

# TDM-protocol ribavirine

## 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Er is een groot aantal onderzoeken uitgevoerd naar de relatie tussen de plasmaspiegel van ribavirine en de antivirale respons. Deze zijn recent samengevat in een tweetal reviews.
- Morello et al.<sup>1</sup> beschrijven in december 2008 in totaal 12 onderzoeken die tot dan toe waren gepubliceerd. In alle onderzoeken werd een relatie gevonden tussen ribavirineplasmaspiegels en *sustained virological response* (SVR, gedefinieerd als een onmeetbare HCV-RNA-concentratie 24 weken na stoppen van de HCV-behandeling). In vijf onderzoeken is gekeken naar relaties tussen ribavirine en *early virological response* (EVR, gedefinieerd als minimaal een 2log daling in HCV-RNA op week 12 na start HCV-behandeling); hiervan werd bij drie patiënten een positieve relatie gevonden en bij twee geen relatie.
- Chan et al.<sup>2</sup> hebben in december 2009 een bijgewerkt en iets kritischer overzicht gegeven waarin ze de beschikbare literatuur hebben beoordeeld op basis van negen *Ensom*-criteria die gelden voor het nut van spiegelbepalingen. Zij wijzen op de deels tegenstrijdige informatie, kleine aantallen patiënten, retrospectieve opzet, geen correcties voor p-waarden bij multiple testen, etc. Uiteindelijk beschrijven ze 19 onderzoeken waarin een relatie tussen ribavirineplasmaconcentraties en antivirale respons werd gevonden, maar er zijn ook 10 andere onderzoeken waarin die relatie niet kon worden aangetoond.
- In twee onderzoeken is ook gekeken naar de invloed van peg-interferon- $\alpha$ -spiegels (naast ribavirinespiegels) op de HCV-RNA-respons;<sup>3,4</sup> daaruit bleek dat in het ene onderzoek<sup>3</sup> ribavirinespiegels *niet* waren gecorreleerd met respons en peg-interferon- $\alpha$  wel, maar in het andere onderzoek<sup>4</sup> was het precies andersom: ribavirinespiegels waren *wel* gecorreleerd en per-interferon- $\alpha$ -spiegels niet.
- Andere risicofactoren voor het niet bereiken van een adequate HCV-RNA-respons zijn een hoog HCV-RNA op baseline (bijvoorbeeld > 800.000), HCV-genotype 1 & 4, HIV-co-infectie, mannelijk geslacht en hoge leeftijd.
- Eigen onderzoek in samenwerking met het UMCU (Van Vlerken, et al., ongepubliceerd) vormt een bevestiging van de onderzoeken die wel een positieve relatie beschrijven tussen ribavirineconcentraties en respons. Bij 242 patiënten met HCV-mono-infectie is retrospectief gekeken naar de plasmaconcentraties van ribavirine op week 24 en het hebben van een

onmeetbare HCV-RNA op week 24. De *non-response rate* was respectievelijk 4, 11, 13 en 36% indien de serumribavirineconcentraties  $\geq 4$ , 3-4, 2-3 en  $\leq 2$  mg/l waren ( $p = 0,001$ ). Indien deze gegevens worden uitgesplitst per genotype valt op dat de enige patiënten die faalden met HCV-genotype 2/3 een spiegel  $< 2$  mg/l hadden. Bij patiënten met HCV-genotype 1/4 was er maar liefst 60% kans op falen als de spiegel  $< 2$  mg/l was vs.  $< 30\%$  indien spiegel  $> 2$  mg/l was.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In hetzelfde *review* van Morello et al.<sup>1</sup> over de TDM van ribavirine worden ook de onderzoeken samengevat naar de relatie tussen ribavirineplasma-spiegels en het optreden van toxiciteit, met name anemie. Van de 12 onderzoeken was er slechts één onderzoek waar die relatie niet kon worden gevonden, in de overige 11 wel.
- Ook hier geldt dat Chan et al.<sup>2</sup> wat kritischer zijn: zij beschrijven negen onderzoeken met een relatie tussen spiegel en anemie maar ook zes onderzoeken waarin die relatie niet werd gevonden.
- Er lijkt een goede relatie te zijn tussen het optreden van anemie en de kans op een goede virologische respons, wat duidt op een nauwe therapeutische breedte.
- Naast de ribavirinespiegel kan het optreden van toxiciteit (anemie) ook relatief eenvoudig plaatsvinden door controle van het Hb. Een dosisverlaging van ribavirine zal primair plaatsvinden op basis van het Hb en niet op de spiegel alleen. Eerder zal er nog een bloedtransfusie of epoëtine worden gegeven om niet de ribavirinedosering te hoeven verlagen.

