

### 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 90mg subcutaan. Enfuvirtide wordt voornamelijk toegepast in patiënten die weinig of geen andere behandel mogelijkheden hebben (zogenaamde “salvage” therapie).
- Mould et al. beschrijven een populatiefarmacokinetiek-dynamiek onderzoek in ruim 600 patiënten uit de TORO-1 en TORO-2 onderzoeken [1]. Voor de eventuele relatie tussen plasmaspiegel en antiviraal effect zijn data geanalyseerd van 648 patiënten. Hieruit blijkt dat de plasmaspiegels van enfuvirtide niet gecorreleerd zijn met de kans op virologische respons na 2 of 24 weken behandeling. Wanneer de enfuvirtide AUC of dalspiegel in een  $E_{max}$  model worden gestopt worden slechts zwakke relaties met daling van viral load gezien (R-waardes kleiner dan 0.22). Veel belangrijker voor een antivirale response op enfuvirtide bevattende combinatietherapie is de aanwezigheid van minimaal 1 ander antiviraal middel waarvoor het virus nog volledig gevoelig is. De data suggereren dat met de 2 dd 90mg subcutane toediening de blootstelling aan enfuvirtide zich op het maximum van de concentratie-effect curve bevindt.
- In een klein populatiefarmacokinetiek onderzoek met enfuvirtide in 15 kinderen werd evenmin een statistisch significant verband gevonden tussen plasmaspiegels van enfuvirtide en virologische response [2]. Er was wel een trend zichtbaar dat kinderen met hogere blootstelling aan enfuvirtide een grotere kans op virologische response hadden.

### 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In hetzelfde onderzoek als hierboven genoemd [1] is in 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 thrombophlebitis 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 naaldvrije injectiesysteem. Zij zagen beduidend minder injectieplaats-gerelateerde toxiciteit terwijl er geen verschil was in de farmacokinetiek met de subcutane toediening [3].

### 3. Overige relevante informatie

- Enfuvirtide wordt niet gemetaboliseerd door CYP450 systeem en heeft ook geen invloed hierop [4]. De kans op interacties met enfuvirtide is derhalve gering.
- Enfuvirtide farmacokinetiek lijkt niet beïnvloed te worden door verminderde nierfunctie zoals blijkt uit de TORO onderzoeken waarin patiënten met creatinine klaring vanaf 35 ml/min geïnccludeerd werden [1]. Ook een case report van een

patiënt met een creatinine klaring van 26 ml/min laat zien dat enfuvirtide farmacokinetiek niet beïnvloed was door de slechte nierfunctie [5].

#### 4. Adviezen

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

#### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- Niet van toepassing

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**:515-528.
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**:569-580.
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**:719-723.
4. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin.Pharmacokinet.* 2005,**44**:175-186.
5. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin.Infect.Dis.* 2004,**39**:e119-e121.