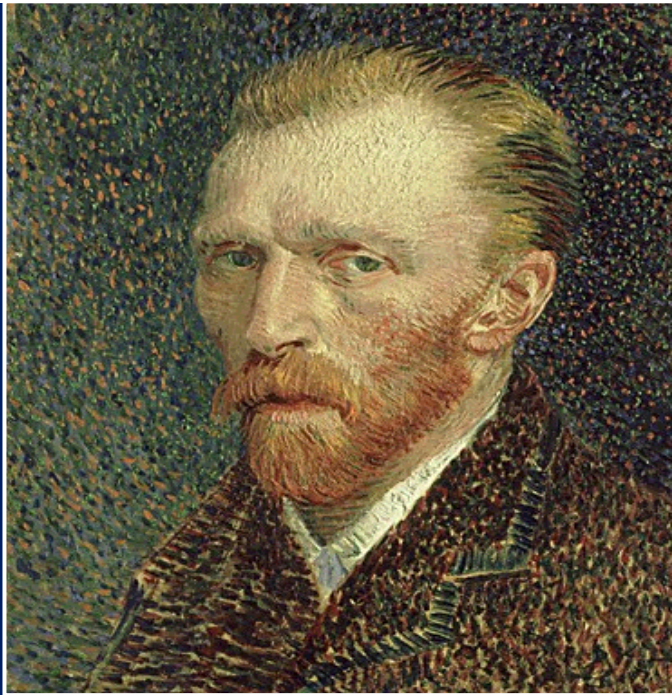




Toxicidad Neuropsiquiátrica de los Fármacos Antirretrovirales

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

Importancia de toxicidad

ICONA Study Group

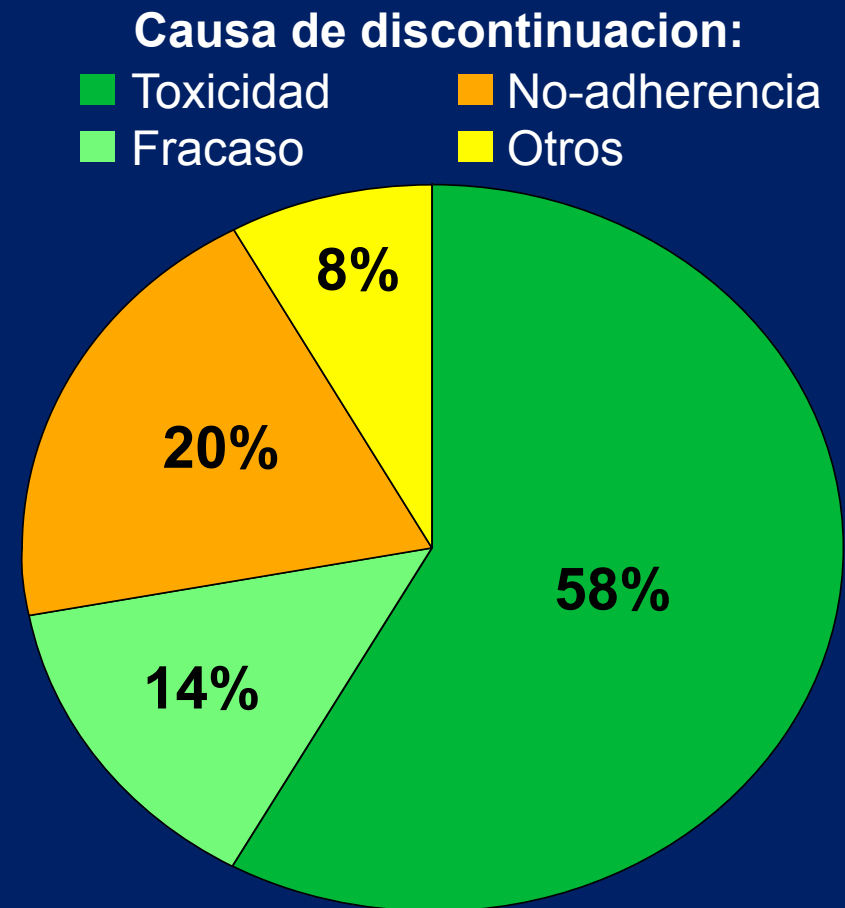
— 862 pacientes

— 312 discontinúan (36%)

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

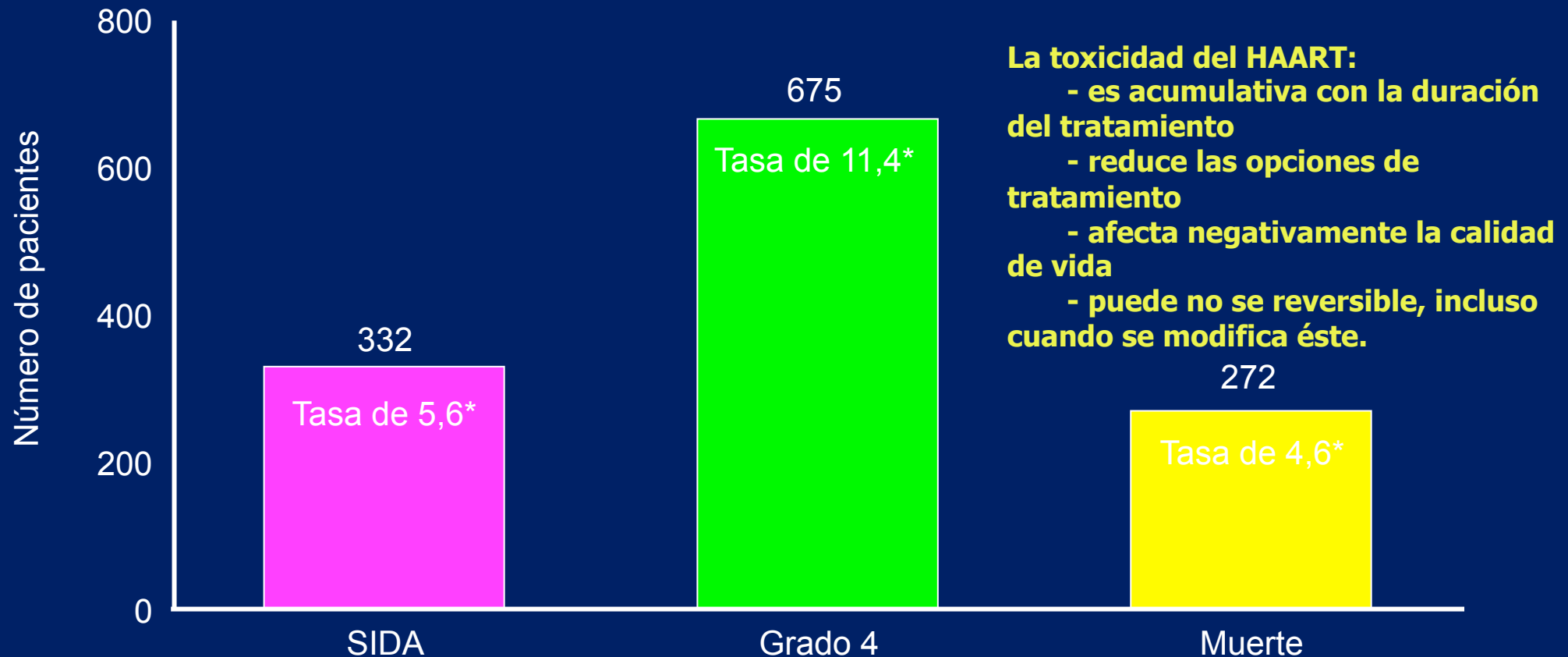
el riesgo de discontinuación por toxicidad disminuye un 8% por cada mes de tratamiento.

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



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

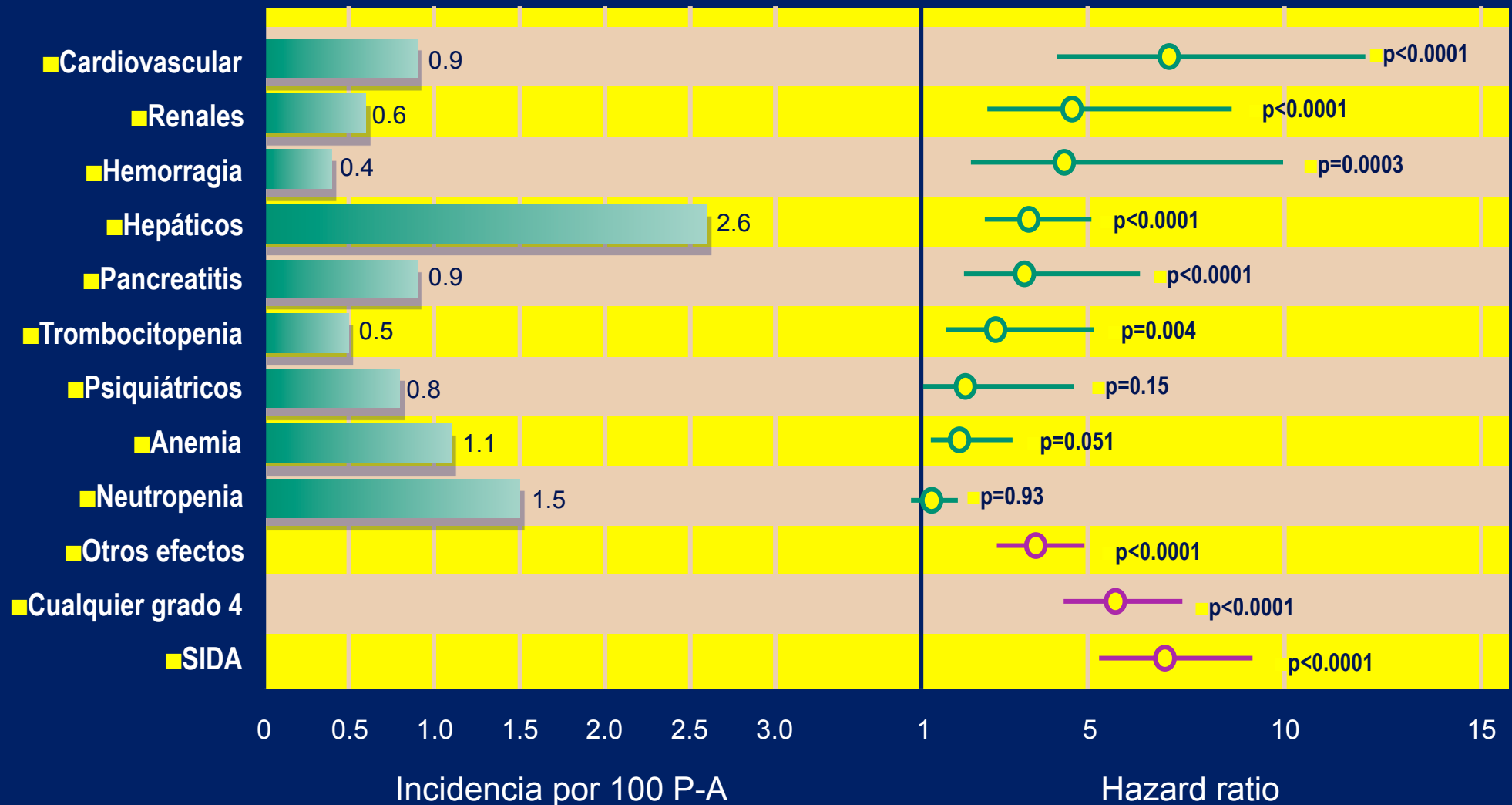
Datos de 2.947 pacientes de ensayos aleatorizados, 1996–2001



