

TDM-protocol nevirapine

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Havlir *et al.* hebben in een klein onderzoek van zeven patiënten die nevirapine-monotherapie (NVP) kregen een relatie tussen spiegel en effect gevonden.¹
- In het INCAS-onderzoek met 51 patiënten hebben Veldkamp *et al.* een betere virologische respons gevonden als de NVP-spiegel boven de mediane waarde van 3,4 mg/l lag dan wanneer die daaronder lag: 50 vs. 12,5%.²
- In een ongeselecteerd cohort in Rotterdam vond De Vries-Sluijs dat patiënten met een NVP-spiegel < 3,0 mg/l vier keer zoveel kans hadden op virologisch falen als patiënten met een spiegel > 3,0 mg/l: 38,5 vs. 9,6%.³
- Gonzalez de Requena heeft een groep van 178 patiënten onderzocht op de relatie tussen de nevirapinespiegel en virologische respons. Een ROC-analyse liet een afkapwaarde van 4,3 mg/l zien, met echter een relatief lage sensitiviteit en specificiteit om respons te kunnen voorspellen (respectievelijk 68 en 63%).⁴
- Een prospectief onderzoek naar 74 patiënten liet zien dat er een significant verschil was in de nevirapineplasmaspiegel tussen patiënten met en zonder virologische respons.⁵ Bij de afkapwaarde van 3,0 mg/l was de positieve voorspellende waarde weliswaar slechts 55%, maar de negatief voorspellende waarde was wel hoog: 88%. Met andere woorden: een nevirapineplasmaspiegel die lager is dan 3,0 mg/l zegt niet zo heel veel, een spiegel boven de 3,0 mg/l juist wel: in dat laatste geval is de kans op virologisch falen minimaal en daar gaat het immers om.
- Eenzelfde conclusie kan uit de analyse van de 2NN-onderzoek worden getrokken: de negatief voorspellende waarde voor virologische respons bij een afkapwaarde van 3,1 mg/l was 78%.⁶

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In een Spaans onderzoek met 70 patiënten is door Gonzalez de Requena *et al.* beschreven dat patiënten met een NVP-spiegel > 6,0 mg/l en hepatitis-C-coïnfectie 92% kans op levertoxiciteit hadden.⁷ HCV-seropositiviteit en hoge NVP-spiegels waren onafhankelijke voorspellers voor het optreden van levertoxiciteit, maar een grenswaarde voor NVP-spiegels bij patiënten die HCV-negatief zijn, wordt niet gegeven. Een vervolgonderzoek door dezelfde groep bij 37 patiënten bevestigt deze waarneming.⁸ Hepatitis-C-coïnfectie zelf leidt niet tot hogere nevirapinespiegels.⁹

- In het Rotterdamse cohort zoals hierboven beschreven,³ werd een niet-significante trend gevonden voor meer discontinueren vanwege bijwerkingen als de NVP-spiegel > 8,0 mg/l lag (RR 2,0; 95% CI 0,4-10,0).
- De Maat *et al.* hebben een retrospectief onderzoek uitgevoerd naar het optreden van graad 2 of grotere stijgingen van leverenzymen en totaal bilirubine bij 176 personen uit het Slotervaartziekenhuis.¹⁰ Verhoging in transaminases kwam voor met een incidentie van 0,07 per patiënt per jaar, en was niet gecorreleerd aan de hoogte van de AUC₀₋₂₄ zoals berekend met een populatiekinetiekmodel. Gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer en hepatitis-B-coïnfectie waren wel significant gecorreleerd met het optreden van hepatotoxiciteit in een multivariate analyse.
- Dailly *et al.* hebben in een Frans cohort van 77 HIV-positieve patiënten die nevirapine gebruikten evenmin een relatie kunnen vinden tussen de hoogte van de nevirapinespiegel en het optreden van leverenzymstijgingen (> 1,5 keer de bovengrens van ASAT/ALAT).¹¹
- In het 2NN-onderzoek is uitgebreid gekeken naar mogelijke relaties tussen nevirapinedalspiegels en het optreden van bijwerkingen.¹² In het gehele cohort kon enkel een relatie worden gevonden tussen nevirapinespiegels en het optreden van CZS-bijwerkingen. Er was geen relatie met het optreden van *rash* of leverfunctiestoornissen.
- Almond *et al.* hebben de relatie tussen (ongebonden) nevirapineplasma-spiegels en stijging van leverenzymen bestudeerd bij 85 patiënten.¹³ Er waren slechts twee patiënten met een graad-III-stijging waarbij de vrije concentratie nevirapine wel hoger was dan bij patiënten zonder stijging van leverenzymen: 2,3 vs. 1,7 mg/l ($p=0,04$). Er werd ook een trend waargenomen naar hogere totale nevirapinespiegels bij patiënten met stijging van leverenzymen ten opzichte van patiënten zonder stijging: 6,6 vs. 5,4 mg/l maar dit was niet significant ($p=0,21$).
- Een niet-gepubliceerd onderzoek van 92 Nijmeegse HIV-positieve patiënten die startten met nevirapine laat weliswaar een trend zien naar meer hepatotoxiciteit (gedefinieerd als enige stijging van leverenzymen van meer dan 1,25 keer de bovengrens van normaal) bij patiënten met een mediane nevirapinespiegel > 6,0 mg/l dan bij patiënten met een mediane nevirapinespiegel < 6,0 mg/l (cumulatieve incidentie: 57,1% vs. 35,6% na twee jaar), maar dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,09$). Er waren te weinig patiënten ($n=2$) die een mediane nevirapinespiegel > 8,0 mg/l hadden, waardoor die waarde als bovengrens niet kon worden geëvalueerd. Beide patiënten met een mediane nevirapinespiegel > 8,0 mg/l hadden overigens wel hepatotoxiciteit.

3. Overige relevante informatie

- Alle onderzoeken zijn uitgevoerd met *random samples*; gezien de lange halfwaardetijd is de tijd na inname niet relevant.¹⁴
- Uit diverse onderzoeken blijkt dat slechts een kleine minderheid van de patiënten een spiegel in het subtherapeutische gebied heeft: 6,8% in het Rotterdamse cohort³ en 4,3% van de 368 patiënten die in 2002 in Nijmegen zijn gemeten.¹⁵
- Hoge spiegels komen vaker voor bij vrouwen en/of patiënten met een laag lichaamsgewicht.¹⁵
- Alle bovenstaande informatie is gebaseerd op de gebruikelijke tweemaal-daagse dosering van 200 mg. Voor eenmaaldaagse NVP van 400 mg is niet bekend wat de therapeutische range moet zijn. Het ligt voor de hand om als eis te stellen dat de ondergrens ook 3,0 mg/l moet zijn; voor de bovengrens is geen advies te geven. Wel is in het 2NN-onderzoek meer hepatotoxiciteit met 1 dd NVP waargenomen,¹⁶ maar een relatie met (piek)spiegels is nog niet gepubliceerd.

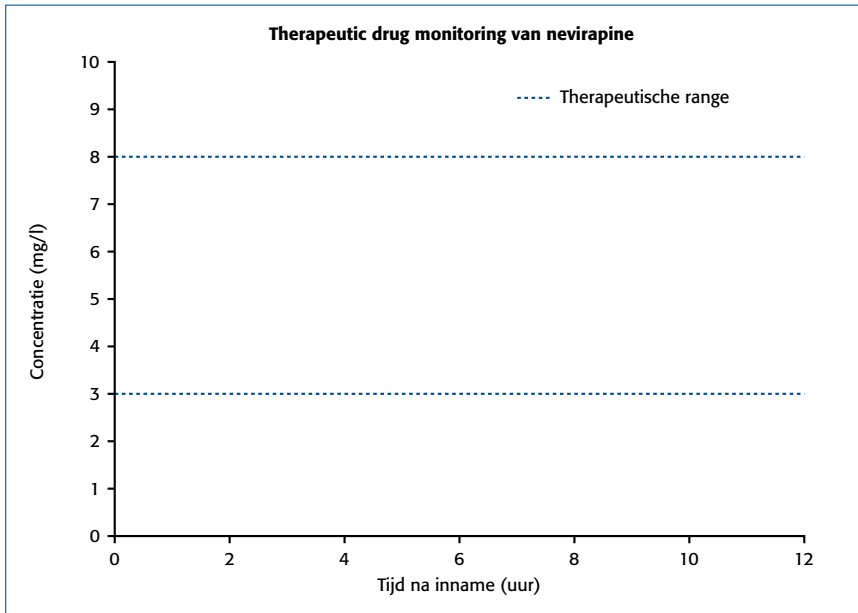
4. Adviezen

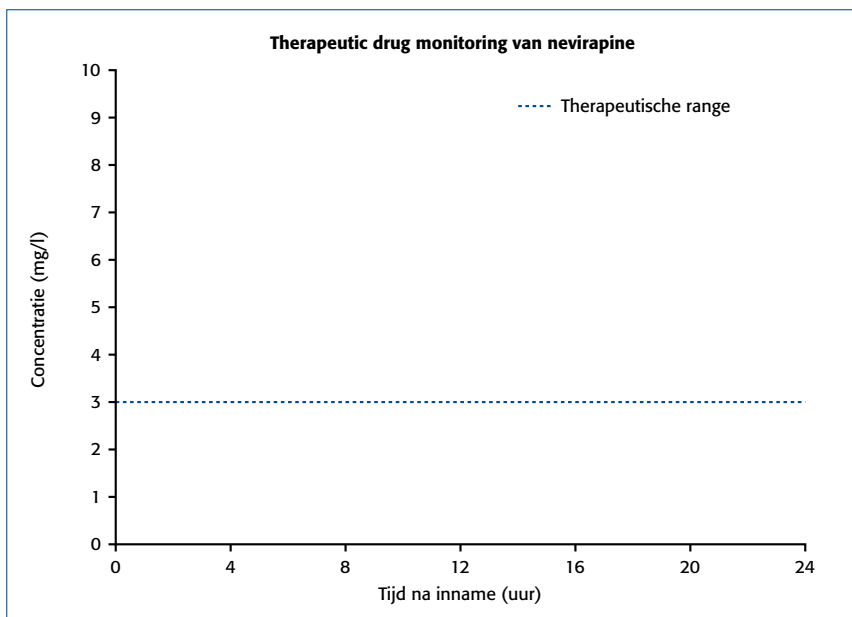
- Alle patiënten wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname.
- Patiënt die 2 dd NVP gebruikt:
 - Spiegel tussen 3,0 en 8,0 mg/l: handhaaf dosering.
 - Spiegel < 3,0 mg/l controle: bespreek belang therapietrouw, herhaal spoedig spiegelaanvraag.
 - Spiegel < 3,0 mg/l vermoeden van subtherapie: bespreek belang therapietrouw; is dit in orde, verhoog dosering naar 2 dd 300 mg.
 - Spiegel > 8,0 mg/l controle: in geval van toxiciteit kan dosering worden verlaagd naar alternerend 1 dd 200 mg en 2 dd 200 mg; gezien lage frequentie van toxiciteit dienen deze waarden niet als 'toxisch' maar als 'supratherapeutisch' te worden beoordeeld.
 - Spiegel > 8,0 mg/l vermoeden van intoxicatie: verlaag dosering naar alternerend 1 dd 200 mg en 2 dd 200 mg; gezien lage frequentie van toxiciteit dienen deze waarden *niet als* 'toxisch' maar als 'supratherapeutisch' te worden beoordeeld.
- Patiënt die 1 dd NVP gebruikt:
 - Probeer zo veel mogelijk om dalspiegel te vragen (of een spiegel zo laat mogelijk in doseringsinterval als bijvoorbeeld inname 's avonds is).
 - Spiegel 0-12 uur na inname: niet te beoordelen, vraag om dalspiegel.
 - Spiegel 12-18 uur na inname: < 4,0 mg/l: spiegel mogelijk subtherapeutisch; vraag om dalspiegel.

- Spiegel 12-18 uur na inname: $> 4,0$ mg/l: handhaaf dosering, vraag om dalspiegel.
- Spiegel 18-24 uur na inname: $< 3,0$ mg/l: subtherapie; bespreek belang therapietrouw; is dat in orde, verhoog dan dosering naar 1 dd 600 mg.
- Spiegel 18-24 uur na inname: $> 3,0$ mg/l: handhaaf dosering.

5. Populatiecurves/therapeutische range

- In alle sjablonen wordt voor de tweemaaldaagse NVP-dosering de therapeutische range van 3,0 tot 8,0 mg/l aangegeven.
- Voor patiënten met 1 dd NVP wordt alleen een ondergrens van 3,0 mg/l aangehouden.





Referenties

- Havilr D, Cheeseman SH, McLaughlin M, Murphy R, Erice A, Spector SA, et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995;171:537-45.
- Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JMA, Montaner JSG, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001;15:1089-95.
- Vries-Sluijs TE, Dieleman JP, Arts D, Huiterna AD, Beijnen JH, Schutten M, et al. Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:599-605.
- Gonzalez de RD, Bonora S, Garazzino S, Sciandra M, D'Avolio A, Raiteri R, et al. Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3966-9.
- Duong M, Buisson M, Peytavin G, Kohli E, Piroth L, Martha B, et al. Low trough plasma concentrations of nevirapine associated with virologic rebounds in HIV-infected patients who switched from protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2005;39:603-9.
- Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmarek A, Saag MS, et al. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:232-9.
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
- De Requena DG, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Changes in nevirapine plasma concentrations over time and its relationship with liver enzyme elevations. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:555-9.
- Nunez M, Gonzalez-Requena D, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Interactions between nevirapine plasma levels, chronic hepatitis C, and the development of liver toxicity in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:187-8.
- De Maat MM, Mathot RA, Veldkamp AI, Huitma AD, Mulder JW, Meenhorst PL, et al. Hepatotoxicity following nevirapine-containing regimens in HIV-1-infected individuals. *Pharmacol Res* 2002;46:295-300.
- Dailly E, Billaud E, Reliquet V, Breurec S, Perre P, Leautez S, et al. No relationship between high nevirapine plasma concentration and hepatotoxicity in HIV-1-infected patients naive of antiretroviral treatment or switched from protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:343-8.
- Kappelhoff BS, Van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Baraldi E, Montella F, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther* 2005;10:489-98.

13. Almond LM, Boffito M, Hoggard PG, Bonora S, Raiteri R, Reynolds HE, et al. The relationship between nevirapine plasma concentrations and abnormal liver function tests. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:716-22.
14. Veldkamp AI, van Heeswijk RP, Mulder JW, Meenhorst PL, Hoetelmans RM, Lange JM, et al. Limited sampling strategies for the estimation of the systemic exposure to the HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor nevirapine. *Ther Drug Monit* 2001;23:606-11.
15. Porte CJL la, Burger DM, Gyssens I, Sprenger H, Koopmans P. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, fact or fiction? 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. March 27-29, 2003, Cannes, France [abstract 10: P 3.1].
16. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.