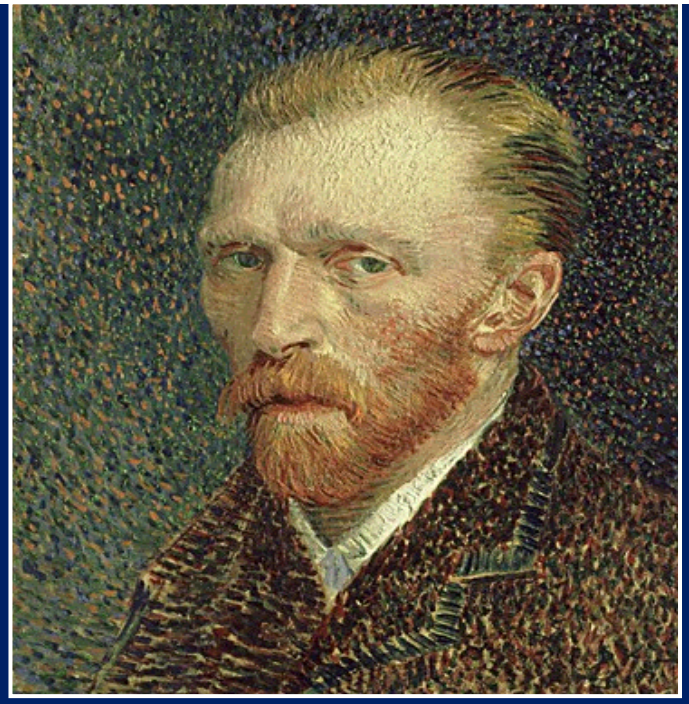


Toxicidad Neuropsiquiátrica de los Fármacos Antirretrovirales

José Luis Casado

Hospital Ramón y Cajal

Madrid

Objetivo Principal del Tratamiento Antirretroviral

Mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con infección por VIH

Calidad de vida

- Calidad de vida: concordancia entre sueños, esperanzas y ambiciones con la vida actual y la experiencia (Calman).
- Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL): concepto multidimensional que incluye percepcion global de salud, sintomas, capacidad funcional, factores fisio y psicológicos, y características individuales y del entorno.
- Fundamental la presencia de síntomas, el estado funcional, y la percepción global de salud.

Calidad de vida

- Empeoramiento en el momento de inicio de tratamiento antirretroviral, en relación a efectos adversos o temor al tratamiento.
- Mejoría progresiva posterior, en relación a expectativas de supervivencia y desaparición de riesgo de enfermedad.
- Estrecha relación con adherencia
- En estudio de 1050 pacientes, adherencia 100% a los 12 meses se asoció con mayores ganancias en cuestionario de QoL, mientras que adherencia < 80% tenían empeoramiento

Douaihy A, et al. Qual Life Res 2004; Mannheimer SB, et al AIDS Care 2005

Importancia de toxicidad

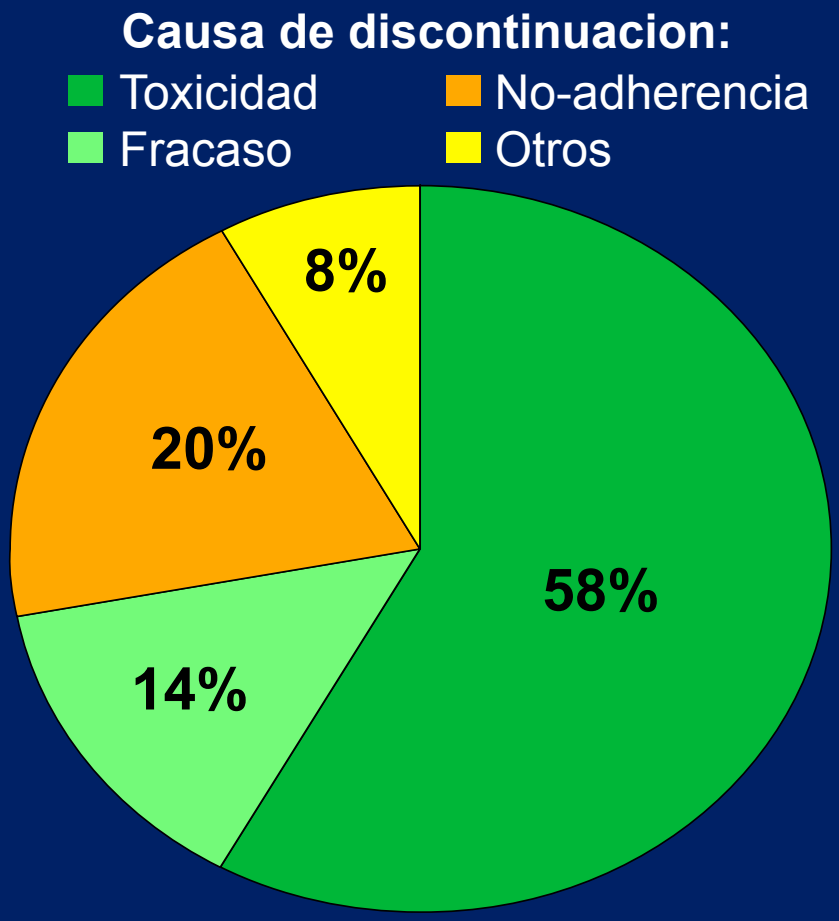
ICONA Study Group

- **862 pacientes**
- **312 discontinuan (36%)**

es típico que sea PRECOZ (mediana 84 vs 270d -si fracaso-)

el riesgo de discontinuación por toxicidad disminuye un 8% por cada mes de tratamiento.

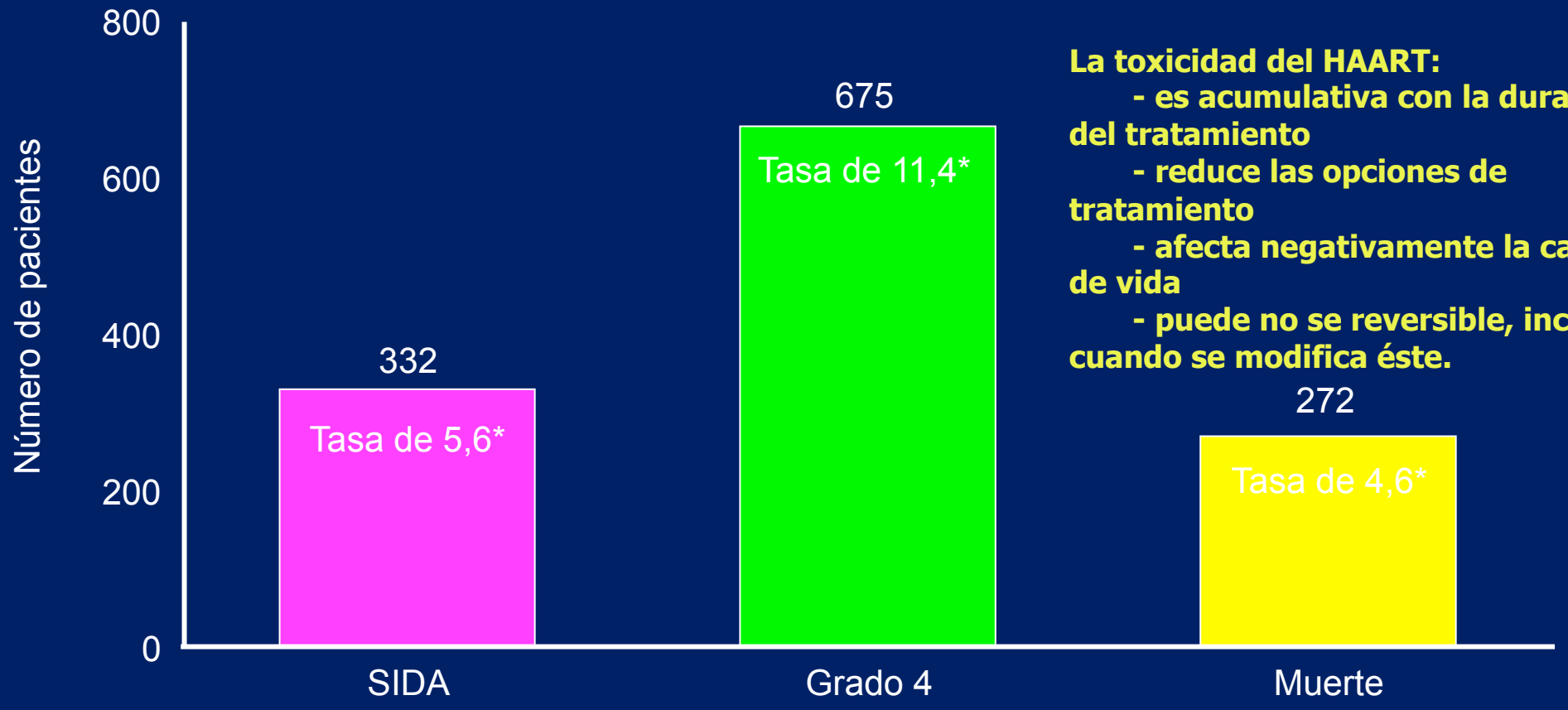
El cambio por toxicidad incrementa el riesgo posterior de cambio por toxicidad (RR 2.5).



d'Arminio Monforte A, et al. AIDS. 2000;14:499-507.

Incidencia de toxicidad de grado 4 mayor ahora que la de las enfermedades que definen el SIDA

Datos de 2.947 pacientes de ensayos aleatorizados, 1996–2001



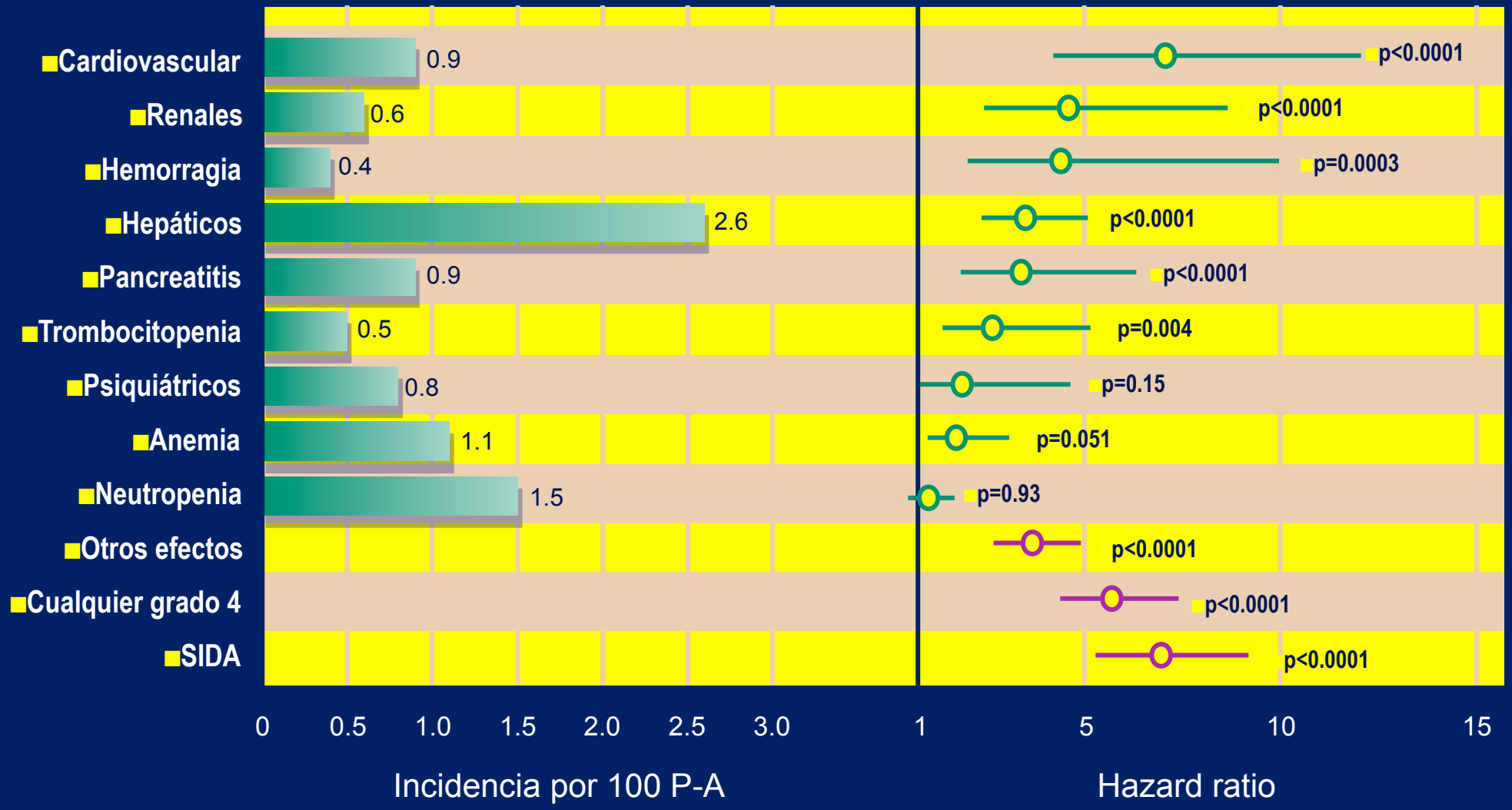
La toxicidad del HAART:

- **es acumulativa con la duración del tratamiento**
- **reduce las opciones de tratamiento**
- **afecta negativamente la calidad de vida**
- **puede no se reversible, incluso cuando se modifica éste.**

*Tasa por 100 años-persona

Reisler R *y cols. J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **34**: 4

Riesgo de Muerte Asociada con Efectos Adversos Grado 4 y SIDA

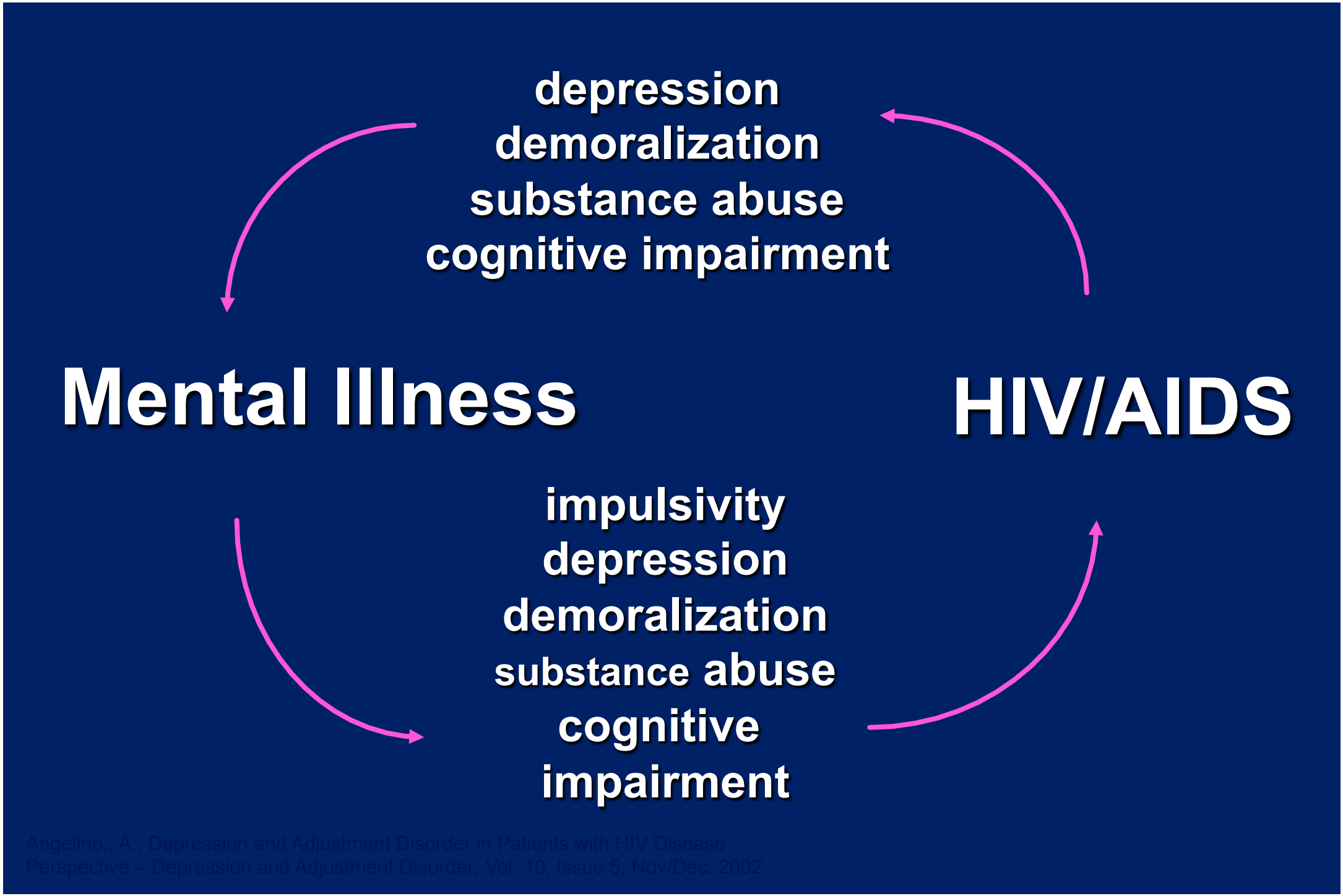


Reisler R et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34:4

Toxicidad neuropsiquiátrica: el sustrato

- Tasas de depresión (22% to 45%) 5 veces mayor que la población general
- Tasas de ansiedad: 10% to 18%
- Descrito psicosis de nuevo diagnóstico tras infección por VIH (0.5% a 15.0%)[1]
- Adicción a tóxicos[2]

1. McDaniel JS, et al. Am J Psychiatr. 2000;157(suppl 1):1-62. 2. Bing EG, et al. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:721-728. 3. Fortin C, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004;2:671-684.



