

### 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Havlir et al. hebben in een klein onderzoek van 7 patiënten die nevirapine (NVP) monotherapie 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 werd door De Vries-Sluijs gevonden dat patiënten met een NVP spiegel < 3,0 mg/l een 4x grotere kans hadden op virologisch falen dan 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 nevirapine spiegel 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 (68 en 63% resp.)[4].
- Een prospectief onderzoek naar 74 patiënten liet zien dat er een significant verschil was in de nevirapine plasmaspiegel 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 nevirapine plasmaspiegel die lager is dan 3.0 mg/l zegt niet zo heel veel, maar 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.
- Een zelfde conclusie kan uit de analyse van de 2NN studie getrokken worden: hierbij was de negatief voorspellende waarde voor virologische respons bij een afkapwaarde van 3,1 mg/l 78% [6].
- Voor de nevirapine tablet met vertraagde afgifte (MVA) moest opnieuw naar de spiegel-effect relatie gekeken worden want er is nu sprake van een heel gelijkmatig verloop van nevirapine spiegels waarbij de gemiddelde curve zich gedurende 24 uur beweegt tussen 3,0 en 4,0 mg/L. Uit een (nog niet gepubliceerde) PK/PD analyse van patiënten met 48 weken follow-up in het VERVE onderzoek bleek dat er pas sprake was van verminderde effectiviteit bij nevirapine MVA als de spiegels lager dan 1,0 mg/L zijn. Een update van deze data na 96 weken liet echter zien dat de afkapwaarde eerder bij 2,0 mg/L zou moeten liggen (zie tabel 1).

	Aantal patiënten met virologische response op week 96 / totaal aantal patiënten	
	NVP IR 200mg 2dd	NVP XR 400mg 1dd
Totaal aantal patiënten	326/464 (70,3%)	348/487 (71,5%)
Gemiddelde dalspiegel (mg/L)		
< 1,0	1/3 (33,3%)	0/5 (0,0%)
1,0-2,0	6/14 (42,9%)	17/31 (54,8%)
2,0-3,0	40/59 (67,8%)	108/139 (78,3%)
3,0 -4,0	95/132 (72,0%)	107/148 (72,3%)
>4,0	184/256 (71,9%)	116/165 (70,3%)

- Uit het bovenstaande kan afgeleid worden dat voor 2 dd nevirapine directe afgifte (Viramune of generiek) nog steeds een dalspiegel van 3,0 mg/L dient te worden nagestreefd hoewel de data van de Verve studie wel de cohort-data enigszins tegenspreken dat een spiegel tussen 2,0 en 3,0 mg/l als subtherapeutisch beschouwd dient te worden. Een dalspiegel < 2,0 mg/L is echter zeker subtherapeutisch.
- Voor de 1dd nevirapine met vertraagde afgifte blijkt uit de week 96 data duidelijk dat spiegel > 2,0 mg/L moeten zijn.

## 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 co-infectie 92% kans op levertoxiciteit hadden [7]; HCV seropositiviteit en hoge NVP spiegels waren onafhankelijke predictoren voor het optreden van levertoxiciteit, maar een grenswaarde voor NVP spiegels in patiënten die HCV negatief zijn wordt niet gegeven. Een vervolgonderzoek door dezelfde groep in 37 patiënten bevestigt deze waarneming [8]. Hepatitis C-co-infectie zelf leidt niet tot hogere nevirapine spiegels [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 Slotervaart ziekenhuis [10]. Verhoging in transaminases kwam voor met een incidentie van 0.07 per patiënt-jaar, en was niet gecorreleerd aan de hoogte van de AUC<sub>0-24</sub> zoals berekend met een populatiekinetiek model. Gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer en hepatitis B co-infectie waren wel significant gecorreleerd met het optreden van hepatotoxiciteit in een multivariaat 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 nevirapine spiegel en het optreden van leverenzymstijgingen ( $>1.5x$  bovengrens van ASAT/ALAT)[11].

