

# TDM-protocol enfuvirtide

## 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Enfuvirtide (T-20) is de eerste fusieremmer die is geregistreerd voor de behandeling van HIV-1-infectie. Het is tot nu toe het enige middel dat alleen parenteraal kan worden toegediend in een dosering van 2 dd 90 mg subcutaan. Enfuvirtide wordt voornamelijk toegepast bij patiënten die weinig of geen andere behandel mogelijkheden hebben (zogenaamde 'salvage'-therapie).
- Mould *et al.* beschrijven een populatiefarmacokinetiek-dynamiekonderzoek bij ruim 600 patiënten uit de TORO-1- en TORO-2-onderzoeken.<sup>1</sup> Voor de eventuele relatie tussen plasmaspiegel en antiviraal effect zijn data geanalyseerd van 648 patiënten. Hieruit blijkt dat de plasmaspiegels van enfuvirtide niet zijn gecorreleerd met de kans op virologische respons na twee of 24 weken behandeling. Wanneer de enfuvirtide-AUC of dalspiegel in een  $E_{\max}$ -model wordt gestopt, worden slechts zwakke relaties met daling van *viral load* gezien (R-waardes kleiner dan 0,22). Veel belangrijker voor een antivirale respons op combinatietherapie met enfuvirtide is de aanwezigheid van minimaal één ander antiviraal middel waarvoor het virus nog volledig gevoelig is. De data suggereren dat met 2 dd 90 mg subcutane toediening de blootstelling aan enfuvirtide zich op het maximum van de concentratie-effectcurve bevindt.
- In een klein populatiefarmacokinetiekonderzoek met enfuvirtide bij 15 kinderen werd evenmin een statistisch significant verband gevonden tussen plasmaspiegels van enfuvirtide en virologische respons.<sup>2</sup> Er was wel een trend zichtbaar dat kinderen met hogere blootstelling aan enfuvirtide een grotere kans op virologische respons hebben.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In hetzelfde onderzoek als hierbovengenoemd<sup>1</sup> is bij 628 patiënten gekeken naar relaties tussen plasmaspiegels en het optreden van toxiciteit. Er kon geen verband worden aangetoond, mede vanwege het feit dat naast enfuvirtide nog andere antiretrovirale middelen werden toegediend die verantwoordelijk konden zijn voor het optreden van bijwerkingen. De meest specifieke bijwerking van enfuvirtide is tromboflebitis of het vormen van noduli op de injectieplaats. Deze bijwerking houdt wellicht meer verband met een onjuiste injectietechniek dan met de plasmaspiegel.

- In overeenstemming met het bovenstaande zijn de bevindingen van Harris *et al.*, die enfuvirtide hebben toegediend via een naaldvrij injectiesysteem. Zij zagen beduidend minder injectieplaatsgerelateerde toxiciteit terwijl er geen verschil was in de farmacokinetiek met de subcutane toediening.<sup>3</sup>

### 3. Overige relevante informatie

- Enfuvirtide wordt niet gemetaboliseerd door het CYP450-systeem en heeft ook geen invloed hierop.<sup>4</sup> De kans op interacties met enfuvirtide is derhalve gering.
- Enfuvirtide-farmacokinetiek lijkt niet te worden beïnvloed door verminderde nierfunctie, zoals blijkt uit de TORO-onderzoeken waar patiënten met creatinineklaring vanaf 35 ml/min werden geïnccludeerd.<sup>1</sup> Ook een *case report* van een patiënt met een creatinineklaring van 26 ml/min laat zien dat enfuvirtidefarmacokinetiek niet was beïnvloed door de slechte nierfunctie.<sup>5</sup>

### 4. Adviezen

- Er is voornamelijk geen indicatie voor het meten van plasmaspiegels van enfuvirtide omdat er:
  - geen relatie is met antivirale effect;
  - geen relatie is met toxiciteit;
  - vrijwel geen kans is op interacties;
  - bij slechte nier- of leverfunctie geen aanwijzingen zijn voor veranderde farmacokinetiek.

### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- Niet van toepassing

### Referenties

1. Mould DR, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N, Patel IH. Population pharmacokinetics and exposure-response relationship of enfuvirtide in treatment-experienced human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:515-28.
2. Soy D, Aweeka FT, Church JA, Cunningham CK, Palumbo P, Kosel BW, et al. Population pharmacokinetics of enfuvirtide in pediatric patients with human immunodeficiency virus: searching for exposure-response relationships. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:569-80.
3. Harris M, Joy R, Larsen G, Valyi M, Walker E, Frick LW, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). *AIDS* 2006;20:719-23.
4. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:175-86.
5. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004;39:e119-21.