## 3. Overige relevante informatie

- Ribavirine heeft een lange halfwaardetijd die wordt veroorzaakt door langzame vrijgifte vanuit de weefsels. Ribavirine cumuleert in rode bloedcellen.
- Er is discussie in de literatuur wanneer *steady state*-spiegels worden bereikt van ribavirine. Een eigen kleinschalig onderzoek laat zien dat dit pas vanaf week 8 is hoewel anderen beweren dat het al in week 4 het geval is.<sup>1</sup> Naar ons idee hoeft niet met meten te worden gewacht tot er *steady state* is bereikt; met behulp van formules kan de *steady state*-spiegel in week 8 en later worden berekend uit spiegels in week 2 en/of 4 (dit dient nog in een groter onderzoek te worden bevestigd):
  - $[RBV]_{ss} = 1,164 + 0,755 \times [RBV]_{wk2}$  (mg/l)
  - $[RBV]_{ss} = 0,734 + 0,804 \times [RBV]_{wk4}$  (mg/l).
- Plasma lijkt een betrouwbaarder matrix te zijn dan serum. Eigen onderzoek

heeft laten zien dat citraatplasma structureel hogere ribavirinespiegels oplevert dan heparineplasma, mogelijk door lekkage uit de rode bloedcellen door het citraat.

- Ondanks de lange halfwaardetijd kan het tijdstip van bloedafname na inname van de medicatie wel van belang zijn. Kort na de inname is een absorptiepiek te zien die niet representatief is voor de spiegels in het tweede deel van de curve;<sup>5</sup> derhalve wordt aanbevolen spiegels af te nemen zo laat mogelijk in het doseringsinterval (> zes uur na inname).

#### 4. Adviezen

- Er is nog geen algemeen geaccepteerde therapeutische range voor ribavirine. Er geldt vooralsnog als werkhypothese dat de *steady state*-spiegels (vanaf week 8) > 2,0 mg/l moet zijn. Spiegels in week 2 & 4 kunnen worden geëxtrapoleerd op basis van bovenstaande formules. Er is geen bovengrens voor de spiegel gedefinieerd, deze wordt bepaald door de mate van Hb-daling die de patiënt aankan.
- Indien de (geëxtrapoleerde) *steady state*-spiegel < 2,0 mg/l is: bespreek inname met voedsel; is dat in orde, verhoog dosering met 200 mg en herhaal spiegel na één à twee weken.

#### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- Nog niet beschikbaar

#### Referenties

1. Morello J, Rodríguez-Novoa S, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1174-80.
2. Chan AH, Partovi N, Ensom MH. The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C—a critical review. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):2044-63.
3. Lopez-Cortes LF, Valera-Bestard B, Gutierrez-Valencia A, Ruiz-Valderas R, Jimenez L, Arizcorreta A, et al. Role of pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin concentrations in sustained viral response in HCV/HIV-coinfected patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):573-80.
4. Nicot F, Legrand-Abravanel F, Lafont T, Dubois M, Saune K, Pasquier C, et al. Serum concentrations of ribavirin and pegylated interferon and viral responses in patients infected with HIV and HCV. *J Med Virol.* 2008;80(9):1523-9.
5. Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A, Hubert IF, Sauvage FL, Marquet P, et al. Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2008;47(5):1453-61.