

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Tenofovir wordt toegediend als een prodrug: tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF). Na absorptie wordt door plasma esterasen snel tenofovir gevormd dat intracellulair wordt omgezet door cellulaire kinases in de actieve verbinding: tenofovir difosfaat (N.B. tenofovir bevat zelf al een fosfaatgroep, daarom wordt dit ook een nucleotide genoemd; nucleosides bevatten geen fosfaatgroep en hebben derhalve 3 fosfaatgroepen nodig voordat een actieve verbinding wordt gevormd [1]).
- Hoewel er op congressen al experimentele bepalingmethoden zijn gepresenteerd voor intracellulaire meting van tenofovir-difosfaat, is op dit moment niet bekend of er een relatie gelegd kan worden tussen die concentratie en het antivirale effect.
- Evenmin is bekend of er een relatie is tussen plasmaconcentratie van de moederverbinding (tenofovir) en de intracellulaire concentratie van de actieve verbinding (tenofovir-difosfaat); als deze relatie er is, zou bepaling van de plasmaspiegel tenofovir een surrogaat marker kunnen zijn voor antivirale activiteit. Zo lang dit niet bekend is heeft bepaling van de plasmaconcentratie tenofovir voor beoordeling van de antivirale activiteit geen zin.
- Het is in ieder geval zo dat de halfwaardetijd van tenofovir in plasma veel korter is dan die van tenofovir-difosfaat intracellulair: ca. 24 uur vs. >60 uur [2]. Met andere woorden: als plasmaconcentraties van tenofovir beneden de detectiegrens zijn kan er intracellulair nog wel actieve verbinding aanwezig zijn. Dit maakt een potentiële rol voor plasmaconcentraties van tenofovir als maat voor antivirale respons onwaarschijnlijk.
- Enigszins in tegenspraak tot de hierboven genoemde argumenten zijn de bevindingen van Hazra et al. op basis van een onderzoek naar het gebruik van tenofovir bij kinderen [3]. Zowel de tenofovir AUC na eenmalige dosis als op steady-state was significant hoger in kinderen met virologische respons: 3,29 vs. 1,95 ($p=0,0164$) en 3,8 vs. 2,51 ($p=0,031$) mg/l.h, resp. De gekozen dosering was 175 mg/m² op basis van tenofovir-disoproxil-fumaraat en komt dus overeen met 1 dd 300mg voor volwassenen. Het kan zijn dat deze dosering niet bij alle kinderen tot optimale spiegels leidt en gezien het experimentele karakter van de toepassing van tenofovir bij kinderen verdient TDM wellicht aanbeveling. Een afkapwaarde is niet bekend dus het doel moet zijn het bereiken van volwassen waarden.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste toxiciteit van tenofovir is aantasting van nierfunctie. Hoewel in een vergelijkende studie de incidentie van nefrotoxiciteit bij tenofovir niet hoger was dan bij stavudine, zijn er in post-marketing studies diverse case reports beschreven van acuut nierfalen en Fanconi's syndroom na start van tenofovir (voor review zie [1]). Deze patiënten hadden vaak nog andere risicofactoren voor nefrotoxiciteit. Opvallend is verder dat veel van deze patiënten naast tenofovir ook lopinavir/ritonavir gebruiken; het is bekend dat door de combinatie met boosted PIs de tenofovir plasmaspiegels met ca. 30% kunnen stijgen. De vraag is derhalve

of deze stijging, met name bij patiënten met mogelijk al wat beperkte nierfunctie, toch niet leidt tot tenofovir blootstelling die als toxisch moet worden beschouwd.

- Andere factoren die geassocieerd zijn met hogere TDF spiegels in plasma zijn hogere leeftijd en een laag BMI [4].
- Aangezien tenofovir voornamelijk renaal geklaard wordt en nefrotoxisch is, dient de dosering te worden aangepast bij verminderde nierfunctie (zie bijsluiter voor actueel advies). Het kan dus zinvol zijn om door middel van bepaling van de plasmaspiegel van tenofovir te beoordelen of de dosisaanpassing heeft geleid tot een blootstelling die gelijk is aan de gebruikelijke 1 dd dosering van 245mg bij normale nierfunctie.
- Recentere data laten zien dat hogere TDF spiegels in plasma geassocieerd zijn met het optreden van tubulus toxiciteit. Dit treedt m.n. op na langdurige behandeling.

3. Overige relevante informatie

- Er is vaak verwarring over de weergave van de standaarddosering van tenofovir omdat de FDA en de EMA hier verschillende uitgangspunten hanteren. In de VS is de dosering 1 dd 300mg omdat daar tenofovir-disoproxilfumaraat wordt bedoeld; in Europa is de dosering 1 dd 245mg omdat daar teofovir-disoproxil wordt bedoeld; het is uiteraard dezelfde dosering actieve verbinding.
- Tenofovir wordt niet door het cytochroom P450 systeem gemetaboliseerd en zal derhalve via dit mechanisme geen interacties met antiretrovirale middelen hebben. Wel verlaagt het de atazanavir spiegels en verhoogt het spiegels van didanosine. Deze interacties hebben echter geen effect op tenofovir zelf.
- Tenofovir wordt na inname van een vetrijke maaltijd (1000 kCal; 50% vet) beter opgenomen dan na nuchtere inname. Met een licht ontbijt is er geen verschil t.o.v. nuchtere inname. Het advies is dat tenofovir met of zonder voedsel kan worden ingenomen.

