

TDM-protocol etravirine

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Etravirine (TMC125) is een non-nucleoside RT-remmer die nog werkzaam kan zijn als er door gebruik van nevirapine en/of efavirenz al enige mate van resistentie tegen NNRTI's is ontstaan. Het antivirale effect van een etravirine-bevattende combinatie zal dus met name afhankelijk zijn van het aantal en het soort mutaties, naast het gebruik van één of meer andere actieve middelen. Daarnaast is het bij etravirine waarschijnlijk ook zo dat het opstapelen van mutaties snel zal leiden tot *high-level*-resistentie, zodat eventuele dosisverhoging op basis van het aantal mutaties (zoals bij proteaseremmers) weinig zinvol zal zijn.
- Het TMC125-C227-onderzoek was een fase-II-onderzoek bij patiënten die hadden gefaald op een NNRTI/NRTI-combinatie en die werden gerandomiseerd naar een *optimized background*-regime met etravirine (2 dd 800 mg van een experimentele formulering) of een proteaseremmer.¹ Het onderzoek moest voortijdig worden gestaakt wegens een groot verschil in antivirale respons ten nadele van de etravirine-arm. Dit kon na afloop worden verklaard door een grote mate van resistentie tegen de NRTI's in de *optimized background*-therapie en met etravirine geassocieerde mutaties. Een farmacokinetische populatieanalyse leverde een gemiddelde AUC op van 4,6 uur.mg/l en een $C_{0\text{uur}}$ van 0,28 mg/l. Dit komt overeen met de gegevens die werden gevonden bij de geregistreerde formulering in een dosering van 2 dd 200 mg.² Er was geen statistisch significante relatie tussen de etravirine AUC en de daling in de virale load op week 12.¹
- De DUET-1- en DUET-2-onderzoeken waren identieke fase-III-onderzoeken naar de toepassing van etravirine + darunavir vs. darunavir alleen, toegevoegd aan een *optimized background*-therapie bij patiënten die zowel NNRTI- als PI-mutaties hadden. De gemiddelde etravirine AUC en $C_{0\text{uur}}$ waren op basis van een farmacokinetisch populatiemodel 5,5 uur.mg/l en 0,39 mg/l, respectievelijk. Beide parameters waren niet gecorreleerd aan het percentage patiënten met een virale load < 50 kopieën/ml op week 24.³

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste bijwerking van etravirine is het optreden van huiduitslag. Er lijkt een hogere incidentie van huiduitslag bij vrouwen te zijn dan bij mannen, maar dit is niet geassocieerd met een verschil in etravirinespiegels.³

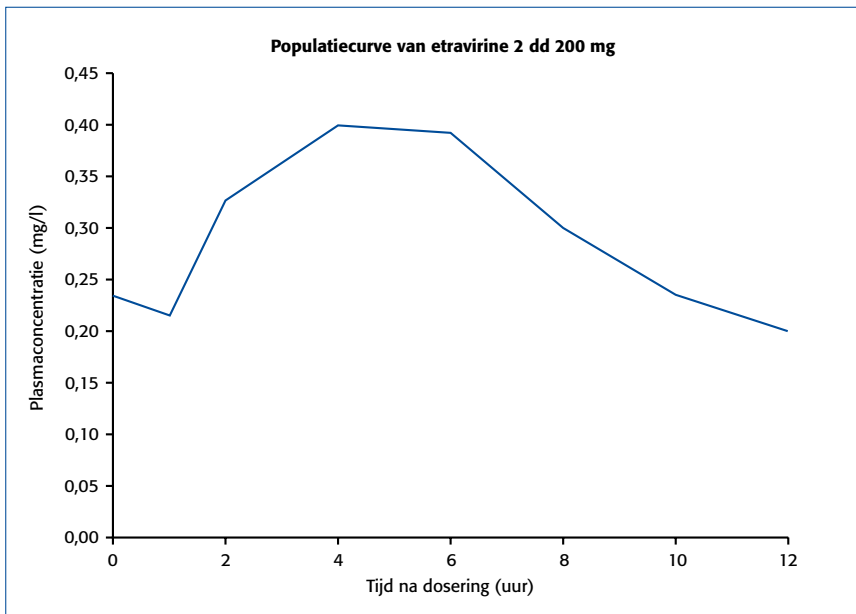
3. Overige relevante informatie

- De absorptie van etravirine wordt verbeterd door gelijktijdige inname met voedsel waarbij het soort voedsel geen rol speelt.⁴

4. Adviezen

- Er is geen therapeutische range bekend voor etravirine.
- Voor een populatiecurve is gebruikgemaakt van de gegevens uit het artikel van Kakuda et al.²
- Er kan geen onder- of bovengrens voor etravirinespiegels worden gegeven die zou leiden tot subtherapie of toxiciteit. Etravirine heeft een grote mate van interindividuele variatie in farmacokinetiek, met variatiecoëfficiënten in AUC en $C_{0\text{uur}}$ van 50-70%. Bij spiegels die > 50% onder de populatiecurve liggen, kan (nogmaals) worden benadrukt dat etravirine met voedsel dient te worden ingenomen.

5. Populatiecurves/therapeutische range



tijd (uur)	Etravirine (ETR) (mg/l)
0	0,24
1	0,22
2	0,33
3	0,40
4	0,43
6	0,39
8	0,30
10	0,24
12	0,20

Referenties

1. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, Conradie F, Domingo P, Lupo S, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naive, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med.* 2008;9(10):883-96.
2. Kakuda TN, Scholler-Gyure M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, de Smedt G, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2008;13(5):655-61.
3. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, Peeters M, Corbett C, De Smedt G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NNRTI etravirine (ETR; TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: pooled 24-week results of the DUET-1 and DUET-2. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts, February 3-6, 2008 (abstract 762).
4. Scholler-Gyure M, Boffito M, Pozniak AL, Leemans R, Kakuda TN, Woodfall B, et al. Effects of different meal compositions and fasted state on the oral bioavailability of etravirine. *Pharmacotherapy* 2008; 28(10):1215-1222.