

TDM-protocol tenofovir

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Tenofovir wordt toegediend als een prodrug: tenofovirdisoproxilfumaraat (tenofovir DF). Na absorptie wordt door plasma-esterasen snel tenofovir gevormd, dat intracellulair wordt omgezet door cellulaire kinases in de actieve verbinding: tenofovirdifosfaat (N.B. tenofovir bevat zelf al een fosfaatgroep; daarom wordt dit ook een nucleotide genoemd; nucleosiden bevatten geen fosfaatgroep en hebben derhalve drie fosfaatgroepen nodig voordat een actieve verbinding wordt gevormd).¹
- Hoewel er op congressen al experimentele bepalingmethoden zijn gepresenteerd voor intracellulaire meting van tenofovirdifosfaat, is op dit moment niet bekend of er een relatie kan worden gelegd tussen die concentratie en het antivirale effect.
- Evenmin is bekend of er een relatie is tussen plasmaconcentratie van de moederverbinding (tenofovir) en de intracellulaire concentratie van de actieve verbinding (tenofovirdifosfaat); als deze relatie er is, zou bepaling van de tenofovirplasma-spiegel een surrogaat *marker* kunnen zijn voor antivirale activiteit. Zo lang dit niet bekend is, heeft bepaling van de plasmaconcentratie tenofovir voor beoordeling van de antivirale activiteit geen zin.
- Het is in ieder geval zo dat de halfwaardetijd van tenofovir in plasma veel korter is dan die van tenofovirdifosfaat intracellulair: circa 24 uur vs. > 60 uur.² Met andere woorden: als plasmaconcentraties van tenofovir beneden de detectiegrens zijn kan er intracellulair nog wel actieve verbinding aanwezig zijn. Dit maakt een potentiële rol voor plasmaconcentraties van tenofovir als maat voor antivirale respons onwaarschijnlijk.
- Enigszins in tegenspraak tot de bovengenoemde argumenten zijn de bevindingen van Hazra *et al.* op basis van een onderzoek naar het gebruik van tenofovir bij kinderen.³ Zowel de tenofovir-AUC na eenmalige dosis als op *steady-state* was significant hoger bij kinderen met virologische respons dan bij kinderen zonder virologische respons: 3,29 vs. 1,95 ($p=0,0164$) en 3,8 vs. 2,51 ($p=0,031$) mg/l per uur. De gekozen dosering was 175 mg/m² op basis van tenofovirdisoproxilfumaraat en komt dus overeen met 1 dd 300 mg voor volwassenen. Het kan zijn dat deze dosering niet bij alle kinderen tot optimale spiegels leidt, en gezien het experimentele karakter van de toepassing van tenofovir bij kinderen verdient TDM wellicht aanbeveling. Een afkapwaarde is niet bekend, dus het doel moet zijn het bereiken van volwassen waarden.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste toxiciteit van tenofovir is aantasting van nierfunctie. Hoewel in een vergelijkend onderzoek de incidentie van nefrotoxiciteit bij tenofovir niet hoger was dan bij stavudine, zijn er in post-marketingonderzoeken diverse *case reports* beschreven van acuut nierfalen en Fanconi's syndroom na start van tenofovir (voor review zie ref. 1). Deze patiënten hadden vaak nog andere risicofactoren voor nefrotoxiciteit. Opvallend is verder dat veel van deze patiënten naast tenofovir ook lopinavir/ritonavir gebruiken; het is bekend dat door deze combinatie de tenofovirplasmaspiegels met circa 30% kunnen stijgen. De vraag is derhalve of deze stijging, met name bij patiënten met mogelijk al wat beperkte nierfunctie, toch niet leidt tot blootstelling aan tenofovir die als toxisch moet worden beschouwd.
- Aangezien tenofovir voornamelijk renaal wordt geklaard en nefrotoxisch is, dient de dosering te worden aangepast bij verminderde nierfunctie (zie bijsluiter voor actueel advies). Het kan dus zinvol zijn om door middel van bepaling van de plasmaspiegel van tenofovir te beoordelen of de dosis-aanpassing heeft geleid tot een blootstelling die gelijk is aan de gebruikelijke 1 dd dosering van 245 mg bij normale nierfunctie.

