

# TDM-protocol efavirenz

## 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Bij een onderzoek met 130 patiënten is een relatie gevonden tussen de hoogte van de efavirenz (EFV)-spiegels (afgenomen tussen acht en 20 uur na inname) en de kans op virologische respons.<sup>1</sup> Patiënten met een EFV-spiegel < 1,0 mg/l hadden 50% kans op virologisch falen vs. 22% en 18% voor patiënten met spiegels tussen 1,0 en 4,0 mg/l respectievelijk > 4,0 mg/l.
- In een populatiekinetiekanalyse (alleen beschikbaar als abstract<sup>2</sup>) wordt beschreven dat de kans op therapiefalen drie keer zo groot is als de  $C_{24}$  van EFV lager is dan 1,1 mg/l: 63 vs. 21%.
- Bij een analyse van 68 patiënten die werden behandeld met de standaard-dosering van 1 dd 600 mg EFV werd gevonden dat patiënten met een *viral load* beneden de detectielimiet van 50 *copies/ml* na minimaal zes maanden behandeling gemiddeld een hogere EFV-spiegel hadden dan patiënten die geen dergelijk lage *viral load* hadden: 2,8 mg/l (8,7  $\mu$ M) vs. 1,9 mg/l (6,1  $\mu$ M).<sup>3</sup> Als grenswaarde voor optimaal resultaat wordt door hen een iets hogere waarde genoemd dan de waarde die in twee onderzoeken hierboven worden genoemd: 2,2 mg/l.
- In het 2NN-onderzoek werd in een univariate analyse een relatie gevonden tussen dalspiegels < 1,1 mg/l en een verhoogde kans op virologisch falen: HR 1,95; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,08-3,24;  $p=0,028$ .<sup>4</sup> In de multivariate analyse was de HR verlaagd tot 1,58 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,85-2,95, die niet langer significant was:  $p=0,148$ . Er moet worden opgemerkt dat de analyses van het 2NN-onderzoek sterk worden beïnvloed door een groot percentage patiënten uit Thailand, die gemiddeld genomen hogere efavirenzspiegels hebben<sup>5,6</sup> en ook een kleinere kans op virologisch falen.<sup>4</sup>

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In hetzelfde onderzoek met 130 patiënten<sup>1</sup> werd gevonden dat patiënten met een hoge EFV-spiegel een grotere kans hebben op persisterende CNS-toxiciteit dan patiënten met lagere spiegels: 24% (> 4,0 mg/l), 9% (1,0-4,0 mg/l) en 0% (< 1,0 mg/l).
- In een kleiner onderzoek<sup>7</sup> hebben Nunez *et al.* gevonden dat de 15 patiënten met persisterende slaapkachten een hogere EFV-spiegel hadden dan de controlegroep van 36 patiënten zonder die klachten: 4,9 vs. 3,7 mg/l ( $p=0,1$ ).

13 van de 15 patiënten (87%) hadden een spiegel > 3,5 mg/l vs. 17 van de 36 controlepatiënten (47%) ( $p=0,02$ ). Hoewel geen separate analyse voor de grenswaarde van 4,0 mg/l wordt gepresenteerd, liggen deze waarden wel in hetzelfde gebied.