*Tasa por 100 años-persona

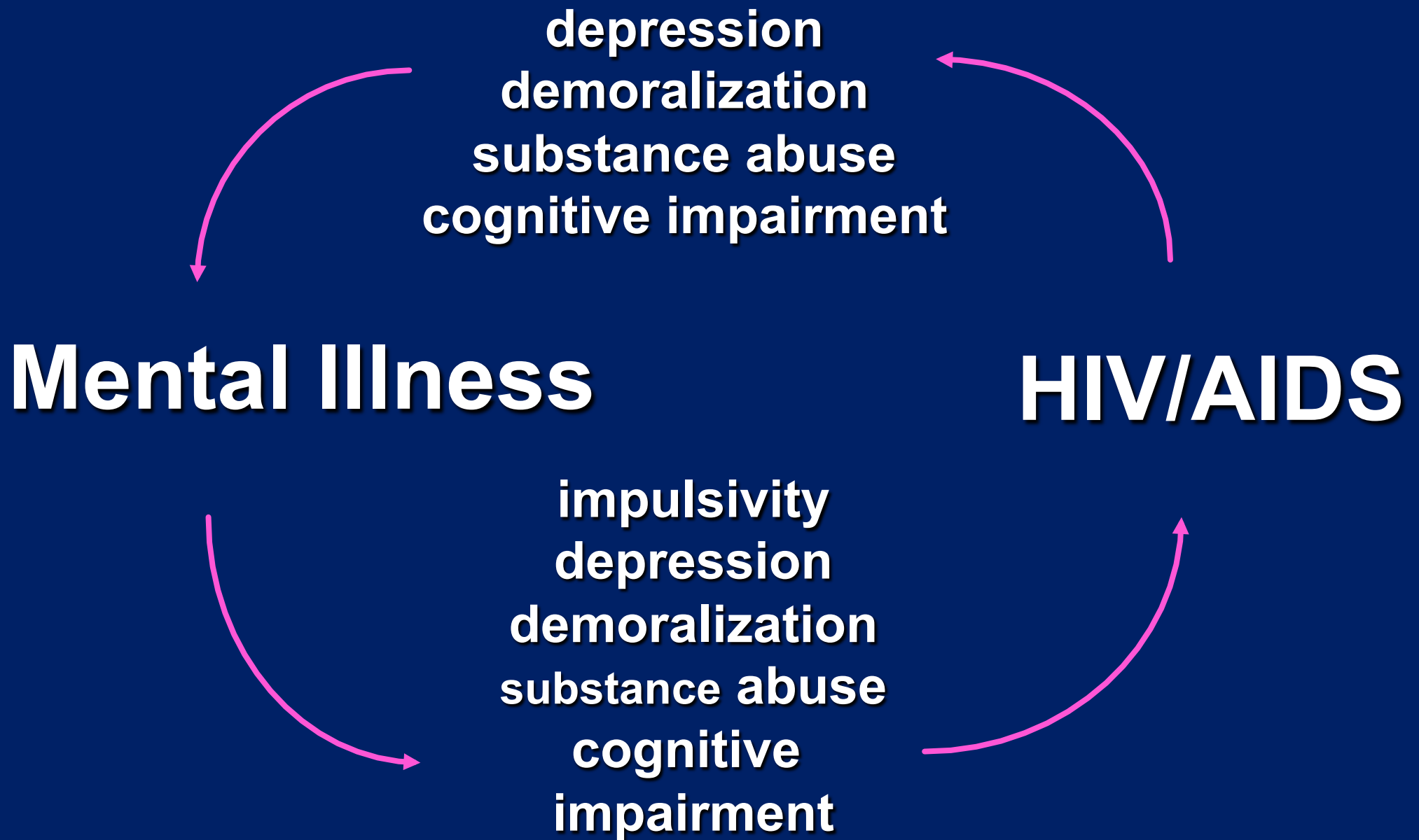
Reisler R y cols. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 4

Riesgo de Muerte Asociada con Efectos Adversos Grado 4 y SIDA



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]



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

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 <i>et al.</i> , 1988a	66.15	36.3
Kizer <i>et al.</i> , 1988	—	17.0
Plott <i>et al.</i> , 1989	16.3	—
Marzuk <i>et al.</i> , 1991	—	20.0
Coté <i>et al.</i> , 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

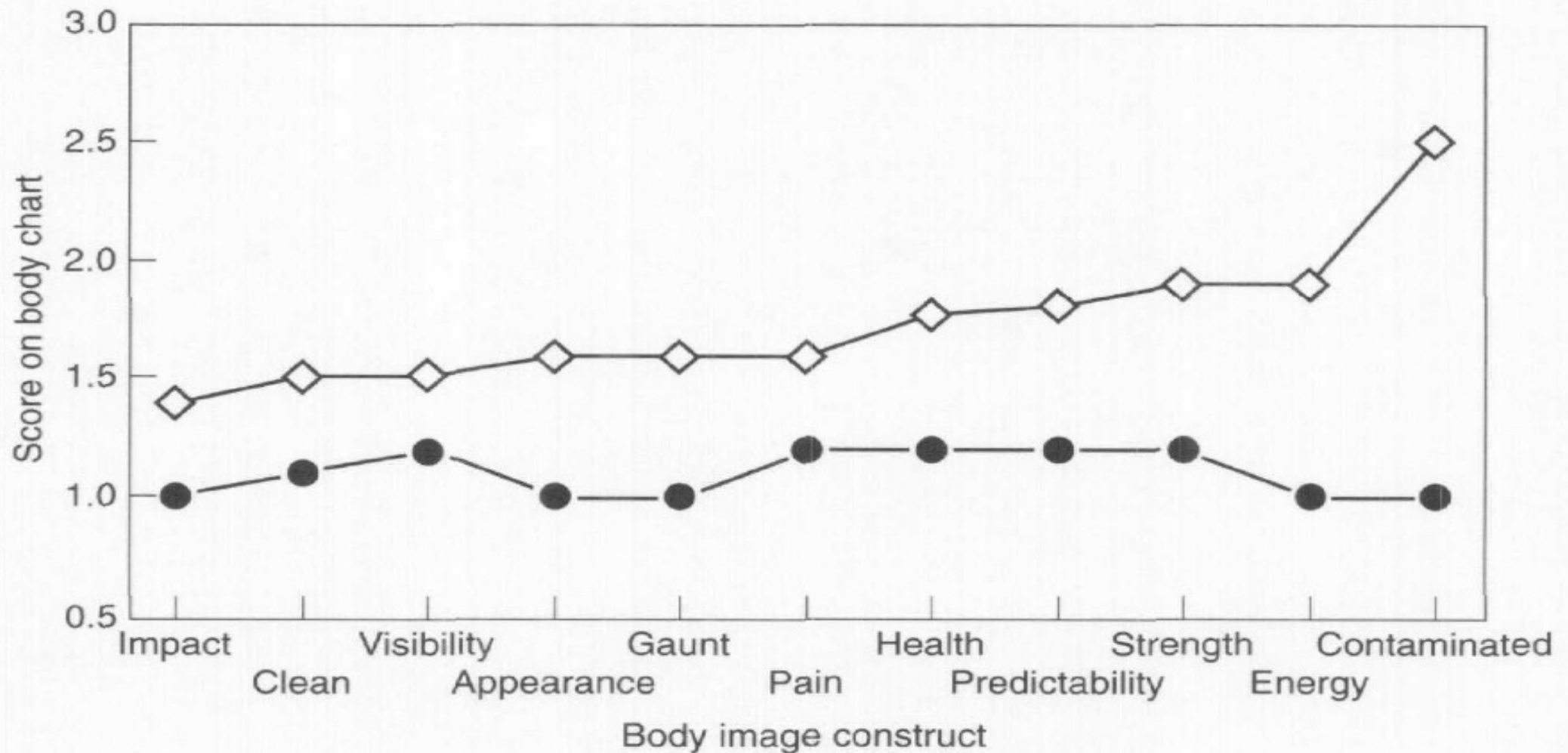


FIG. 1. Comparison of self now (◇) with self before(●) HIV.

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	ddl 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%

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 técnica¹

Los NN en el TAR de 1ª línea: Resumen

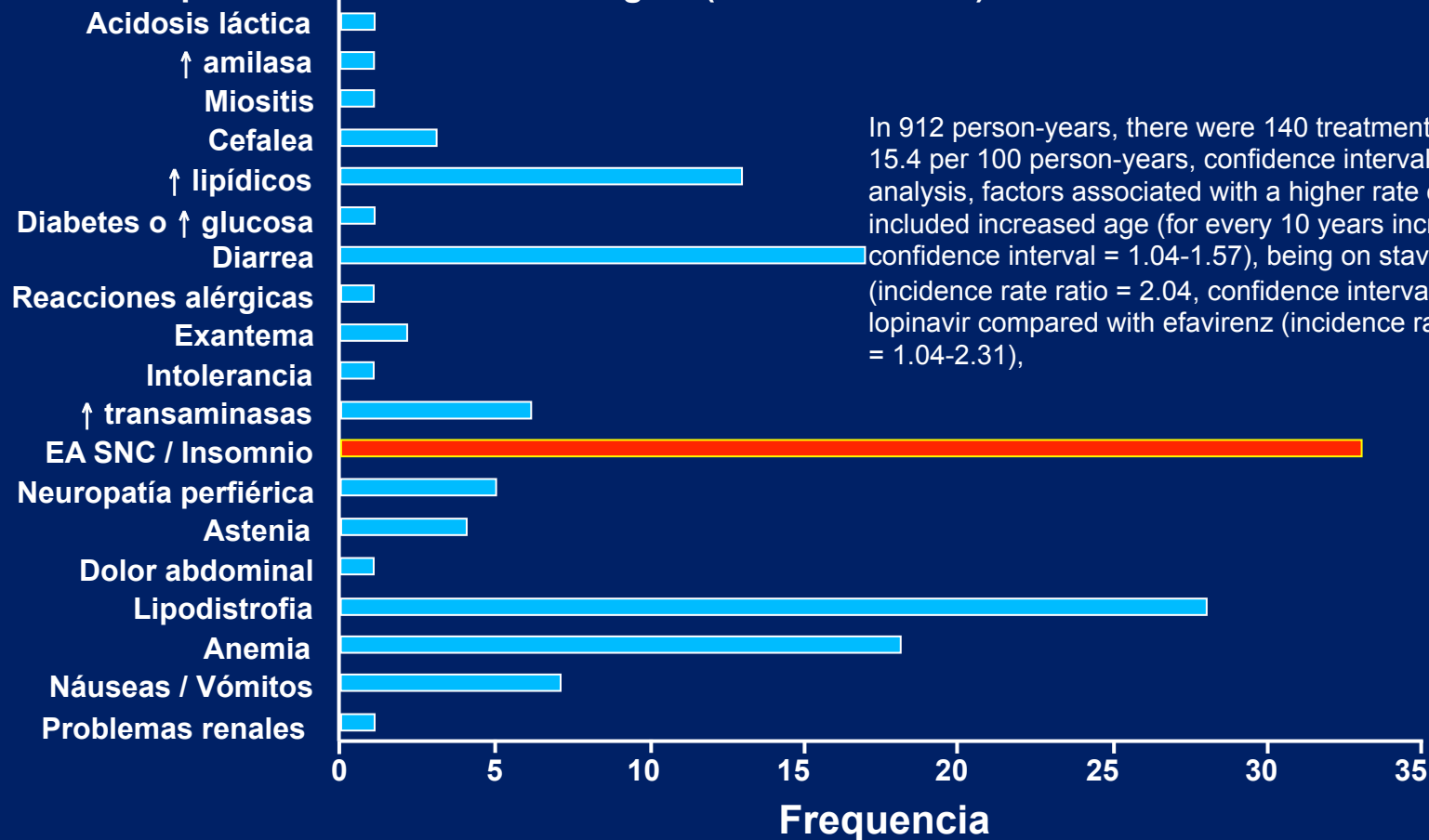
Guía	EFV	NVP
	P	A
	P	A
	P	A
	P	P
	P-E	DC
	P	A

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

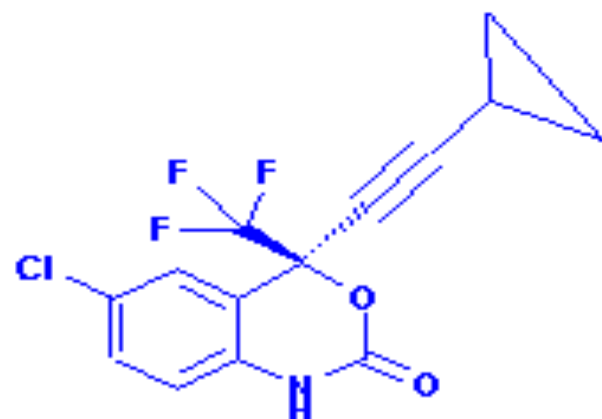
Toxicidades específicas asociadas al cambio de tratamiento antirretroviral

Razones que motivaron el cambio debido a toxicidad

n= 140 pacientes en control virológico (CV indetectable)



Las más frecuentes en valor absoluto, no en relativo



MW 315.68

NAME

(-)-6-Chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-one

SYN

Sustiva; Efavirenz; DMP-266; L-743,726

COMP

DUPONT MERCK

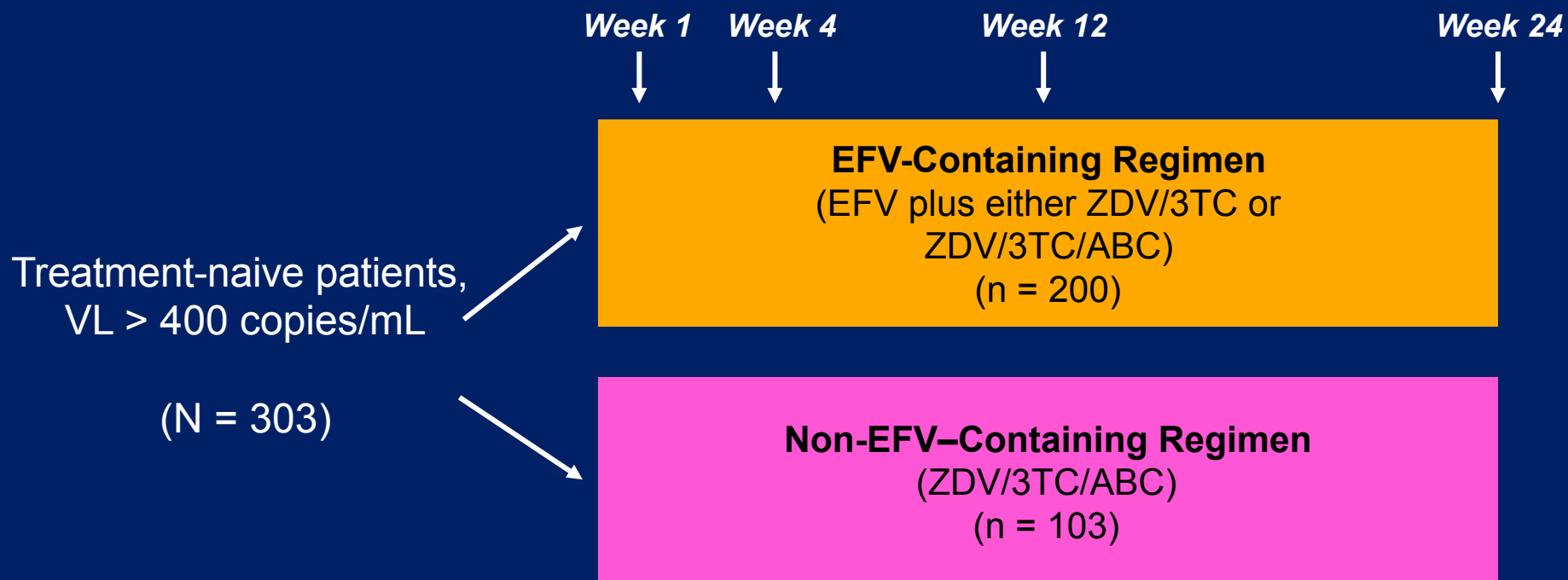
Qué síntomas del SNC esperamos?