- In de 2NN studie is uitgebreid gekeken naar mogelijke relaties tussen nevirapine dalspiegels en het optreden van bijwerkingen [12]. In het gehele cohort kon enkel een relatie gevonden worden tussen nevirapine spiegels 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) nevirapine plasmaspiegels en stijging van leverenzymen bestudeerd in 85 patiënten [13]. Er waren slechts 2 patiënten met een graad III stijging waarbij de vrije concentratie nevirapine wel hoger was dan in patiënten zonder stijging van leverenzymen: 2,3 vs. 1,7 mg/l ( $p=0,04$ ). Er werd ook een trend waargenomen naar hogere totale nevirapine spiegels in patiënten met stijging van leverenzymen ten opzichte van patiënten zonder stijging: 6,6 vs. 5,4 mg/l maar dit was niet significant ( $p=0,21$ ).
- Dong et al. hebben in een groep van 359 vrouwen in Sub-Sahara landen gekeken naar het optreden van ernstige rash en nevirapine spiegels [14]. Vrouwen met rash hadden significant hogere ( $C_{min}$  8.7 mg/l;  $n=9$ ) spiegels dan vrouwen zonder ernstige rash ( $C_{min}$  7.2 mg/l;  $n=350$ ) ( $p=0,046$ ). Het verschil is klein en de incidentie van ernstige rash lijkt laag maar duidelijk is dat hoe hoger de spiegels is hoe meer kans op toxiciteit.
- Een niet gepubliceerd onderzoek van 92 Nijmeegse HIV-positieve patiënten die starten met nevirapine laat weliswaar een trend zien naar meer hepatotoxiciteit (gedefinieerd als enige stijging van leverenzymen meer dan 1.25x de bovengrens van normaal) bij patiënten met een mediane nevirapine spiegel  $> 6,0$  mg/l dan bij patiënten met een mediane nevirapine spiegel  $< 6,0$  mg/L (cumulatieve incidentie: 57.1% vs. 35.6% na 2 jaar) maar dit verschil was niet statistisch significant ( $p=0.09$ ). Er waren te weinig patiënten ( $n=2$ ) die een mediane nevirapine spiegel  $> 8.0$  mg/L hadden waardoor die waarde als bovengrens niet geëvalueerd kon worden. Beide patiënten met een mediane nevirapine spiegel  $> 8.0$  mg/l hadden overigens wel hepatotoxiciteit.

### 3. Overige relevante informatie

- Alle onderzoeken bij 2dd nevirapine zijn met random samples uitgevoerd; gezien de lange halfwaardetijd is de tijd na inname niet relevant [15].
- Uit diverse onderzoeken blijkt dat slechts een kleine minderheid van de patiënten een spiegel in het subtherapeutische gebied heeft: 6,8% in het Rotterdamse cohort [3] en 4,3% van de 368 patiënten die in 2002 in Nijmegen zijn gemeten [16].
- Hoge spiegels komen vaker voor bij vrouwen en/of patiënten met laag lichaamsgewicht [16].
- Alle bovenstaande informatie is gebaseerd op de gebruikelijke 2dd dosering van 200mg. Voor 1dd 400mg NVP (directe afgifte) 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 de 2NN studie meer hepatotoxiciteit met 1dd NVP waargenomen [17],

