

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Tenofovir wordt toegediend als een prodrug: tenofovir disoproxil fumarate (TDF) of tenofovir alafenamide fumarate (TAF). Na absorptie wordt uit TDF door plasma esterasen snel tenofovir gevormd. TAF is stabiel in plasma, maar is ook maar beperkt aantoonbaar in plasma (ongeveer 6 uur) want het wordt snel intracellulair opgenomen en aldaar door carboxylesterase 1 omgezet in tenofovir.
- Tenofovir wordt intracellulair omgezet door cellulaire kinases in de actieve verbinding: tenofovir difosfaat; dit geldt uiteraard na inname van zowel TDF als TAF. 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 trifosfaat als actieve verbinding wordt gevormd ^[1].
- Tenofovir plasmaconcentraties na TAF inname zijn ongeveer 10 keer lager dan na inname van TDF, maar intracellulair zijn de tenofovir difosfaat concentraties 7 keer hoger na inname van TAF vs. na inname van TDF.
- De relatie is tussen plasmaconcentratie van de moederverbinding (tenofovir) en de intracellulaire concentratie van de actieve verbinding (tenofovir-difosfaat) in PBMCs is beschreven middels een model. 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 DF bij kinderen ^[3]. Zowel de tenofovir AUC na eenmalige dosis als op steady-state was significant hoger in kinderen met virologische response dan in kinderen zonder virologische response: 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 TDF 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 DF bij kinderen verdient TDM wellicht aanbeveling. Een afkapwaarde is niet bekend dus het doel moet zijn het bereiken van volwassen waarden.
- Gezien de effecten van TDF op de botgroei is TAF een veel aantrekkelijker prodrug om bij kinderen toe te passen. Hier wordt momenteel uitgebreid onderzoek naar gedaan.
- TDF wordt (in combinatie met emtricitabine) ook gebruikt als pre-exposure profylaxe (PREP) om hiv infectie te voorkómen (zie <https://www.soaids.nl/files/2022-07/20220711-PrEP-richtlijn-Nederland-versie-3-update-2022.pdf>). Uitgebreid onderzoek naar TFV PK/PD heeft laten zien dat TFV

dalspiegels van 0,046 mg/L bij vrouwen en 0,016 mg/L bij mannen beschermend werken ^[4].

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste toxiciteit van tenofovir is aantasting van nierfunctie. Bij gebruik van TDF heeft ongeveer 15% na 2-9 jaar gebruik TDF-geïnduceerde nefrotoxiciteit. Het gaat dan om nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi). Tenofovir plasma concentraties na inname van TDF konden worden gelinkt aan tubulaire nierfunctiestoornis ^[5]. Bij gebruik van TAF is het optreden van nierfunctiestoornissen zeldzaam.
- Andere factoren die geassocieerd zijn met hogere TFV spiegels in plasma zijn hogere leeftijd en een laag BMI ^[6].

3. Overige relevante informatie

- Er kan verwarring ontstaan 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-disoproxil fumarate wordt bedoeld; in Europa is de dosering 1 dd 245mg omdat daar tenofovir-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.
- Tenofovir is een substraat voor P-gp. Boosters zoals ritonavir en cobicistat kunnen P-gp remmen, en daardoor zorgen voor een betere absorptie en vertraagde eliminatie. Bij gebruik van TDF zijn de effecten van boosters op TFV farmacokinetiek minimaal (bijv. 30% stijging in AUC en C_{max} van TFV) en wordt de dosering van TDF niet aangepast. Bij gebruik van TAF met een booster wordt de dosering van TAF i.h.a. wel aangepast, nl. van 25mg naar 10mg.
- Bij gebruik van sterke enzyminducers zoals rifampicine kan TDF wel gebruikt worden maar TAF niet omdat het effect van rifampicine op P-gp een veel groter nadeling effect heeft op de absorptie van TAF dan bij TDF ^[7, 8].