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



Diseño

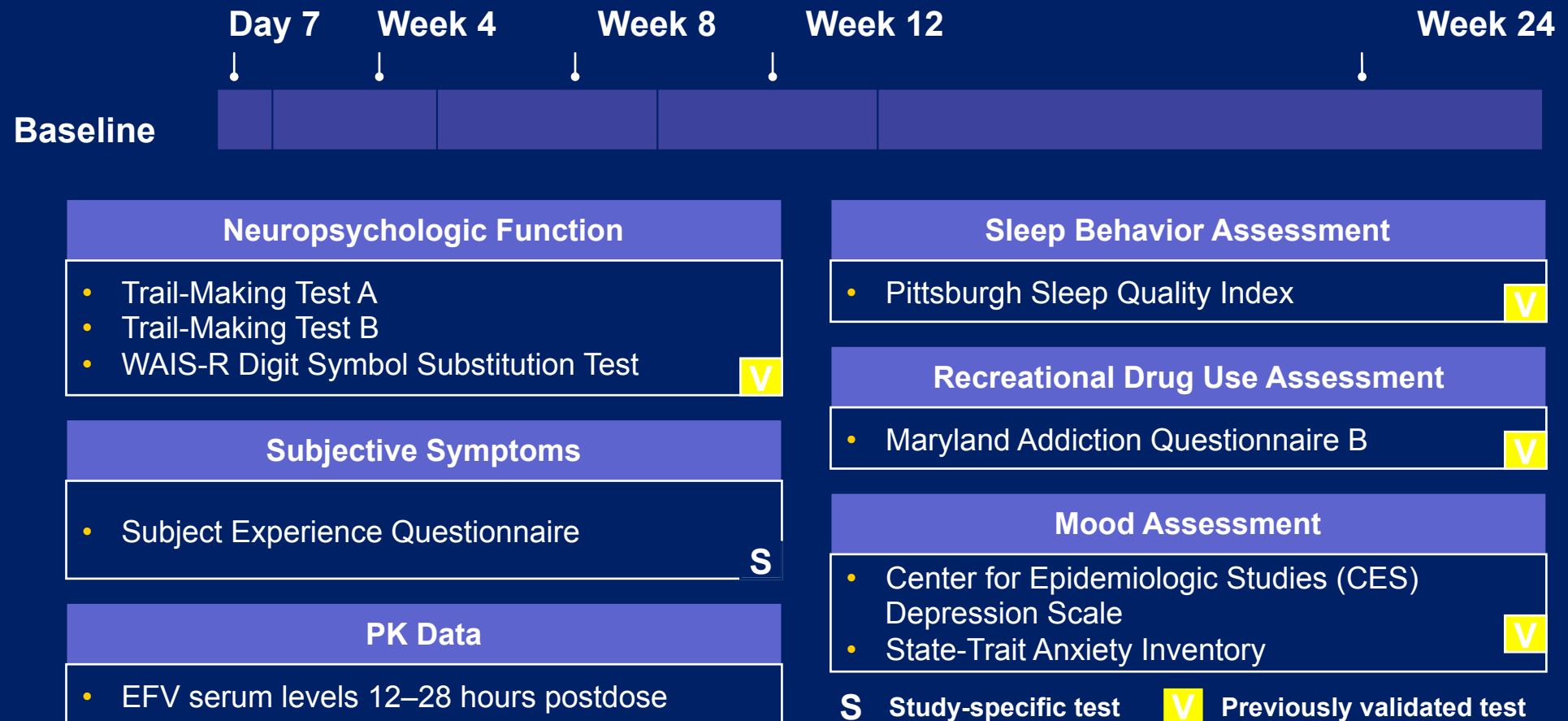
POSITIVO

- 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

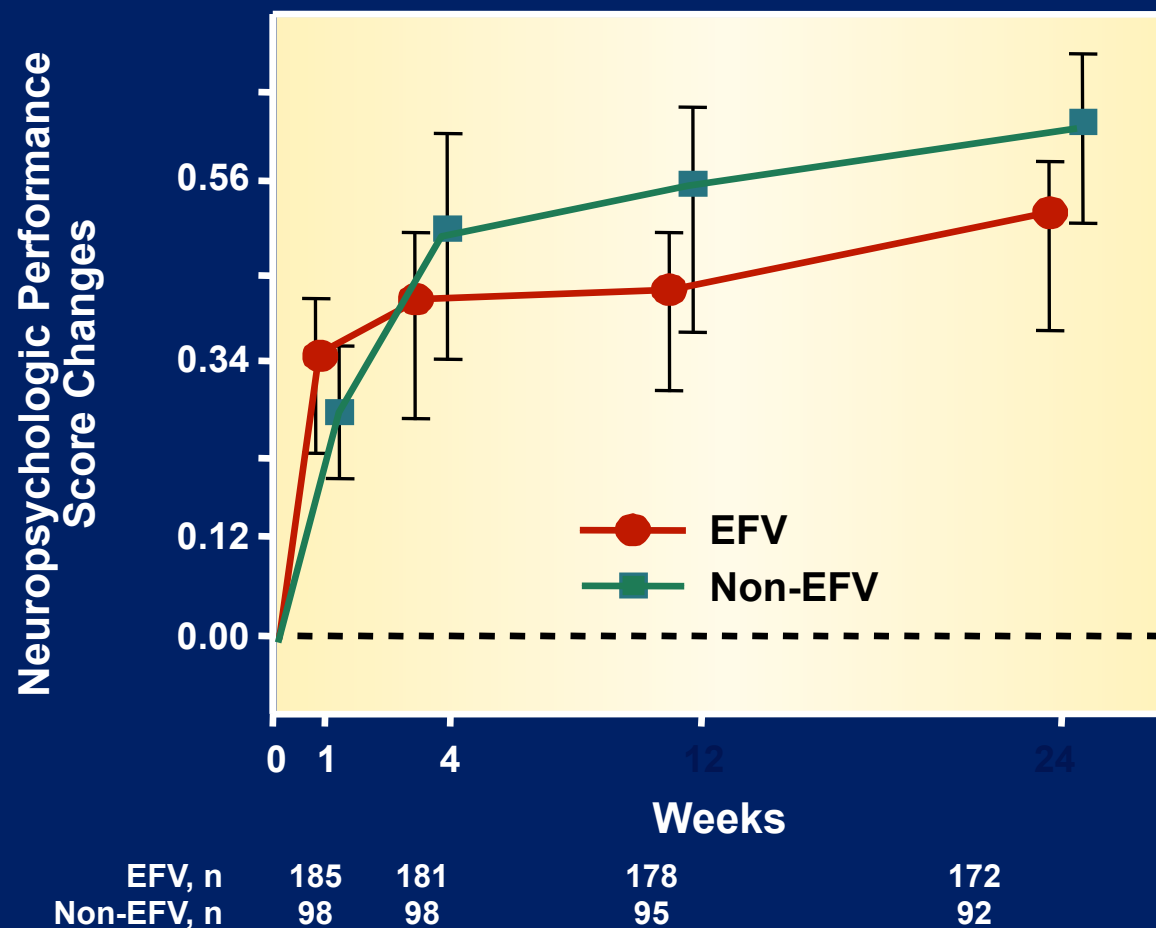
Evaluaciones neuropsicológicas



WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised

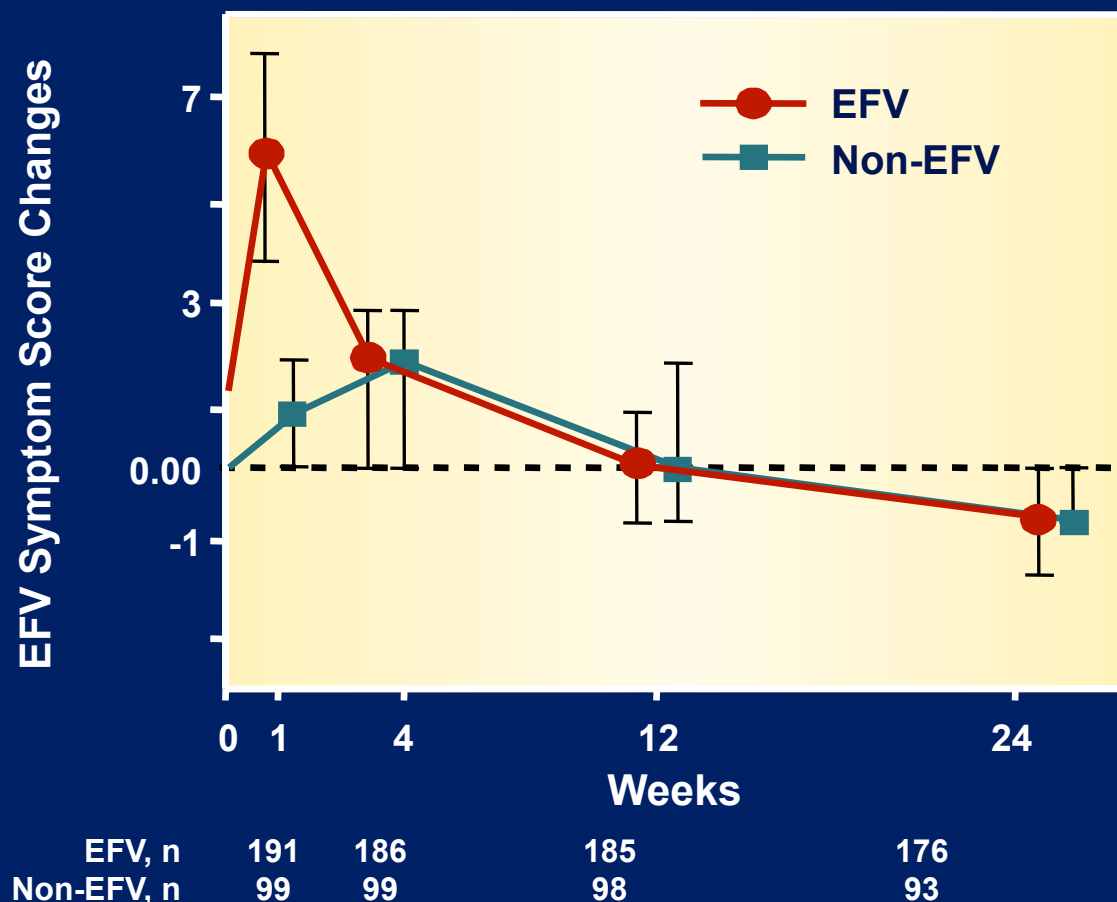
Results: Neuropsychologic Performance Scores