- Gallego *et al.* hebben bij 18 HIV-positieve EFV-gebruikers met en zonder slaapstoornis en 13 controlepersonen een EEG-analyse uitgevoerd.<sup>8</sup> EEG-afwijkingen kwamen voor bij 62,5% van de patiënten met een EFV-spiegel > 4,0 mg/l vs. 37,5% van de patiënten met een EFV-spiegel < 4,0 mg/l.
- Het optreden van EFV-CNS-toxiciteit die is geassocieerd met hoge EFV-spiegels kan het gevolg zijn van langzaam metabolisme van EFV door polymorfisme in cytochroom-P450-2B6-enzym.<sup>9-11</sup>
- In het 2NN-onderzoek kon geen verband worden gevonden tussen de hoogte van de efavirenzplasma-spiegel en het optreden van CNS-toxiciteit.<sup>12</sup> Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in die analyses alle gradaties van CNS-toxiciteit zijn samengevoegd en er dus geen onderscheid kon worden gemaakt tussen lichte mate van toxiciteit (bijvoorbeeld graad I & II) en ernstiger vormen (bijvoorbeeld graad III & IV). Wel werd een relatie gevonden tussen de hoogte van de efavirenzplasma-spiegel en het optreden van lever-enzymstijgingen gedurende de eerste zes weken van behandeling: OR 1,5; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,0-2,2;  $p=0,036$ . Als afknapwaarde wordt zowel het 75% percentiel genoemd (2,18 mg/l) als de bovengenoemde waarde uit andere onderzoeken (4,0 mg/l) met dezelfde *odds ratios*.

### 3. Overige relevante informatie

- Uit diverse onderzoeken blijkt dat een grote meerderheid van patiënten een spiegel in het therapeutisch gebied heeft: bij Marzolini was dat 79%,<sup>1</sup> in een eigen analyse van alle EFV-spiegels in 2002 en 2003 vonden we een therapeutische spiegel bij 78% van de 255 patiënten.<sup>13</sup> Grofweg heeft zo'n 5 tot 10% een te lage spiegel en zo'n 10 tot 20% procent een te hoge.
- Hoge spiegels komen vaker voor bij vrouwen, patiënten met niet-Kaukasische achtergrond en patiënten met laag lichaamsgewicht.<sup>5,6,13</sup>
- Als we de data van Marzolini als meest betrouwbaar beschouwen, kunnen we formeel alleen adviezen geven over spiegels die zijn afgenomen tussen 8 en 20 uur. In combinatie met de data van Joshi<sup>2</sup> en de 2NN-analyse<sup>4</sup> kunnen we dat verlengen tot 24 uur. Wat moeten we nu doen met aanvragen die tussen nul en acht uur na inname zijn afgenomen? Een nieuwe spiegel vragen meer dan acht uur na inname werkt vaak niet omdat dat niet past in het innameschema en het polibezzoek van zo'n patiënt. Op

basis van de data van Enrico weten we dat, als personen meer dan acht uur na inname een spiegel  $> 1,0$  mg/l hebben, ze dat ook hebben tussen nul en acht uur.<sup>14</sup> Wel kunnen mensen kort na de inname relatief hoge spiegels hebben ( $> 4,0$  mg/l), terwijl dat na acht uur of meer niet meer het geval is. Dat zou betekenen dat een hoge EFV-spiegel ( $> 4,0$  mg/l) afgenomen tussen nul en acht uur na inname eerst dient te worden bevestigd door afname acht uur of meer na inname. Tevens betekent het dat een EFV-spiegel  $> 2,0$  mg/l terwijl afgenomen tussen nul en acht uur na inname zeer waarschijnlijk zal leiden tot een dalspiegel  $> 1,0$  mg/l gezien de halfwaardetijd van 24 uur.

- Anekdotische ervaring leert dat het bij patiënten met een te lage efavirenz-spiegel met 1 dd 600 mg niet altijd lukt een betere spiegel te geven door dosisverhoging. Hoewel therapieontrouw een rol kan spelen bij de ineffectiviteit van deze interventie, kan verzaadigbare absorptie en/of verhoogd metabolisme hiervan de oorzaak zijn. Men moet overwegen of een niet succesvolle interventie (d.w.z. het niet bereiken van een therapeutische spiegel) moet leiden tot stoppen van efavirenz in verband met de lage genetische barrière voor resistentie van dit middel.

