

### 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.
- In een dose-finding onderzoek met abacavir monotherapie werd een relatie gevonden tussen abacavir AUC of  $C_{max}$  en de daling in viral load gedurende 12 weken behandeling <sup>[1]</sup>. In een vergelijkbaar artikel wordt eveneens een significante doch zwakke relatie tussen abacavir spiegels en daling in viral load beschreven <sup>[2]</sup>. 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.
- Samenvattend kan geconcludeerd worden dat het meten van plasmaspiegels van abacavir 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 <sup>[3]</sup>. Voor abacavir geldt dat er geen specifieke toxiciteit is die gecorreleerd kan worden aan mitochondriële dysfunctie.
- Analooq aan wat hierboven is gemeld voor relaties met antivirale respons, kan hieruit afgeleid worden dat het niet zinvol is om plasmaspiegels van abacavir te meten om toxiciteit te beoordelen. Het enige dat zinvol zou kunnen zijn is om op individuele basis bij een patiënt met ernstige toxiciteit die mogelijk is relateerd aan abacavir de plasmaspiegel van abacavir 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 abacavir aan te vragen zijn situaties waarin grote veranderingen in de farmacokinetiek van abacavir te verwachten zijn, bijv. bij afwijkende doseringen, therapie-ontrouw, interacties, en lever- of nierfunctiestoornis. Door vast te stellen dat de plasmaspiegel van

abacavir 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 abacavir en antivirale response (zie boven).

- Plasmaspiegels van abacavir 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 abacavir onwerkzaam zal zijn.
- Indien er een vermoeden van therapie-ontrouw is dient een (niet-aangekondigde) abacavir spiegel ca. 2-6 uur na de laatste dosering afgenomen te worden; deze dient altijd aantoonbaar te zijn.
- Bij leverfunctiestoornis is de indicatie van een spiegelmeting juist het uitsluiten van cumulatie. Dan kan het dus zinvoller zijn om een dalspiegel te prikken. 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 abacavir 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 abacavir.

#### 4. Populatiecurves/therapeutische range

Tijd (h)	ABC concentratie (mg/L)
0	0,004
1	4
2	1,5
4	0,7
6	0,15
8	0,08
12	0,02
16	0,01
24	0,004

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

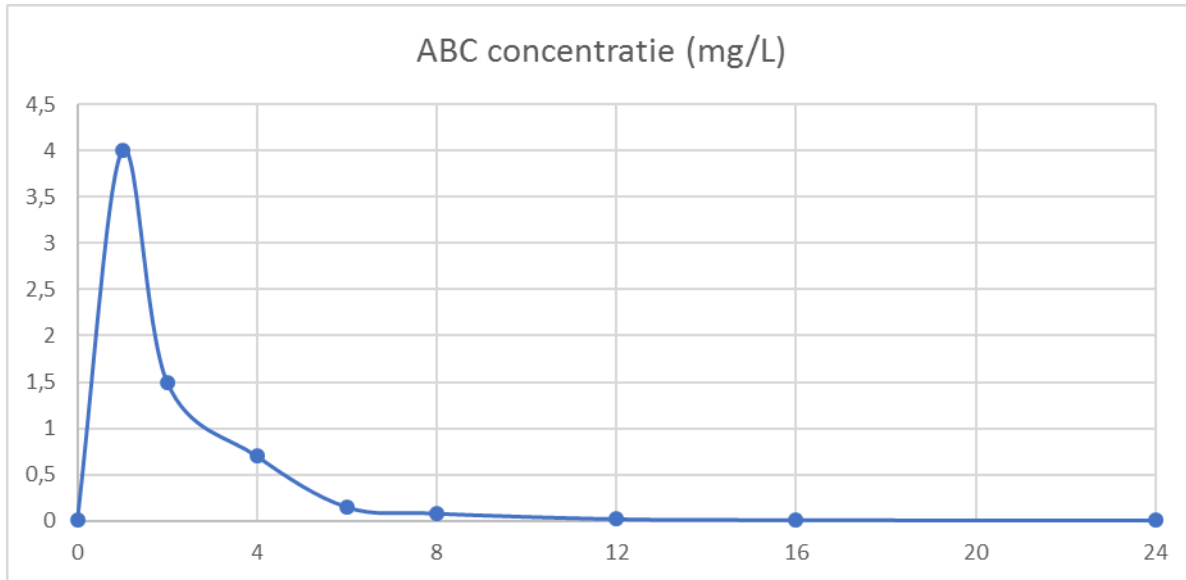
Versiedatum: 12-03-2020

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Mi  
crosoft\Windows\Temporary Internet  
Files\Content.Outlook\Z0CTHMRA\T  
DM protocol abacavir\_2019.doc

Pagina: 2/4

# Informatieblad TDM-protocol abacavir



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 12-03-2020

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Outlook\Z0CTHMRA\TDM protocol abacavir\_2019.doc

Pagina: 3/4

1. 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(8):2052-2060.
2. 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(8):2061-2067.
3. 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:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Outlook\Z0CTHMRA\TDM protocol abacavir\_2019.doc

Pagina: 4/4