

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- In een fase IIa onderzoek bij therapie-naïeve patiënten zijn 3 doseringen dolutegravir getest gedurende 10 dagen als monotherapie: 2, 10 en 50mg, allen 1dd^[1]. Er bleek een duidelijke relatie te zijn tussen dolutegravir dalspiegels en de virologische respons. Een extrapolatie van de EC₅₀ naar een EC₉₀ levert een waarde op van 0,32 mg/L (ViiV, interne analyse) (let op: de oorspronkelijke publicatie uit 2011 = referentie 1 heeft een verkeerde x-as van dolutegravir dalspiegels, dit is later gecorrigeerd zoals ook weergegeven in een review^[2]).
- De IC₉₀ *in vitro* bepaald en voor eiwitbinding gecorrigeerd komt wat lager uit: 0,06 mg/L.
- In het SPRING-1 onderzoek zijn doseringen van 1 dd 10mg, 1 dd 25mg en 1 dd 50mg dolutegravir vergeleken met efavirenz 600mg 1dd, alles met een NRTI-backbone^[3, 4]. Na 96 weken behandeling was er geen verschil in effectiviteit tussen de 3 dolutegravir doseringen. De gemiddelde dalspiegel in de 10mg groep was 0,30 mg/L, in de 25mg 0,54 mg/L, en in de 50mg groep 1,2 mg/L. Omdat 50mg net zo goed verdragen werd als 10 en 25mg is de 50mg 1dd de geregistreerde dosering geworden maar uit dit onderzoek is af te leiden dat lagere doseringen ook effectief waren.
- Een PK analyse van dolutegravir spiegels uit het Sailing onderzoek in therapie-voorbehandelde maar integraseremmer-naïeve 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 dat onderzoek 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.
- Op basis van het bovenstaande is op dit moment de conclusie dat de minimale streefwaarde voor de dalspiegel 0,30 mg/L zou moeten zijn, maar dat we niet kunnen uitsluiten dat spiegels tussen 0,06 – 0,30 mg/l ook effectief zijn. Om aan de veilige kant te gaan zitten houden wij voorsnog een ondergrens van 0,30 mg/l aan.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Dolutegravir staat bekend om het optreden van neuropsychiatrische bijwerkingen. Het is op dit moment nog onduidelijk of deze spiegel-gerelateerd zijn.
- Zo vond Yagura et al in een onderzoek onder 107 Japanse HIV-patiënten op dolutegravir^[5] dat patiënten met neuropsychiatrische bijwerkingen (duizeligheid, slapeloosheid, hoofdpijn, angst, onrust) gemiddeld een hogere dolutegravir dalspiegel hadden dan patiënten zonder zo'n bijwerking: 1,31 vs 1,01 mg/l, p=0,0013). In een multivariaat analyse was het hebben van een dolutegravir dalspiegel > 1,06 mg/l een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van een neuropsychiatrische bijwerking.
- Daarentegen konden Elliot et al. in een nog niet gepubliceerd onderzoek onder 40 HIV-patiënten die begonnen met dolutegravir geen associatie vinden tussen de

hoogte van de dolutegravir spiegel (C_{max} , AUC of C_{min}) en een afname in slaapkwaliteit en cognitie.

- Parant et al. beschrijven een casus ^[6] van een 29-jarige vrouw met relatief laag lichaamsgewicht (51kg) die 3 weken na start van 1 dd 50mg dolutegravir ernstige neurologische bijwerkingen ontwikkelde (duizeligheid, slapeeloesheid, onrust, vermoeidheid). Haar dolutegravir spiegel 15 uur na inname was 6,1 mg/l, ruim 3x hoger dan het populatiegemiddelde (zie hieronder). Nadat de patiënte was geadviseerd dolutegravir nuchter in te nemen daalde de spiegel naar 5,6 mg/L en haar klachten persisteerden. Nadat zij over ging op een schema van 50mg elke 48 uur verdwenen haar klachten geheel en waren dalspiegels bij herhaling 1,1 – 1,2 mg/l.

