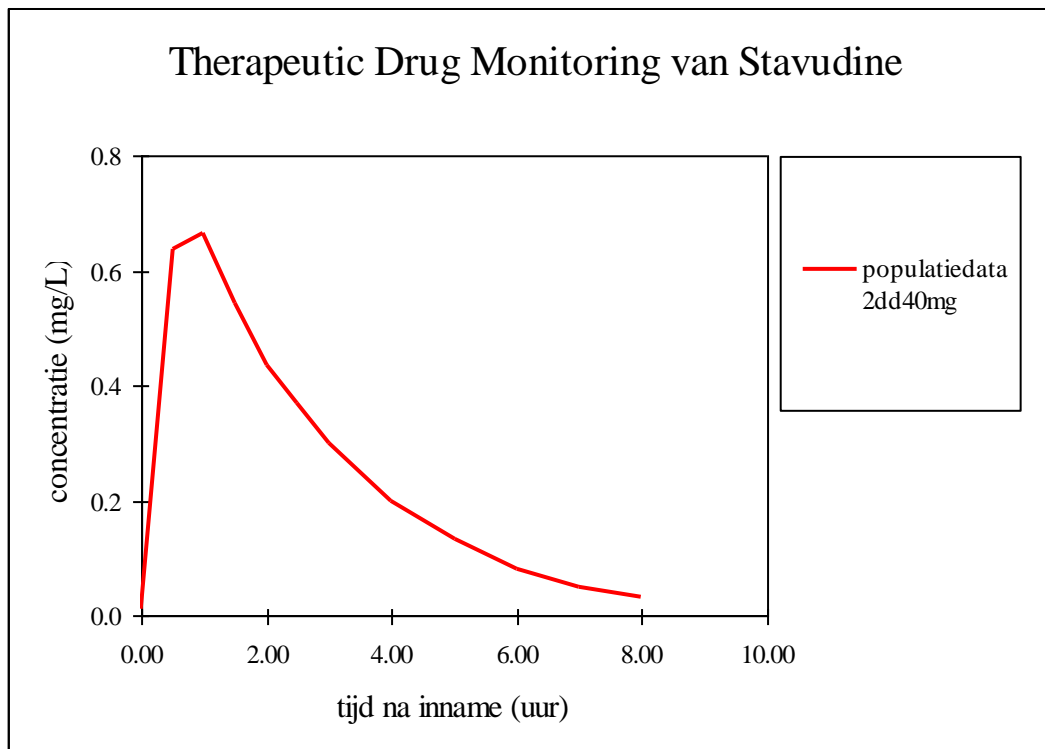
Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

Stavudine



Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

Informatieblad

TDM-protocol nucleoside reverse transcriptase inhibitoren (NRTIs)

| Tijd (h) | concentratie (mg/l) | | | | | |
|----------|---------------------|------|------|------|------|------|
| | ZDV | ddI | 3TC | ABC | d4T | FTC |
| 0.0 | 0.01 | 0.00 | 0.08 | 0.01 | 0.01 | 0.00 |
| 0.5 | 1.07 | | 0.39 | 4.58 | 0.64 | 0.95 |
| 1.0 | 1.12 | 0.36 | 1.11 | 2.42 | 0.67 | 2.00 |
| 1.5 | 0.82 | | 1.17 | 1.80 | 0.54 | 2.15 |
| 2.0 | 0.39 | 0.75 | 0.76 | 1.19 | 0.43 | 2.10 |
| 2.5 | 0.25 | | 0.61 | 0.89 | 0.37 | 1.70 |
| 3.0 | 0.18 | | 0.53 | 0.71 | 0.30 | 1.20 |
| 4.0 | 0.08 | 0.31 | 0.34 | 0.34 | 0.20 | 1.00 |
| 5.0 | 0.06 | | 0.27 | 0.22 | 0.13 | |
| 6.0 | 0.04 | 0.16 | 0.21 | 0.15 | 0.08 | 0.60 |
| 8.0 | 0.03 | 0.06 | 0.17 | 0.09 | 0.03 | 0.47 |
| 10.0 | | 0.03 | | | | |
| 12.0 | | 0.01 | | | | 0.20 |

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

Informatieblad

TDM-protocol nucleoside reverse transcriptase inhibitoren (NRTIs)

1. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS* 2003,**17**:2159-2168.
2. Weller S, Radomski KM, Lou YU, Stein DS. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Modeling of Abacavir (1592U89) from a Dose-Ranging, Double-Blind, Randomized Monotherapy Trial with Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000,**44**:2052-2060.
3. McDowell JA, Lou YU, Symonds WS, Stein DS. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of abacavir alone and in combination with zidovudine in human immunodeficiency virus infected adults. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000,**44**:2061-2067.
4. Rodman JH, Flynn PM, Robbins B, Jimenez E, Bardeguez AD, Rodriguez JF, *et al.* Systemic pharmacokinetics and cellular pharmacology of zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected women and newborn infants. *J.Infect.Dis.* 1999,**180**:1844-1850.
5. Rodman JH, Robbins B, Flynn PM, Fridland A. A systemic and cellular model for zidovudine plasma concentrations and intracellular phosphorylation in patients. *J.Infect.Dis.* 1996,**174**:490-499.
6. Stretcher BN, Pesce AJ, Murray JA, Hurtubise PE, Vine WH, Frame PT. Concentrations of phosphorylated zidovudine (ZDV) in patient leukocytes do not correlate with ZDV dose or plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 1991,**13**:325-331.
7. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Stein DS. Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1994,**38**:1541-1547.
8. Le Saint C, Terreux R, Duval D, Durant J, Etesse H, Dellamonica P, *et al.* Determination of ddATP levels in human immunodeficiency virus-infected patients treated with dideoxyinosine. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2004,**48**:589-595.
9. Adams JM, Shelton MJ, Hewitt RG, Grasela TH, DeRemer M, Morse GD. Relationship between didanosine exposure and surrogate marker response in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1998,**42**:821-826.
10. 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**:1735-1744.