Adviezen

- Er is geen therapeutische range voor tenofovir bekend. De hieronder genoemde TFV spiegels zijn gemiddelde populatiewaarden die niet als afkapwaarde geïnterpreteerd moeten worden.
- Gemiddelde piek- en dalspiegels bij 1 dd 245mg TDF of 1 dd 25mg TAF zijn 0,35 mg/L, 0,070 mg/L, 0,016 mg/L en 0,009 mg/L, respectievelijk
- Spiegelbepalingen kunnen aangevraagd worden voor de volgende indicaties:

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 28-12-2022

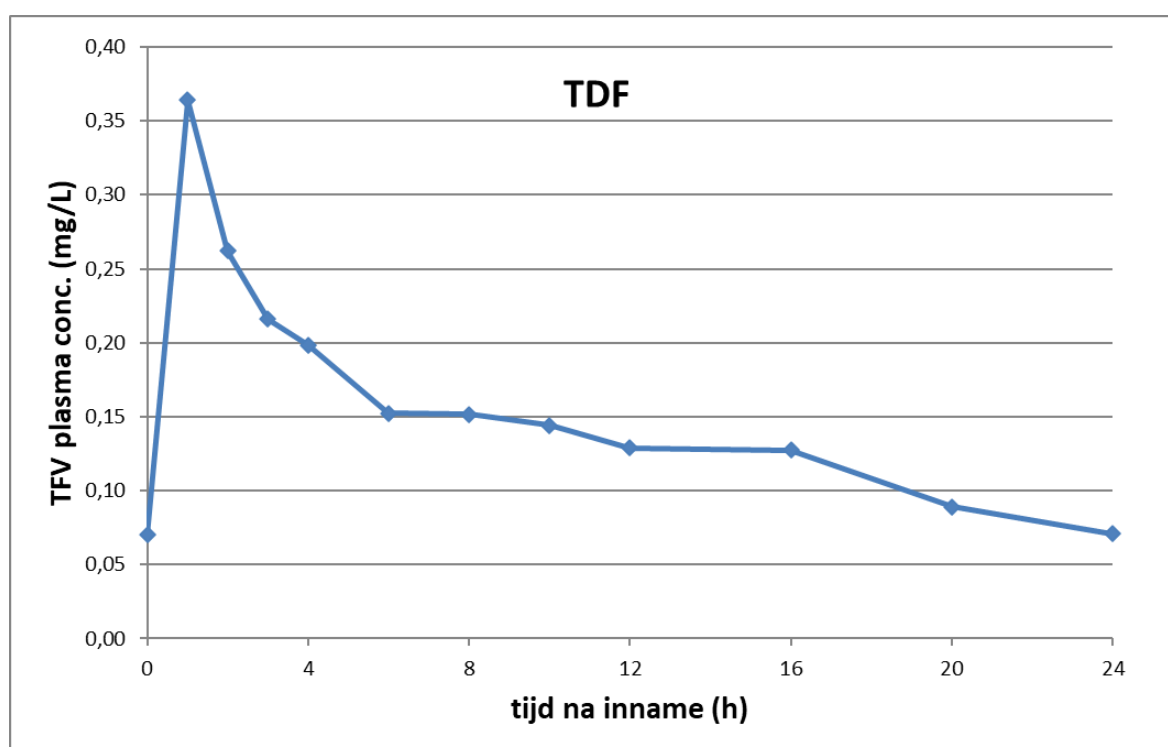
Bestand:

[\\UMCfs079\apodata\\$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc](\\UMCfs079\apodata$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc)

Pagina: 2/5

- Kinderen
- Dosisaanpassing, bijv. bij verminderde nierfunctie
- Na overleg in bijzondere situaties (bijv. onzekere absorptie vanwege gastric-bypass operatie, toxiciteit, vermoeden van therapie-ontrouw, vermoeden van interactie, etc.)
- Bepaling van de prodrug TAF is technisch mogelijk maar heeft alleen zin in onderzoeksverband
- 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