Angelino,, A., Depression and Adjustment Disorder in Patients with HIV Disease Perspective – Depression and Adjustment Disorder; Vol. 10, Issue 5, Nov/Dec. 2002

Depresion y VIH

- Depresion es una comorbilidad frecuente en pacientes con infección VIH
- Síntomas de depresión y su diagnóstico se asocian con:
  - Peor adherencia a ART
  - Progresión de enfermedad
  - Peor autocuidado
  - Peor evolución de salud general
- ADVPs:
  - Depresion en 20-45%
- Mujeres:
  - Depresion 4 veces mayor en mujeres; 19.4 vs. 4.8%
  - Mayor riesgo de progresión de VIH en mujeres

Olatunji, B., et.al. A Review of Treatment Studies of Depression in HIV; IAS Society- USA, Topics in HIV
Vol. 14, Issue 3, August/September 206, 112-116; **Whooley et..al. "Managing Depression in Medical Outpatients" . New England Journal of Medicine. Dec 2000 Vol 343: 1942-1950.; Morrison et. al. Am J of Psychiatry. 2002 159:789-796.; Ickovics e.t al. "HIV Epidemiology Research Study of Women". JAMA 2001:285:1466-74.**

Epidemiology of suicide among persons with AIDS

Table 1. *Register studies on suicide in persons with AIDS*

Authors	Relative risk	Relative risk (age-corrected)
Marzuk *et al.*, 1988a	66.15	36.3
Kizer *et al.*, 1988	—	17.0
Plott *et al.*, 1989	16.3	—
Marzuk *et al.*, 1991	—	20.0
Coté *et al.*, 1992	—	7.4

Table 1. Comparisons between those experiencing suicidal ideation in the previous week with those not experiencing suicidal ideation in the preceding week: demographic and behavioural variables.

Variable	Groups	*N*	No suicidal thoughts reported (%)	Suicidal thoughts reported (%)	χ^2	Degrees of freedom	Sig.
Sex and sexuality	Women	183	68.9	31.1	6.6	2	0.04
	Heterosexual (and other) men	76	55.3	44.7			
	Gay (and bisexual) men	496	70.0	30.0			
Country of origin and length of residency in United Kingdom	Non-UK born	376	65.4	34.6	3.3	1	0.07
	UK born	396	71.5	28.5			
	Resident in United Kingdom for 5+ years	540	69.6	30.4	1.2	1	0.27
	Resident in United Kingdom for less than 5 years	157	65.0	35.0			
Ethnicity	White	513	70.4	29.6	7.0	2	0.03
	Black	188	60.6	39.4			
	Asian and Mixed/Other	61	73.8	26.2			
Education	Nonuniversity	428	66.1	33.9	2.9	1	0.09
	University	328	72.0	28.0			
Employment	Employed	377	76.1	23.9	18.8	1	<0.001
	Not employed	334	61.1	38.9			
Disclosure	Has not disclosed	47	51.1	48.9	6.8	1	0.009
	Has disclosed status	723	69.3	30.7			
Stable relationship for last 3 months	No	308	63.0	37.0	7.5	1	0.006
	Yes	409	72.6	27.4			
STI diagnosed	No	526	69.0	31.0	0.4	1	0.52
	Yes	56	73.2	26.8			
Sexual partners preceding 3 months	None	169	64.5	35.5	3.0	2	0.23
	One	250	72.4	27.6			
	More than one	205	69.8	30.2			
Risky sex	No	581	69.7	30.3	0.5	1	0.48
	Yes	85	65.9	34.1			
Treatment optimism	Not optimistic	561	70.4	29.6	2.6	1	0.11
	Optimistic	154	63.6	36.4			
Infectiousness optimism	Not optimistic	531	69.1	30.9	1.15	1	0.28
	Optimistic	170	64.7	35.3			
Switching group	Treatment naive	155	71.6	28.4	10.0	4	0.04
	Nonswitcher	161	73.3	26.7			
	One switch	135	65.2	34.8			

Body image and HIV: implications for support and care

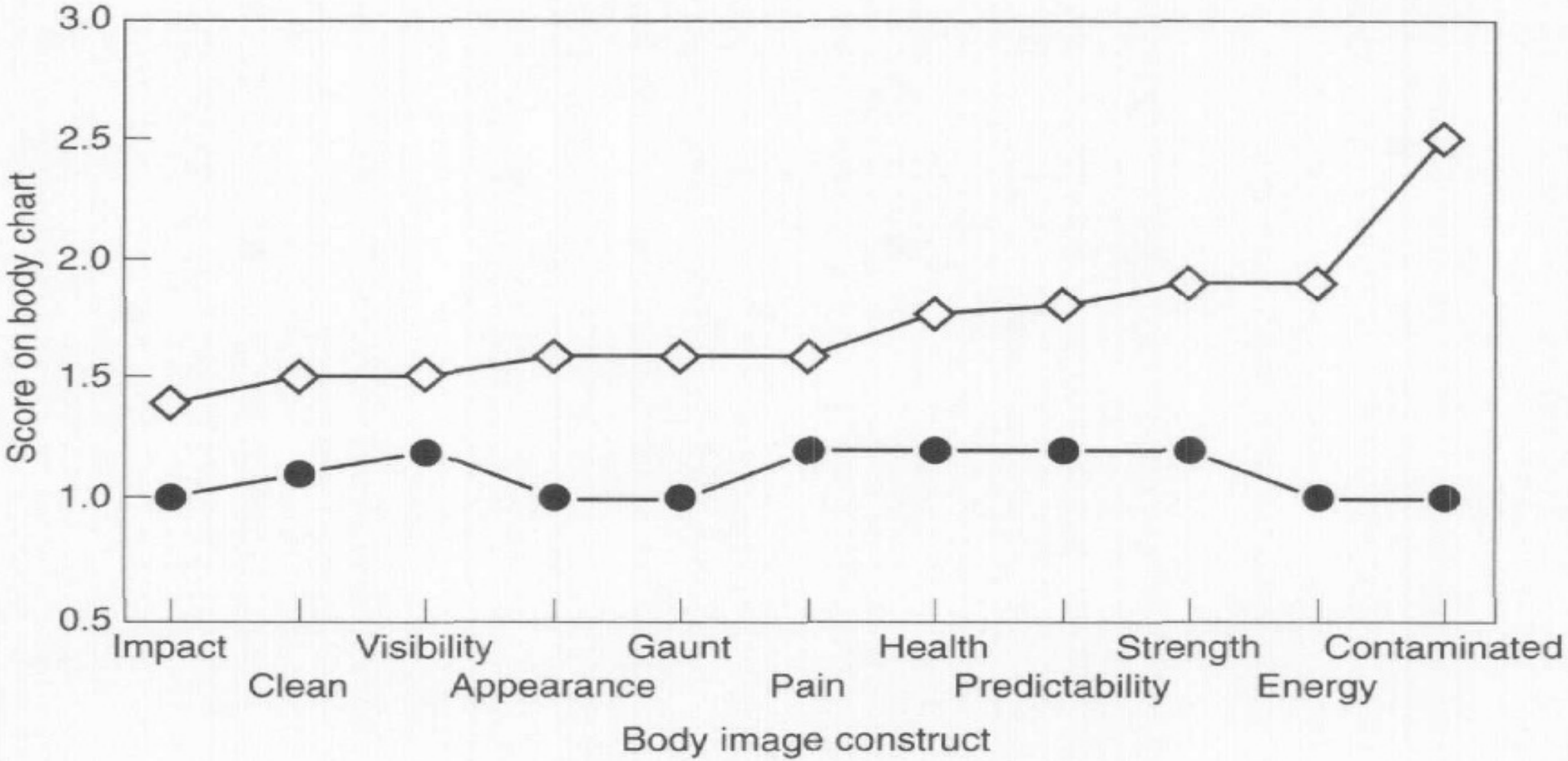


FIG. 1. *Comparison of self now (◇) with self before(●) HIV.*

Características de los pacientes con infección por VIH en España

- **UDVP (64%) y politoxicomanía.**
- **Clase social baja y/o sin estudios (72%)**
- **Antecedentes de estancia en prisión (30%)**
- **Prostitución (1 de cada 7 mujeres)**

- **Coinfección por HVC**
- **Patología psiquiátrica**
- *Inmigrantes*

Complicaciones neurológicas y psiquiátricas de ART

Adverse Effect	Associated Antiretroviral Drug(s)
Peripheral neuropathy	**ddI** **d4T** **ddC** **PIs**
Myopathy	**ZDV** **TDF**
Neuromuscular weakness syndrome	**d4T**
Neuropsychiatric symptoms (eg, dizziness, headache, confusion, stupor, impaired concentration, agitation, amnesia, insomnia, abnormal or vivid dreams, depersonalization, hallucinations)	**EFV**

Efavirenz: síntomas del sistema nervioso central (SNC).

Efavirenz : síntomas del sistema nervioso central (SNC)

- Mareo.
- Dificultad de concentración.
- Insomnio.
- Somnolencia.
- Sueños anormales o vívidos.
- Nerviosismo / ansiedad / agitación.

	EFV (n=1008)	Grupos control (n= 635)
Síntomas de cualquier severidad	52,3%	24,6%
Síntomas leves	33,3%	15,6%
Síntomas moderados	17,4%	7,7%
Síntomas severos	2,0%	1,3%
Suspensión del tto.	2,1%	1,1%

Sustiva : ficha técnica [1]

Efavirenz: síntomas psiquiátricos graves.

	Grupos control	EFV	EFV en pacientes psiquiátricos
Depresión grave	0,6%	1,6%	2%
Ideas de suicidio	0,3%	0,6%	2%
Intentos de suicidio	0%	0,4%	nd*
Reacciones agresivas	0,3%	0,4%	nd*
Reacciones paranoides	0,3%	0,4%	nd*
Reacciones maniacas	0%	0,1%	0,3%

** nd : no datos*

Basado en : Sustiva ficha técnica[1]

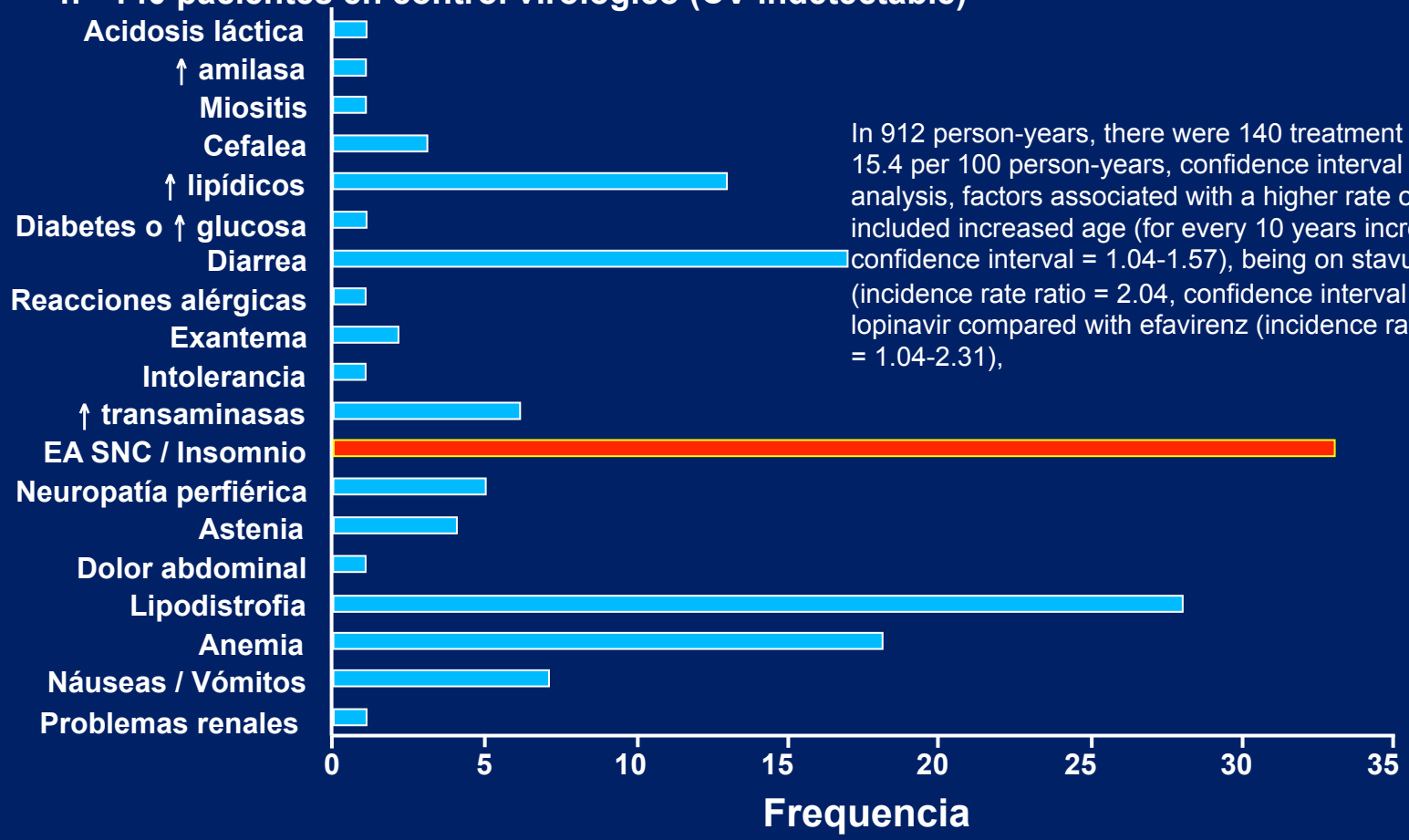
Los NN en el TAR de 1ª línea: Resumen

Guía	EFV	NVP
United States Department of Health & Human Services	P	A
GeSIDA Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC	P	A
IAS–USA International AIDS Society–USA	P	A
EACS European AIDS Clinical Society	P	P
BHIVA British HIV Association	P-E	DC
Liberté • Égalité • Fraternité République Française — Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports	P	A

P: Preferente. E: Elección. A: Alternativa. DC: Determinadas circunstancias

Toxicidades específicas asociadas al cambio de tratamiento antirretroviral

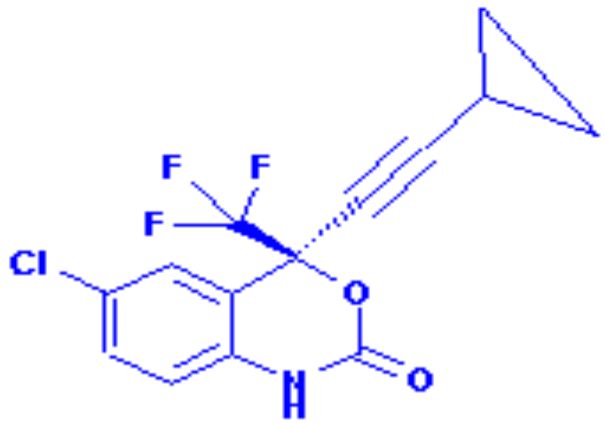
Razones que motivaron el cambio debido a toxicidad
n= 140 pacientes en control virológico (CV indetectable)



In 912 person-years, there were 140 treatment changes due to toxicities (rate = 15.4 per 100 person-years, confidence interval = 12.8-17.9). In the multivariable analysis, factors associated with a higher rate of treatment change due to toxicities included increased age (for every 10 years increase: incidence rate ratio = 1.28, confidence interval = 1.04-1.57), being on stavudine compared with zidovudine (incidence rate ratio = 2.04, confidence interval = 1.28-3.26), and being on lopinavir compared with efavirenz (incidence rate ratio = 1.55, confidence interval = 1.04-2.31),

Las más frecuentes en valor absoluto, no en relativo

Lodwick R et al. AIDS 2008;22:1039–1046



MW 315.68

NAME	(-)-6-Chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoro methyl-1,4,-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-one
SYN	Sustiva; Efavirenz; DMP-266; L-743,726
COMP	DUPONT MERCK

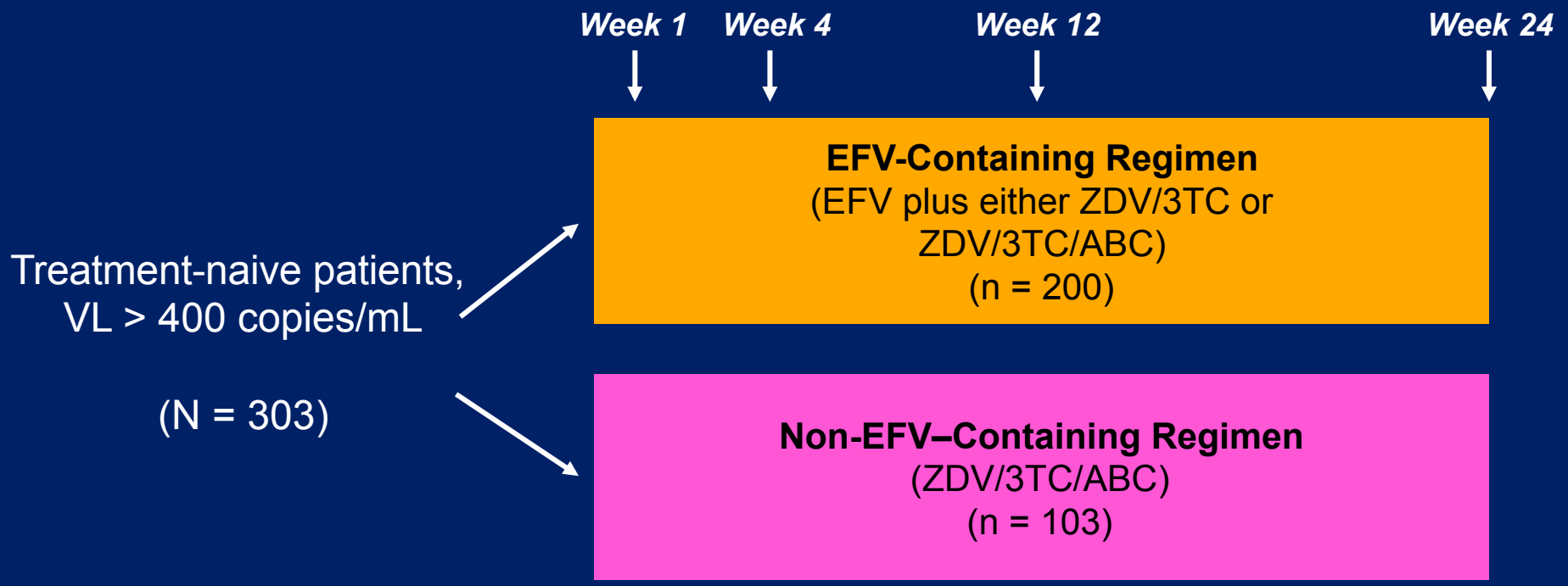
Qué síntomas del SNC esperamos?