3. Overige relevante informatie

- Tenofovir wordt niet door het cytochroom-P450-systeem gemetaboliseerd en zal derhalve via dit mechanisme geen interacties met antiretrovirale middelen hebben. Wel verlaagt het de atazanavirspiegels en verhoogt het spiegels van didanosine. Deze interacties hebben echter geen effect op tenofovir zelf.
- Tenofovir wordt na inname van een vetrijke maaltijd (1000 kCal; 50% vet) beter opgenomen dan na nuchtere inname. Met een licht ontbijt is er geen verschil ten opzichte van nuchtere inname. Het advies is dat tenofovir met of zonder voedsel kan worden ingenomen.

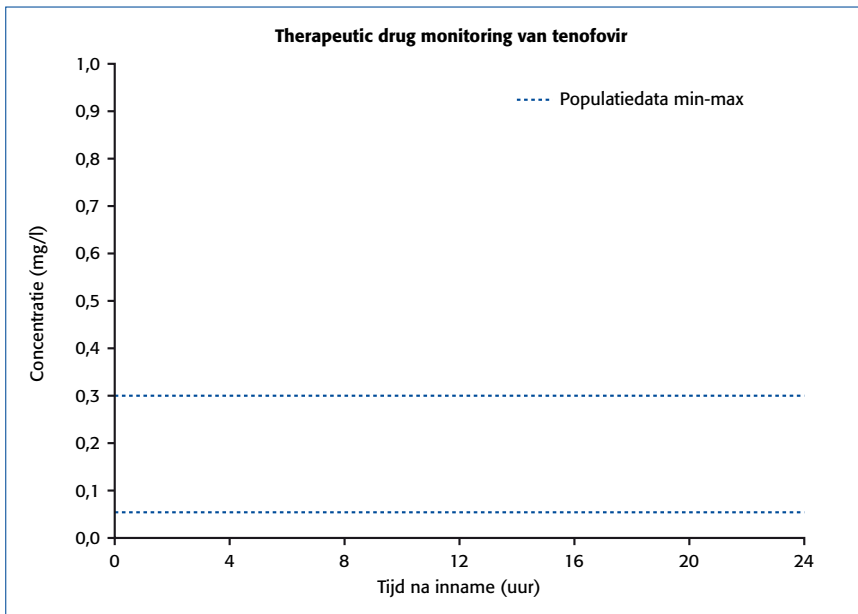
4. Adviezen

- Er is geen therapeutische range voor tenofovir bekend.
- Spiegelbepalingen kunnen worden aangevraagd voor de volgende indicaties:
 - Kinderen.
 - Dosisaanpassing, bijvoorbeeld bij verminderde nierfunctie.
 - Na overleg in bijzondere situaties (bijvoorbeeld toxiciteit, vermoeden van therapieontrouw, vermoeden van interactie, etc.).
- De spiegeluitslag wordt verwerkt ten opzichte van de beschreven literatuurwaarden voor C_{max} en C_{min} van tenofovir 1 dd 245 mg bij volwassenen:

0,30 en 0,05 mg/l. Alle uitslagen die daarbinnen vallen worden als therapeutisch beoordeeld.

- Door de lange halfwaardetijd is het tijdstip na inname minder relevant; indien mogelijk wordt een dalspiegel geprikt, of anders een spiegel zo laat mogelijk in het doseringsinterval.

5. Populatiecurves/therapeutische range



Referenties

1. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. DRUGS 2005;65:413-32.
2. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2004;43:595-612.
3. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. Pediatrics 2005;116:e846-54.