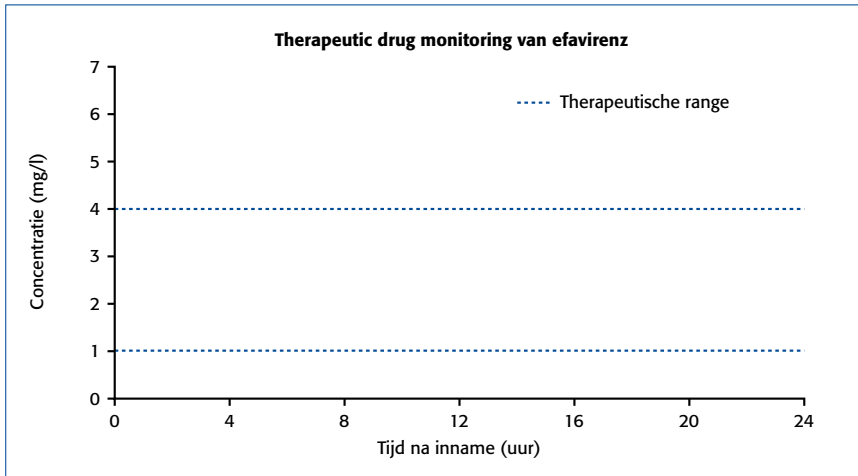
#### 4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang regelmatige inname.
- Spiegel  $< 1,0$  mg/l, controle: bespreek belang therapietrouw, herhaal spoedig spiegelaanvraag.
- Spiegel  $< 1,0$  mg/l, vermoeden van subtherapie: bespreek belang therapie-trouw; is dit in orde, verhoog dosering naar 1 dd 800 mg.
- Afname meer dan acht uur na inname:
  - Spiegel  $> 4,0$  mg/l, controle: in geval van toxiciteit kan dosering worden verlaagd naar 1 dd 400 mg.
  - Spiegel  $> 4,0$  mg/l, vermoeden van intoxicatie: verlaag dosering naar 1 dd 400 mg.
- Afname minder dan acht uur na inname:
  - Spiegel  $> 4,0$  mg/l, vermoeden van intoxicatie: herhaal spiegelaanvraag  $>$  acht uur na inname.
  - Spiegel  $> 2,0$  mg/l, controle: handhaaf dosering.

NB: bijwerkingen kunnen ook afnemen door EFV nuchter (circa 20% lagere spiegels) en/of 's ochtends in te laten nemen.

## 5. Populatiecurves/therapeutische range

- In alle sjablonen wordt de therapeutische range van 1,0 – 4,0 mg/l aangegeven.



## Referenties

1. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
2. Joshi AS, Barrett JS, Fiske WD, Pieniaszek HJ, Ludden TM, Bachelier LT, et al. Population pharmacokinetics of efavirenz in phase II studies and relationship with efficacy. 39th ICAAC, September 26-29, 1999, San Francisco, California, USA, abstract 1201.
3. Stahle L, Moberg L, Svensson JO, Sonnerborg A. Efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients: inter- and intraindividual variability and clinical effects. *Ther Drug Monit* 2004;26:267-70.
4. Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmarek A, Saag MS, et al. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:232-9.
5. Kappelhoff BS, Van Leth F, MacGregor TR, Lange J, Beijnen JH, Huitema AD. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. *Antivir Ther* 2005;10:145-55.
6. Kappelhoff BS, Huitema AD, Yalvac Z, Prins JM, Mulder JW, Meenhorst PL. Population pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:849-61.
7. Nunez M, Gonzalez dR, Gallego L, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Higher efavirenz plasma levels correlate with development of insomnia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:399-400.
8. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, Gonzalez dR, Rodriguez-Albarino A, Gonzalez-Lahoz J. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004;38:430-2.
9. Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004;18:2391-400.
10. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis* 2005;40:e22-3.
11. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:1-5.
12. Kappelhoff BS, Leth F van, Robinson PA, MacGregor TR, Baraldi E, Montella F, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther* 2005;10:489-98.
13. Burger D, Heiden I van der, laPorte C, Ende M van der, Groeneveld P, Richter C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:148-54.
14. la Porte CJ, Graaff-Teulen MJ, Colbers EP, Voncken DS, Ibanez SM, Koopmans PP, et al. Effect of efavirenz treatment on the pharmacokinetics of nelfinavir boosted by ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:632-40.