

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- In een studie met 130 patiënten is een relatie gevonden tussen de hoogte van de efavirenz (EFV) spiegels (afgenomen tussen 8 en 20 uur na inname) en de kans op virologische respons [1]: 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 –4.0 mg/L of > 4.0 mg/L, respectievelijk.
- In een populatiekinetiek analyse (alleen beschikbaar als abstract [2]) wordt beschreven dat de kans op therapiefalen 3x zo groot is als de C_{24} van EFV lager is dan 1.1 mg/L: 63 vs. 21%.
- In een analyse van 68 patiënten die behandeld werden met de standaard dosering van 1 dd 600mg EFV werd gevonden dat patiënten met een viral load beneden de detectielimiet van 50 copies/mL na minimaal 6 maanden behandeling gemiddeld genomen een hogere EFV spiegel hadden dan patiënten die niet een dergelijk lage viral load hadden: 2.8 mg/L (8.7 microM) vs. 1.9 mg/L (6.1 microM)[3]. Als grenswaarde voor optimaal resultaat wordt door hen een iets hogere waarde genoemd dan de in 2 studies die hierboven worden genoemd: 2.2 mg/L.
- In de 2NN studie 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; $p=0.028$ [4]. In de multivariaat analyse was de HR verlaagd tot 1.58 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0.85 – 2.95 welke niet langer significant was: $p=0.148$. Opgemerkt moet worden dat de analyses van de 2NN studie sterk beïnvloed worden door een groot percentage patiënten uit Thailand die gemiddeld genomen hogere efavirenz spiegels hebben [5, 6] en ook een kleinere kans op virologisch falen [4].
- Hoewel de hierboven genoemde afkapwaarde van 1,0 mg/l internationaal door iedereen wordt geaccepteerd en in richtlijnen genoemd, zijn er recent nieuwe aanwijzingen gekomen dat deze mogelijk toch iets te hoog is. In het ENCORE 1 onderzoek [7] werden 2 doseringen efavirenz met elkaar vergeleken: 400 vs 600mg en deze bleken gelijkwaardige virologische effectiviteit te hebben: 94,1 vs 92,2% resp. Een nog niet gepubliceerd PK onderzoek als onderdeel van ENCORE 1 toonde een veel hoger percentage patiënten met efavirenz spiegels < 1,0 mg/l in de 400mg groep dan in de 600mg groep. Een mogelijke verklaring voor deze ogenschijnlijke discrepantie kan zijn dat we anno 2014 andere NRTI backbone gebruiken die langer doorwerkt bij evt. lagere efavirenz spiegels dan in 2001 toen Marzolini et al. hun 1^e bevindingen publiceerden. In afwachting van meer (gepubliceerde) data kiezen we vooralsnog voor de veilige kant door 1,0 mg/l aan te houden, maar mogelijk is dit dus iets te hoog.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In dezelfde studie met 130 patiënten zoals hierboven genoemd [1], werd gevonden dat patiënten met een hoge EFV spiegel een grotere kans hebben op persisterende CNS toxiciteit dan bij lagere spiegels: 24% (> 4.0 mg/L), 9% (1.0 – 4.0 mg/L) en 0% (< 1.0 mg/L).
- In een kleinere studie [8] hebben Nunez et al. gevonden dat de 15 patiënten met persisterende slaapklachten een hogere EFV spiegel hadden dan de controle

groep van 36 patiënten zonder die klachten: 4.9 vs. 3.7 mg/L ($p=0.1$). Dertien van de 15 patiënten (87%) hadden een spiegel > 3.5 mg/L vs. 17 van de 36 controle patiënten (47%) ($P=0.02$). Hoewel geen separate analyse voor de grenswaarde van 4.0 mg/L wordt gepresenteerd liggen deze waarde 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 [9]. 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 welke geassocieerd is met hoge EFV spiegels kan het gevolg zijn van langzaam metabolisme van EFV door polymorfisme in Cytochroom P450 2B6 enzym [10-12].
- In de 2NN studie kon geen verband gevonden worden tussen de hoogte van de efavirenz plasmaspiegel en het optreden van CNS toxiciteit [13]. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in die analyses alle gradaties van CNS toxiciteit zijn samengevoegd en er dus geen onderscheid gemaakt kon worden tussen lichte mate van toxiciteit (bijv. graad I & II) en ernstiger vormen (bijv. graad III & IV). Wel werd er een relatie gevonden tussen de hoogte van de efavirenz plasmaspiegel en het optreden van leverenzym stijgingen gedurende de eerste 6 weken van behandeling: OR 1.5; 95% betrouwbaarheidsinterval 1.0-2.2; $p=0.036$). Als afkapwaarde wordt zowel het 75% percentiel genoemd (2.18 mg/L) als de hierboven genoemde waarde uit andere studies (4.0 mg/L) met dezelfde Odds Ratios.
- Een literatuur overzicht laat zien dat de volgende factoren het risico op het optreden van hoge efavirenz spiegels verhogen: CYP2B6 polymorfisme, laag lichaamsgewicht, niet-Kaukasische afkomst en (mogelijk) vrouwelijk geslacht [14].
- Er zijn een aantal onderzoeken uitgevoerd waarin op basis van TDM, CYP2B6 polymorfisme en/of klachten patiënten dosisreducties van efavirenz hebben gehad en dit was unaniem succesvol in het verlagen van de toxiciteit met behoud van antivirale effectiviteit [15-18].

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% [1]; in een eigen analyse van alle EFV spiegels in 2002 & 2003 vonden we een therapeutische spiegel in 78% van de 255 patiënten [19]. Grofweg heeft zo'n 5-10% een te lage spiegel en zo'n 10-20% een te hoge spiegel.
- Als we de Marzolini data als meest betrouwbaar beoordelen, kunnen we formeel alleen adviezen geven over spiegels die afgenomen zijn tussen 8 en 20 uur; in combinatie met de data van Joshi [2] en de 2NN analyse [4] kunnen we dat verlengen tot 24 uur. Wat moeten we nu doen met aanvragen die tussen 0 en 8 uur na inname zijn afgenomen? Een nieuwe spiegel vragen > 8 uur na inname werkt vaak niet omdat dat niet past in het innameschema en het polibezzoek van zo'n patient. Op basis van de Enrico data weten we dat als personen meer dan 8 uur na inname een spiegel > 1.0 mg/L hebben, ze dat ook tussen 0 en 8 uur hebben [20]. Wel kunnen mensen kort na de inname relatief hoge spiegels

hebben (> 4.0 mg/L), terwijl dat na 8 of meer uur niet meer het geval is. Dat zou betekenen dat een hoge EFV spiegel (> 4.0 mg/L) afgenomen tussen 0 en 8 uur na inname eerst bevestigd dient te worden door afname > 8 uur na inname. Tevens betekent het dat een EFV spiegel > 2.0 mg/L terwijl afgenomen tussen 0 en 8 uur na inname zeer waarschijnlijk zal leiden tot een dalspiegel > 1.0 mg/L gezien de halfwaardetijd van 24 uur.