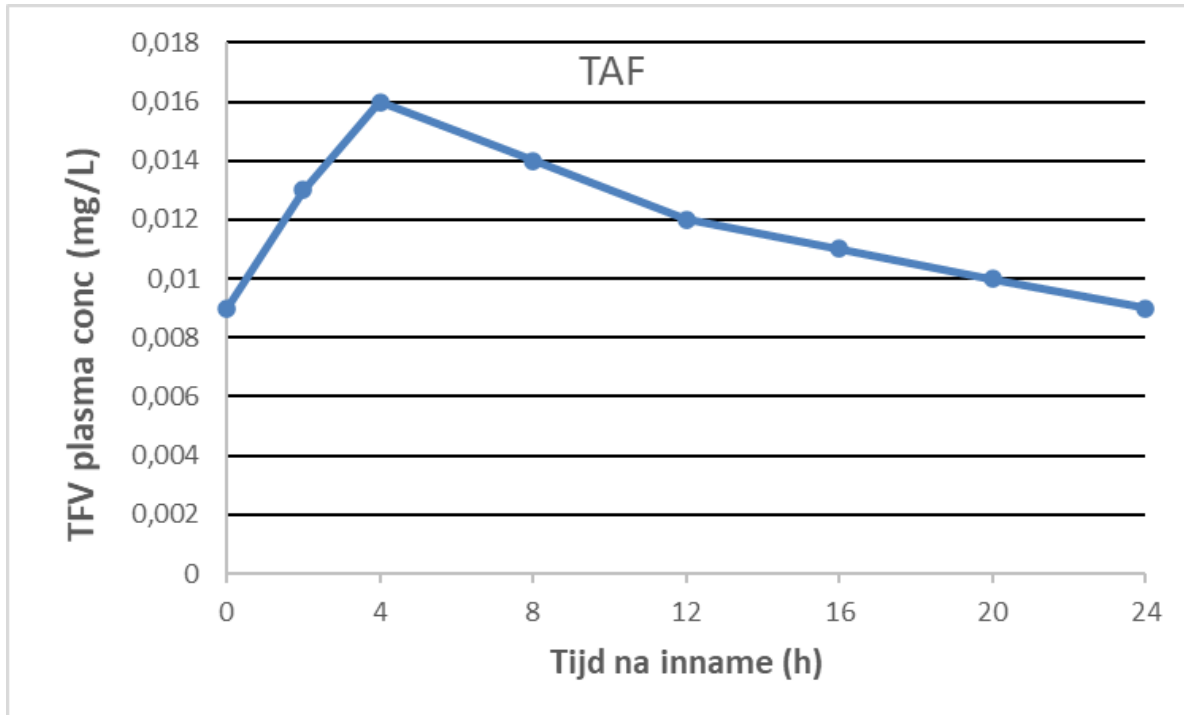
Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 28-12-2022

Bestand:

[\\UMCfs079\apodata\\$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc](#)

Pagina: 3/5



Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 28-12-2022

Bestand:

[\\UMCfs079\apodata\\$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc](\\UMCfs079\apodata$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc)

Pagina: 4/5

Referenties:

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(3):413-432.
2. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. **Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics.** *ClinPharmacokinet* 2004; 43(9):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(6):e846-e854.
4. Garcia-Cremades M, Vucicevic K, Hendrix CW, Jayachandran P, Jarlsberg L, Grant R, et al. **Characterizing HIV-Preventive, Plasma Tenofovir Concentrations-A Pooled Participant-level Data Analysis From Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Clinical Trials.** *Clinical Infectious Diseases* 2022; 75(11):1873-1882.
5. Ezinga M, Wetzels JF, Bosch ME, van der Ven AJ, Burger DM. **Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma concentration.** *Antivir Ther* 2014; 19(8):765-771.
6. 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(1):59-66.
7. Droste JAH, Verweij-van Wissen CPWGM, Kearney BP, Buffels R, vanHorssen P, Hekster YA, et al. **Pharmacokinetic Study of Tenofovir Disoproxil Fumarate Combined with Rifampin in Healthy Volunteers.** *AntimicrobAgents Chemother* 2005; 49(Feb 2005):680-684.
8. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A, et al. **Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2019; 74(6):1670-1678.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 28-12-2022

Bestand:

[\\UMCfs079\apodata\\$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc](\\UMCfs079\apodata$\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM protocollen\TDM protocol tenofovir aangepast 2022.doc)

Pagina: 5/5