

TDM-protocol ritonavir

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Ritonavir is in eerste instantie ontwikkeld als HIV-proteaseremmer en was ook een van de eerste middelen uit die groep die beschikbaar is gekomen (samen met saquinavir en indinavir). Het gebruik van ritonavir als enkelvoudige proteaseremmer is na een aantal jaren verlaten in verband met de toxiciteit van het middel in therapeutische dosering (2 dd 600 mg), het grote aantal pillen (12/dag) en de beschikbaarheid van alternatieven. Niettemin wordt ritonavir nog veel gebruikt, maar dan in een lage dosering (1 tot 2 dd 100-200 mg) om de spiegels van andere proteaseremmers te verhogen (*boosting*). In deze toepassing is ritonavir dus niet in therapeutische dosering aanwezig en is het niet zinvol de spiegel te bepalen.
- In een onderzoek met ritonavir 2 dd 600 mg als monotherapie bleek het optreden van resistentie te zijn gerelateerd aan de hoogte van de dalspiegel.¹ Indien deze hoger was dan 2,1 mg/l trad geen resistentie op. Deze waarde kan ook theoretisch worden afgeleid van de *in-vitro*-IC₉₀ gecorrigeerd voor 99% eiwitbinding.
- In een *dose-finding*-onderzoek van ritonavirmonotherapie 2 dd 300, 400, 500 en 600 mg bleek een beduidend beter antiviraal effect waarneembaar in de hoogste twee doseringsgroepen.² De gemiddelde dalspiegel in die twee groepen lag boven 2,1 mg/l, terwijl voor de twee laagste doseringsgroepen de gemiddelde ritonavirdalspiegel lager was dan 2,1 mg/l.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Gezien de toxiciteit van ritonavir in therapeutische doseringen ligt het voor de hand om te kijken naar relaties tussen spiegels en toxiciteit. Gatti *et al.* hebben een onderzoek uitgevoerd met 21 patiënten waarvan er 11 wel en 10 geen toxiciteit vertoonden (met name gastro-intestinaal en neurologisch).³ Er bleek een significant verschil in zowel piek- als dalspiegels te zijn tussen patiënten met en zonder bijwerkingen: piekspiegels: 26,7 vs. 16,2 mg/l; dalspiegels: 12,6 vs. 7,5 mg/l. Een grenswaarde voor het optreden van toxiciteit wordt echter niet gegeven.
- Bij het gebruik van ritonavir als *booster* van andere proteaseremmers is er geen toxisch gebied bekend. Bijwerkingen van die combinatie zijn vaak gerelateerd aan de andere proteaseremmer, die immers wel in therapeutische dosering wordt gebruikt. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar

waarin wordt bewezen dat de hoogte van de spiegel van ritonavir (gebruikt als *booster*) kan worden gerelateerd aan toxiciteit.

3. Overige relevante informatie

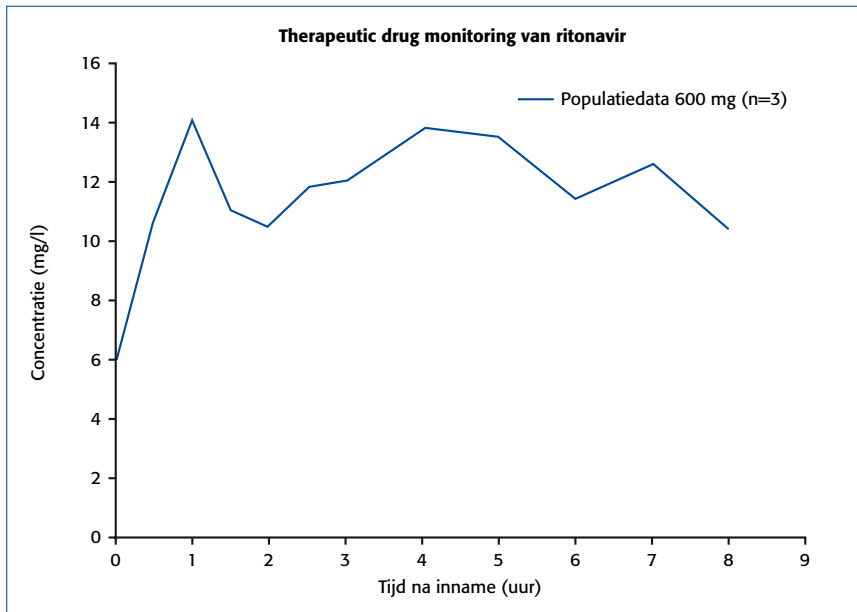
- Geen.

4. Adviezen

Bij gebruik van ritonavir als enige proteaseremmer:

- Dalspiegel moet hoger dan 2,1 mg/l zijn of CR moet hoger zijn dan 0,36.
- Bij toxiciteit en hoge spiegels (bijvoorbeeld dalspiegels hoger dan 7,5 mg/l) kan eventueel de dosis worden verlaagd als er geen alternatieven beschikbaar zijn.

5. Populatiecurves/therapeutische range



Tijd (u)	Gemiddeld (mg/l)	CR 0,36
0	5,8	2,1
0,5	10,7	3,8
1	14,0	5,1
1,5	11,0	3,9
2	10,4	3,7
2,5	11,8	4,2
3	12,1	4,3
4	13,8	5,0
5	13,5	4,9
6	11,4	4,1
7	12,6	4,5
8	10,3	3,7

Referenties

1. Molla A, Korneyeva M, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM, Markowitz M, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV-protease confers resistance to ritonavir. *Nature Medicine* 1996;2:760-6.
2. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzalez J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1528-33.
3. Gatti G, Biagio Ad, Casazza R, Pascalis Cd, Bassetti M, Cruciani M, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999;13:2083-9.