ACTG 5097s

AIDS Clinical Trials Group Study 5097s

Impact of EFV on Neuropsychologic Performance, Mood, and Sleep Behavior in HIV-positive Individuals

ACTG 5097s: CNS Adverse Effects With EFV



Clifford DB, et al. Ann Intern Med. 2005;143:714-721.

Diseño

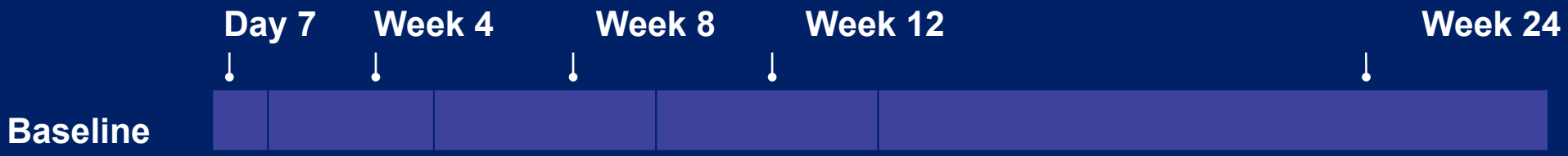
POSITIVO

- Estudio prospectivo, controlado con placebo
- EFV y ABC administrados DOBLE CIEGO
- Cuestionario diseñados para el estudio
  - Incluyendo 18 preguntas para sospecha síntomas SNC
  - Items puntuaban de 0–4 con una puntuación total de 0–72

NEGATIVO

- Las mujeres fueron menos del 20% por brazo
- No se conocía situación psiquiátrica previa
- Bajo número de ADVPs

Evaluaciones neuropsicológicas



Neuropsychologic Function

- Trail-Making Test A
- Trail-Making Test B
- WAIS-R Digit Symbol Substitution Test — V

Subjective Symptoms

- Subject Experience Questionnaire — S

PK Data

- EFV serum levels 12–28 hours postdose

Sleep Behavior Assessment

- Pittsburgh Sleep Quality Index — V

Recreational Drug Use Assessment

- Maryland Addiction Questionnaire B — V

Mood Assessment

- Center for Epidemiologic Studies (CES) Depression Scale
- State-Trait Anxiety Inventory — V

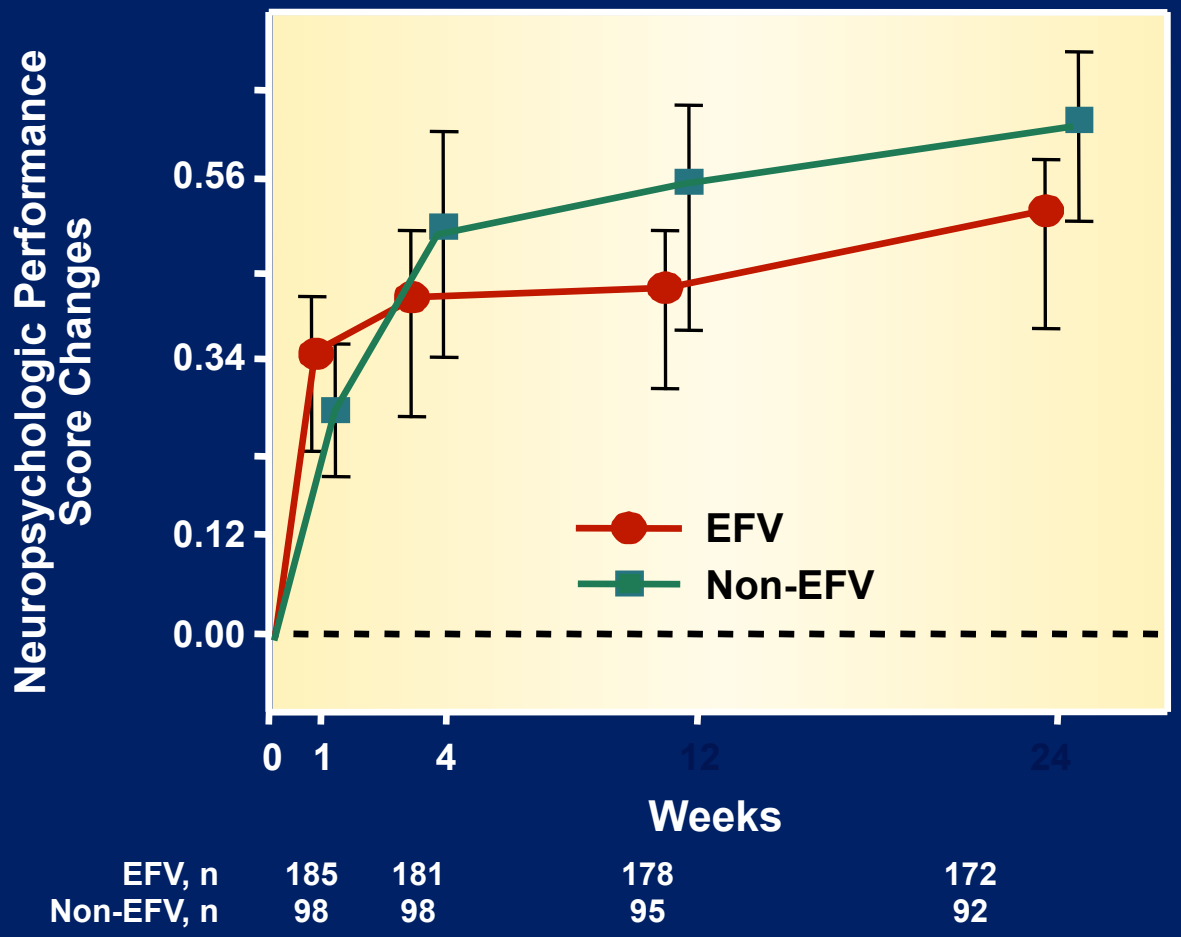
S **Study-specific test** **V** **Previously validated test**

WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised

Clifford DB et al. *Ann Intern Med*. 2005; 143:714-721
Clifford DB et al. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2003. Oral presentation 54

Results: Neuropsychologic Performance Scores

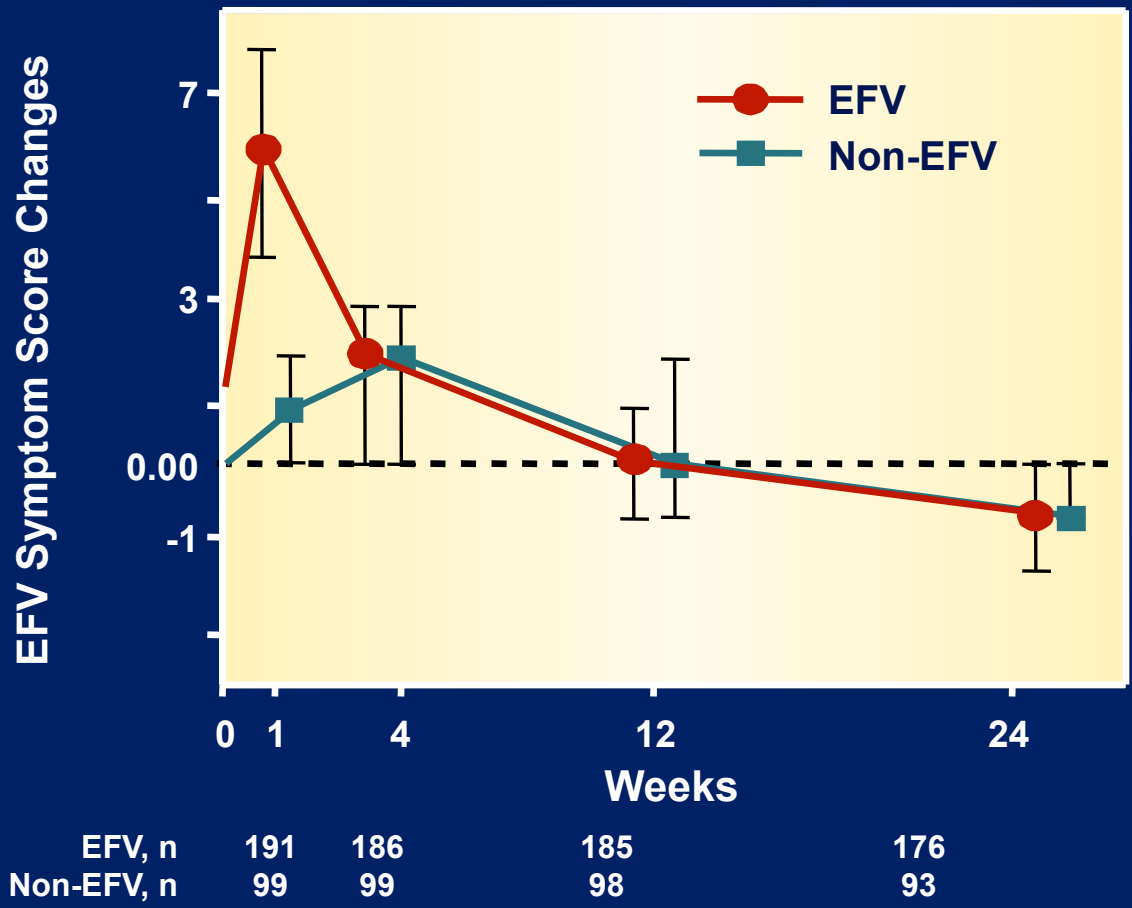
- Improved in both groups during the study (*P*>0.05)
- Greatest change in the first week of treatment



Clifford DB et al. *Ann Intern Med* 2005; 143:714-721

Resultados: Puntuación de síntomas de EFV

- Mayor en el brazo de EFV en la semana 1 (*P*<0.001)
  - Correlación con niveles valle de EFV (*P*=0.04)
- Sin diferencias en las semanas 4, 12, y 24



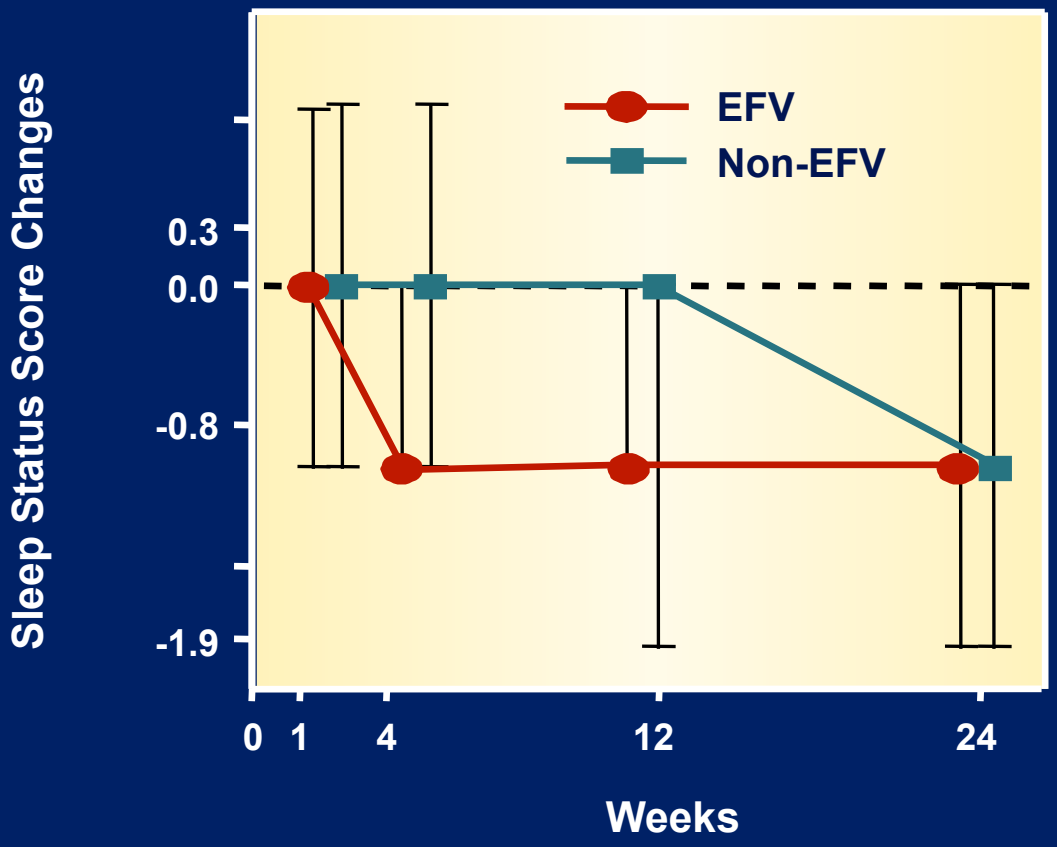
Clifford DB et al. *Ann Intern Med* 2005; 143:714-721

Síntomas SNC de EFV en el día 7

- Sueños vividos (*P*=0.027)
- Pérdida de equilibrio (*P*<0.001)
- Sensación de caida (*P*<0.001)
- Sensación de giro de habitación (*P*<0.001)
- Marcha inestable (*P*<0.001)
- Sensación de giro (*P*<0.001)
- Sensación de deslumbramiento (*P*<0.001)
- Sensación de mareo (*P*<0.001)

Resultados

- Puntuación de sueño
  - Mejoría en el brazo de EFV en la semana (*P*=0.04)!!!!
- Depresion y ansiedad
  - Cambios similares en ambos grupos



Clifford DB et al. *Ann Intern Med* 2005; 143:714-721

Qué incidencia y prevalencia de síntomas del SNC en la población con infección VIH?

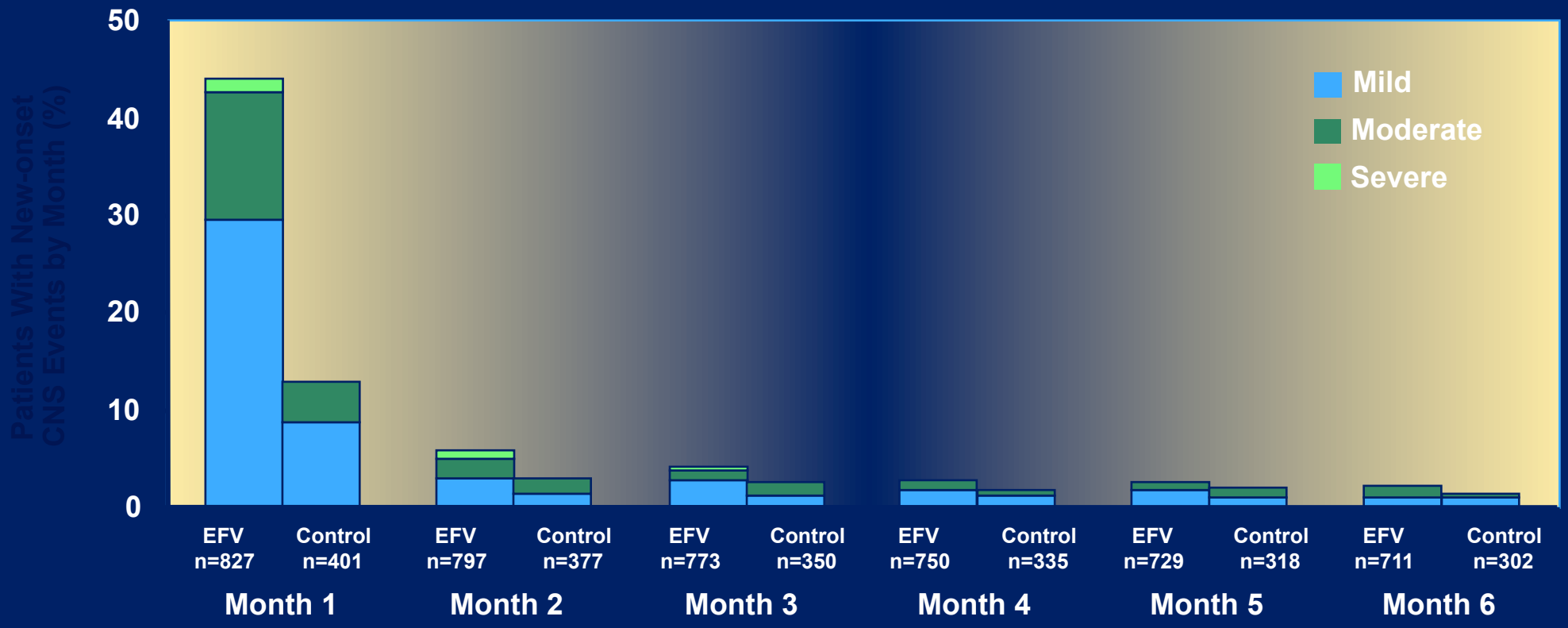
Datos de ensayos clínicos controlados

Efectos adversos acumulados de grado moderado o intenso

Reported in 2% of EFV-Treated Patients	EFV+ZDV+3TC (n=412)	EFV+IDV (n=415)	IDV+ZDV+3TC (n=401)
	180 Weeks†	102 Weeks†	76 Weeks†
Psiquiátricos			
Anxiedad	2%	4%	<1%
Depresion	5%	4%	<1%
Nerviosismo	2%	2%	0
SNC			
Vértigo	9%	9%	2%
Cefalea	8%	5%	3%
Insomnio	7%	7%	2%
Déficit de Concentracion	5%	3%	<1%
Sueños anormales	3%	1%	0%
Somnolencia	2%	2%	<1%
Anorexia	1%	<1%	<1%

Sustiva® (efavirenz) capsules and tablets [EU prescribing information].