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



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

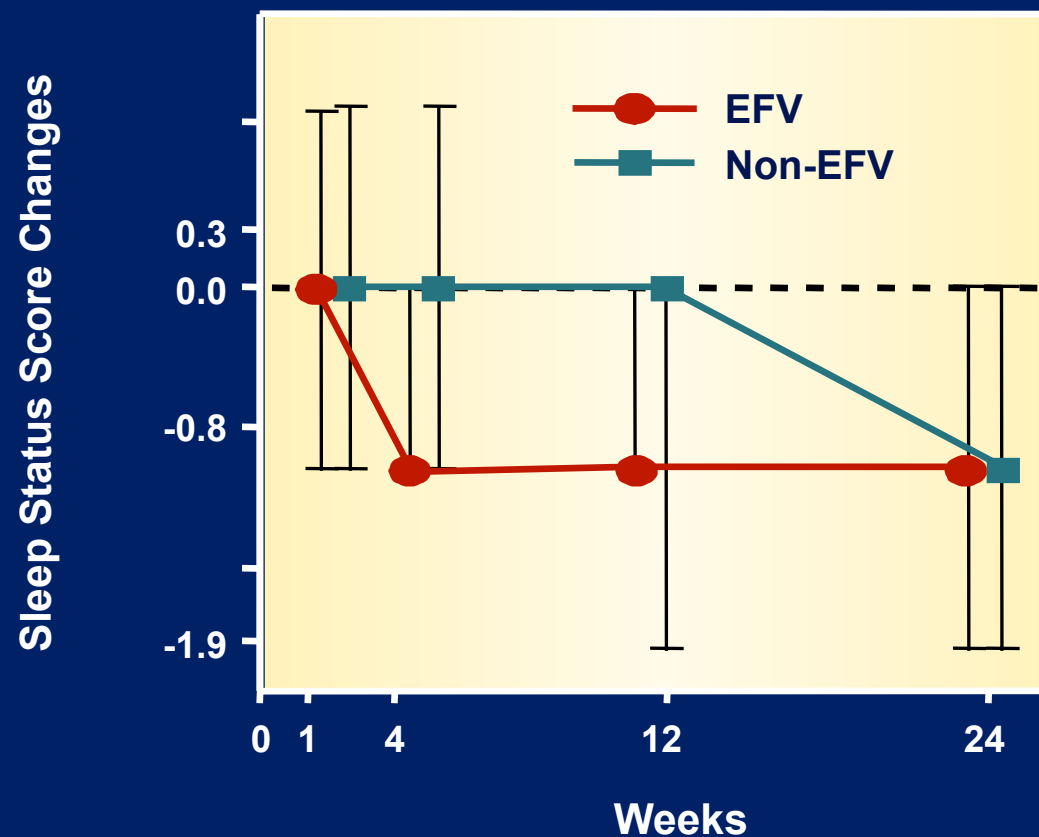


Síntomas SNC de EFV en el día 7

- Sueños vívidos ($P=0.027$)
- Pérdida de equilibrio ($P<0.001$)
- Sensación de caída ($P<0.001$)
- 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 ($P=0.04$)!!!!
- Depresión y ansiedad
 - Cambios similares en ambos grupos



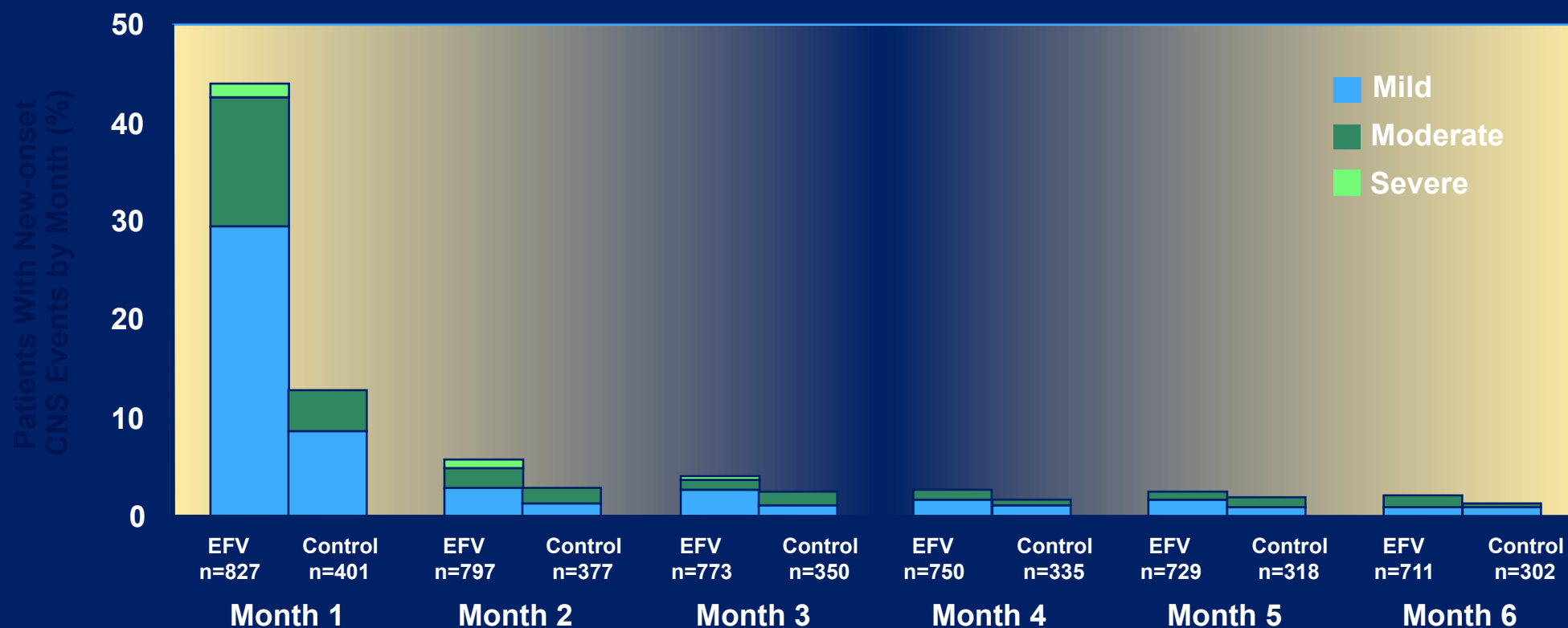
Qué incidencia y prevalencia de síntomas del SNC en la población con infección VIH?

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%
Depresión	5%	4%	<1%
Nerviosismo	2%	2%	0
SNC			
Vértigo	9%	9%	2%
Cefalea	8%	5%	3%
Insomnio	7%	7%	2%
Déficit de Concentración	5%	3%	<1%
Sueños anormales	3%	1%	0%
Somnolencia	2%	2%	<1%
Anorexia	1%	<1%	<1%

Incidencia por mes de EA del SNC con EFV



*Includes events reported regardless of causality.

AZT + 3TC + Efavirenz: Estudio 006

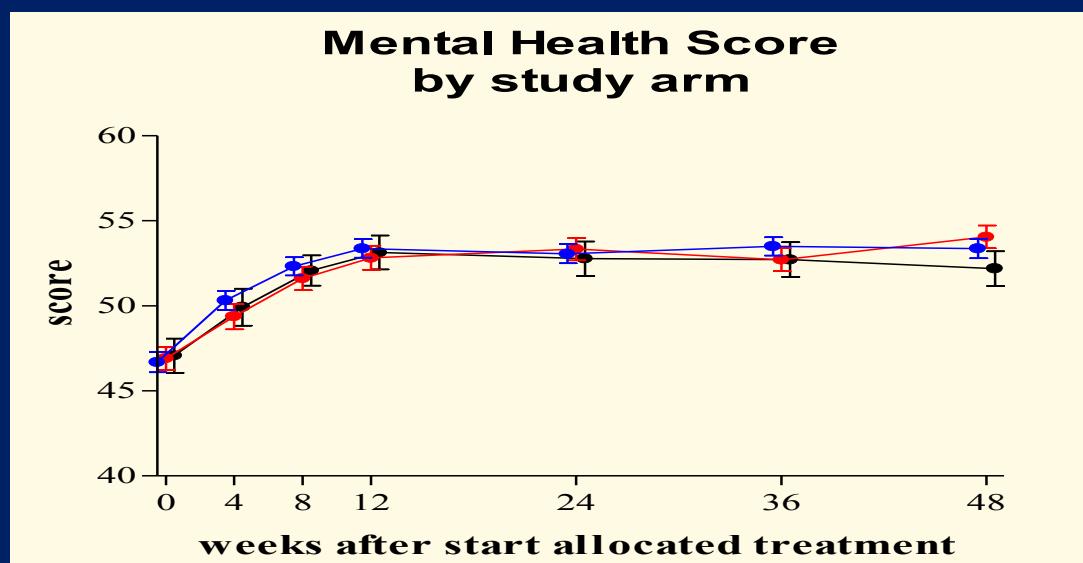
Interrupciones por efectos adversos

	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)

	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

Demographic & Clinical Characteristics

Characteristics		EFV (n=100)	PI (n=100)
Mean age, y	Male	44	
	Female	36	
Sex, n (%)	Male	73 (36.5)	
	Female	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

^aNelfinavir or indinavir

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

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

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

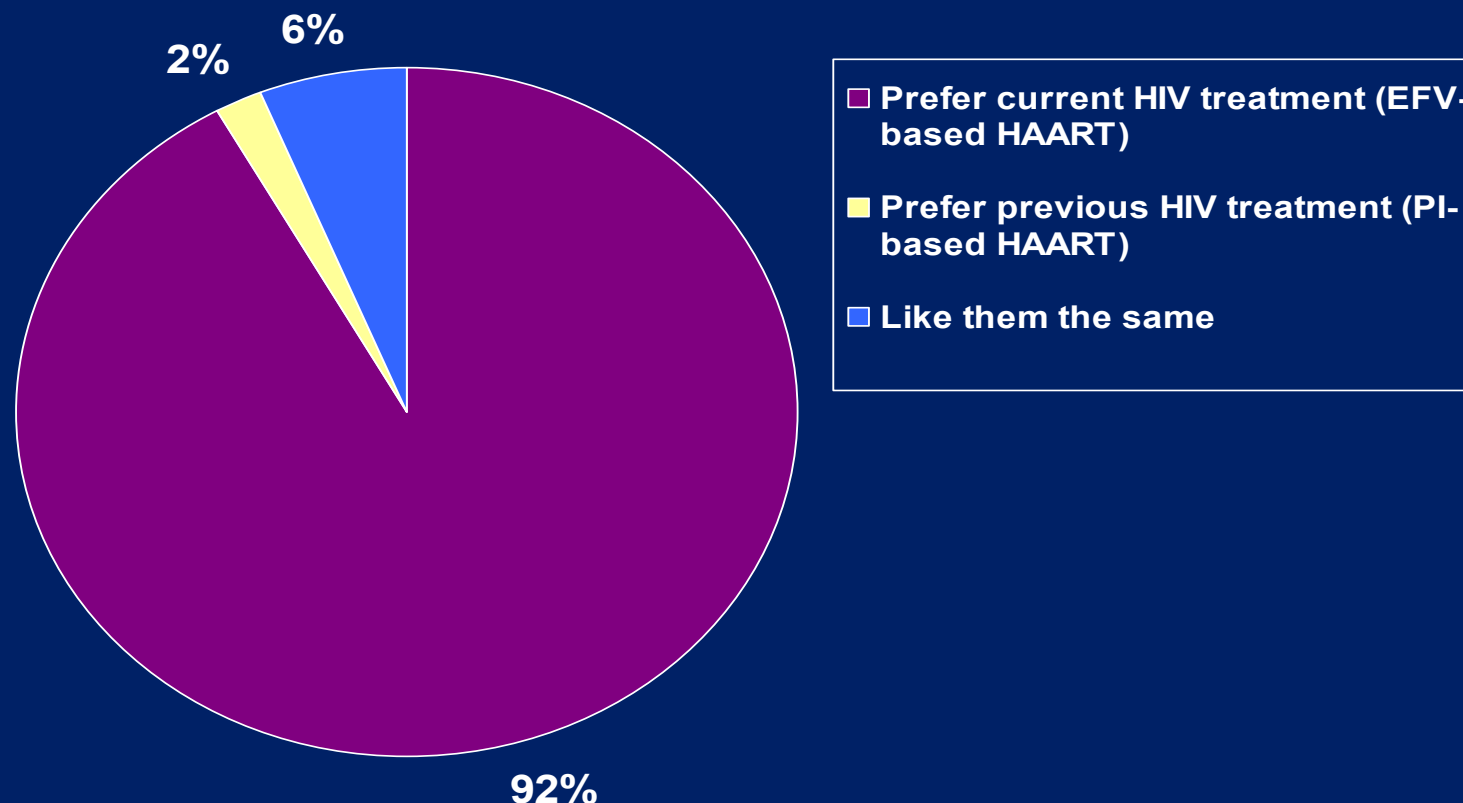
Cut off CES-D 20 score for depression: 17 in men and 23 in women.

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)

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

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)

(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 $\neq$ 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%

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

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, $\geq$ 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?

