

Informatieblad

TDM-protocol zidovudine (ZDV, AZT)

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.
- 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.
- Behalve het bovenstaande onderzoek zijn er nog een aantal voorbeelden van onderzoeken waarin geen relatie tussen plasmaspiegel van zidovudine en de intracellulaire trifosfaat of antivirale respons werd gevonden [2-5].
- Samenvattend kan geconcludeerd worden dat het meten van plasmaspiegels van zidovudine 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. Het is aannemelijk dat de gefosforyleerde metabolieten van de NRTIs hiervoor verantwoordelijk zijn doordat zij niet specifiek genoeg remming van virale enzymen geven [6]. Analooq aan wat hierboven is gemeld voor relaties met antivirale respons, kan hieruit afgeleid worden dat het niet zinvol is om plasmaspiegels van zidovudine te meten om toxiciteit te beoordelen. Het enige dat zinvol zou kunnen zijn is om op individuele basis bij een patiënt met ernstige toxiciteit (bijv. anemie) de plasmaspiegel van zidovudine 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 zidovudine aan te vragen zijn situaties waarin grote veranderingen in de farmacokinetiek van zidovudine te verwachten zijn, bijv. bij afwijkende doseringen, therapie-ontrouw, interacties, en lever- of nierfunctiestoornis. Door vast te stellen dat de plasmaspiegel van

Informatieblad

TDM-protocol zidovudine (ZDV, AZT)

zidovudine 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 zidovudine en antivirale response (zie boven).

- Plasmaspiegels van zidovudine zijn vaak beneden de detectiegrens in het 2^e deel van het doseringsinterval (zie ook hieronder de populatiecurve). Omdat de intracellulaire halfwaardetijd echter veel langer is betekent een niet-aantoonbare dalspiegel niet dat zidovudine onwerkzaam zal zijn.
- Indien er een vermoeden van therapie-ontrouw is dient een (niet-aangekondigde) zidovudine 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

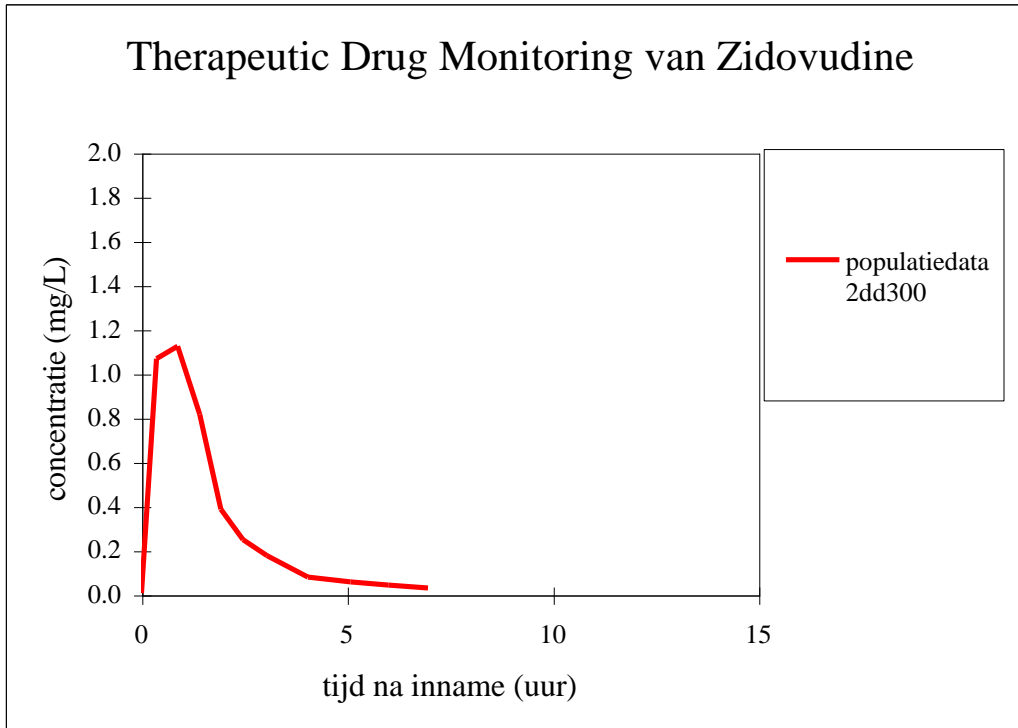
4. Adviezen

- Er is geen therapeutische range voor zidovudine 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 zidovudine.

4. Populatiecurve/therapeutische range

Informatieblad

TDM-protocol zidovudine (ZDV, AZT)



	concentratie (mg/l)
Tijd (h)	ZDV
0.0	0.01
0.5	1.07
1.0	1.12
1.5	0.82
2.0	0.39
2.5	0.25
3.0	0.18
4.0	0.08
5.0	0.06
6.0	0.04
8.0	0.03
12.0	0.01

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakker

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 12-03-2020

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Mi
crosoft\Windows\Temporary Internet
Files\Content.Outlook\Z0CTHMRA\T
DM protocol zidovudine_2019.doc

Pagina: 3/4

Informatieblad

TDM-protocol zidovudine (ZDV, AZT)

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. Rodman JH, Flynn PM, Robbins B, Jimenez E, Bardeguet AD, Rodriguez JF, et al. **Systemic pharmacokinetics and cellular pharmacology of zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected women and newborn infants.** *JInfectDis* 1999; 180(6):1844-1850.
3. Rodman JH, Robbins B, Flynn PM, Fridland A. **A systemic and cellular model for zidovudine plasma concentrations and intracellular phosphorylation in patients.** *JInfectDis* 1996; 174(3):490-499.
4. Stretcher BN, Pesce AJ, Murray JA, Hurtubise PE, Vine WH, Frame PT. **Concentrations of phosphorylated zidovudine (ZDV) in patient leukocytes do not correlate with ZDV dose or plasma concentrations.** *Ther Drug Monit* 1991; 13(4):325-331.
5. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Stein DS. **Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus.** *AntimicrobAgents Chemother* 1994; 38(7):1541-1547.
6. 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 zidovudine_2019.doc

Pagina: 4/4