

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.
- Samenvattend kan geconcludeerd worden dat het meten van plasmaspiegels van lamivudine 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 disfunctie. Veel relevante bijwerkingen van NRTIs kunnen hiervan afgeleid worden, bijv. beenmergsuppressie en myopathie door zidovudine, pancreatitis door didanosine, neuropathie door didanosine en stavudine. Voor lamivudine is geen specifieke toxiciteit bekend die het gevolg zou kunnen zijn van mitochondriële disfunctie
- Het is aannemelijk dat de gefosforyleerde metabolieten van de NRTIs verantwoordelijk zijn doordat zij niet specifiek genoeg remming van virale enzymen geven [2]. Analoog aan wat hierboven is gemeld voor relaties met antivirale respons, kan hieruit afgeleid worden dat het niet zinvol is om plasmaspiegels van lamivudine 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 gerelateerd is aan lamivudine de plasmaspiegel van lamivudine 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 lamivudine te verwachten zijn, bijv. bij afwijkende doseringen, therapie-ontrouw, interacties, en lever- of nierfunctiestoornis. Door vast te stellen dat de plasmaspiegel van lamivudine 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 lamivudine en antivirale response (zie boven).
- Plasmaspiegels van lamivudine 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.
- Indien er een vermoeden van therapie-ontrouw is dient een (niet-aangekondigde) lamivudine 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

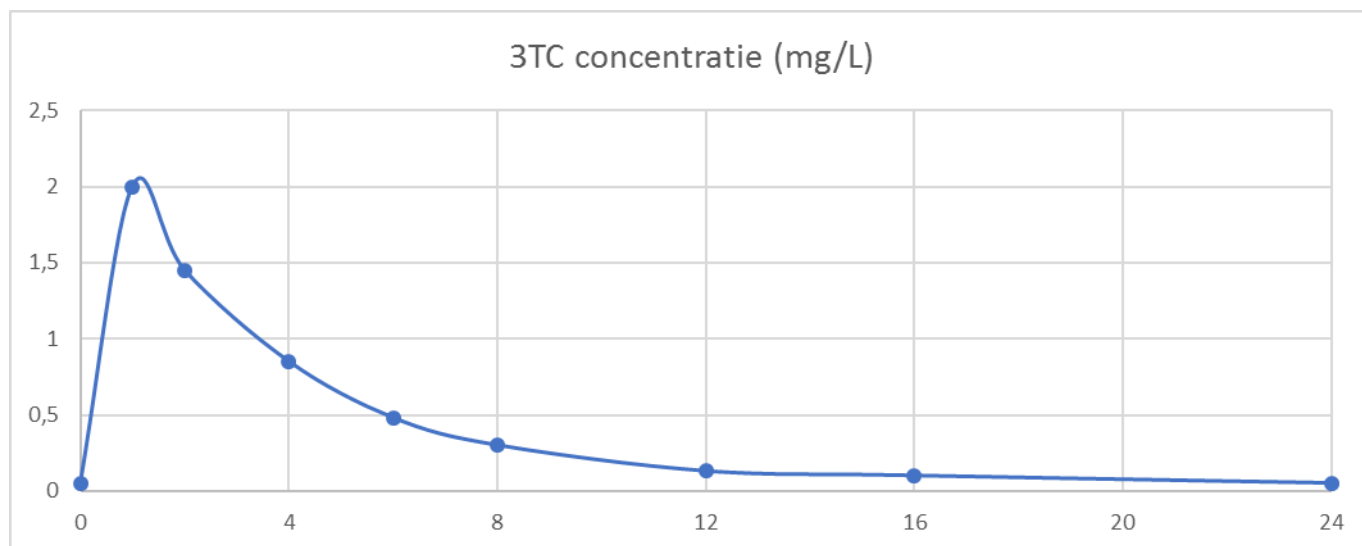
4. Adviezen

- Er is geen therapeutische range voor lamivudine 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 lamivudine.

4. Populatiecurves/therapeutische range

Informatieblad TDM-protocol lamivudine (3TC)

Tijd (h)	3TC concentratie (mg/L)
0	0,05
1	2
2	1,45
4	0,85
6	0,48
8	0,3
12	0,13
16	0,1
24	0,05



Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 12-03-2020

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Mi
crosoft\Windows\Temporary Internet
Files\Content.Outlook\Z0CTHMRA\T
DM protocol lamivudine_2019.doc

Informatieblad

TDM-protocol lamivudine (3TC)

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(15):2159-2168.
2. 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 lamivudine_2019.doc

Pagina: 4/4