Incidencia por mes de EA del SNC con EFV



*Includes events reported regardless of causality.

Johnson et al. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; 2001; Abstract 22 and poster presentation.

AZT + 3TC + Efavirenz: Estudio 006
Interrupciones por efectos adversos

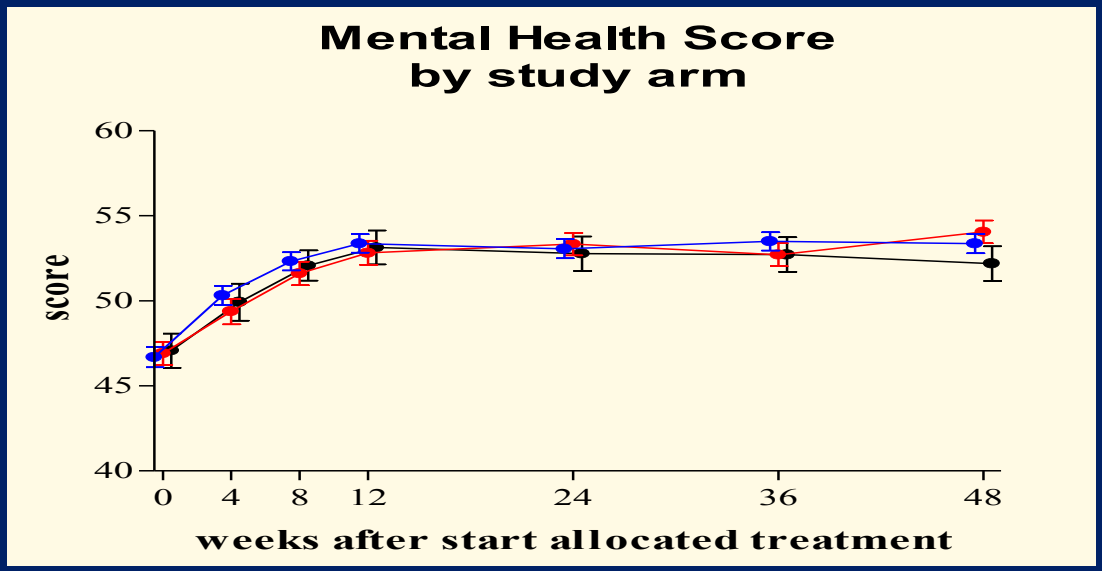
	N	Grado			Semanas inicio	
		I/II	III	IV	0-12	12-48
ZDV + 3TC + EFV	10/154					
Síntomas SNC	3	3	-	-	3	-
Gastrointestinales	2	2	-	-	2	-
Rash	1	1	-	-	1	-
Otros	4	2	1	1	3	1
IND + EFV	9/148					
Síntomas SNC	3	2	1	-	3	-
Rash	3	3	-	-	3	-
Aumento de GPT	1	-	-	1	-	1
Otros	2	1	-	-	1	-
ZDV + 3TC + IND	28/148					
Gastrointestinales	16	9	7	-	15	1
Nefrolitiasis	4	4	-	-	2	2
Anemia	2	1	-	1	2	-
Otros	6	3	1	-	3	1

2NN: Efectos adversos grado 3-4

	NVP QD (n = 220)	NVP BID (n = 387)	EFV QD (n = 400)
Efectos adversos clínicos, n (%)			
Hepatobiliares	4 (1.8)	10 (2.6)	2 (0.5)
Hepatitis clínica	3 (1.4)	8 (2.1)	1 (0.3)
Cutáneos	9 (4.1)	14 (3.6)	15 (3.8)
Exantema	9 (4.1)	13 (3.4)	8 (2.0)
SNC / psiquiátricos*	3 (1.4)	14 (3.6)	22 (5.5)
Fiebre	2 (0.9)	8 (2.1)	3 (0.8)
Toxicidades de análisis de laboratorio, n (%)			
Hepatobiliares	30 (13.6)†	32 (8.3)	18 (4.5)†
Nohepatobiliares	20 (9.1)	53 (13.7)	41 (10.3)
Neutropenia	6 (2.7)	17 (3.9)	9 (2.3)
Aumento amilasa	4 (1.8)	13 (3.6)	15 (3.8)

Tabla construida de datos de Van Leth F, et al. Lancet. 2004;363:1253-1263.

	NVP		EFV		NVP+EFV		P for change (over 3 arms)
	baseline	increase	baseline	increase	baseline	increase	
Overall health	50.1	15.0	50.8	13.8	49.6	11.1	0.449
Physical function	76.0	7.1	75.7	7.6	77.0	5.6	0.825
Role function	82.2	6.8	77.8	7.2	79.7	4.9	0.865
Social function	79.1	7.1	76.1	9.4	79.9	3.8	0.348
Cognitive function	77.4	6.6	77.0	9.5	77.1	4.0	0.109
Pain	76.8	7.5	75.3	8.7	76.0	5.0	0.502
Mental health	64.8	8.1	63.7	10.5	64.6	7.9	0.463
Vitality	61.6	10.1	60.9	10.9	61.2	8.3	0.670
Distress	67.9	12.9	67.7	14.4	68.9	8.3	0.133
Quality of life	61.6	10.7	62.1	10.5	64.6	4.2	0.094
Transition score	61.8	12.5	62.1	10.8	57.6	9.0	0.635



Muertes en 2NN

- 25 pacientes murieron durante el estudio
- 2 muertes fueron atribuidas al uso de NVP
  - Mujer argentina con hepatitis tóxica sin evidencias de coinfección hepática
  - Síndrome Stevens-Johnson en Suráfrica. Muerte por septicemia MRSA durante hospitalización
- 1 muerte atribuida al uso de d4T
  - Acidosis láctica
- 11 muertes relacionados con progresión VIH
- 11 sin relación al fármaco ni VIH
- Ninguno de los suicidios fue relacionado con el uso de la medicación en estudio

Ensayo con NEV/EFV/ABV

Fracaso terapéutico:fracaso virológico / otros

Nº pacientes	NEV N = 155	EFV N = 156	ABV N = 149
Carga viral >200 *	8	5	16
Abandono **	1	7	8
Cambio por efecto adverso ***	26	26	9
Cambio por embarazo	0	4	0
Cambio por enfermedad #	0	0	2
Muertes ##	1	2	1
Total	36	44	36

* P = 0,019 ** P = 0,056
*** P = 0,006

TB, Histoplasmosis. ## Accidente, súbita, linfoma, hepatopatía crónica

Ensayo con NEV/EFV/ABV

Reacciones adversas que provocan cambio de tratamiento

n	NEV N = 155	EFV N = 156	ABV N = 149
Neuropsiquiátricas	4	20	1
Exantema	13	3	0
Toxicidad GI	2	2	4
Hipersensibilidad	0	0	4
Toxicidad hepática	4	0	0
Exantema + hepatotox.	3	0	0
Aumento de triglicéridos	0	1	0
Total	26	26	9

Qué incidencia y prevalencia de síntomas del SNC en la población con infección VIH?

Datos de cohortes (vida real)

Poupard et al. (2007): QOL and depression among during EFV and PI therapy

Study Design

- Prospective, cross-sectional study in Senegal
- Compared HIV-infected patients treated with EFV- or PI-based regimens for ≥6 months
- Consecutive patients completed a questionnaire
  - Adverse events
  - Global perception of health
  - Center for Epidemiologic Studies Depression Scale 20 (CES-D 20)
- Objective: to compare QOL and depression among patients taking EFV- or PI-based therapy

Poupard M, et al. *HIV Med.* 2007:8:92-95.

Demographic & Clinical Characteristics

Characteristics		EFV (n=100)	PI (n=100)
Mean age, y	Male Female	44 36	
Sex, n (%)	Male Female	73 (36.5) 127 (63.5)	
CD4 count, cells/mm^3	Median (range)	341 (31–953)	
Duration of HAART, m	Mean (SD)	33	28*
Current regimen first-line therapy		88.5%	
Stable employment, n (%)		12 (6)	

*P=0.003 vs EFV
[a]Nelfinavir or indinavir

Poupard M, et al. *HIV Med*. 2007:8:92-95.

Depression and QOL

Variable	PI (n=100)	EFV (n=100)	*P* value
Depression: CES-D 20 score			
Mean score	**15.04[a]**	**15.84[a]**	**0.3**
% depressive scores	**19**	**17**	**0.7**
% memory disorders	21	37	0.01
% irritability	29	19	0.01
% sleeping difficulties	**21**	**28**	**0.25**
QOL			
% not bothered by adverse events	**96**	**92**	**0.2**
% not restricted by subjective global health status in past 4 weeks	**55**	**62**	**0.3**

[a]Overall, 18% of patients had CES-D 20 scores compatible with a depressive state (cut off: 17 in men and 23 in women.

Poupard M, et al. *HIV Med.* 2007:8:92-95.

Conclusions

- Results suggest that EFV-based regimens are generally as well tolerated as PI-based regimens with regard to depression and QOL
  - Few patients were bothered by adverse events
  - Few were restricted by health status
  - Memory disorders significantly more common with EFV
  - Irritability significantly more common with PIs
- Weaknesses
  - Study was not randomized
  - Depression and QOL scores have not been validated in Senegalese patients

Cut off CES-D 20 score for depression: 17 in men and 23 in women.

Poupard M, et al. *HIV Med.* 2007:8:92-95.

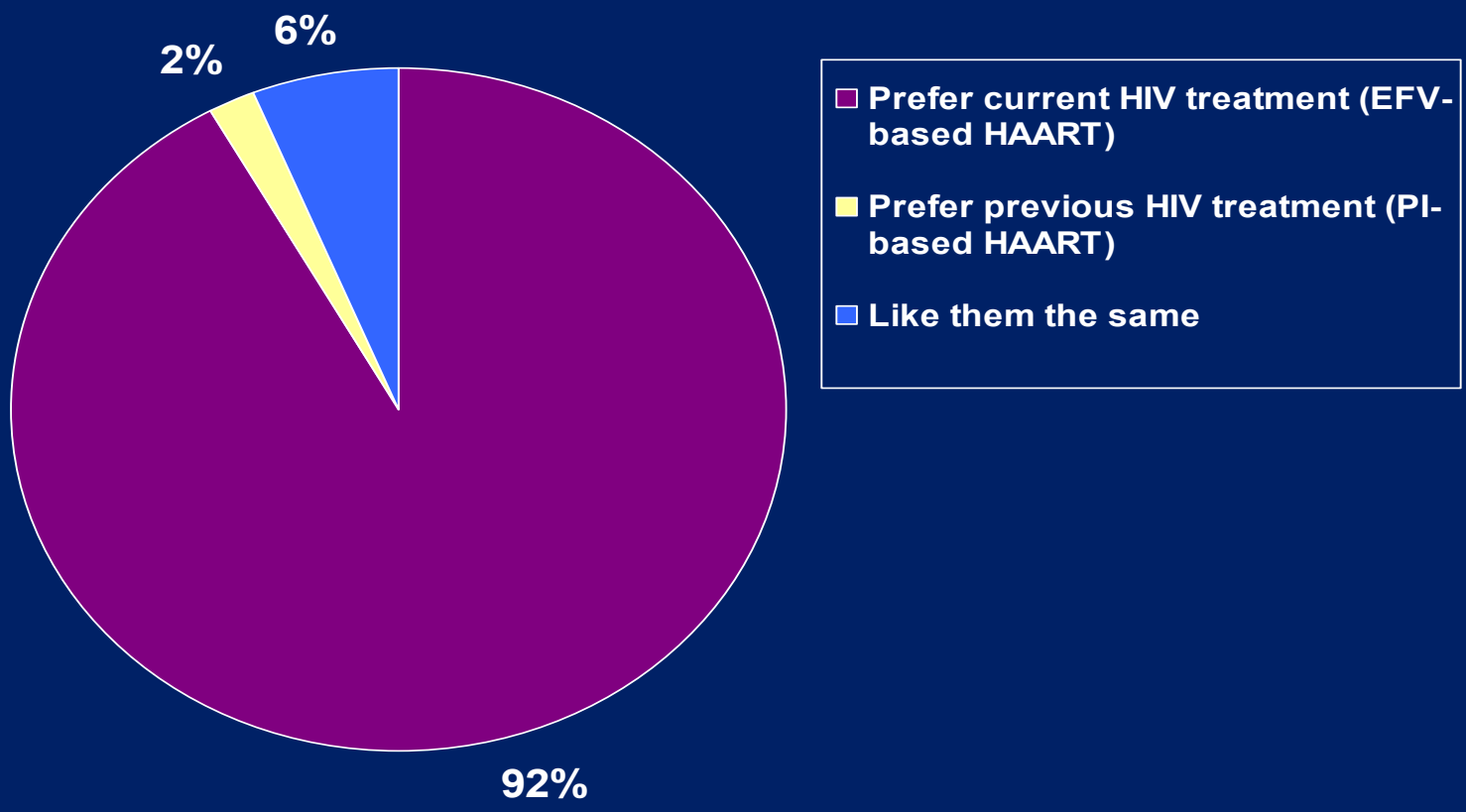
ALIZE-ARNS 099: EFV Use Not Associated With Depressive Episodes

Outcome	EFV-Based Treatment (n = 178)	PI-Based Treatment (n = 177)
Patients experiencing ≥ 1 depressive episode, n (%)	15 (8)	12 (7)
Depressive episode, no. of events	16	12
■ Depression	15	11
■ Suicide attempt	1	3
Depressive episode event severity, no. of events		
■ Mild	3	3
■ Moderate	11	6
■ Severe	1	4
■ Life threatening	1	1
New use of antidepressants during treatment or follow-up, n (%)	12 (7) (n = 170)	7 (4) (n = 169)
Depressive episode incidence/100 patient-years (95% CI)	11 (5-16)	9 (4-13)

Journot V, et al. Clin Infect Dis. 2006;42:1790-1799.

Results of the Treatment Preference Survey at Week 48 (VEST-QD)

Schneider S et al, Poster 953.



- At Week 48, 92% of subjects (both treatment arms combined) preferred their current EFV-based HAART regimen to their prior PI-based HAART regimen

Estudio Tequila

	EFV	LPV/r	*P* Value
Grade 3-4 ALT or AST toxicity, %			
Coinfected patients	13.2	13.9	NS
Non-coinfected patients	5	3.1	NS
Proportion of patients with triglyceride levels >500 mg/dL during study period, %	4.1	8.9	0.001
Total cholesterol/HDL-C ratio >6.5 mg/dL, %	12.3	16	0.09

Most frequent adverse events in patients who discontinued HAART because of toxicity

EFV (n=46)		LPV/r (n=55)	
CNS disorders, %	30.4	Diarrhea, %	21.8
Liver toxicity, %	23.9	Gastrointestinal disturbances, %	12.7
Rash, %	8.7	Dyslipidemia, %	12.7
		Lipodystrophy, %	11

Pulido F et al. ICDT; 2006. Poster P9

Con esos efectos adversos ¿es utilizable EFV en pacientes con enfermedad psiquiátrica previa?

Psychiatric Illness and Efavirenz Study (PIES)

Retrospective chart review, n=100

- Pre-existing Axis I disorders:
  - Major depression 59%
  - Dysthymia 5%
  - All anxiety disorders 8.5%
  - Adjustment disorders 17%
  - Impulse control disorder 3.4%
  - All Schizo-affective 6.8%
  - Suicidal ideation 4%

- Incidence post efavirenz treatment:
  - Depressed mood 23% (17% treated)
  - Suicide ideation 3%
  - Abnormal dreaming 9% (4% nightmares)
  - Sleep disturbances 17%
  - Concentration problems 4%
  - Crying spells 3%
  - Hallucinogenic experience 1%
  - Paranoia 1%
  - Anxiety 4% (3% treated)

Goldenberg,D et al. XIII World AIDS Conference, Durban, 2000, abstract WePeB44238.

(PIES): Preliminary Results and Conclusions

- **Results:**
  - Low incidence of EFV discontinuation (3%) due to psych side effects despite high rate of reported side effects
  - No suicides, suicide attempts or psych admissions
  - Rate of suicidal ideation after treatment was not statistically significant from baseline

- **Preliminary Conclusions:**
  - Pre-existing psychiatric illness ≠ CNS side effects
  - Side effects appear to be self-limited although monitoring should be routine
  - Side effects usually manageable with appropriate psychiatric intervention/ referral as necessary
  - Pharmacological intervention <50%

Goldenberg,D et al. XIII World AIDS Conference, Durban, 2000, abstract WePeB44238.

EFV Discontinuation Due to Adverse Events

Retrospective chart review, n=605, from 6 HIV clinics

Demographics:

- **Mean duration on EFV = 14.5 mos**
- **89% tx experienced (22.6% BQL)**

Results:

- **Overall 16.5% d/c'd; discontinuation rate significantly decreased as time progressed (Q1:21.9%, Q2 23.2%, Q3:9.3%, Q4:11.8% p=0.0011)**
- **Factors NOT significantly associated with d/c of EFV due to AEs:**
  - **Gender (M 15.6% F24.6%)**
  - **ARV experience**
  - **Prior history of mental illness vs. substance abuse vs. no hx of either (12.9% vs. 20% vs. 16.5%)**

Conclusions:

- **Less frequent d/c for EFV AEs in patients started recently may be due to greater physician experience**
- **Confirms results of "PIES Study" - prior hx of mental illness or substance abuse not associated with discontinuation**

Shafran et al, 1st IAS, 2001 abst. 537

Qué incidencia y prevalencia de síntomas del SNC en la población con infección VIH?

