

Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring

Aurélie Fayet Mello et al.

Anitviral Therapy 2011;16:189-97

Hintergrund:

- Therapeutic drug monitoring (TDM) kann zu hohe oder zu tiefe Efavirenz (EFV)-Spiegel, welche mit einer verstärkten Toxizität oder mit einer verminderten Wirkung verbunden sind, detektieren.
- TDM ist besonders interessant bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, sehr hohem oder tiefem Gewicht oder Medikamenteninteraktionen.
- EFV wird über CYP 2B6 metabolisiert und EFV-Konzentrationen hängen von CYP 2B6 Variationen ab.
- Die ATHENA-Kohorte konnte zeigen, dass TDM-geführte EFV-Dosisreduktionen bei Patienten mit hohen EFV-Spiegeln das virologische Ansprechen auf die Therapie nicht negativ beeinflusste und das Risiko von Therapieunterbrüchen reduzierte.
- Zusätzlich zur verbesserten Tolerabilität der Therapie führen Dosisreduktionen auch zu verminderten Kosten.
- Dosierungsempfehlungen kommen oft von klinischen Studien, welche nicht dazu ausgelegt sind, minimale effektive Dosen zu bestimmen.
- Die Studie soll aufzeigen, dass EFV-Dosisanpassungen bei Patienten mit dokumentiertem virologischen Ansprechen auf 600 mg EFV und EFV-Plasmaspiegeln über der 75er Perzentile machbar und sicher sind.

Methoden:

- Prospektive open-label Studie an den Unispitälern Genf und Lausanne zwischen November 2006 bis März 2008.
- Patienten unter stabilem EFV (600 mg einmal tgl.) Regime, VL <40 Kopien seit min. 3 Monaten, EFV-Plasmaspiegel über der 75er Perzentile (8-24 Stunden nach letzter EFV-Einnahme).
- Patienten zwischen der 75er und 95er Perzentile erhielten eine Dosisreduktion auf 400 mg tgl., Patienten über der 95er Perzentile eine auf 200 mg tgl.
- 4 Wochen nach Dosisanpassung wurde der EFV-Spiegel erneut gemessen. Lag der Plasmaspiegel noch immer über 4'000 ng/ml (entspricht ca. der 75er Perzentile (Fig. 1)) wurde eine zweite Runde Dosisreduktion durchgeführt (max. 2 Dosisreduktionsrunden pro Patient).
- Weitere EFV-Spiegelkontrollen 8 und 22 Wochen nach der ersten Dosisreduktion.
- **Primärer Endpunkt:** Anzahl Patienten, welche die Zielkonzentration (1'000 – 4'000 ng/ml) nach Monat 6 erreichten.
- **Sekundärer Endpunkt:** Prozent der Patienten, welche nach 3 und 6 Monaten noch immer eine VL <40 hatten.
- Weitere bestimmte Laborparameter (baseline, nach 10 und 24 Wochen): CD4, Blutbild, ALT, Kreatinin, Cholesterin und Lipide, Glukose, Schwangerschaftstest bei Bedarf.
- Questionnaires (baseline, nach 10 und 24 Wochen) Depression Anxiety and Stress Scale (DASS) (unterscheidet normal, mild, moderate, severe und extremely severe). Die Schlafqualität wurde mittels Groningen Sleep Quality Score (GSQS) bestimmt.
- Genetische Analyse der Patienten für CYP 2B6 und falls dies vermindert war auch der alternativen Abbauwege 2A6 und 3A4 wurden durchgeführt. Die Studienhypothese war, dass alle Patienten über der 75er Perzentile homozygot für loss-of-function (LOF) Allele für CYP 2B6 waren. (Diese Resultate wurden erst nach Dosisanpassung gemäss TDM bekannt gegeben). Zusätzlich wurde angenommen, dass Patienten mit einem verminderten CYP 2B6 Abbauweg aber keinem LOF in den alternativen Abbauwegen (CYP 2A6 oder CAP 3A4) eine Dosisreduktion auf 400 mg benötigen, solche mit einem oder mehreren LOF Allelen in den alternativen Abbauwegen eine Reduktion auf 200 mg benötigen.
- Adherence wurde mittel elektronischen Medikamentendosette (MEMS) evaluiert. Gleichzeitig wurde ein Pillcount und ein Patienteninterview über die Adherence durchgeführt.
- **Analyse:** Vergleich EFV-Plasmaspiegel, DASS score und safety Parameter baseline und Woche 24.