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

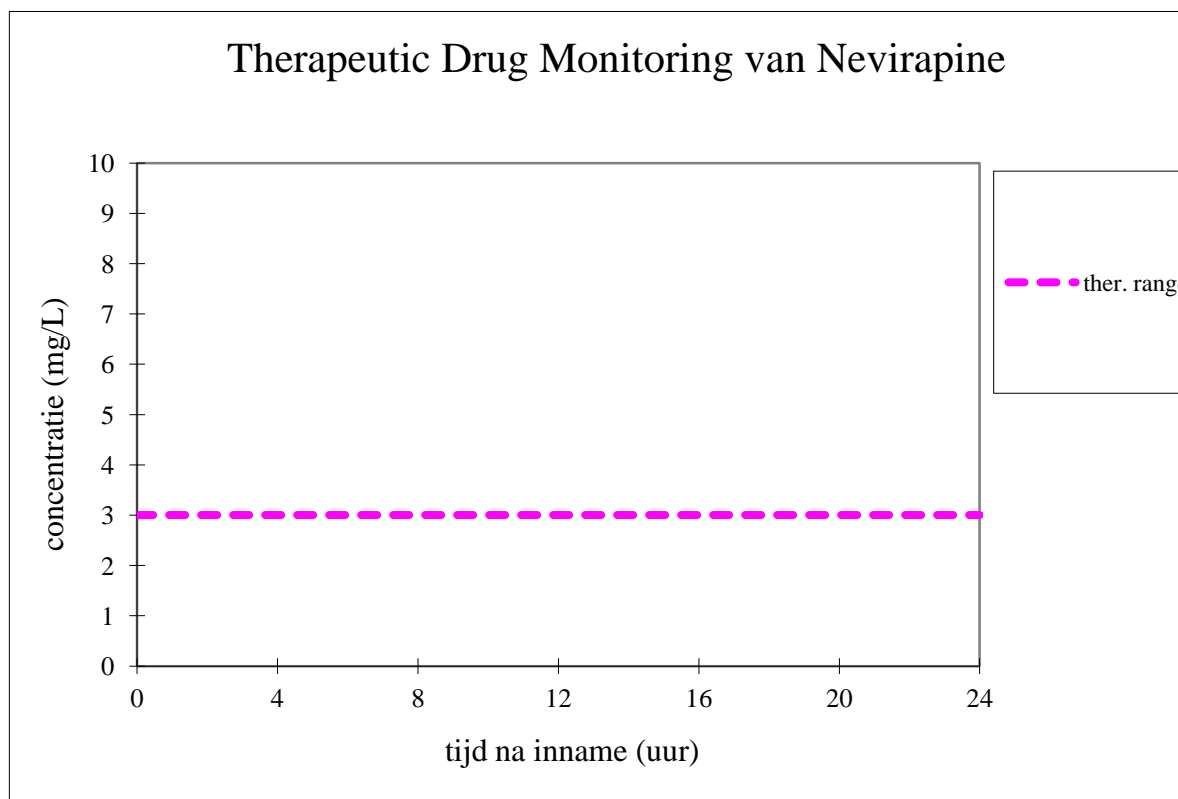
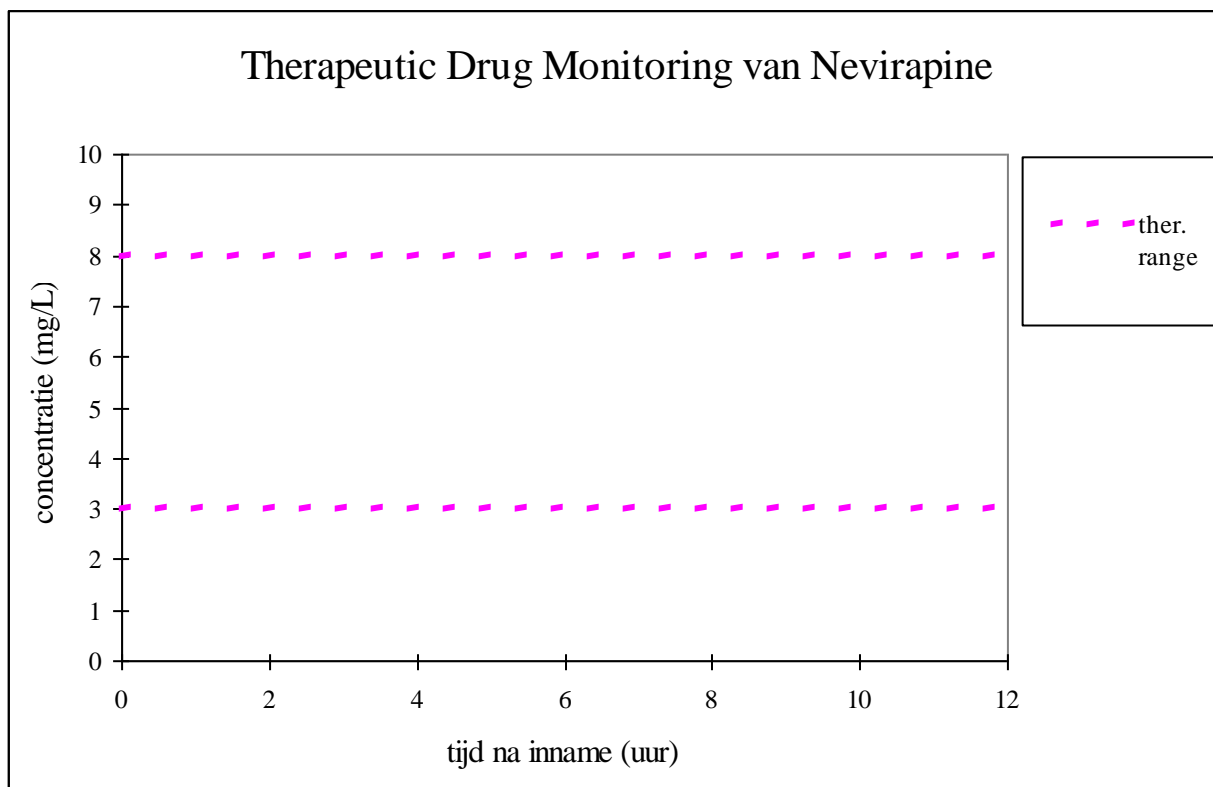
maar een relatie met (piek)spiegels is nog niet gepubliceerd. Voor nevirapine MVA PK/PD: zie 1.