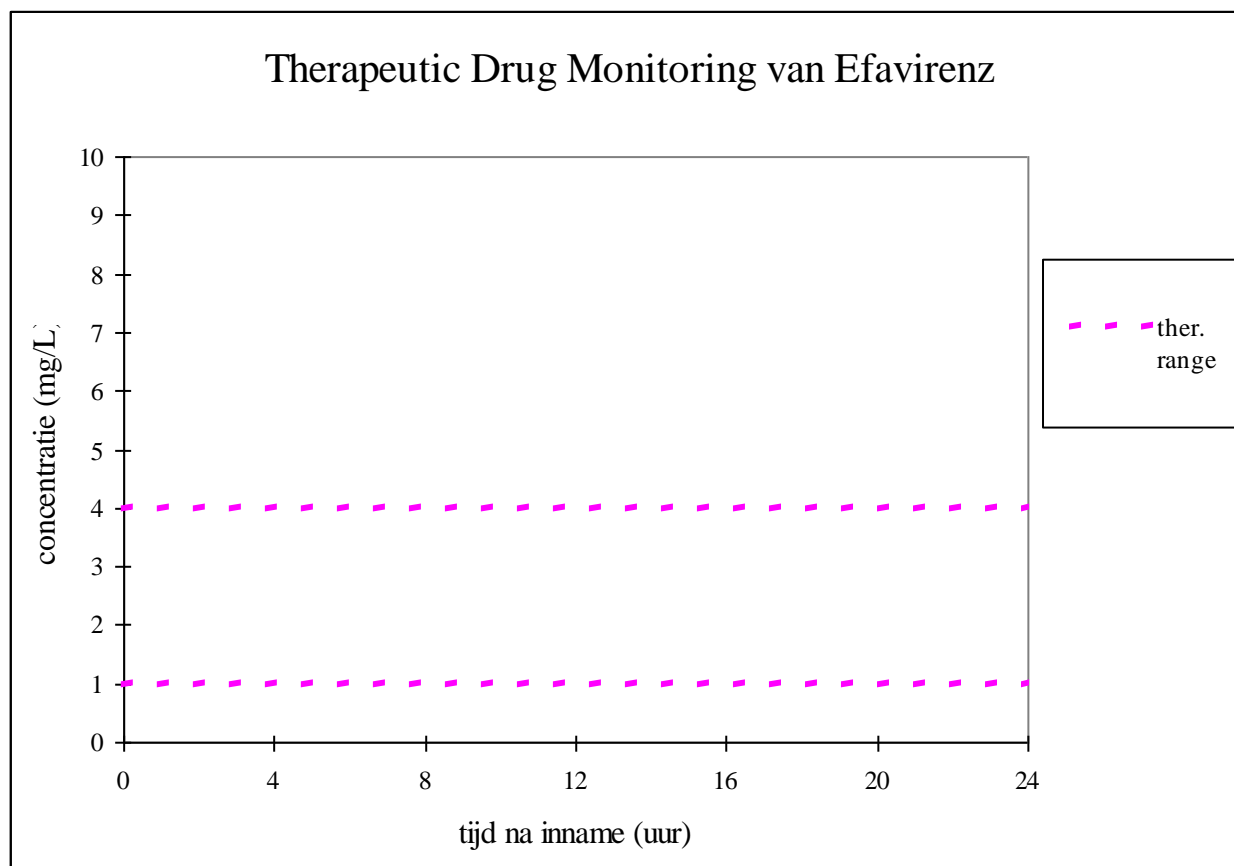
- Anecdotische ervaring leert dat het niet altijd lukt bij patiënten met een te lage efavirenz spiegel op 1 dd 600mg een betere spiegel te geven door dosisverhoging. Hoewel therapie-ontrouw een rol kan spelen bij de ineffectiviteit van deze interventie, kan verzadigbare absorptie en/of verhoogd metabolisme 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 barriere 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 therapietrouw; is dit in orde, verhoog dosering naar 1 dd 800mg
- Afname > 8 uur na inname:
 - Spiegel > 4.0 mg/L, controle: in geval van toxiciteit kan dosering verlaagd worden naar 1 dd 400mg
 - Spiegel > 4.0 mg/L, vermoeden van intoxicatie: verlaag dosering naar 1 dd 400mg
- Afname < 8 uur na inname:
 - Spiegel > 4.0 mg/L, vermoeden van intoxicatie: herhaal spiegelaanvraag > 8 uur na inname
 - Spiegel > 2.0 mg/L, controle: handhaaf dosering
- NB: bijwerkingen kunnen ook afnemen door EFV nuchter (ca. 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.



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**:71-75.
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* 2000.
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**:267-270.
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**:232-239.
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**:145-155.
6. Kappelhoff BS, Huitema AD, Yalvac Z, Prins JM, Mulder JW, Meenhorst PL, *et al.* Population pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Clin. Pharmacokinet.* 2005,**44**:849-861.
7. Group ES, Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, *et al.* Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014,**383**:1474-1482.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Versiedatum: 27-08-2014

Apotheek Radboudumc

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

8. 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.
9. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, Gonzalez dR, Rodriguez-Albarino A, Gonzalez-Lahoz J, *et al.* Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin.Infect.Dis.* 2004,**38**:430-432.
10. 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**:2391-2400.
11. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin.Infect.Dis.* 2005,**40**:e22-e23.
12. 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.
13. Kappelhoff BS, Van Leth F, 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**:489-498.
14. Naidoo P, Chetty VV, Chetty M. Impact of CYP polymorphisms, ethnicity and sex differences in metabolism on dosing strategies: the case of efavirenz. *Eur J Clin Pharmacol* 2014,**70**:379-389.
15. van Luin M, Gras L, Richter C, Van Der Ende ME, Prins JM, de Wolf F, *et al.* Efavirenz dose reduction is safe in patients with high plasma concentrations and may prevent efavirenz discontinuations. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2009,**52**:240-245.
16. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, Delhumeau C, di Iulio J, Fleurent A, *et al.* Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. *Antivir Ther* 2011,**16**:189-197.
17. Martin AS, Gomez AI, Garcia-Berrocal B, Figueroa SC, Sanchez MC, Calvo Hernandez MV, *et al.* Dose reduction of efavirenz: an observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2014,**15**:997-1006.
18. Mukonzo JK, Owen JS, Ogwal-Okeng J, Kuteesa RB, Nanzigu S, Sewankambo N, *et al.* Pharmacogenetic-based efavirenz dose modification: suggestions for an African population and the different CYP2B6 genotypes. *PLoS One* 2014,**9**:e86919.
19. Burger D, Van der Heiden I, laPorte C, Van der Ende M, 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**:148-154.
20. 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**:632-640.