Adviezen

- Er is geen therapeutische range voor tenofovir bekend.
- Spiegelbepalingen kunnen aangevraagd worden voor de volgende indicaties:
 - Kinderen
 - Dosisaanpassing, bijv. bij verminderde nierfunctie
 - 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 C_{max} en C_{min} van tenofovir 1 dd 245mg bij volwassenen: 0,30 en 0,05 mg/l. Alle uitslagen die daarbinnen vallen worden als therapeutisch beoordeeld.
- Door de lange halfwaardetijd is het tijdstip na inname minder relevant; indien mogelijk wordt een dalspiegel geprikt, of anders een spiegel zo laat mogelijk in het doseringsinterval.

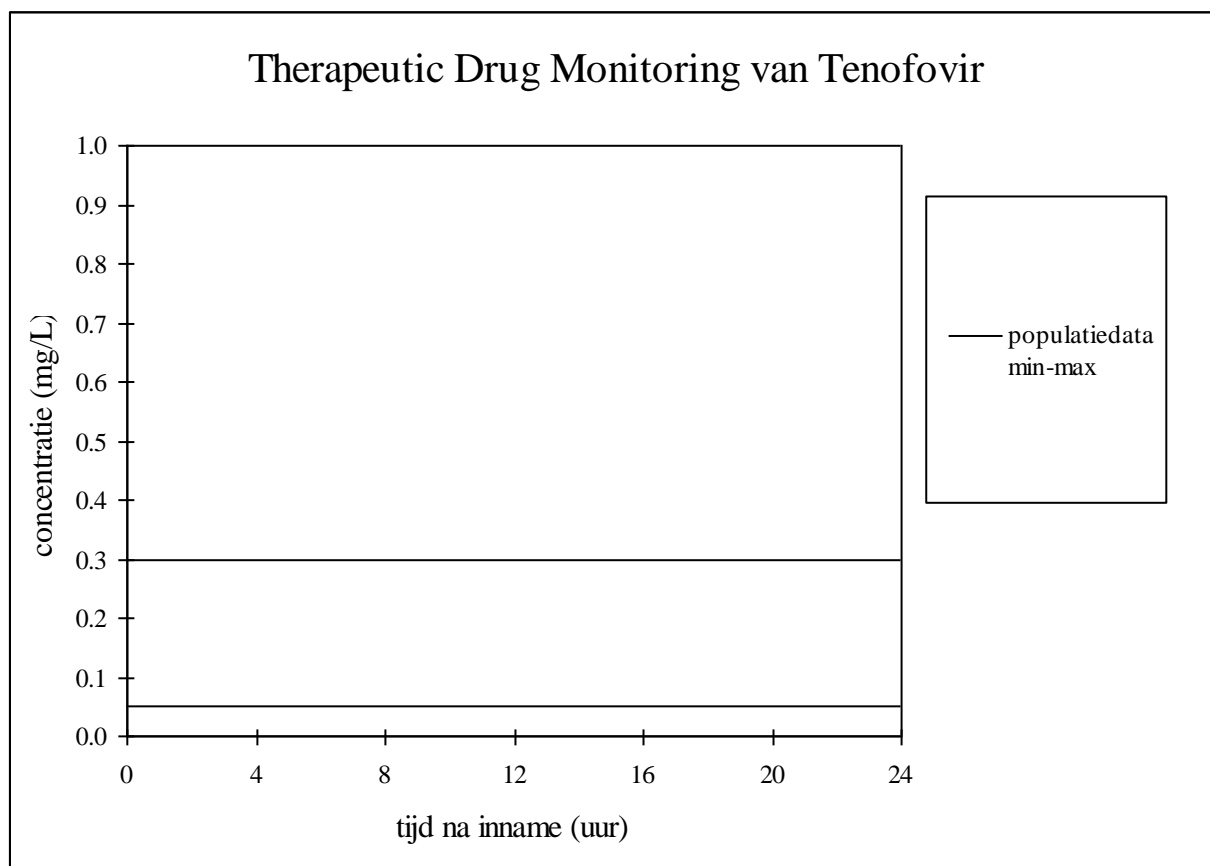
4. Populatiecurves/therapeutische range

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014



1. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *DRUGS* 2005,**65**:413-432.
2. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin.Pharmacokinet.* 2004,**43**:595-612.
3. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics* 2005,**116**:e846-e854.
4. Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, Scherzer R, Minkoff H, Huang Y, *et al.* Common clinical conditions - age, low BMI, ritonavir use, mild renal impairment - affect tenofovir pharmacokinetics in a large cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2014,**28**:59-66.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Versiedatum: 27-08-2014

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc