

# TDM-protocol *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI's)

## 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Alle *nucleoside reverse transcriptase*-remmers (NRTI's) 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 trifosfaatspiegels 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.*<sup>1</sup> Bij 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 waren gecorreleerd met intracellulaire trifosfaatspiegels maar dat dit niet geldt voor zidovudine. Op hun beurt waren intracellulaire trifosfaatspiegels van lamivudine en zidovudine voorspellend voor het antivirale effect. Uit deze data valt echter geen streefwaarde voor lamivudineplasmaspiegels te destilleren omdat de vergelijking tussen trifosfaat- en plasmaspiegels luidt: [lamivudinetrifosfaat] (in fmol/miljoen cellen) = 7734 + 1933 x [lamivudineplasmaspiegel] (in ng/ml) en de streefwaarde voor intracellulaire lamivudinetrifosfaat voor optimale antivirale respons 7017 fmol/miljoen cellen was. De streefwaarde voor de plasmaspiegel lamivudine zou dan namelijk *negatief* moeten zijn.
- In een *dose-finding*-onderzoek met abacavirmonotherapie werd een relatie gevonden tussen abacavir-AUC en  $C_{max}$  en de daling in virale *load* gedurende 12 weken behandeling.<sup>2</sup> In een vergelijkbaar artikel wordt eveneens een significante doch zwakke relatie beschreven tussen abacavirspiegels en daling in virale *load*.<sup>3</sup> Er worden in beide artikelen geen streefwaarden genoemd. Daarnaast is het de vraag hoe deze data moeten worden vertaald naar gebruik van abacavir als onderdeel van tripletherapie.
- Een aantal voorbeelden van onderzoeken waarin geen relatie tussen plasmaspiegel van de NRTI en de intracellulaire trifosfaat of antivirale respons werd gevonden, betreffen zidovudine<sup>4-7</sup> en didanosine.<sup>8,9</sup> In oudere

literatuur zijn nog enkele onderzoeken beschikbaar maar hier betreft het veelal monotherapie met de NRTI en werd de antivirale respons niet gemeten met daling in virale *load* omdat deze nog niet beschikbaar was.

- Samenvattend kan worden geconcludeerd dat het meten van plasmaspiegels van een NRTI niet zinvol is voor het beoordelen van antivirale respons.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste toxiciteit van NRTI's is gebaseerd op mitochondriële disfunctie. Veel relevante bijwerkingen van NRTI's kunnen hiervan worden afgeleid, bijvoorbeeld beenmergsuppressie en myopathie door zidovudine, pancreatitis door didanosine, neuropathie door didanosine en stavudine. Het is aannemelijk dat de gefosforyleerde metabolieten van de NRTI's hiervoor verantwoordelijk zijn doordat zij niet specifiek genoeg remming van virale enzymen geven.<sup>10</sup> Analoog aan hetgeen hierboven is gemeld voor relaties met antivirale respons, kan hieruit worden afgeleid dat het niet zinvol is om plasmaspiegels van NRTI's te meten om toxiciteit te beoordelen. Het enige dat zinvol zou kunnen zijn, is om op individuele basis bij een patiënt met ernstige toxiciteit de plasmaspiegel van de NRTI te bepalen en deze te vergelijken met een populatiecurve. Op basis van dit resultaat kan de mogelijkheid van een eventuele dosisverlaging worden beoordeeld, met name als er voor deze patiënt geen andere opties binnen de klasse van NRTI's 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 NRTI's zijn te verwachten, bijvoorbeeld bij afwijkende doseringen, therapieontrouw, interacties, en lever- of nierfunctiestoornis. Door vast te stellen dat de plasmaspiegel van de NRTI in die afwijkende situatie overeenkomt met die in de populatiecurve kan worden aangenomen 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 de NRTI en antivirale respons (zie boven).
- Plasmaspiegels van NRTI's 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. Om die reden is het beter om een NRTI-spiegel korter na inname af te nemen, bijvoorbeeld twee tot zes uur na de laatste dosering. Bij dialysepatiënten kan het zinvol zijn om een spiegel voor en na dialyse te meten, om te

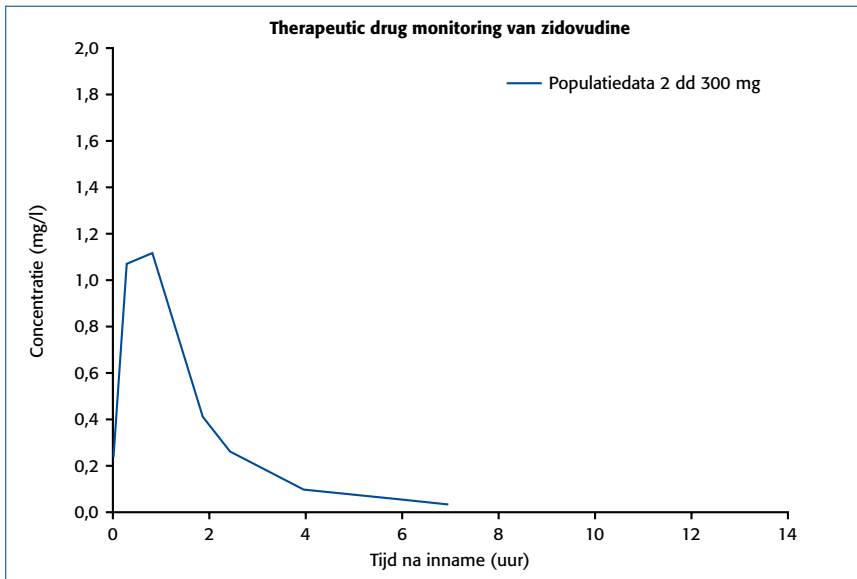
beoordelen of de (aangepaste) dosering de juiste is.

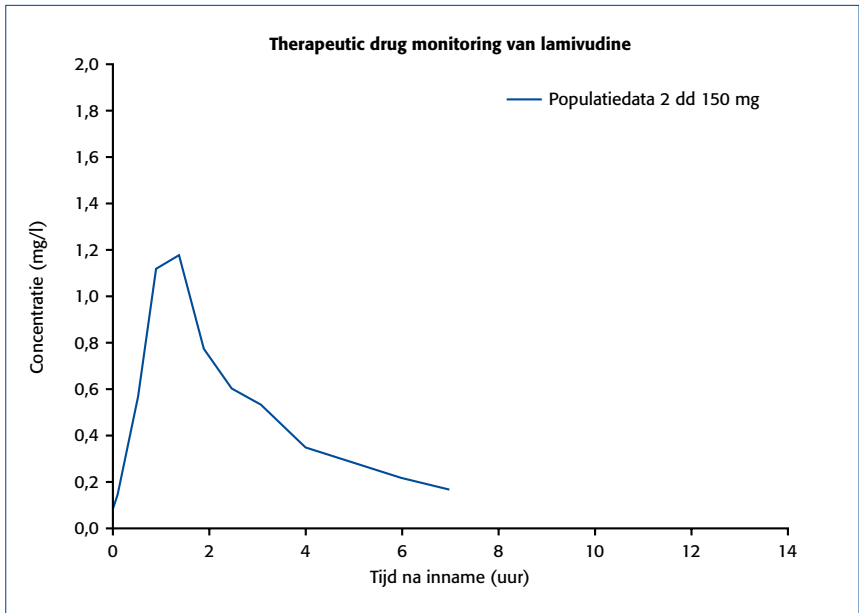
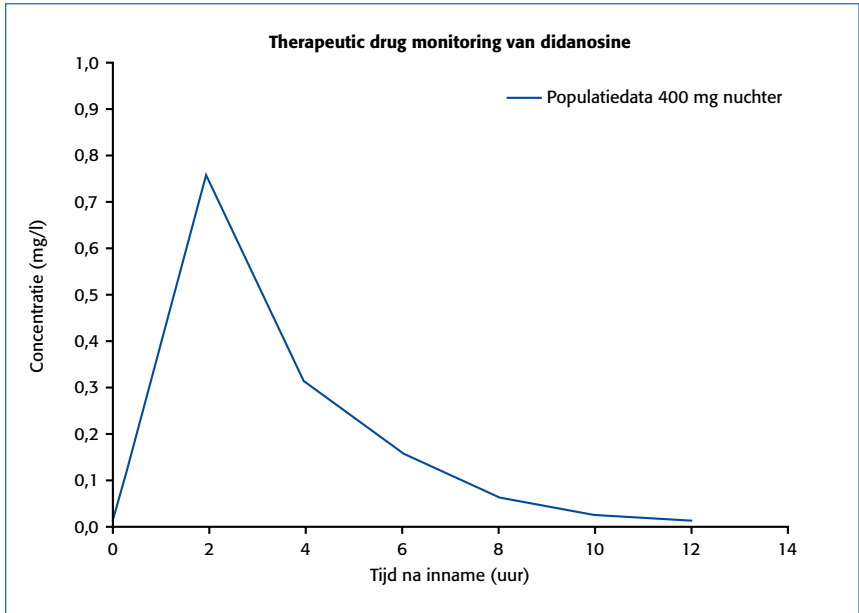
- Voor de NRTI's zalcitabine (ddC) en emtricitabine (FTC) zijn (nog) geen populatiecurves beschikbaar.