Qué pacientes tienen más riesgo?

Adverse Events Grade 2-4 en ACTG 5142

Riddler SA, et al
Poster 776

		EFV + 2 NRTI	LPV + 2 NRTI	LPV/r-EFV
Male total		203	194	205
Female total		47	59	45
General body N (%)	M F	74 (36) 32 (68) *P*<0.001	78 (40) 31 (53) *P*=0.10	86 (42) 26 (58) *P*=0.068
Any gastrointestinal	M F	31 (15) 13 (28) *P*=0.056	58 (30) 30 (51) *P*=0.005	60 (29) 16 (36) *P*=0.47
Any skin	M F	45 (22) 16 (34) *P*=0.093	34 (18) 15 (25) *P*=0.19	65 (32) 16 (36) *P*=0.60
Any neurologic	M F	59 (29) 20 (43) *P*=0.083	52 (27) 29 (49) *P*=0.002	61 (30) 18 (40) *P*=0.22
Any chemistry	M F	39 (19) 7 (15) *P*=0.68	26 (13) 12 (20) *P*=0.21	35 (17) 9 (20) *P*=0.67
Any hematology	M F	24 (12) 10 (21) *P*=0.10	29 (15) 16 (27) *P*=0.05	33 (16) 8 (18) *P*=0.82
Any metabolic	M F	53 (26) 9 (19) *P*=0.36	69 (36) 9 (15) *P*=0.004	99 (48) 17 (38) *P*=0.25
Any liver	M F	30 (15) 10 (21) *P*=0.27	33 (17) 7 (12) *P*=0.42	41 (20) 11 (24) *P*=0.54

- En general, ≥ Grado 2 mas frecuente en mujeres
- En general, toxicidad analítica igual excepto alteraciones metabolicas (mas frecuente en hombres)

Existe relación entre los niveles plasmáticos de EFV y los síntomas del SNC?

Pharmacogenetics of EFV

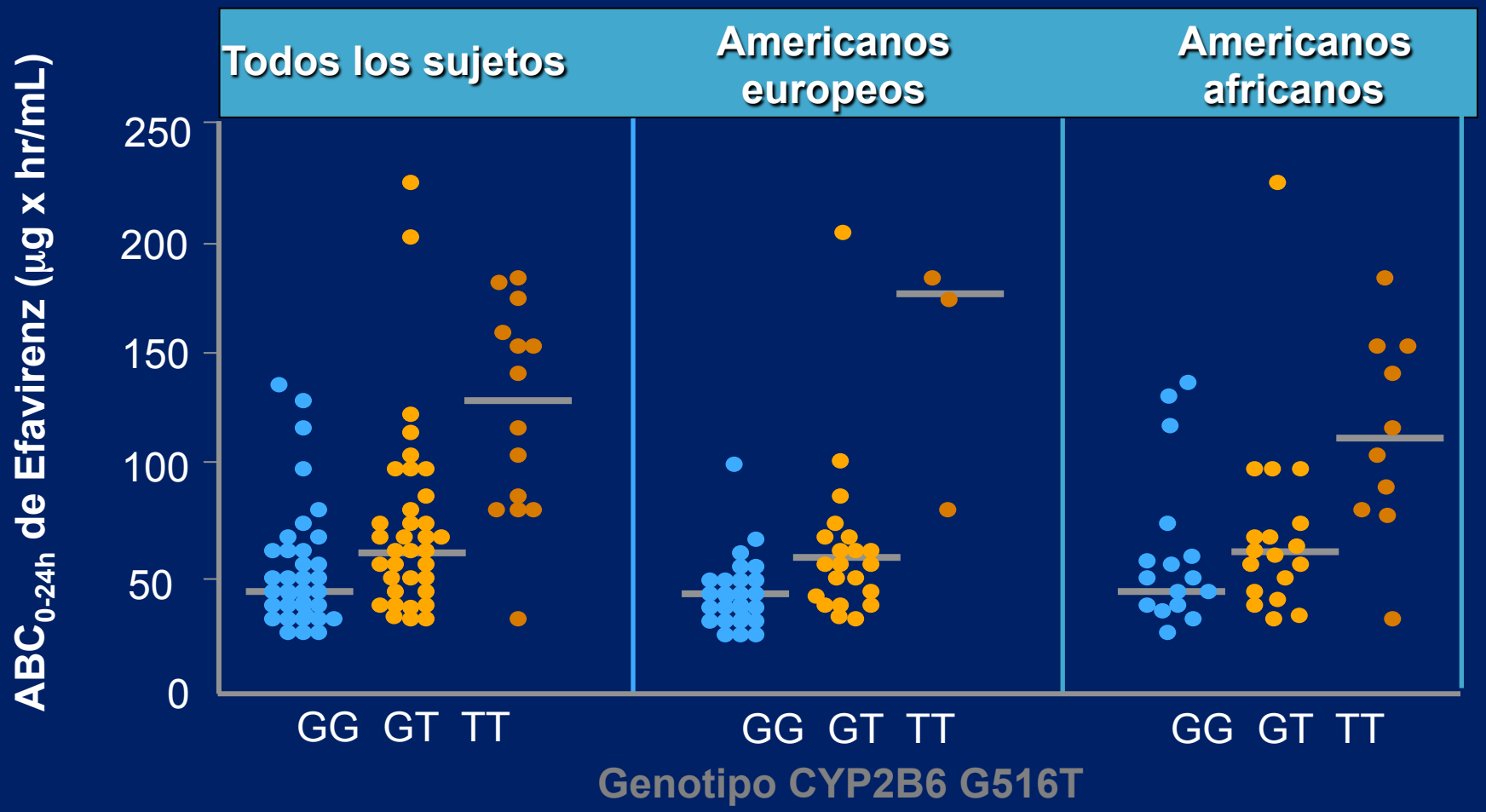
- Hispanics and blacks had slower clearance, increased exposure to EFV

Parameter	Whites	Blacks	Hispanics	*P* Value
Median AUC_{0-24}, µg x hr/mL	46.4	58.3	66.1	< .0001
Median C_{max}, µg/mL	2.53	3.14	3.18	< .0001
Median C_{24h}, µg/mL	1.31	1.86	2.01	< .0001

- Plasma exposure time significantly associated with CYP2B6 (G516T), CYP3A5 (A6986G), and CYP3A4 (A392G)
  - Clearance 54% lower for CYP2B6 516 T/T vs G/G (*P* < .0001)
  - Clearance 27% higher for CYP3A5 6986 G/G vs A/A (*P* = .014)
- CYP2B6 G516T also associated with CNS symptoms at Week 1 (*P* = .036)
  - Patients tolerated CNS symptoms despite increasing EFV exposure over time

Haas DW, et al. AIDS. 2004;18:2391-2400.

Concentraciones de Efavirenz y Polimorfismos de CYP2B6



Haas DW. AIDS 2004.

Pharmacogenetic Analysis of Patients in Study 5097s

- CYP2B6 T/T genotype at position 516 (Gln → His substitution) more common in blacks (20%) than in whites (3%)
  - Associated with greater EFV plasma exposure ($P < .0001$) and decreased clearance of EFV
- CYP2B6 G516T genotype also associated with increased CNS symptoms at Week 1 ($P = .036$)

Haas D, et al. AIDS. 2004;18:2391-2400.

Síntomas del SNC y niveles de efavirenz.

Los síntomas del SNC se asociaron a niveles elevados de efavirenz.

Marzolini *et al* [41]	Niveles > 4 μg/mL, 3 veces más síntomas del SNC.
Gutiérrez *et al* [28]	niveles > 2,7 4 μg/mL, 6 veces más síntomas del SNC.
Núñez *et al* [23]	niveles > 3,5 μg/mL fueron predictivos de insomnio.
Gallego *et al* [24]	niveles más elevados de efavirenz en pacientes con insomnio.

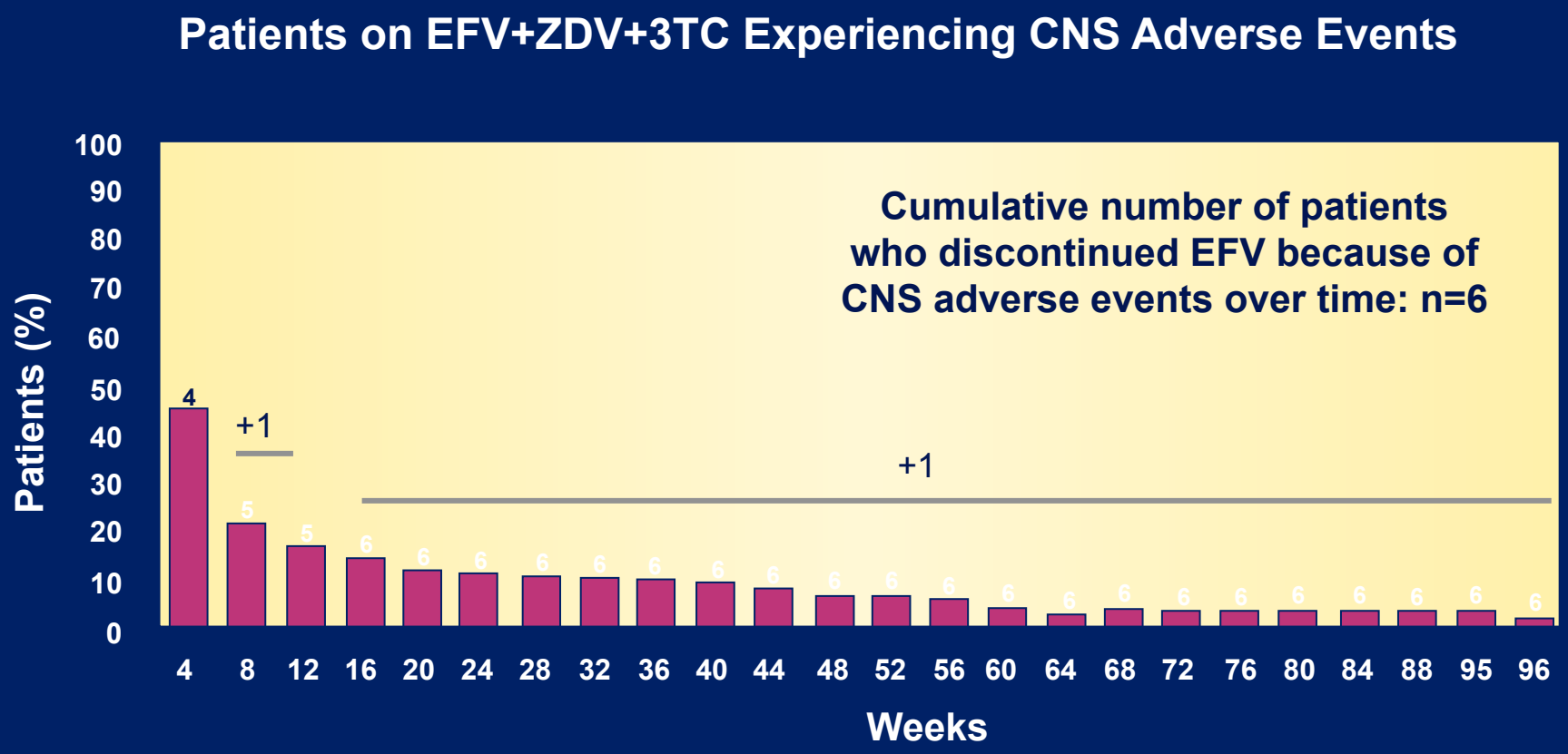
Los síntomas del SNC no se asociaron a niveles elevados de efavirenz.

Fumaz *et al* [25]	No asociación entre niveles y síntomas del SNC.
Kappelhoff *et al* [42]	No asociación entre niveles y síntomas del SNC.

ACTG5097[9]	Niveles elevados de EFV se asociaron a síntomas del SNC en la semana 1 pero no en las semanas 4, 8, 12 y 24.

Existen cambios de los síntomas a largo plazo?

CNS Adverse Events



Arribas J et al. 11th ECCMID; 2002. Abstract 43 and oral presentation.

Estudio NEFA: La discontinuación de NVP por toxicidad es temprana y con EFV es continua

	NVP (n=155)		EFV (n=156)		ABC (n=149)	
	A 1 año	A 3 años	A 1 año	A 3 años	A 1 año	A 3 años
Clínicos						
Neuropsiquiátricos	6	6	19	26	0	0
Cutáneos	12	12	3	4	0	0
Digestivos	0	2	4	5	1	3
Sistémicos	1	1	0	0	8	8
Otros	1	2	1	4	0	2
Laboratorio						
↑ GOT/GPT	4	4	0	0	0	0
↑ glucosa	2	2	0	0	0	0
Total	26 (17%) †	29 (19%) ‡	27 (17%) †	39 (25%) ‡	9 (6%) †	13 (9%) ‡

† P=0.013 ‡ P=0.005

Martinez E, et al. ADIS 2007

ACTG 5097s:
Long-term Neuropsychologic Effects of EFV-based Treatment

Design

- A5097s enrolled a representative subset of patients entered into A5095, an initially EFV placebo-controlled trial in treatment-naïve patients
- Results from the initial 6 months of this study have been previously reported[1]
- For this analysis[2]
  - Follow-up of 184 weeks was available on 117/200 subjects initially enrolled in EFV-based arms
  - An additional 27 subjects rolled into EFV-based arms and had extended follow-up on EFV with known baseline performance before starting ARV therapy
  - 33 subjects from non-EFV arms remained on non-EFV therapy during trial

Clifford DB et al. *Ann Intern Med* 2005:143:714-721
Clifford DB et al. 13th CROI; 2006. Poster 773

Demographics

Characteristics		Step 1 EFV* (n=117)	Step 2 EFV† (n=27)	Non-EFV (n=33)	Total (N=177)
Age, y	Mean (SD)	38 (8.7)	40 (8.0)	40 (8.7)	39 (8.6)
	Range	20-64	24-58	26-61	20-64
Sex, n (%)	Male	95 (81)	21 (78)	26 (79)	142 (80)
	Female	22 (19)	6 (22)	7 (21)	35 (20)
Race, n (%)	White	61 (52)	14 (52)	14 (42)	89 (50)
	Black	41 (35)	10 (37)	11 (33)	62 (35)
	Hispanic	12 (10)	2 (7)	7 (21)	21 (12)
	Other	3 (3)	1 (4)	1 (3)	4 (2)
IV drug use, n (%)	Never	108 (92)	22 (81)	30 (91)	160 (90)
	Currently	1 (1)	0	0	1 (1)
	Previous	8 (7)	5 (19)	3 (9)	16 (9)
Education, y	Mean (SD)	14.0 (2.7)	13.5 (2.8)	13.7 (2.1)	13.8 (2.6)
	Range	7-23	7-18	9-19	7-23

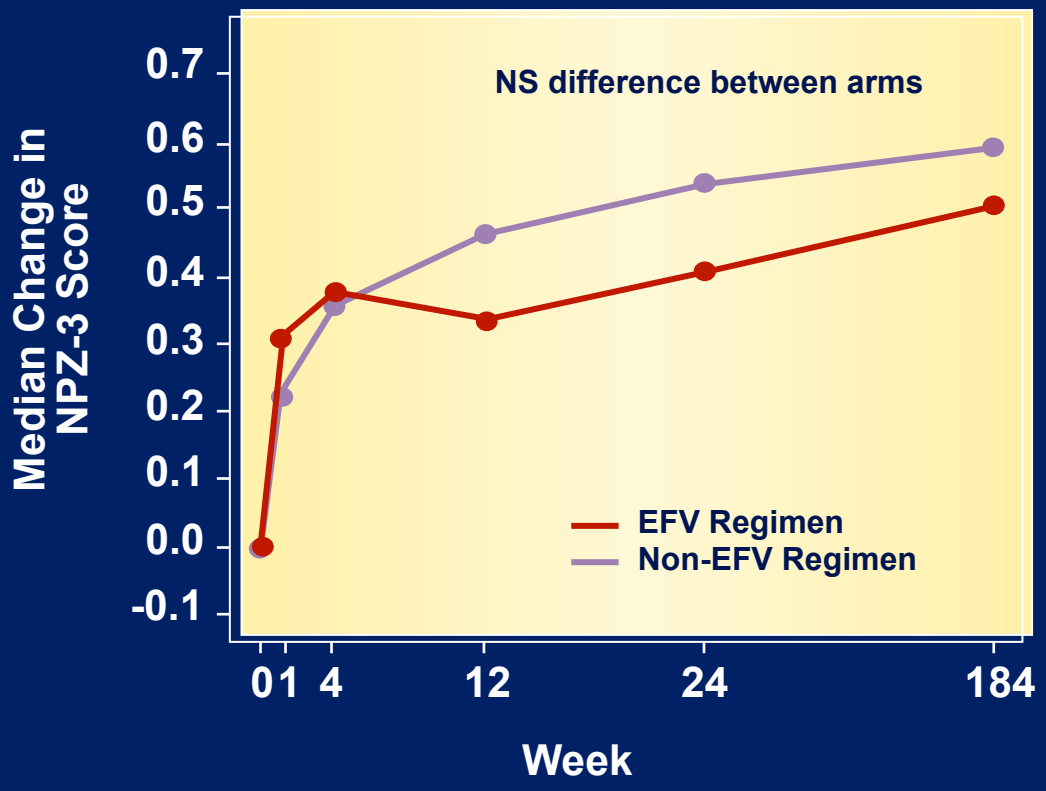
*Step 1 designates patients taking EFV from study onset to conclusion.

†Step 2 designates patients starting EFV after DSMB closure of the 3-nucleoside arm of A5095.

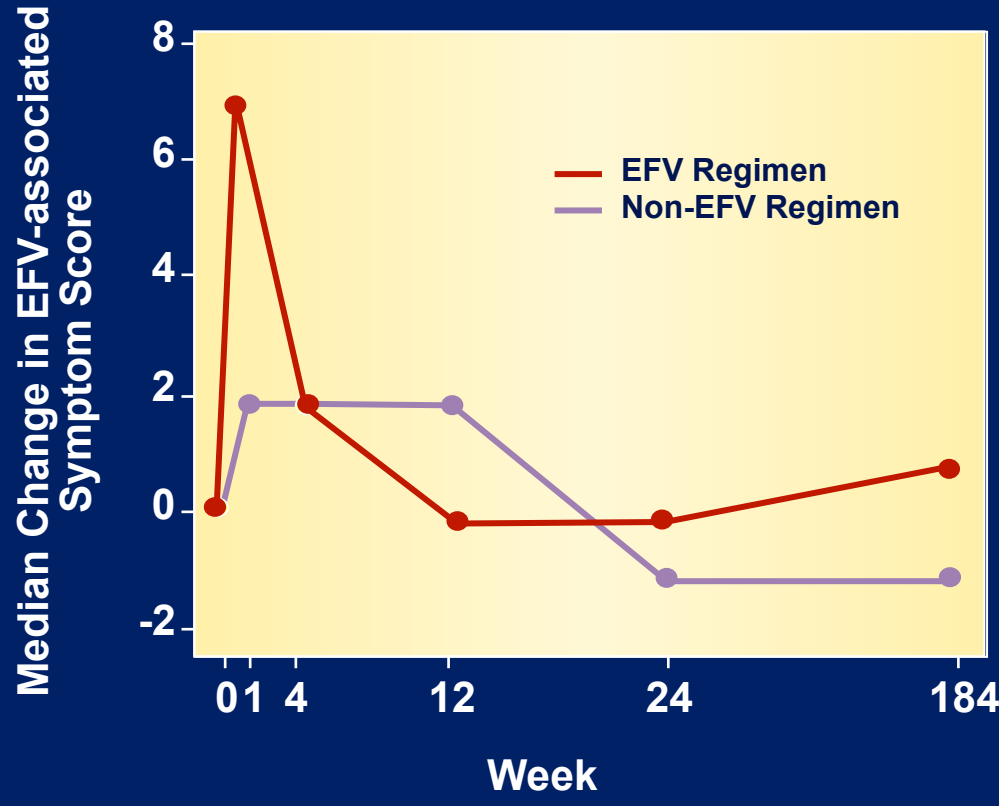
Clifford DB et al. 13th CROI; 2006. Poster 773

Results

Neuropsychologic Performance Change



EFV-associated Symptom Score Change



Clifford DB et al. 13th CROI; 2006. Poster 773

Results

- In 117 patients treated with EFV-based therapy for 184 weeks
  - Median NPZ-3 score improved from baseline by +0.5 (*P*<0.0001)
    - Median score changes in components
      - Trailmaking A: +0.7 (*P*<0.0001)
      - Trailmaking B: +0.3 (*P*<0.0001)
      - Digit Symbol Substitution test: +0.4 (*P*<0.0001)
  - Median change in overall symptom scores was unchanged (*P*=0.42)
  - Presumptive EFV-associated symptoms increased slightly (1, on a scale of 68; *P*=0.03)
  - Median bad-dream sleep scores and anxiety increased slightly (*P*=0.0002 and *P*=0.03, respectively)
  - Global depression and global sleep scores were unchanged at 184 weeks

Investigators' Conclusions

- Neuropsychologic improvement gained with initiation of ARV therapy is maintained for more than 3 years
- Sleep and affect unchanged by long-term therapy
- EFV-based therapy was generally well tolerated
- Minimal increases in baseline EFV-associated symptoms, bad dreams, and anxiety could be detected on long-term therapy—of questionable clinical significance

Clifford DB et al. 13th CROI; 2006. Poster 773

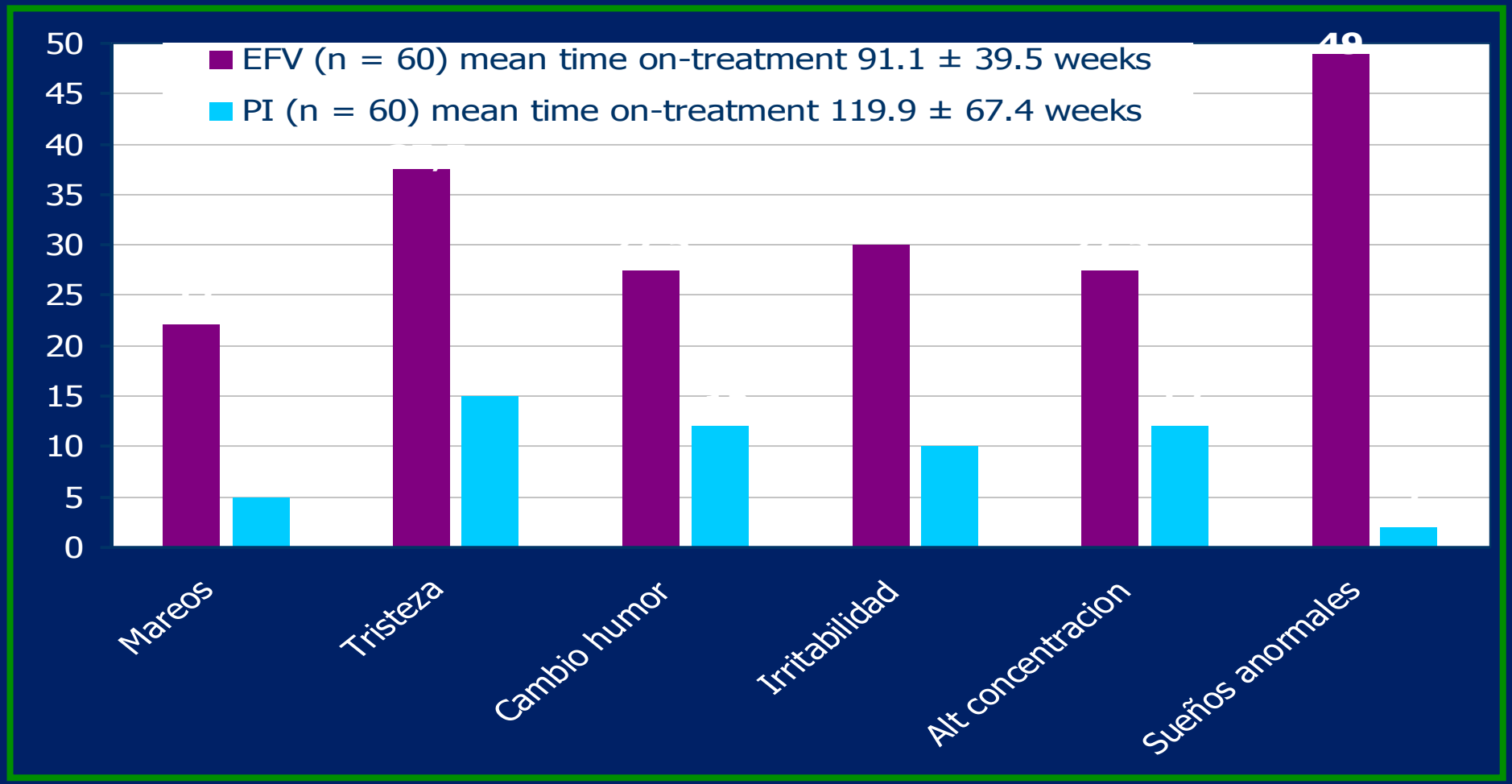
Fumaz et al. (2005): Long-term Neuropsychiatric Disorders During EFV-based Treatment

Study Design

- Cross-sectional study comparing HIV-infected patients treated with EFV- or PI-based regimens for ≥1 year
- Adverse events occurring within 4 weeks prior to visit recorded using structured questionnaire
- Objective: To assess the prevalence of neuropsychiatric disorders and their relationship with
  - EFV plasma levels
  - Psychological status
    - Profile of Mood State (POMS-A) questionnaire
    - 15 items on 5 affective states
  - Quality of life (QOL)
    - Medical Outcomes Study-HIV (MOS-HIV) questionnaire
  - Adherence

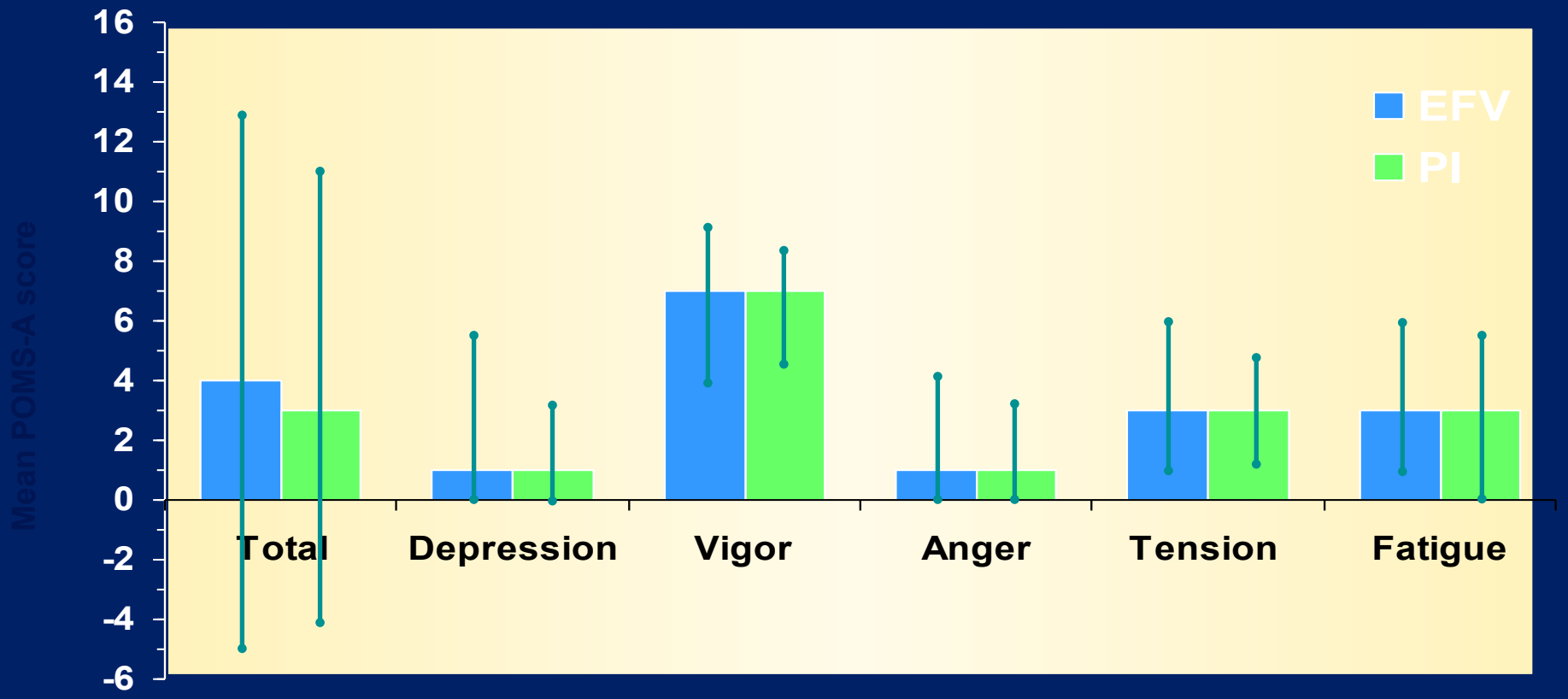
Fumaz CR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005:38:560-565.

Evidencia de la toxicidad del SNC a largo plazo con el uso de efavirenz (n = 120)



Fumaz C et al., JAIDS. 2005; 38(5):560–565

Psychological Status: POMS-A scores



Higher total score = greater degree of mood disturbance.

Error bars indicate interquartile ranges (IQR). Differences between groups were not statistically significant.

POMS = Profile of Mood´State questionnaire

Fumaz CR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005:38:560-565.

QOL & Adherence

- No statistically significant differences between EFV & PI in
  - QOL (Medical Outcomes Study-HIV, MOS-HIV)
  - Self-efficacy
  - Limitation because of adverse events
  - Median adherence rates:
    - EFV: 100% (IQR 89.3–100)
    - PI: 98.9% (IQR 87.1–100; *P*=0.8)
    - Multivariate analysis: only predictors of adherence ≥95% were substance abuse (OR 3.38; *P*=0.005) and effort to follow the treatment schedule (OR 0.84; *P*=0.022)
      - NOT adverse events
    - Adherence inversely correlated with duration of therapy for PIs, but not for EFV

OR=odds ratio.

Fumaz CR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005:38:560-565.

Conclusions

- Neuropsychiatric disorders persisted in over half the patients on long-term EFV-based regimens
- However, these disorders
  - Were usually mild and clinically tolerable
  - Were unrelated to EFV plasma concentrations
  - Did not appear to affect
    - Psychological status
    - QOL
    - Adherence to treatment

Fumaz CR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005:38:560-565.

ANRS 1269:
Long-term Neurological Tolerability of EFV

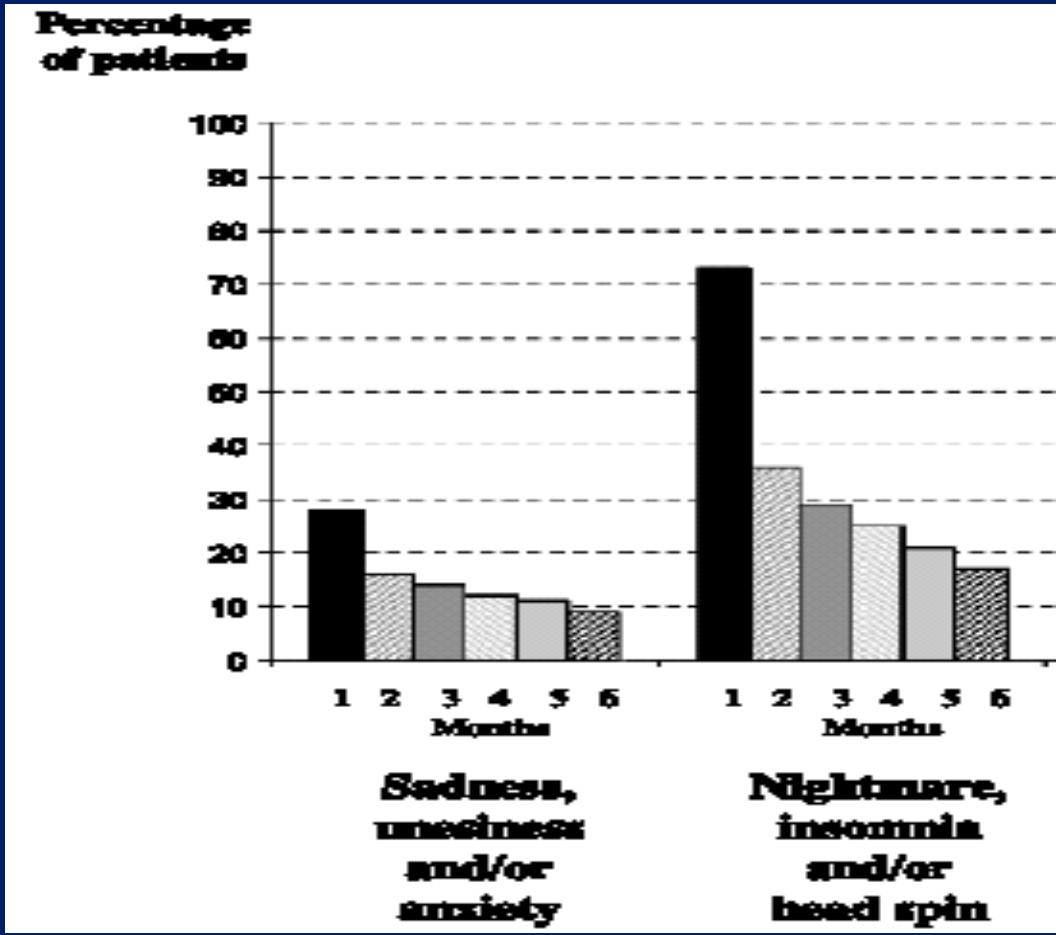
Study Design

- Randomized, multicenter study of structured treatment interruptions in ARV-naïve patients in West Africa
- Treatment during uncontrolled pre-randomization entry phase
  - EFV + ZDV + 3TC (continuous) for ≥6 months
- Objective: assess the efficacy and tolerability of EFV-based regimens

Danel C, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006:42:29-35.

Mild Neurological Symptoms & Adherence

- High initial rate of mild, self-declared neurological symptoms decreased rapidly over time
- Adherence relatively stable
  - % who reported missing ≥1 dose in previous 4 days
    - 11% at Month 1 vs 8% at Month 6
    - Among those who missed doses, % who cited 'Fear of side effects' as reason
    - 22% at Month 1 vs 6% at Month 6



Danel C, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006:42:29-35.

Serious Neurological Adverse Events

- Adverse events resulting in temporary or definitive treatment modification

EFV-attributable events	9
Neurological	5
Severe dizziness	4
Acute delirium	1
Other	4
Rash, pruritus, cytolytic hepatitis	
Overall definitive discontinuation rate due to adverse events	0.1/100 person-months (95% CI 0.01–0.3)

Danel C, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006:42:29-35.