#### 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 300mg.
  - Spiegel > 8,0 mg/l, controle: in geval van toxiciteit kan dosering verlaagd worden naar alternerend 1 dd 200mg en 2 dd 200mg; 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 200mg en 2 dd 200mg; gezien lage frequentie van toxiciteit dienen deze waarden niet als “toxisch” maar als “supratherapeutisch” te worden beoordeeld.
- Patient die 1dd NVP directe afgifte (IR) gebruikt:
  - Probeer zo veel mogelijk om dalspiegel te vragen (*of spiegel zo laat mogelijk in doseringsinterval als bijv. 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 600mg.
  - Spiegel 18-24 uur na inname: > 3,0 mg/l: handhaaf dosering
- Patient die 1dd NVP met vertraagde afgifte (MVA) gebruikt, ongeacht tijd na inname:
  - Spiegel > 2,0 mg/L: handhaaf dosering
  - Spiegel < 2,0 mg/L: spiegel is subtherapeutisch; bespreek belang regelmatige inname, check co-medicatie incl. kruiden, etc. Is dat allemaal in orde: voeg 1 dd 1 tablet 200mg nevirapine IR toe of ga over op 2 dd 200mg nevirapine IR.

#### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- In alle sjablonen wordt voor de 2dd NVP dosering de therapeutische range van 3,0 – 8,0 mg/l aangegeven
- Voor patiënten met 1dd NVP wordt alleen een ondergrens van 3,0 (IR) of 2,0 (MVA) mg/l aangehouden.



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

1. Havlir 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**:537-545.
2. 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**:1089-1095.
3. Vries-Sluijs TE, Dieleman JP, Arts D, Huitema 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.
4. Gonzalez de Requena D, 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**:3966-3969.
5. 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**:603-609.
6. 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**:232-239.
7. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002,**16**:290-291.
8. 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**:555-559.
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**:187-188.
10. 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.
11. 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**:343-348.
12. 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**:489-498.
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**:716-722.
14. Dong BJ, Zheng Y, Hughes MD, Frymoyer A, Verotta D, Lizak P, *et al.* Nevirapine pharmacokinetics and risk of rash and hepatitis among HIV-infected sub-Saharan African women. *AIDS* 2012,**26**:833-841.
15. 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**:606-611.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

16. Porte CJLI, 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]* 2003.
17. 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**:1253-1263.