Resultate:

- 72 Patienten wurden gescreent, 15 (21%) erfüllten die Einschlusskriterien. 13 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 62% Männer, mediales Alter: 45, 7 Westeuropäer, 4 Afrikaner, 2 Hispanics. Median 4.3 Jahre EFV-Therapie. 5 Truvada, 7 Kivexa, 1 TFV/3TC als NRTI-backbone. Weitere Co-Medikationen: 2 Ibuprofen, 2 Lipidsenker, 2 ACE-Hemmer, 1 Antidepressivum/Benzodiazepin.
- 5 Patienten (38%) lagen zwischen der 75er und 95er Perzentile (dementsprechend Reduktion auf 400 mg EFV), 8 Patienten (62%) lagen über 95er Perzentile (Reduktion auf 200 mg) (Fig. 1)
- Alle Patienten blieben nach der Reduktion über der 1'000 ng/ml Limite, aber alle lagen auch unterhalb der 4'000 ng/ml Schwelle nach Woche 10 und 24.
- Nach Woche 12 und 24 alle bis auf einen Patienten hatten eine nicht-nachweisbare VL. Ein Patient (Reduktion auf 400 mg) hatte einen isolierten Blip (54 Kopien) nach 24 Wochen, war aber wieder supprimiert nach 12 Monaten ohne Dosiserhöhung.
- Signifikante Reduktion des anxiety Scores ($p=0.036$) und Trend zu einer Reduktion im Stress Scores ($p=0.077$) nach Woche 24, aber nicht des Depressions Scores ($p=0.788$). Keine signifikante Veränderung der Schlafqualität oder -länge.
- Kleiner signifikanter Anstieg der CD4-Zellzahl von 513 auf 570 ($p=0.023$).
- 11 Patienten benutzen das MEMS (1 verweigerte MEMS, 1 präparierte die Tabletten immer voraus). Die Adherence lag bei 99%.
- Bei 12 Patienten wurden die genetischen Analysen durchgeführt (1 Patient verweigerte dies). 11 Patienten waren homozygot für ein LOF-allel der CYP 2B6, einer heterozygot (das andere Allel war nicht charakterisierbar). 3 Patienten hatten kein LOF für die alternativen Abbauege und wurden erwartet eine Reduktion auf 400 mg EFV zu benötigen. 9 Patienten hatten min. ein LOF-Allel für CYP 2A6 und/oder CYP 3A4 und wurden erwartet, eine Reduktion auf 200 mg EFV zu benötigen.
- Bis auf drei Patienten stimmte die genetische vorhergesagte Dosisreduktion mit der TDM-bestimmten Reduktion überein (Tab. 3).

Diskussion:

- TDM-bestimmte EFV-Dosisreduktion ist erfolgreich und sicher ohne neg. Auswirkung auf die VL.
- Signifikante Reduktion im Anxiety Score und Trend zu einer Reduktion im Stress Score bei Patienten seit median 4.3 Jahren unter EFV.
- Kein Unterschied in der Schlaflänge oder -qualität, bis auf einen Patienten entschieden sich nach Studienabschluss jedoch alle Patienten, bei der niedrigeren Dosierung zu bleiben (trotz höherer Tablettenzahl bei Patienten unter 400 mg EFV).
- Patienten, welche ev. am meisten von einer Dosisanpassung profitiert hätten, solche mit NW unter EFV waren in dieser Studie nicht berücksichtigt.
- Kostenreduktion (600 mg EFV: 499 USD; 400 mg: 299 USD; 200 mg: 166 USD). In der SHCS könnte pro Jahr eine Kostenreduktion von 1'178'101 erreicht werden (bei Berücksichtigung von 2 TDM und einer genetischen Analyse).
- Möglicherweise weniger Langzeit-NW bei geringerer Dosierung.
- TDM und genetische Analysen können beide für eine Dosisanpassung von EFV benutzt werden.
- Kleine Patientenzahl, keine Randomisierung, max. 2 Zyklen an Dosisreduzierung.

- TDM hat den Vorteil, das wirkliche Geschehen im Patienten widerzuspiegeln, die genetischen Analysen können dagegen auch für andere Medikamente mit dem Selben Abbaueg benutzt werden.
- Die genetische Analyse hat den Vorteil, ein ev. niedrigere Dosierung bereits vor Therapiestart bestimmen zu können und kann damit frühe Therapiewechsel auf Grund von NW verhindern.