Manejo práctico del tratamiento con EFV

- Hay que esperar efectos adversos SNC hasta el 50% de los pacientes que inician EFV, especialmente cuadros seudovertiginosos, aturdimiento, sueños vividos y dificultad de concentración. Más raro, alteración del sueño

- Deben ser pasajeros, y resolverse-mejorar progresivamente en días
  - AVISAR, INFORMAR Y TRANQUILIZAR AL PACIENTE
    - Toma nocturna de la medicación
    - Evitar actividades que precisen concentración en las primeras horas de la mañana de los primeros días

- NO existe una contraindicación absoluta, pero:
  - Evitar ? en pacientes con
    - Enfermedades psiquiátricas severas, especialmente si no control (depresión mayor, psicosis, ansiedad,…)
    - Dificultad para asegurar la toma nocturna o riesgo (taxistas, manejo maquinaria pesada, vigilantes, …)
    - Mujeres de bajo peso?
  - Alteración de la calidad de vida durante su tratamiento

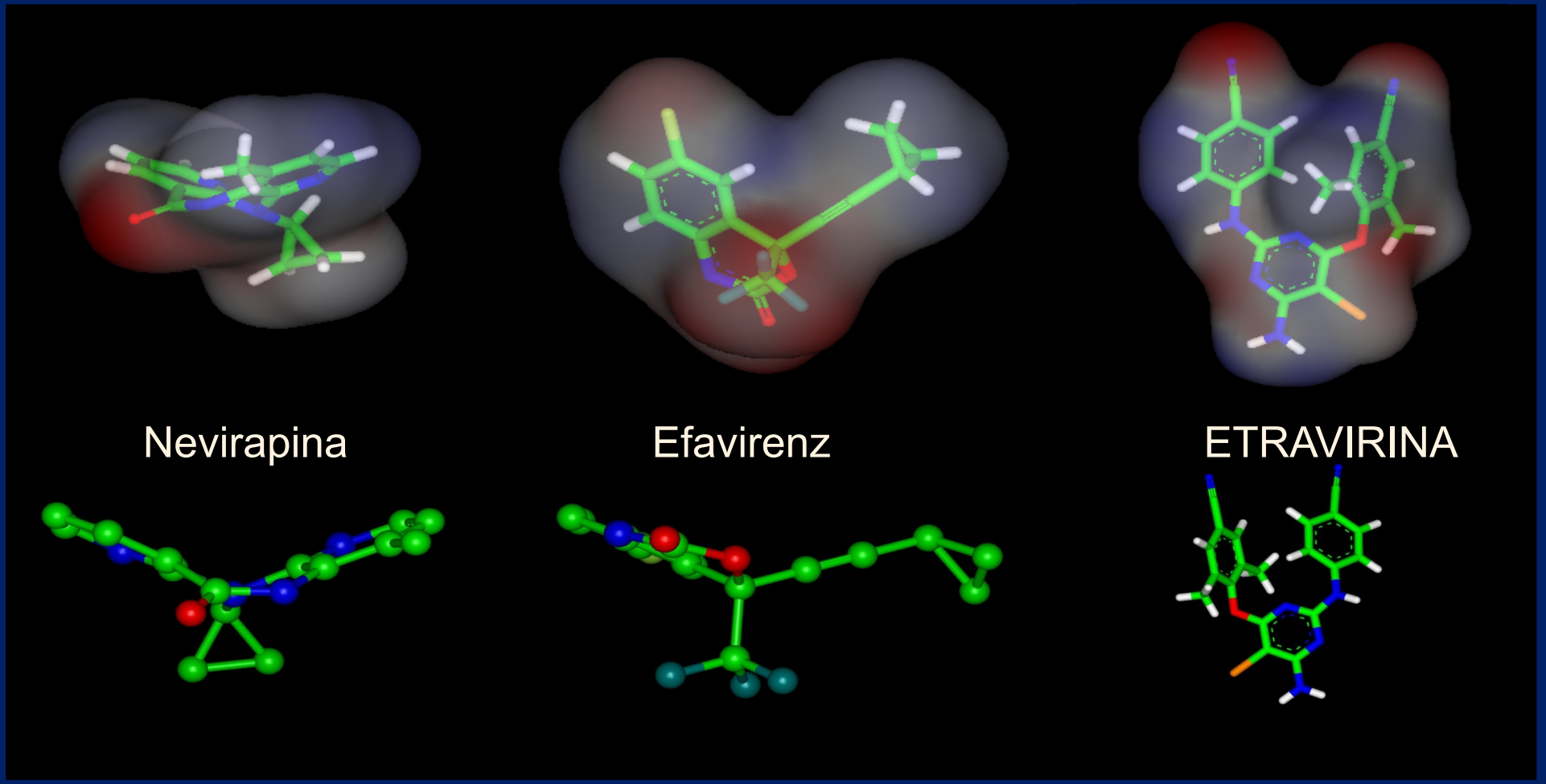
Caso Clínico

- Varón de 34 años, ingeniero, recibe Atripla desde hace 4 meses con buena tolerancia. Al inicio CV 4,7 log y CD4+ 212/mmc. Al mes CV < 1.7 log.
- Acude imprevisto con abandono de medicación 3 sem antes por problemas de concentración en el trabajo. Se decide iniciar TVD + Nev, a dosis ascendente.
- A los 3 meses, CV 3,4 log. Test de resistencias con mutación G190S y K101E.

- ¿Buena idea secuenciar NN clásicos tras suspensión?

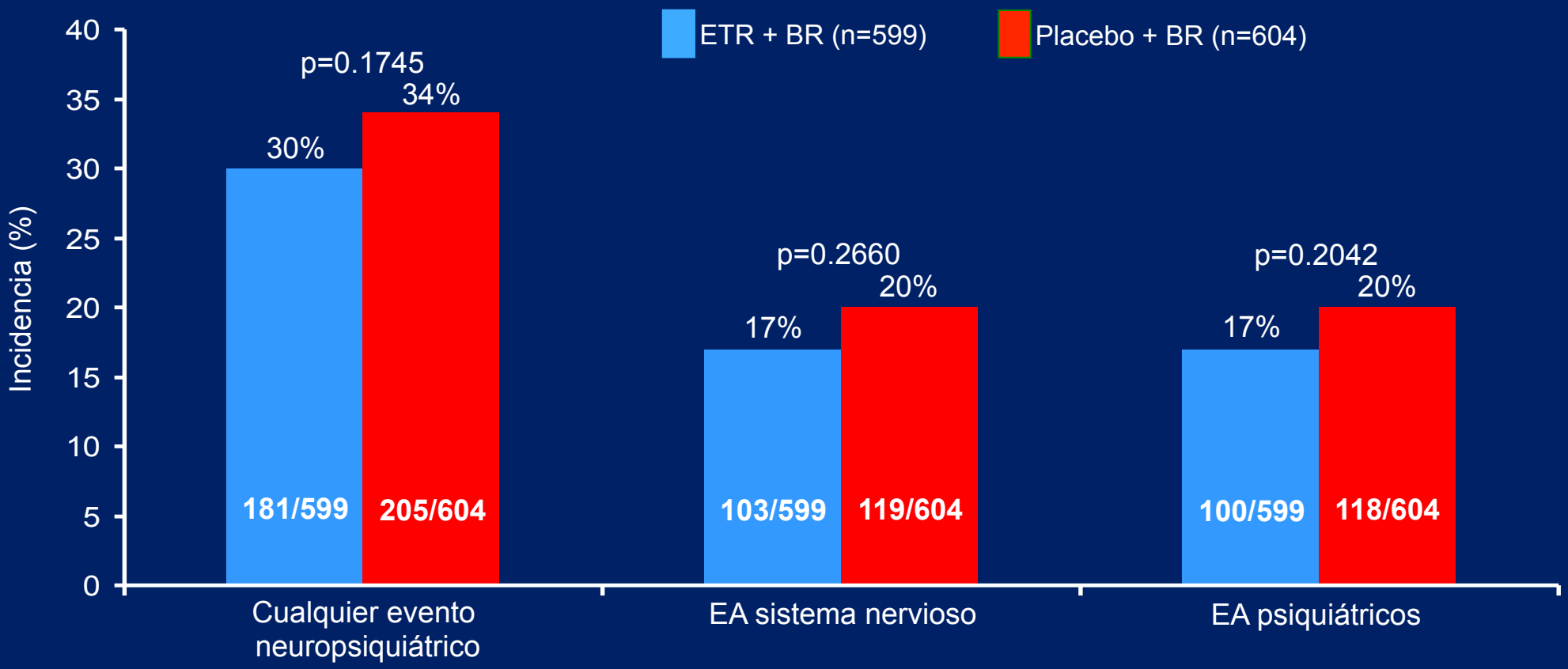
De la estructura química a la barrera genética

Etravirina: flexibilidad, adaptación, afinidad por la TI
NN de segunda generación



De Kerpel J 224th NM Boston 2002
Jayaweera et al Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 3083-3094

EA neurológicos y psiquiátricos
48 semanas



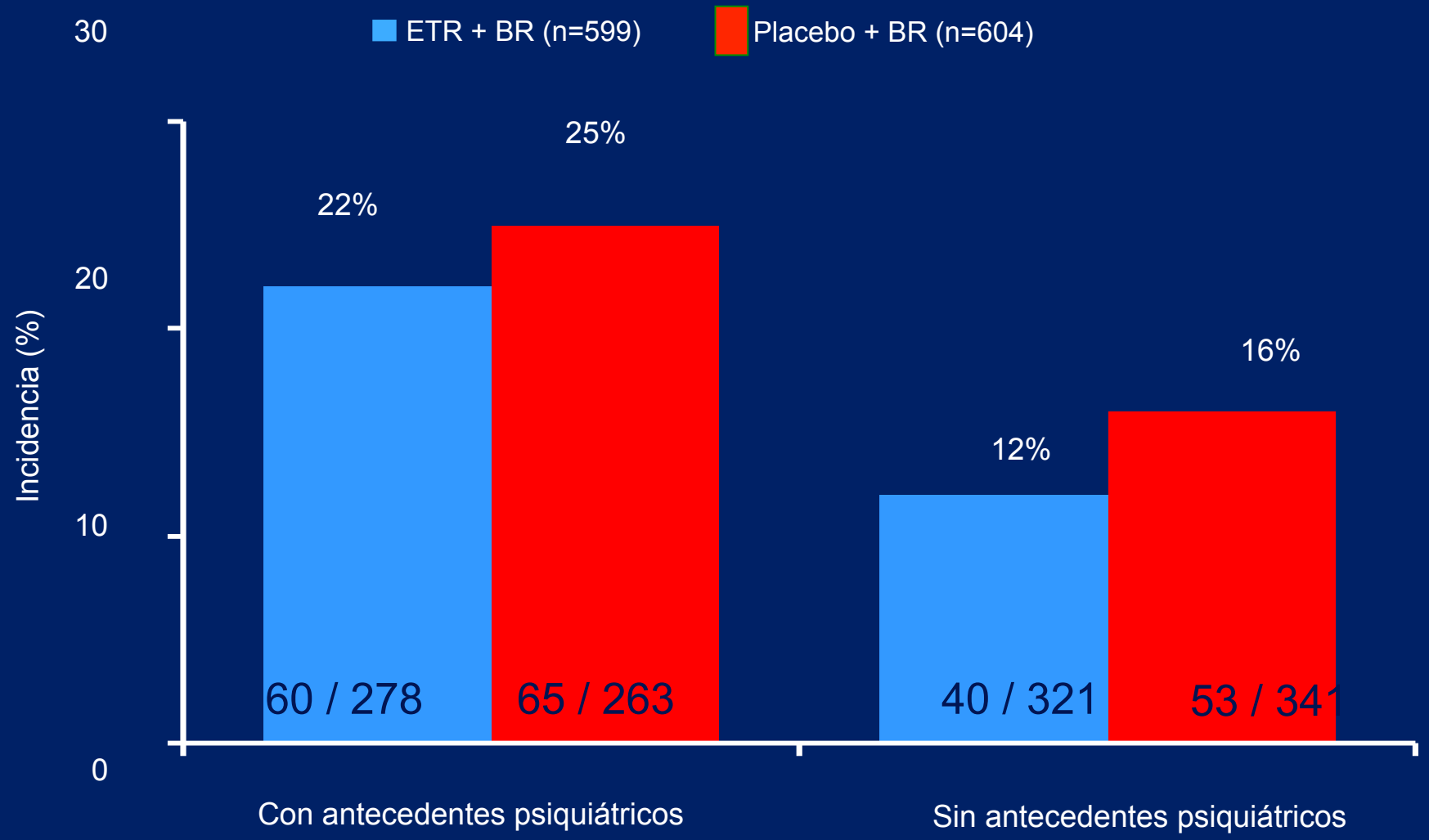
Según Seminari E, et al. (2008):
Etravirina no evidenció trastornos neuropsiquiátricos

Seminari E, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2008; 6 (4): 427-433.
Katlama C, et al. IAS (México). AIDS 2008. Abstract TUPE0056.

Para mayor información consultar la Ficha Técnica de INTELENCE

EA psiquiátricos e historia previa con antecedentes

Estudios DUET, semana 48



Katlama et al. XVII IAS México 2008. Póster TUPE0056

Para mayor información consultar la Ficha Técnica de INTELENCE

- **Toxicidad neuropsiquiátrica “indirecta” por antirretrovirales**

Lipodistrofia: presentación clínica

Lipoatrofia

Lipohipertrofia

- Lipoatrofia y lipohipertrofia pueden coexistir
- Algunas características son irreversibles

Imágenes de lipodistrofia

A. Carr et al. NEJM 1998;339:1296

Impacto de lipodistrofia

- En el paciente:
  - Disminución de adherencia
  - Imagen y autoestima
  - Estigmatización
  - Calidad de vida
- En el médico:
  - Patrones de prescripción (inicio, tratamientos intermitentes, IET, “vacaciones”)
  - Régimenes terapéuticos (sin IP, triples nucleósidos, ..)

Validación de un cuestionario específico

- Desarrollo multidisciplinar de un cuestionario específico, con 35 items en 6 subescalas (percepción corporal, ansiedad, depresión, repercusiones sociales, apoyo social percibido y calidad de vida).

- Se incluyeron 158 pacientes con diferente grado de lipodistrofia, y 135 pacientes control divididos en 3 grupos (VIH negativos, pacientes VIH naïve, y pacientes VIH en tratamiento sin lipodistrofia).

- El grado de lipodistrofia se cuantificó en una escala de 0 (no cambios) a 4 (cambios máximos), con puntuaciones separadas para la presencia de lipoaacúmulos o lipoatrofia en diferentes zonas del cuerpo, y fue repetido por el investigador.

	Nada	Poco	Bastante	Mucho
Se siente enfadado/a cuando examina su figura?	☐	☐	☐	☐
Evita ponerse ropas que realcen su figura?	☐	☐	☐	☐
Se siente avergonzado de su cuerpo?	☐	☐	☐	☐
El verse reflejado/a (en un espejo, escaparate,..) le hace sentirse mal con su figura?	☐	☐	☐	☐
Toma especial conciencia de su figura en compañía de otras personas?	☐	☐	☐	☐

Evita situaciones donde otras personas podrían haber visto su cuerpo (piscina, vestuarios,...)?	☐	☐	☐	☐
Evita reuniones sociales a causa de que sienta mal con su figura?	☐	☐	☐	☐
Está en casa la mayor parte del tiempo?	☐	☐	☐	☐

