



# Spiegelbepaling van anti-HIV middelen: Wanneer wel? Wanneer niet?

David M. Burger, ziekenhuisapotheker  
Afdeling Apotheek/Klinische Farmacie,  
864 UMC St Radboud & Nijmeegs  
Universitair Centrum voor Infectie-  
ziekten (NUCI).  
Geert Grooteplein 10  
6525 GA Nijmegen.  
Tel 024-3616405; fax 024-3668755.  
E-mail D.Burger@akf.umcn.nl

## Inleiding

Sinds 1996 is er voor patiënten met HIV infectie een zeer effectieve behandeling beschikbaar: de zogenaamde combinatietherapie of HIV cocktails. Deze bestaat over het algemeen uit een combinatie van 3 verschillende middelen: 2 middelen zijn vaak afkomstig uit de klasse van nucleoside reverse transcriptase remmers; het derde middel is uit de groep van non-nucleoside reverse transcriptase remmers of uit de groep van proteaseremmers. Hoewel deze therapie dus erg effectief is, zijn er nog wel diverse problemen voor patiënten om dit levenslang vol te houden: de therapie geeft veel bijwerkingen, het aantal tabletten is groot en de inname instructies zijn lastig, en er kunnen veel interacties met andere genees-

middelen optreden. Het meten van de plasmaspiegels van een aantal van deze middelen kan behulpzaam zijn om HIV behandeling te optimaliseren. Dit artikel geeft de achtergronden van het nut van therapeutische drug monitoring (TDM) van anti-HIV middelen.

## Therapeutische range

Er is de afgelopen jaren een groot aantal onderzoeken verschenen waarin men geprobeerd heeft de therapeutische range van anti-retrovirale geneesmiddelen vast te stellen (voor een overzicht, zie [1] en [2]). Voor zowel de proteaseremmers (atazanavir, indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, amprenavir, tipranavir) als de non-nucleoside reverse transcriptase remmers (nevirapine, efavirenz) is vast komen te staan wat de minimale effectieve concentratie (MEC) is die bij elke patiënt nagestreefd zou moeten worden. Voor een aantal middelen is deze MEC door middel van klinisch onderzoek vastgesteld, voor een aantal middelen is deze berekend op basis van in vitro gegevens ( $IC_{50}$  of  $IC_{90}$ ) gecorrigeerd voor eiwitbinding. Deze MEC waarden

zijn in een consensusrapport vastgesteld en staan vermeld in tabel 1. Tot nu toe is er een beperkt aantal onderzoeken die wijzen op een relatie tussen spiegels en toxiciteit van antiretrovirale geneesmiddelen. Met name het optreden van toxiciteit die specifiek aan een geneesmiddel is toe te schrijven, zoals nefrotoxiciteit bij indinavir en centraal zenuwstelsel bijwerkingen bij efavirenz, kon aan de hoogte van de spiegel toegewezen worden (zie tabel 1). Dit betekent dat er voor andere geneesmiddelen in feite nooit sprake kan zijn van "toxische spiegels". Toch kan het in individuele gevallen zinvol zijn om bij het optreden van bijwerkingen die niet zo specifiek voor slechts één middel zijn (bijv. buikklachten bij lopinavir of leverfunctiestoornissen bij nevirapine) een spiegel van het betreffende middel te meten. Indien deze spiegel dan ver boven het populatiegemiddelde ligt kan men veilig de dosering verlagen en evalueren of hiermee de bijwerking vermindert met behoud van antiviraal effect. Het is dus van belang dat de populatiegemiddelden voor deze middelen beschikbaar zijn en dat er een redelijke aanname gedaan kan worden dat het betreffende middel ook deze vorm van toxiciteit kan veroorzaken.

In toenemende mate is er sprake van resistentie-ontwikkeling tegen de bestaande therapieën. Het is inmiddels in de Nederlandse HIV-behandelcentra gebruikelijk om bij het optreden van virologisch falen een zogenaamde genotypische resistentiebepaling aan te vragen. Deze meting toont dan de specifieke mutaties die gevonden zijn in het protease of reverse transcriptase genoom van het HIV virus; op basis hiervan kan een voorspelling gedaan worden welke middelen die aangrijpen op deze enzymen

Tabel 1. Therapeutische breedte voor therapie-naïeve patiënten\*

Middel	Minimale effectieve concentratie (MEC)	Maximaal tolereerbare concentratie
Atazanavir	0.15	NB
Indinavir	0.10	10
Saquinavir	0.10	NB
Ritonavir**	2.1	NB
Lopinavir	1.0	NB
Nelfinavir	0.8	NB
Amprenavir	0.4	NB
Tipranavir	34	NB
Nevirapine	3.0	NB
Efavirenz	1.0	4.0

\*alle concentraties zijn uitgedrukt in mg/L

\*\*gebruik van ritonavir als enige proteaseremmer

NB = niet bekend

nog antivirale activiteit kunnen vertonen.

Het is van belang te realiseren dat de MEC waarden zoals vermeld in tabel 1 alleen betrekking hebben op de situatie van een patiënt bij wie het virus nog volledig gevoelig is voor het betreffende middel. Indien er een bepaalde mate van resistentie tegen het betreffende middel is opgetreden zal er ook een hogere MEC waarde nodig zijn om nog remming van virusreproductie te kunnen verwachten. Daarbij is voor een aantal middelen resistentie dus ook niet een absoluut (wel/niet), maar een relatief gegeven. In de afgelopen jaren is er veel onderzoek opgestart om precies te kunnen vaststellen welke spiegel van een antiretroviraal middel nodig is om virus met een bepaald aantal mutaties nog te kunnen onderdrukken. Hiervoor is de GIQ formule geïntroduceerd (fig. 1). Een voorbeeld van gebruik van het GIQ concept voor amprenavir is toegevoegd. Wij verwachten dat in de toekomst er meer gebruik gemaakt zal worden van gecombineerde gegevens van resistentie- en spiegelbepalingen om daarmee de antivirale activiteit van 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling te verbeteren.