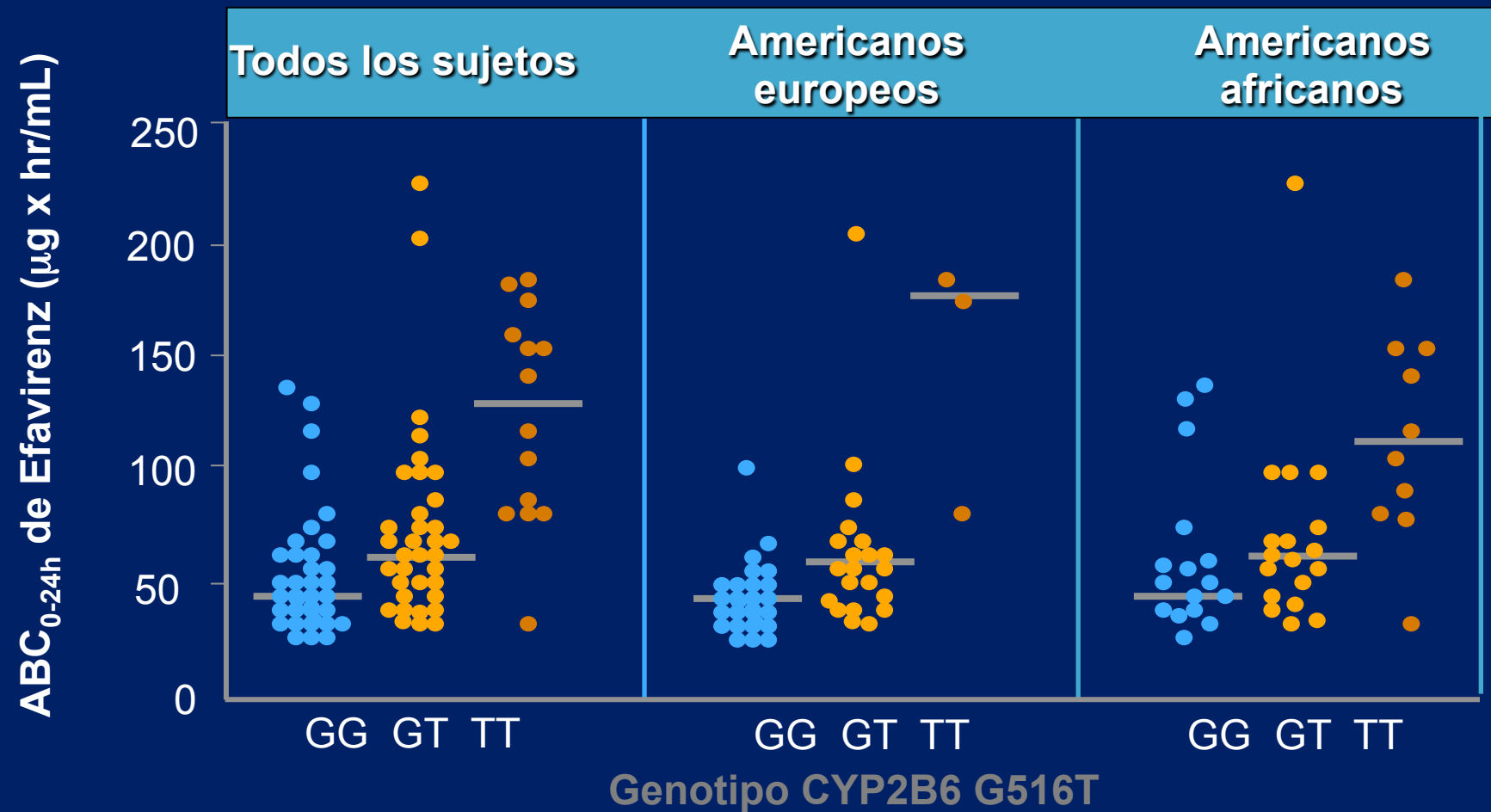
Pharmacogenetics of EFV

- 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

Concentraciones de Efavirenz y Polimorfismos de CYP2B6



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 ($P = .036$)

Síntomas del SNC y niveles de efavirenz.

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

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

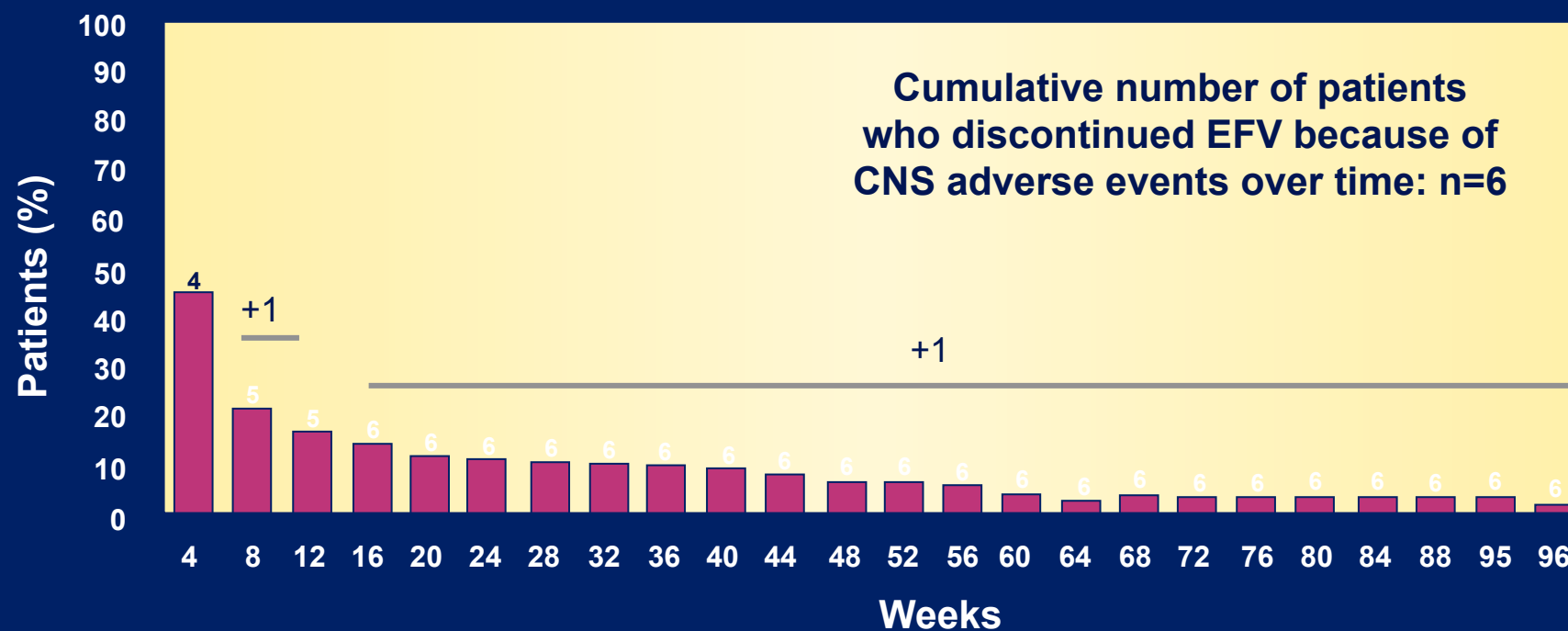
Los síntomas del SNC no se asociaron a niveles elevados de efavirenz.

Fumaz <i>et al</i> ²⁵	No asociación entre niveles y síntomas del SNC.
Kappelhoff <i>et al</i> 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

Patients on EFV+ZDV+3TC Experiencing CNS Adverse Events



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

**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 reported¹
- For this analysis²
 - 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

Demographics

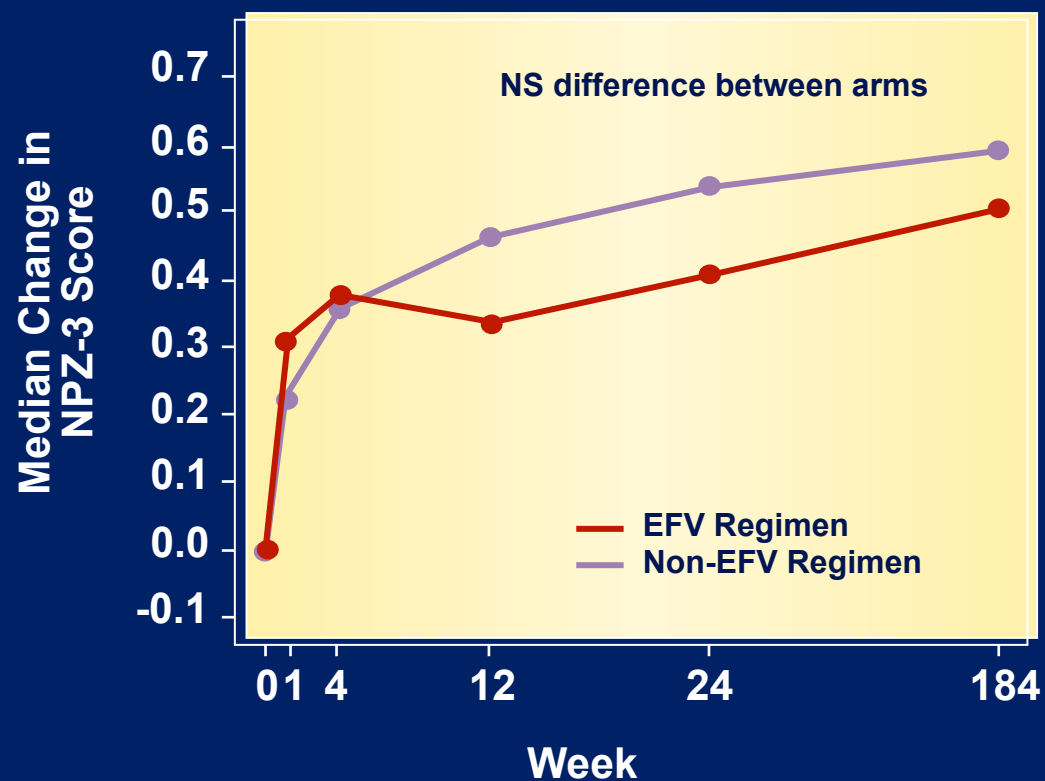
Characteristics		Step 1 EFV* (n=117)	Step 2 EFV† (n=27)	Non-EFV (n=33)	Total (N=177)
Age, y	Mean (SD)	38 (8.7)	40 (8.0)	40 (8.7)	39 (8.6)
	Range	20-64	24-58	26-61	20-64
Sex, n (%)	Male	95 (81)	21 (78)	26 (79)	142 (80)
	Female	22 (19)	6 (22)	7 (21)	35 (20)
Race, n (%)	White	61 (52)	14 (52)	14 (42)	89 (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.

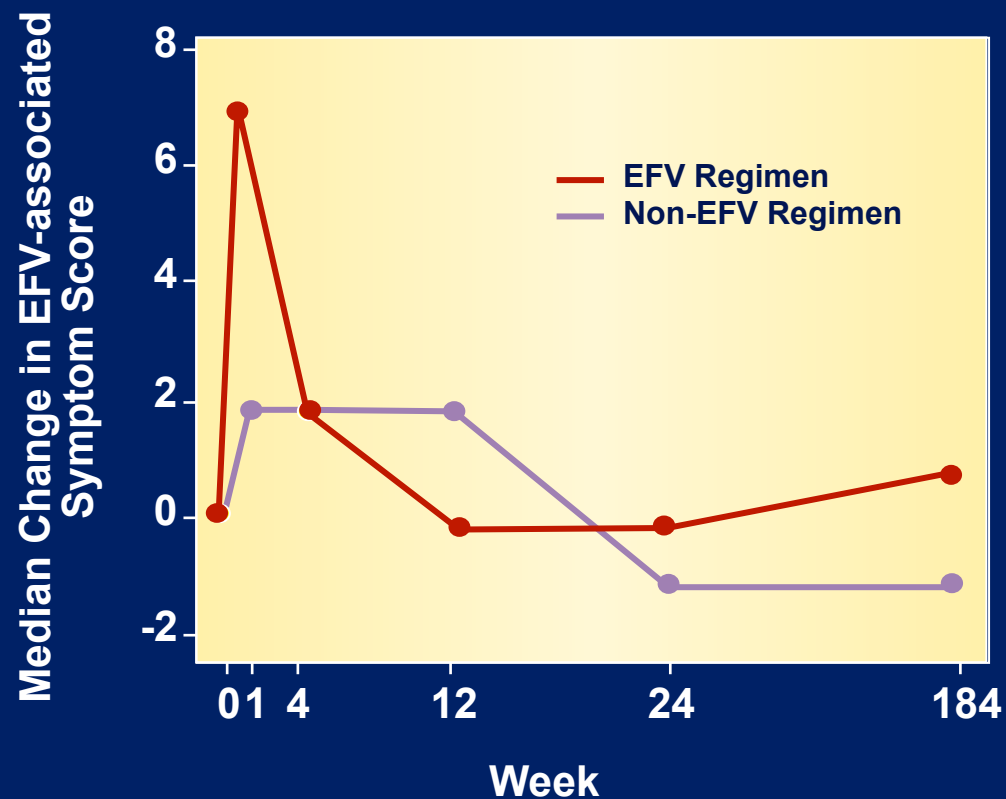
†Step 2 designates patients starting EFV after DSMB closure of the 3-nucleoside arm of A5095.