Validación de un cuestionario específico

Consistencia interna

Cronbach's alpha 0.73-0.93

Reproducibilidad test-retest

Interclass correlation coefficient 0.69-0.89

Discordancia items-subescalas

Dentro subescala 0.83-0. 87

Entre subescalas <0.6

Correlación con grado de lipoatrofia

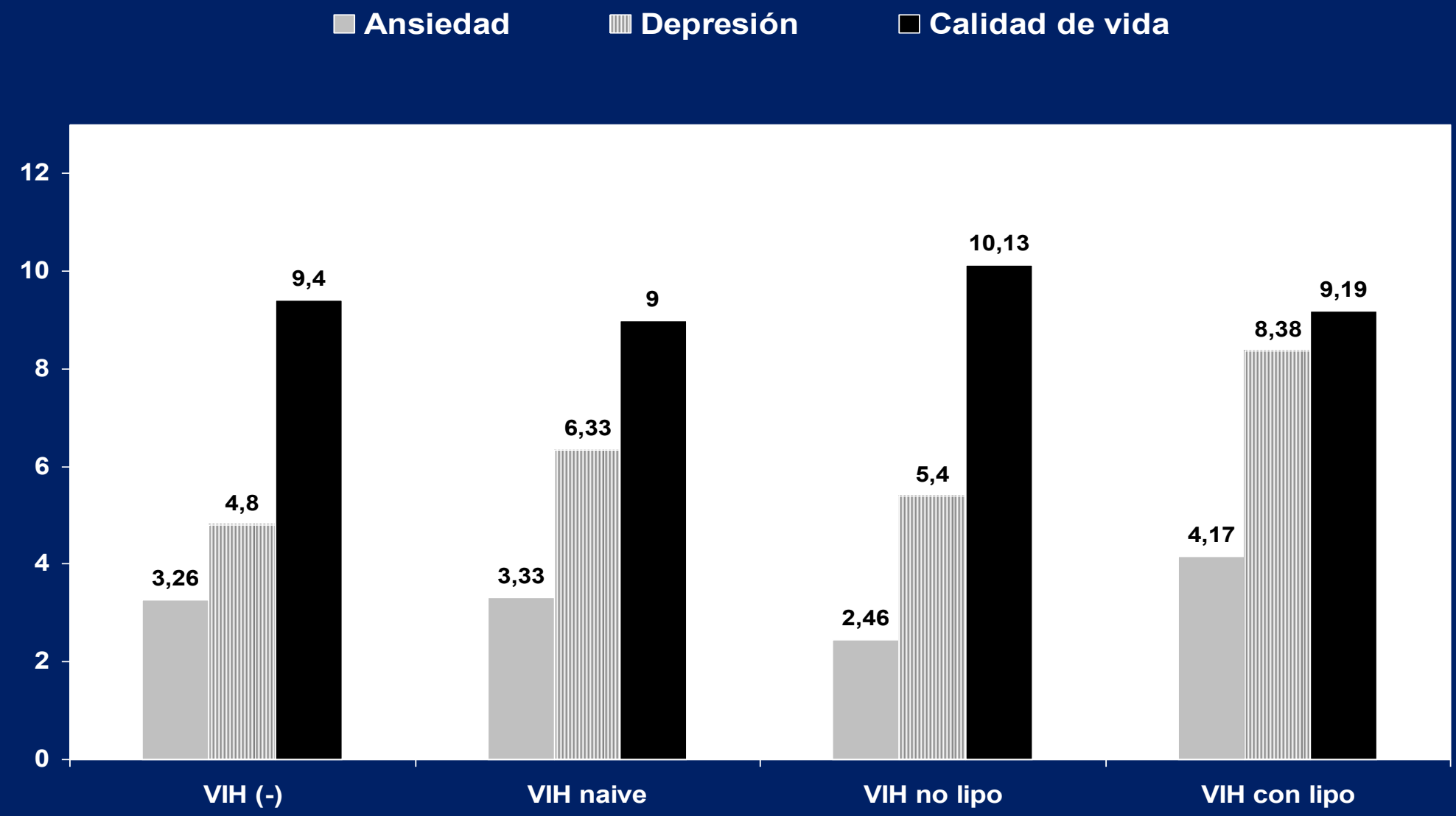
r=0.37-0.64 p<0.001

Correlación con Beck Depression Inventary y MOS-VIH

r=0.51 p<0.001

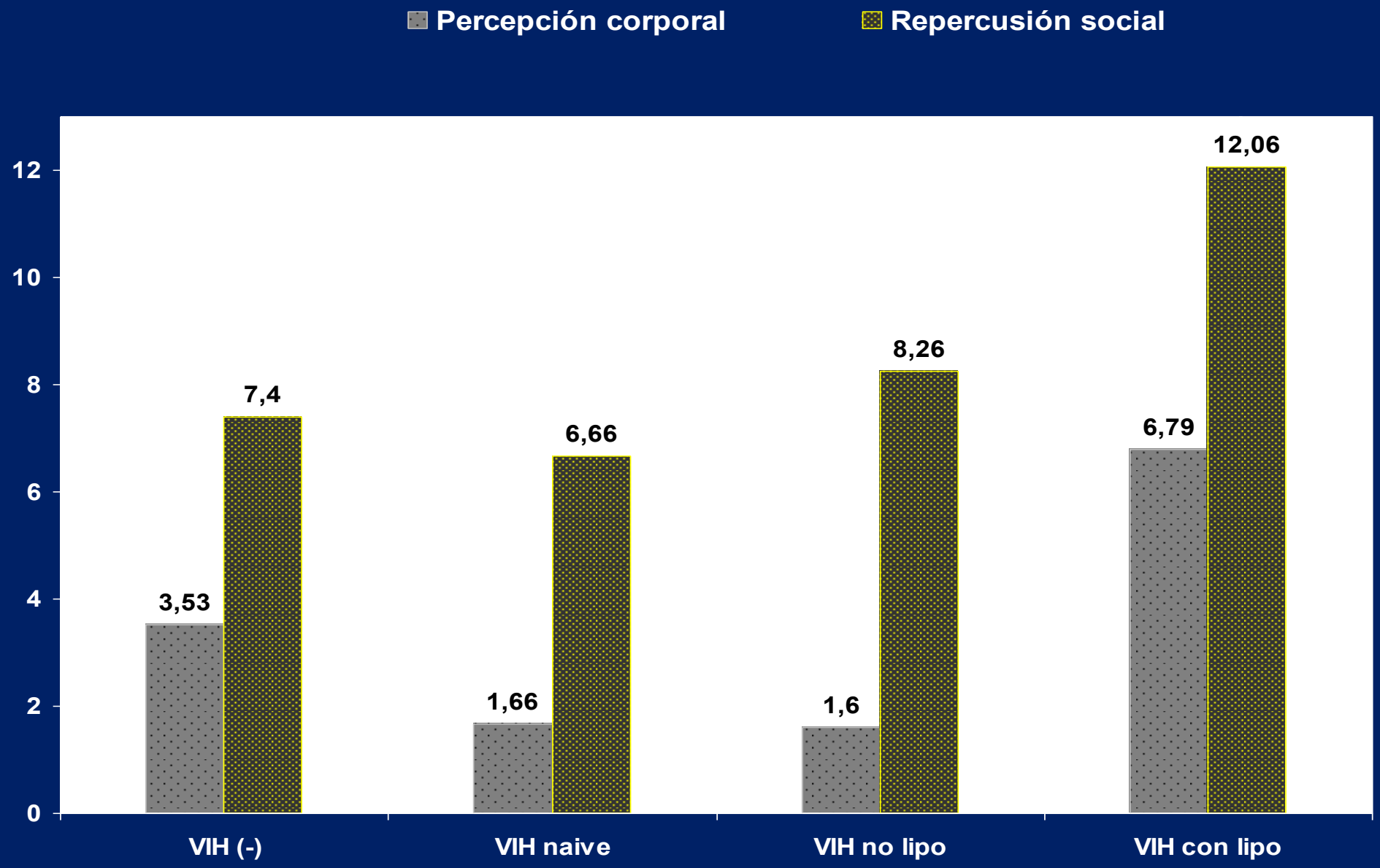
r=0.63

Marín *et al. Qual Life Res 2006*



*p<.01 entre HIV con lipo y HIV no lipo

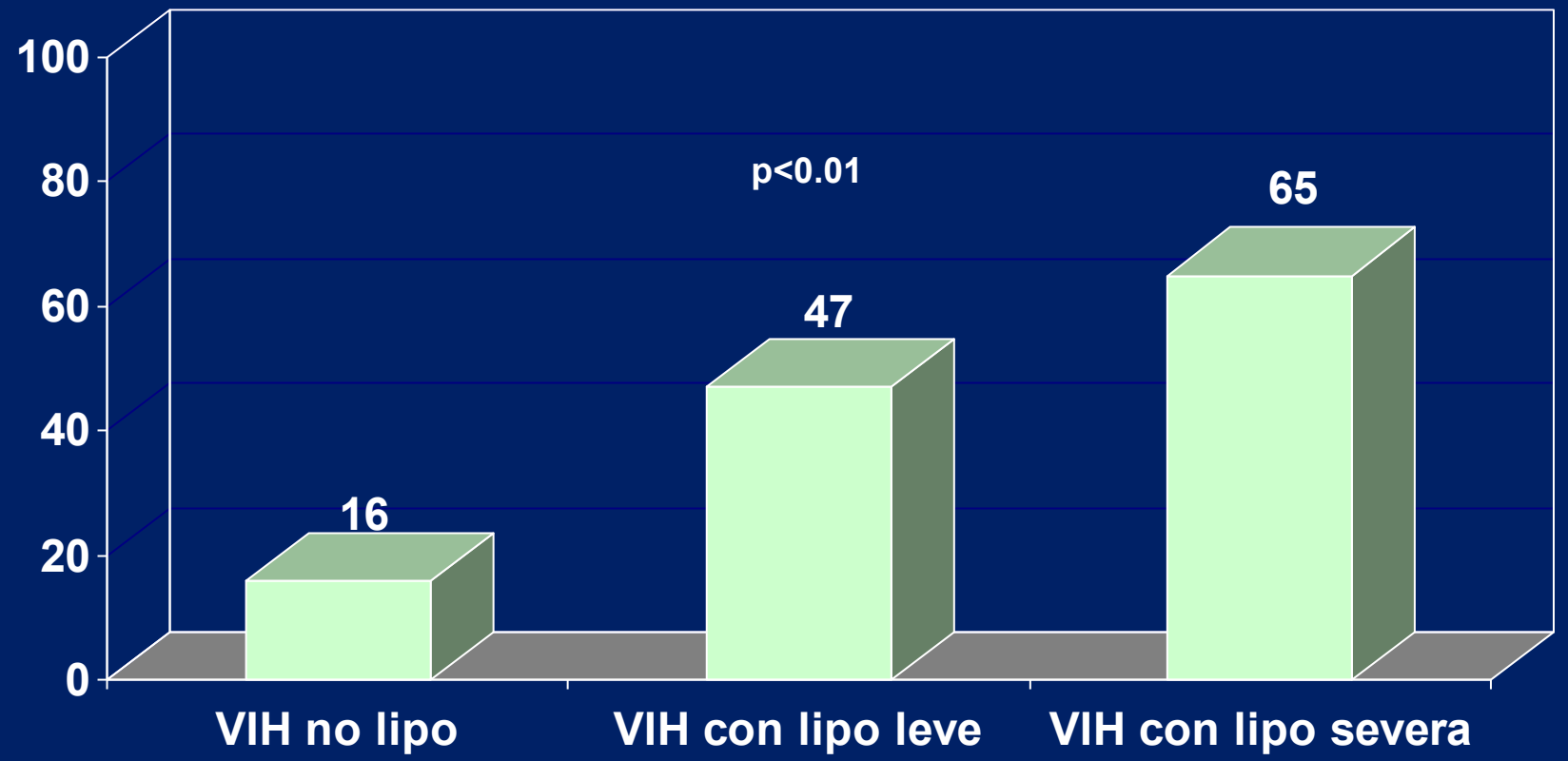
Marín *et al. Qual Life Res 2005*



*p <.01 entre HIV con lipo y HIV no lipo

Marín *et al. Qual Life Res 2005*

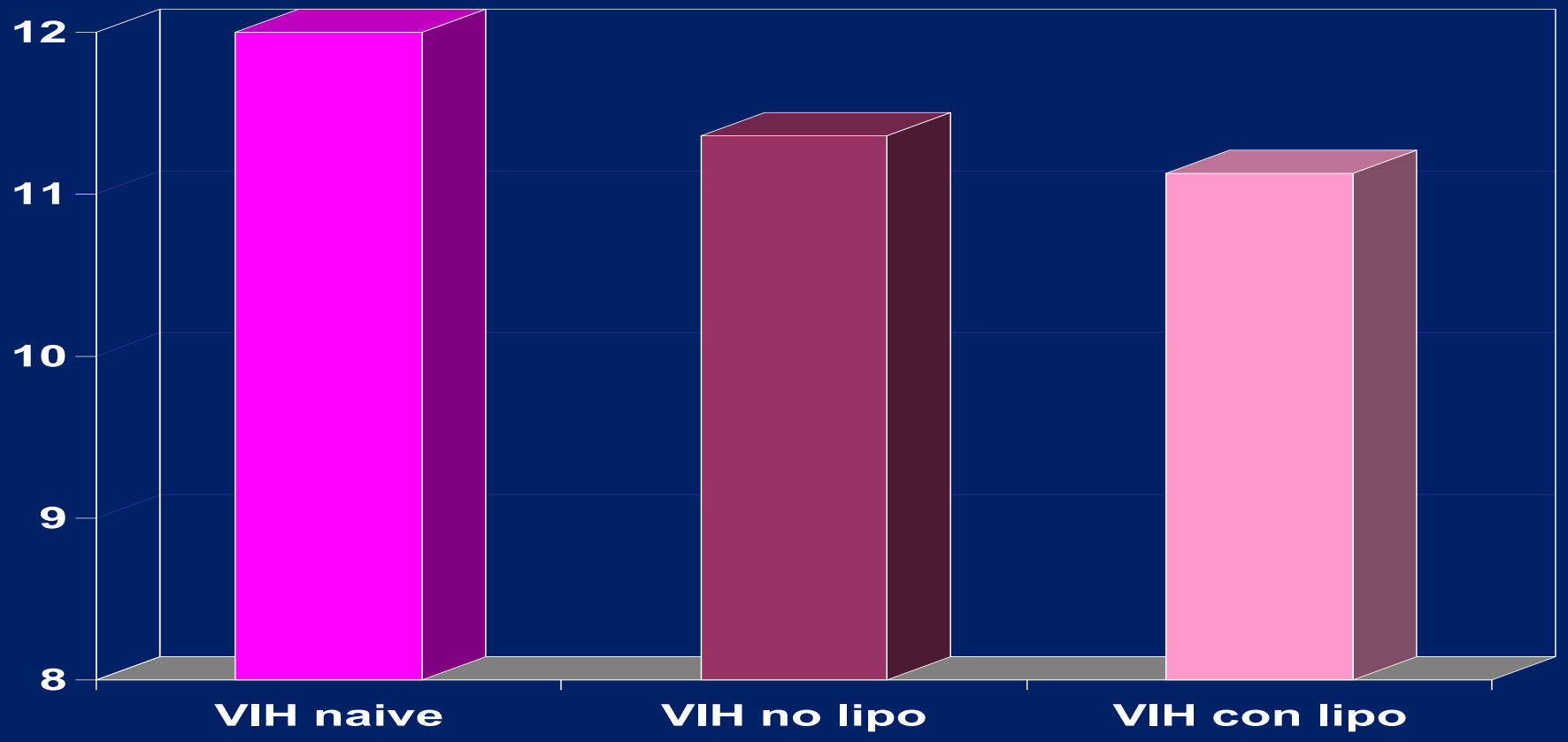
Aislamiento social y estigma en pacientes con lipoatrofia



% de pacientes con puntuaciones mayores de 11 en la subescala de distress social (95% especificidad)

Marín *et al. AIDS Care 2005*

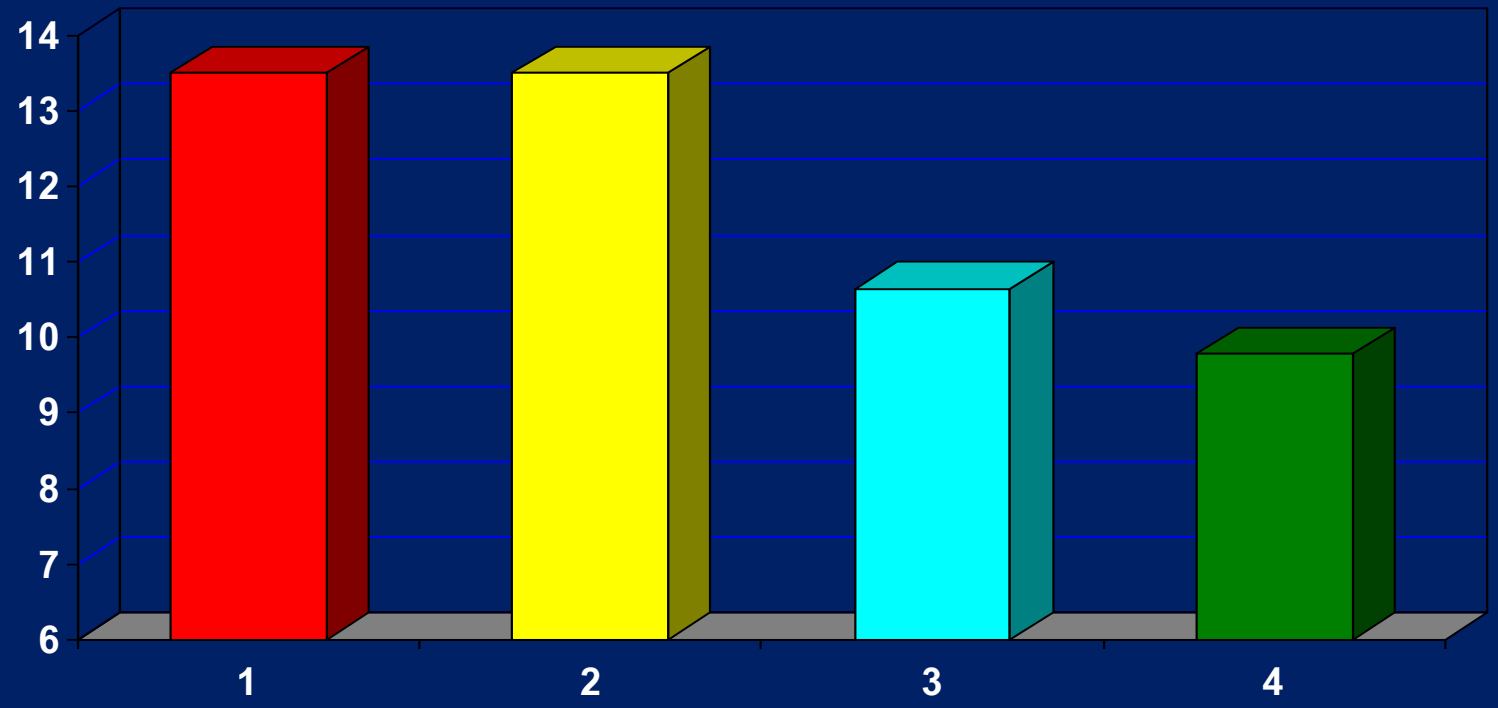
Cambios en la “actitud hacia la medicación”



5 items específicos sobre confianza y satisfacción con el tratamiento antirretroviral

Marín *et al. 3rd IAS Rio de Janeiro 2005*

Cambios en la "actitud hacia la medicación" según severidad de lipoatrofia



	AHM<9	AHM>9	valor p
Adherencia>95%	63%	77%	0.09
Riesgo de no adherencia	1,57 (95% C.I. 0.88-2.81)		

Marín *et al. 3rd IAS Rio de Janeiro 2005*

Conclusiones: Repercusiones

La lipodistrofia produce repercusiones psicológicas severas, especialmente alteración de la imagen corporal y aislamiento y estigma social, diferente de lo producido por la propia infección VIH y por el inicio del tratamiento.

Este hecho comienza a alterar progresivamente la confianza en el tratamiento antirretroviral y finalmente afecta la adherencia.