3. Overige relevante informatie

- Triumeq[®] tabletten mogen fijngemalen worden ^[7]
- Dolutegravir absorptie wordt met 25-40% verhoogd na inname met voedsel ^[8]. Bij populatiewaarden is niet altijd duidelijk of deze bepaald zijn na inname met of zonder voedsel.
- Dolutegravir bindt net als alle andere integraseremmers aan kationen, zoals calcium, magnesium, ijzer,

4. Adviezen

- Dalspiegels moeten > 0,30 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. Sowieso is het advies bij integrase-voorbehandelde patiënten om dolutegravir 2 dd 50mg met voedsel in te nemen.
- Indien spiegel te laag is: bespreek belang therapietrouw, check co-medicatie voor interacties; adviseer dolutegravir met voedsel in te nemen en verhoog zo nodig de dosering.
- Bij patiënten met ernstige neuropsychiatrische klachten kan een (dal)spiegel worden afgenomen; indien deze bijv. meer dan 2x hoger is dan de populatiewaarde kan een dosisverlaging onder begeleiding van TDM overwogen worden.

5. Populatiecurves/therapeutische range

tijd (h)	1 dd 50mg	
	DTG (mg/L)	ondergrens
0	1,20	0,32
1	2,20	0,59
2	2,80	0,76
3	3,20	0,86

tijd (h)	2 dd 50mg	
	DTG (mg/L)	
0	3,00	
1	5,50	
2	5,35	
3	5,05	

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 8-11-2018

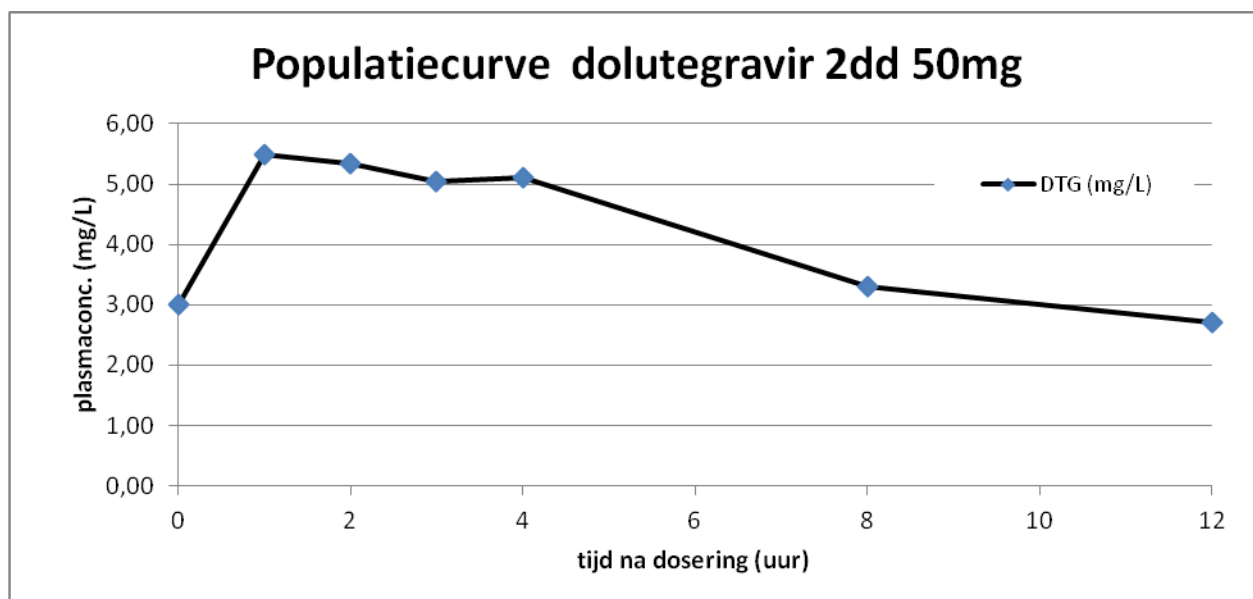
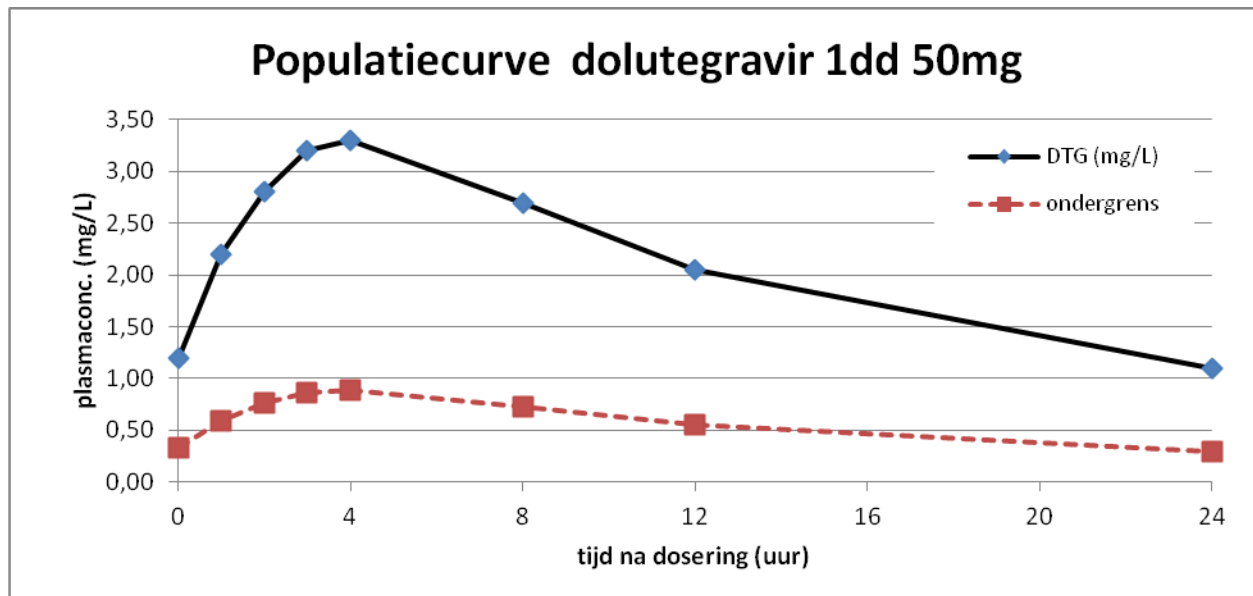
Bestand:

\\umcfs079\APOuser\$\Z160181\Ang
ela C\TDM_protocol\TDM protocol
dolutegravir_2018_final.docx

Pagina: 2/4

4	3,30	0,89
8	2,70	0,73
12	2,05	0,55
24	1,10	0,30

4	5,10
8	3,30
12	2,70



Referenties

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(14):1737-1745.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 8-11-2018

Bestand:

\\umcfs079\APOuser\$\Z160181\Ang
ela C\TDM_protocolen\TDM protocol
dolutegravir_2018_final.docx

Pagina: 3/4

2. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. **Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir.** *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(11):981-994.
3. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. **Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial.** *Lancet Infect Dis* 2012; 12(2):111-118.
4. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. **Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study.** *AIDS* 2013; 27(11):1771-1778.
5. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, Tomishima K, Togami H, Hirano A, et al. **Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1.** *BMC infectious diseases* 2017; 17(1):622.
6. Parant F, Mialhes P, Brunel F, Gagnieu MC. **Dolutegravir-Related Neurological Adverse Events: A Case Report of Successful Management with Therapeutic Drug Monitoring.** *Curr Drug Saf* 2018; 13(1):69-71.
7. Roskam-Kwint M, Bollen P, Colbers A, Duisenberg-van Essen M, Harbers V, Burger D. **Crushing of dolutegravir fixed-dose combination tablets increases dolutegravir exposure.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018; 73(9):2430-2434.
8. Song I, Borland J, Chen S, Patel P, Wajima T, Peppercorn A, et al. **Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir.** *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3):1627-1629.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 8-11-2018

Bestand:

\\umcfs079\APOuser\$\Z160181\Ang
ela C\TDM_protocol\TDM protocol
dolutegravir_2018_final.docx

Pagina: 4/4