Results

Neuropsychologic Performance Change



EFV-associated Symptom Score Change



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

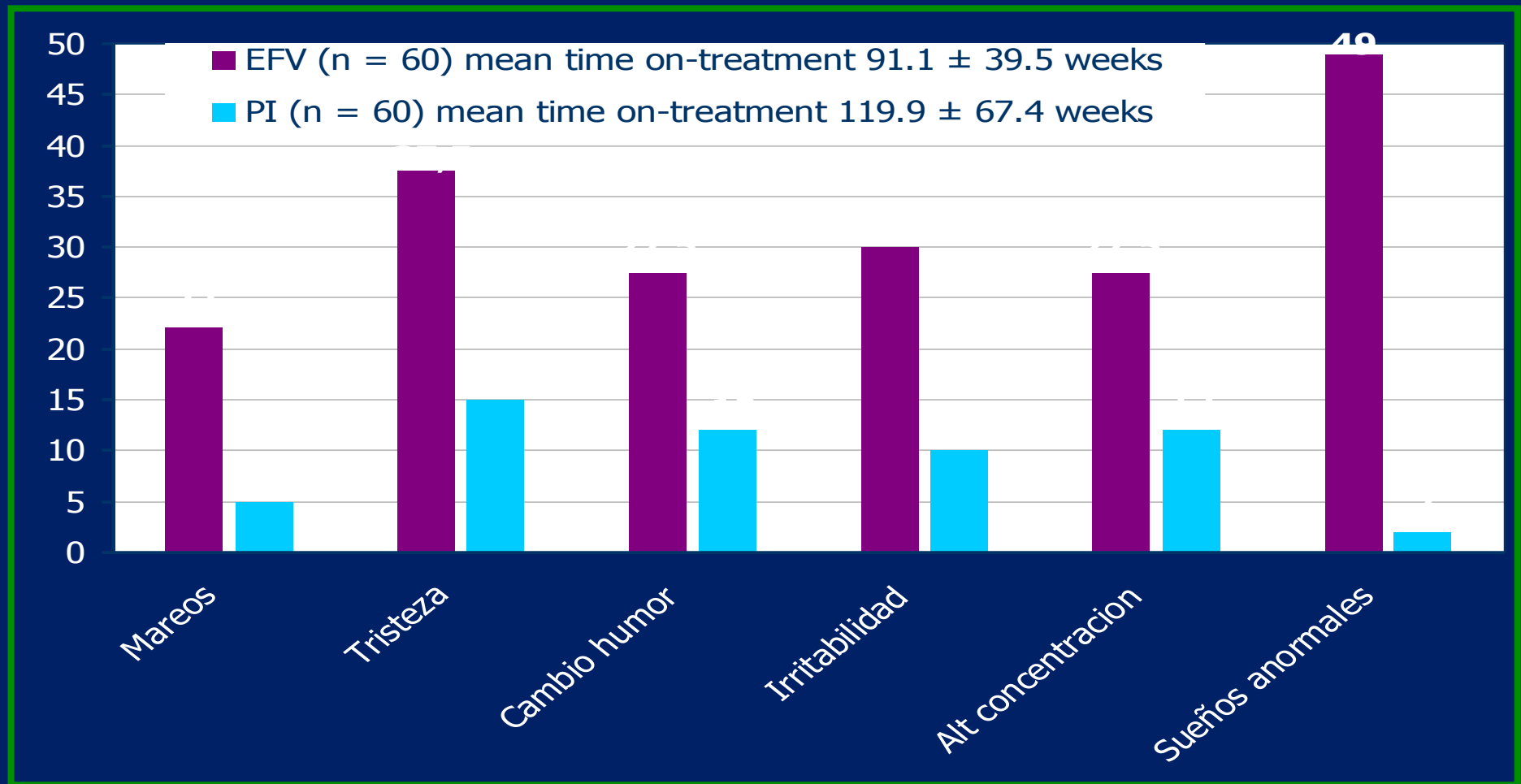
- **Neuropsychologic improvement gained with initiation of ARV therapy is maintained for more than 3 years**
- **Sleep and affect unchanged by long-term therapy**
- **EFV-based therapy was generally well tolerated**
- **Minimal increases in baseline EFV-associated symptoms, bad dreams, and anxiety could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

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

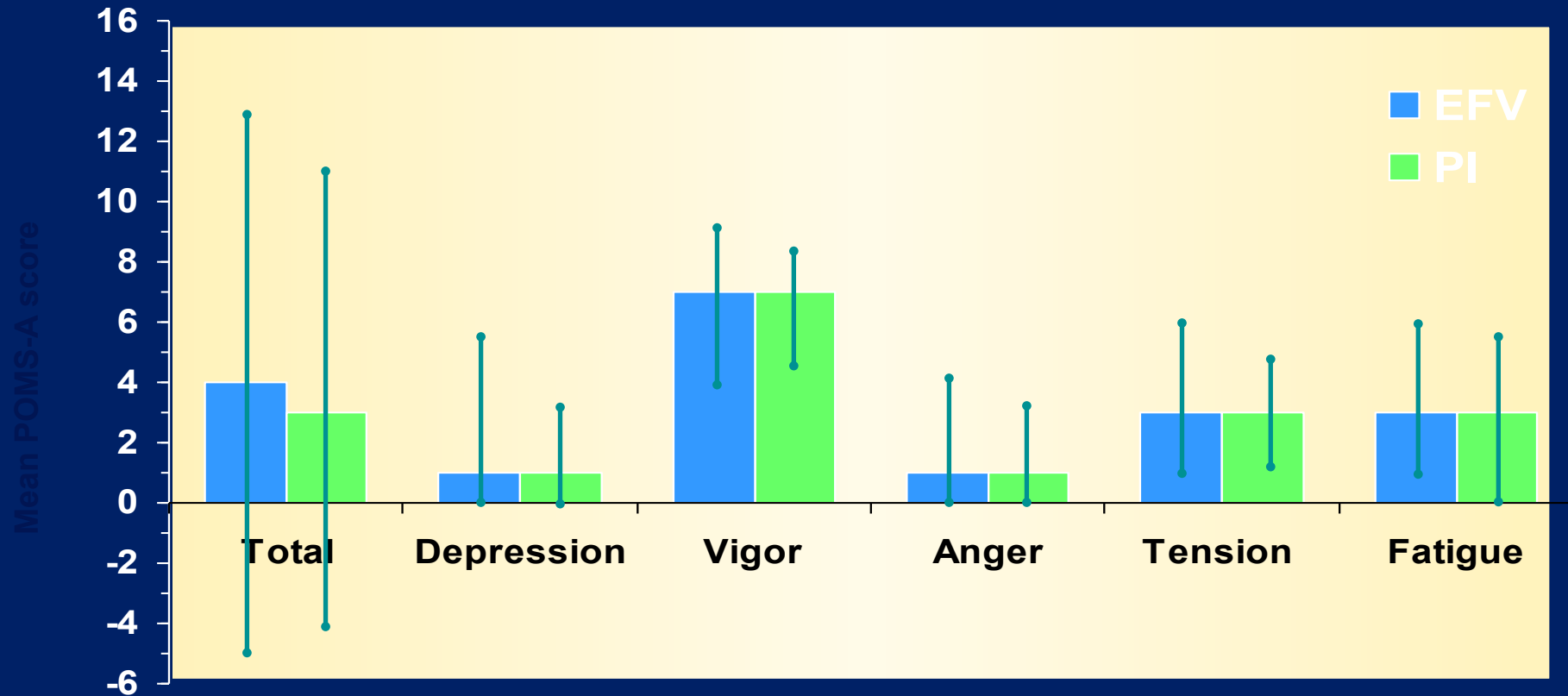
Study Design

- 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

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



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

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 $\geq 95\%$ 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.

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

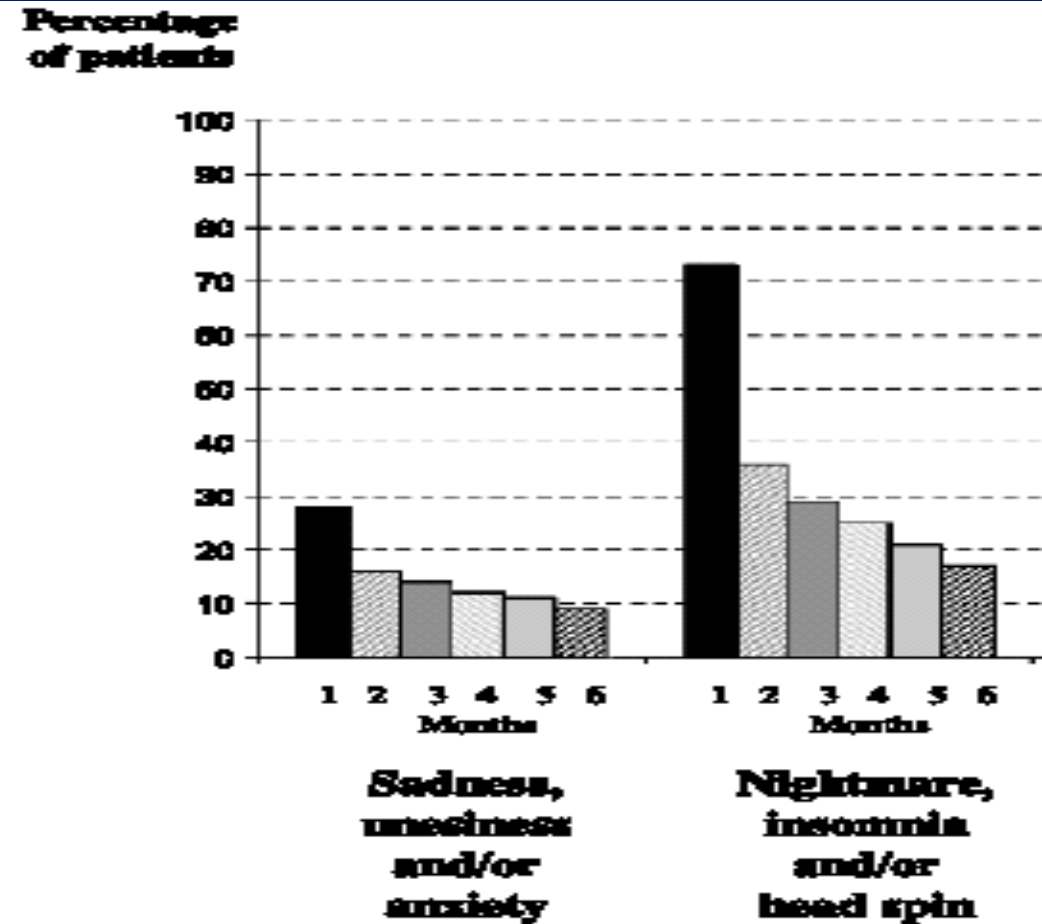
ANRS 1269:
Long-term Neurological Tolerability of EFV

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

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



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)

Manejo práctico del tratamiento con EFV

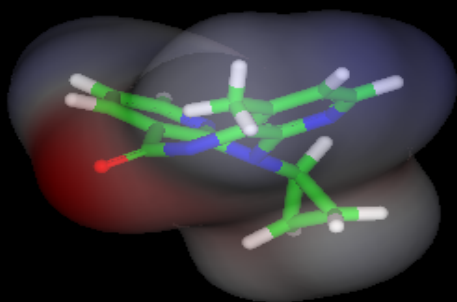
- Hay que esperar efectos adversos SNC hasta el 50% de los pacientes que inician EFV, especialmente cuadros seudovertiginosos, aturdimiento, sueños vividos y dificultad de concentración. Más raro, alteración del sueño
- Deben ser pasajeros, y resolverse-mejorar progresivamente en días
 - AVISAR, INFORMAR 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

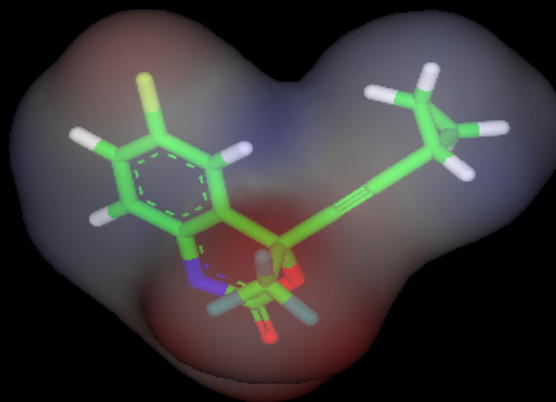
- Varón de 34 años, ingeniero, recibe Atripla desde hace 4 meses con buena tolerancia. Al inicio CV 4,7 log y CD4+ 212/mm³. Al mes CV < 1.7 log.
- Acude imprevisto con abandono de medicación 3 sem antes por problemas de concentración en el trabajo. Se decide iniciar TVD + Nev, a dosis ascendente.
- A 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