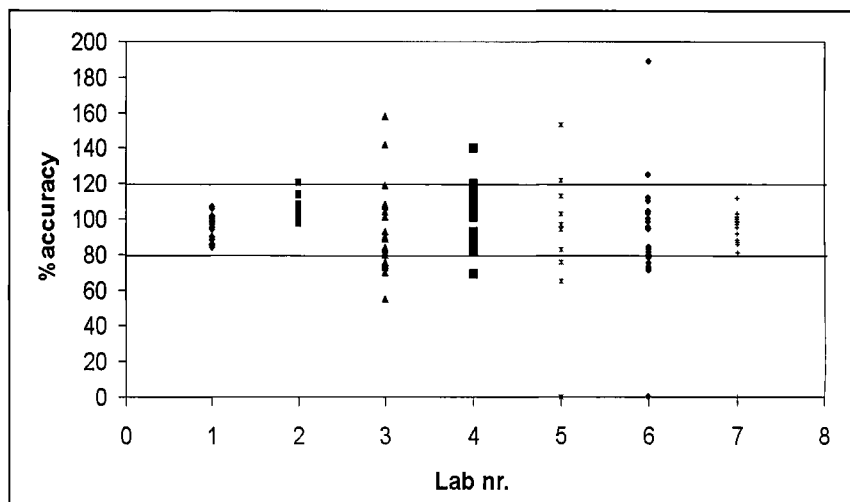
### Wanneer niet meten?

De hierboven genoemde middelen behoren tot de non-nucleoside reverse transcriptase remmers of de proteaseremmers. Voor de nucleoside reverse transcriptase remmers is geen therapeutische range bekend. Dit kan verklaard worden door het feit dat deze middelen intracellulair omgezet moeten worden tot een actieve trifosfaat verbinding. Er is over het algemeen geen goede relatie tussen de plasmaspiegel van de moederverbinding en het intracellulaire trifosfaat. Daarom is het

Figuur 1. Het Genotypic Inhibitory Quotient (GIQ) van (fos)amprenavir

$$GIQ = \frac{\text{Amprenavir dalspiegel (ng/mL)}}{\text{Aantal relevante mutaties*}}$$

\*uit de lijst: L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V, L63P, V82A/F/T/S, I84V



Figuur 2: Resultaten Nederlandse laboratoria in 6<sup>e</sup> ronde KKG T programma

ook zelden zinvol om een plasma-spiegel te meten. Alleen in bijzondere gevallen, zoals een patiënt met een slechte lever- of nierfunctie, kan TDM geïndiceerd zijn.

Veel populatiegegevens gaan uit van een populatiecurve. Om een individuele spiegel goed te kunnen beoordelen is het daarom noodzakelijk om zowel het laatste tijdstip van medicatie inname als de tijd van bloedafname te weten. Indien een of beide tijdstippen niet bekend is, kan de uitslag niet geïnterpreteerd worden; een meting is in zo'n geval niet zinvol.

### Kwaliteitscontrole van spiegelmetingen

Sinds 2001 is een toenemend aantal laboratoria in Nederlandse ziekenhuizen begonnen met het meten van spiegels van anti-HIV middelen. Om die reden heeft de Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelenanalyse & Toxicologie (KKG T) in samenwerking met het International Interlaboratory Quality Control Program for Therapeutic Drug Monitoring in HIV Infection de meting van antiretrovirale middelen opgenomen in haar pakket. De resultaten sinds 2003 geven reden tot enige zorg (figuur 2). Het betekent dat 3 laboratoria, welke over het algemeen toch een jarenlange ervaring op het gebied van TDM van niet-HIV middelen moeten hebben, op dit gebied onder de maat presteren.

Het KKG T programma vervult derhalve een nuttige rol om de laboratoria te wijzen op hun prestatie, uiteraard met als doel om die te verbeteren in de toekomst. Behalve het juist meten is een juiste interpretatie natuurlijk minstens zo belangrijk. TDM van antiretrovirale middelen blijft een vakgebied dat sterk in ontwikkeling is, en het bijhouden van de meest recente literatuur is voor iedereen een grote uitdaging. In 2005 is een handboek uitgekomen met TDM protocollen van anti-HIV middelen waarin alle details rond TDM en populatiewaarden van antiretrovirale middelen beschreven zullen zijn. Dit handboek is via de firma UCB Pharma te verkrijgen (dhr H. Nijkamp) en zal ook via het Kennisplein van de NVZA benaderbaar zijn. Ten slotte heeft onze afdeling een HIV vraagbaakfunctie ingesteld welke bereikbaar is via het e-mail adres HIVpharmacology@akf.umcn.nl en telefonisch via 024-3616405.

Voorbeeld: een patiënt heeft vanwege voorbehandeling met een andere proteaseremmer de mutaties R41K en L63P ontwikkeld. Na start van behandeling met fosamprenavir/ritonavir 2 dd 700/100mg is de dalspiegel 2400 ng/mL. Het GIQ kan nu berekend worden als  $2400/2 = 1200$  en dit is groter dan de streefwaarde van 750. De dosering kan gehandhaafd worden.