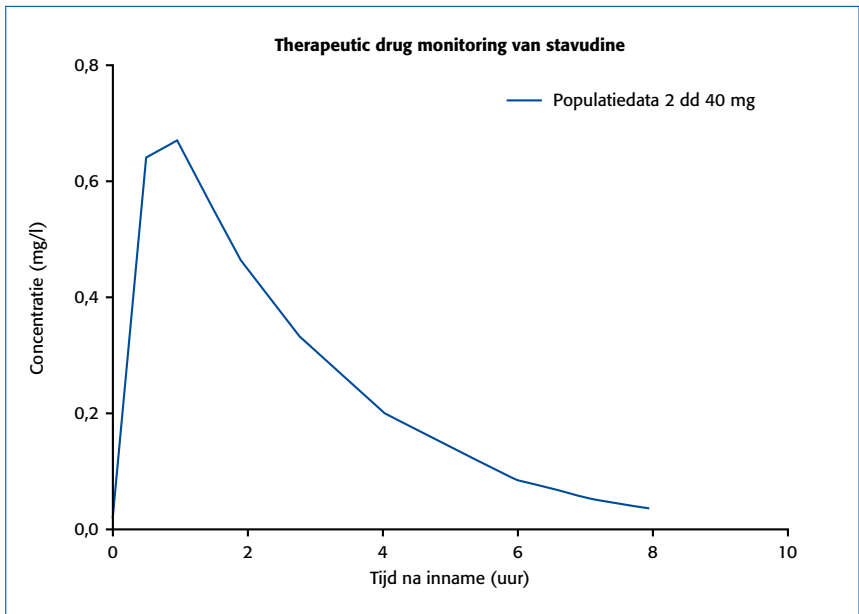
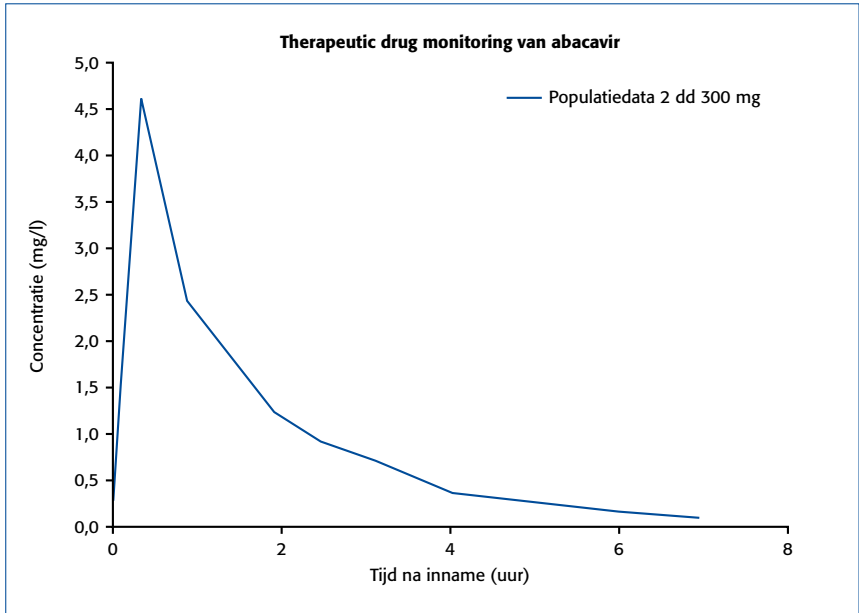
#### 4. Adviezen