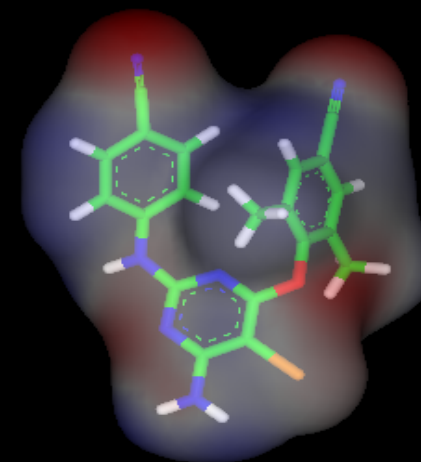
Etravirina: flexibilidad, adaptación, afinidad por la TI
NN de segunda generación



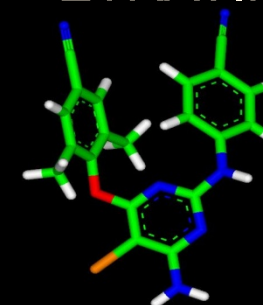
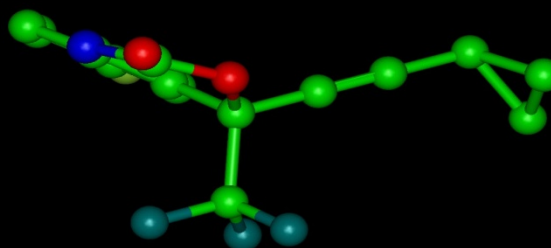
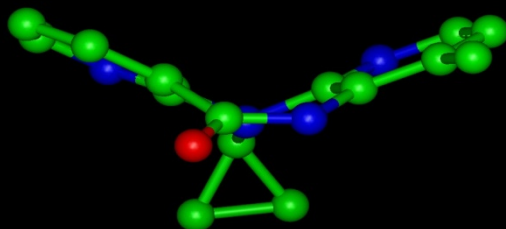
Nevirapina



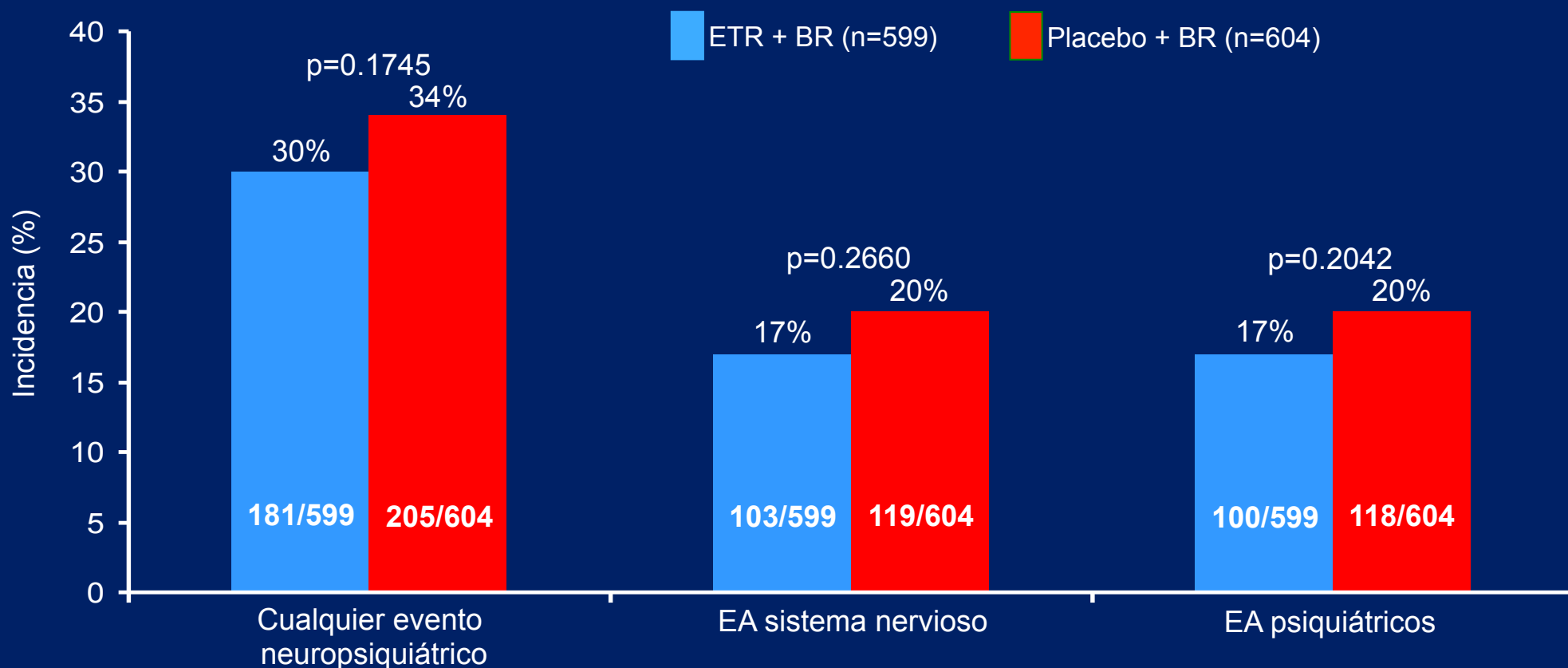
Efavirenz



ETRAVIRINA



EA neurológicos y psiquiátricos 48 semanas



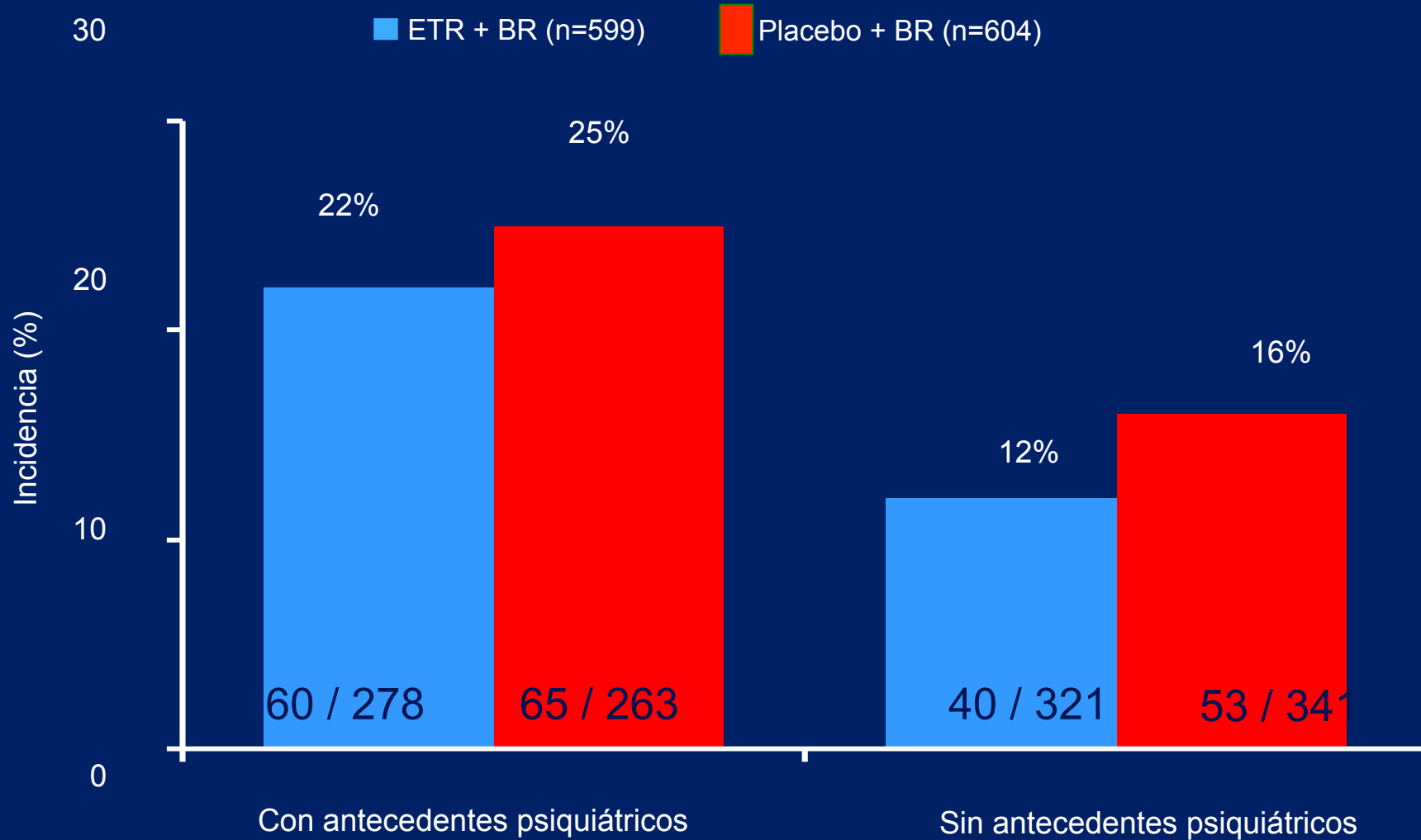
Según Seminari E, et al. (2008):
Etravirina no evidenció trastornos neuropsiquiátricos

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



- Toxicidad neuropsiquiátrica “indirecta” por antirretrovirales

Lipodistrofia: presentación clínica

Lipoatrofia



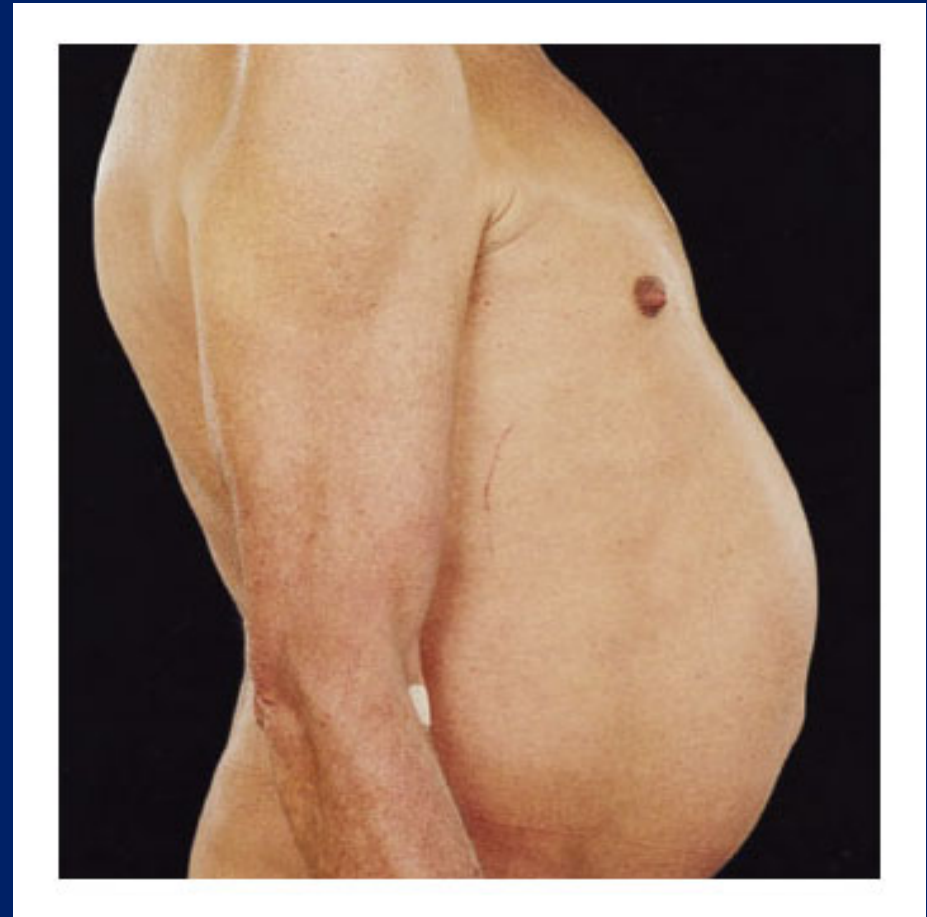
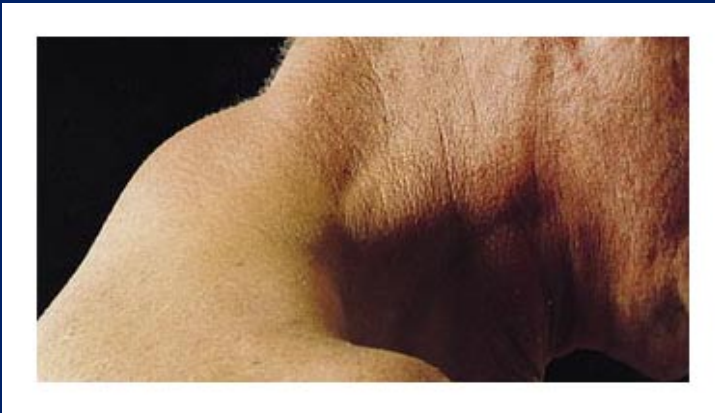
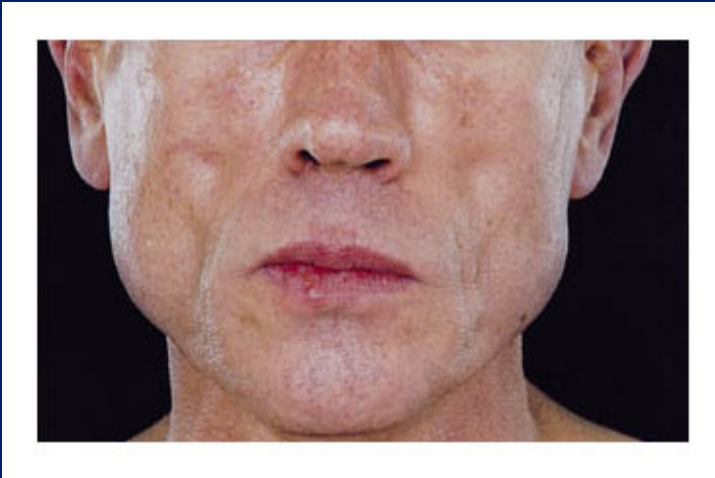
Lipohipertrofia