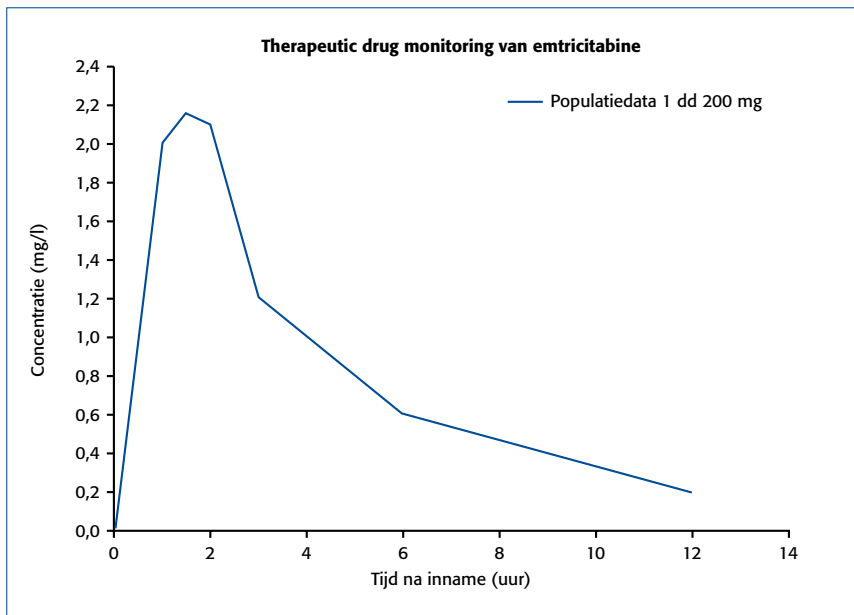
- Er is geen therapeutische range voor enige NRTI bekend.
- Spiegelbepalingen kunnen worden aangevraagd voor de volgende indicaties:
  - dosisaanpassing, bijvoorbeeld bij verminderde nierfunctie of kinderen;
  - na overleg in bijzondere situaties (bijvoorbeeld toxiciteit, vermoeden van therapieontrouw, vermoeden van interactie, etc.).
- De spiegeluitslag wordt verwerkt t.o.v. de beschreven literatuurwaarden voor de aangevraagde NRTI.

#### 5. Populatiecurves/therapeutische range









Tijd (u)	Concentratie (mg/l)					
	ZDV	ddl	3TC	ABC	d4T	FTC
0,0	0,01	0,00	0,08	0,01	0,01	0,00
0,5	1,07		0,39	4,58	0,64	0,95
1,0	1,12	0,36	1,11	2,42	0,67	2,00
1,5	0,82		1,17	1,80	0,54	2,15
2,0	0,39	0,75	0,76	1,19	0,43	2,10
2,5	0,25		0,61	0,89	0,37	1,70
3,0	0,18		0,53	0,71	0,30	1,20
4,0	0,08	0,31	0,34	0,34	0,20	1,00
5,0	0,06		0,27	0,22	0,13	
6,0	0,04	0,16	0,21	0,15	0,08	0,60
8,0	0,03	0,06	0,17	0,09	0,03	0,47
10,0		0,03				
12,0		0,01				0,20

## Referenties

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;17:2159-68.
2. Weller S, Radomski KM, Lou YU, Stein DS. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Modeling of Abacavir (1592U89) from a Dose-Ranging, Double-Blind, Randomized Monotherapy Trial with Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 B.C.;44:2052-60.
3. McDowell JA, Lou YU, Symonds WS, Stein DS. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of abacavir alone and in combination with zidovudine in human immunodeficiency virus infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2061-7.
4. 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. *J Infect Dis* 1999;180:1844-50.
5. Rodman JH, Robbins B, Flynn PM, Fridland A. A systemic and cellular model for zidovudine plasma concentrations and intracellular phosphorylation in patients. *J Infect Dis* 1996;174:490-9.
6. 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;13:325-31.
7. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Stein DS. Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1541-7.
8. Le Saint C, Terreur R, Duval D, Durant J, Etesse H, Dellamonica P, et al. Determination of ddATP levels in human immunodeficiency virus-infected patients treated with dideoxyinosine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:589-95.
9. Adams JM, Shelton MJ, Hewitt RG, Grasela TH, DeRemer M, Morse GD. Relationship between didanosine exposure and surrogate marker response in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:821-6.
10. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998;12:1735-44.