- 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 lipoacúmulos 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

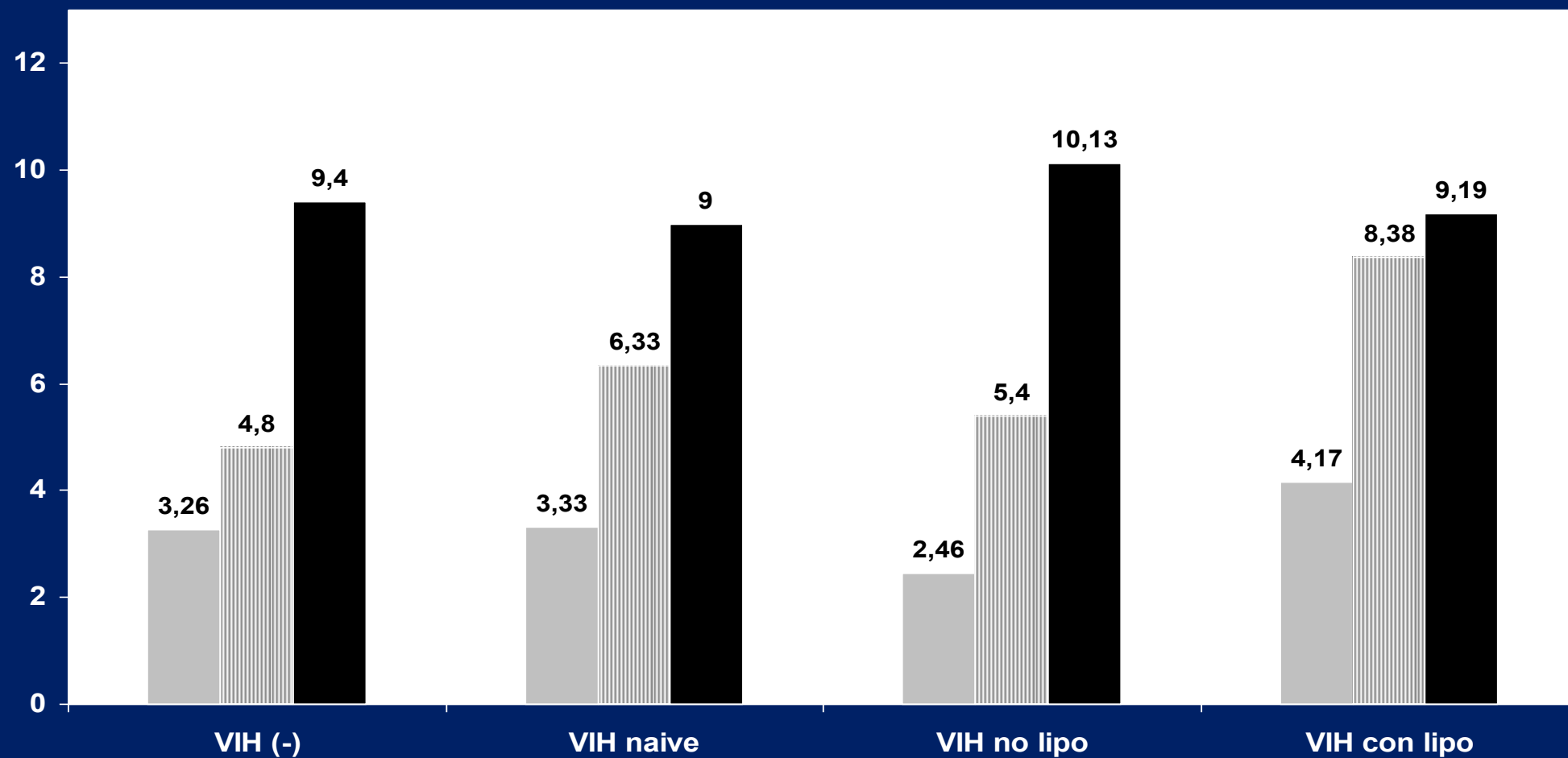
$r=0.37-0.64$ $p<0.001$

Correlación con Beck Depression Inventory y MOS-VIH

$r=0.51$ $p<0.001$

$r=0.63$

■ Ansiedad ▨ Depresión ■ Calidad de vida

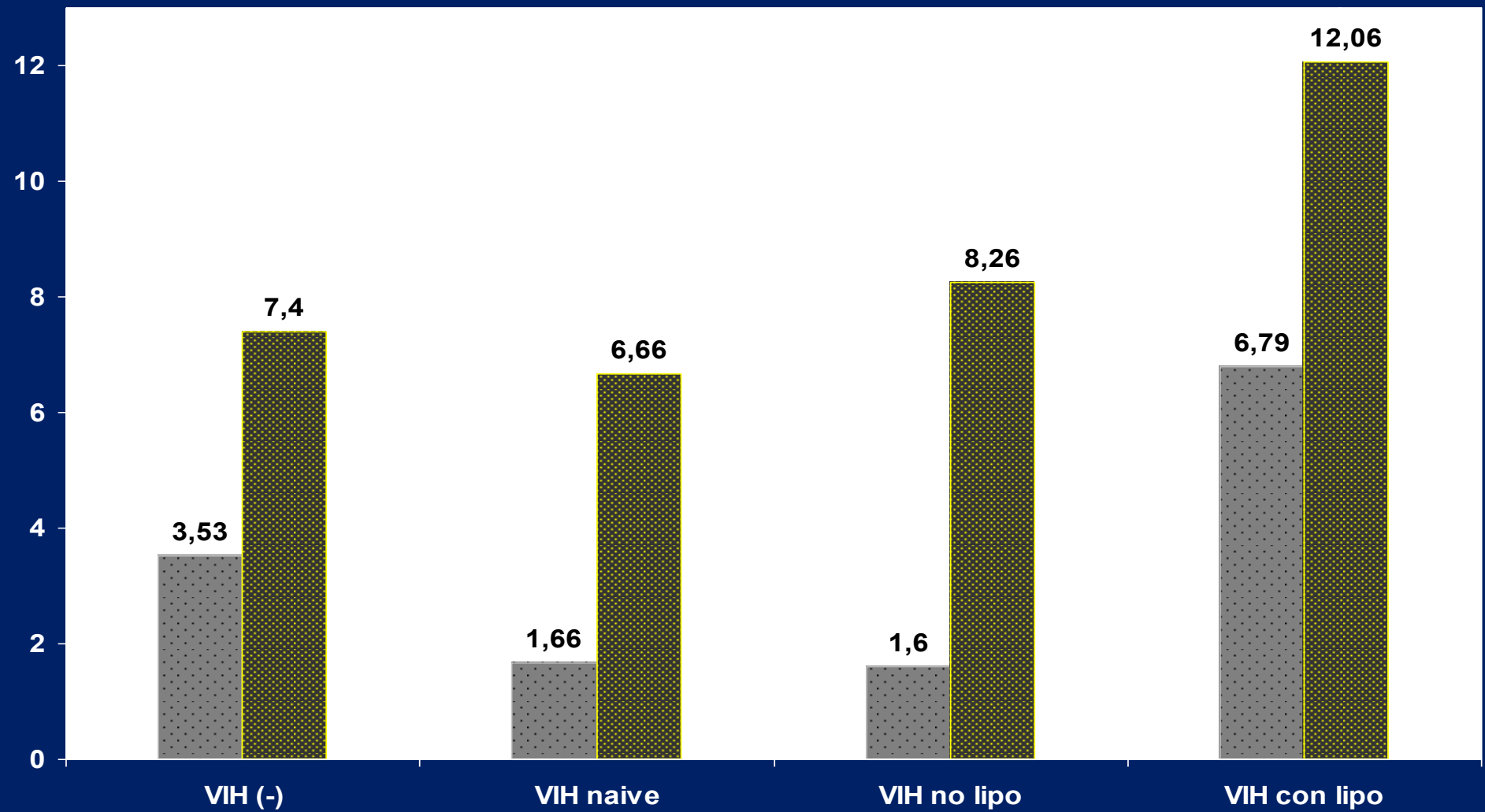


*p<.01 entre HIV con lipo y HIV no lipo

Marín et al. Qual Life Res 2005

■ Percepción corporal

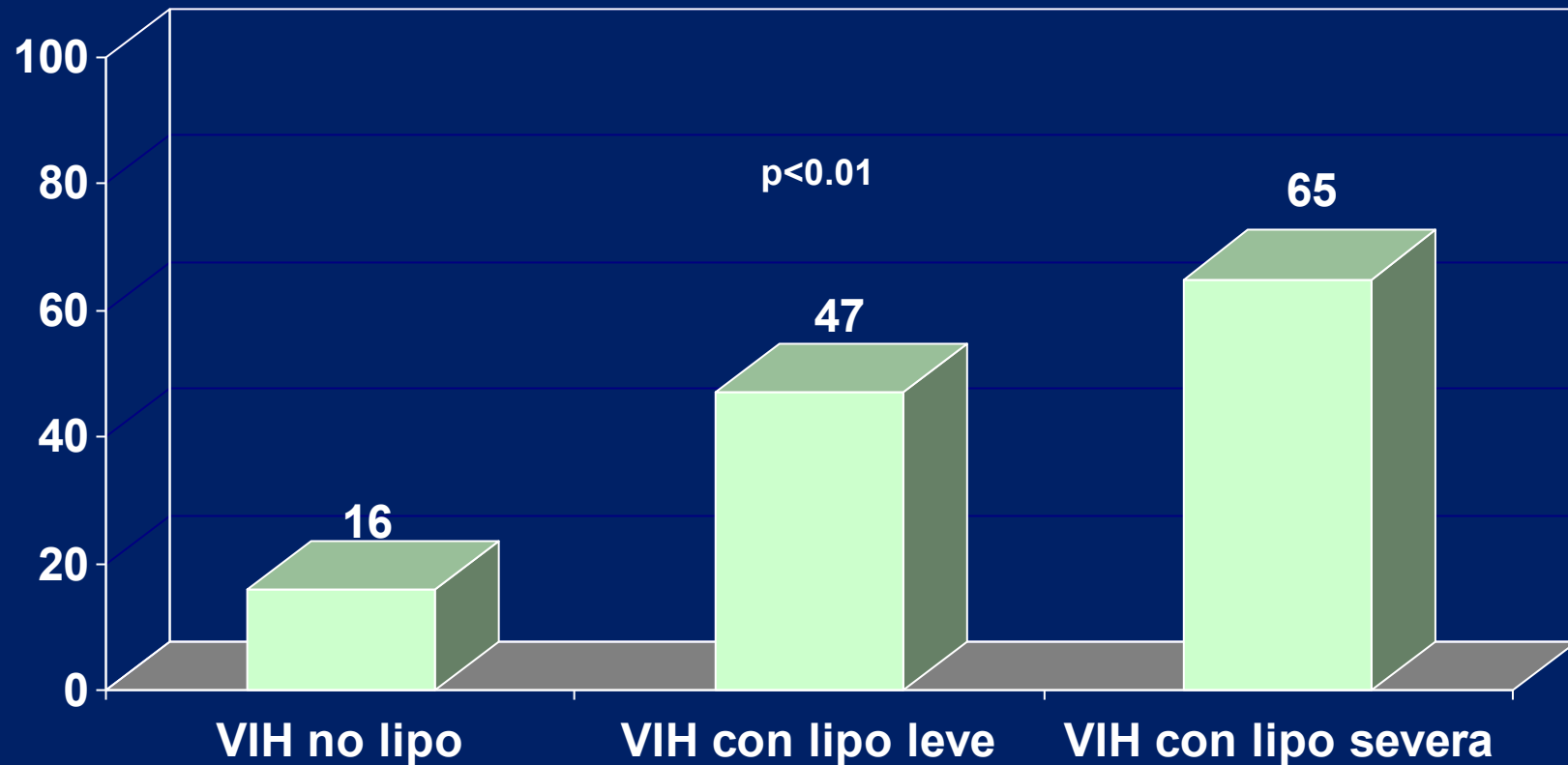
■ Repercusión social



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

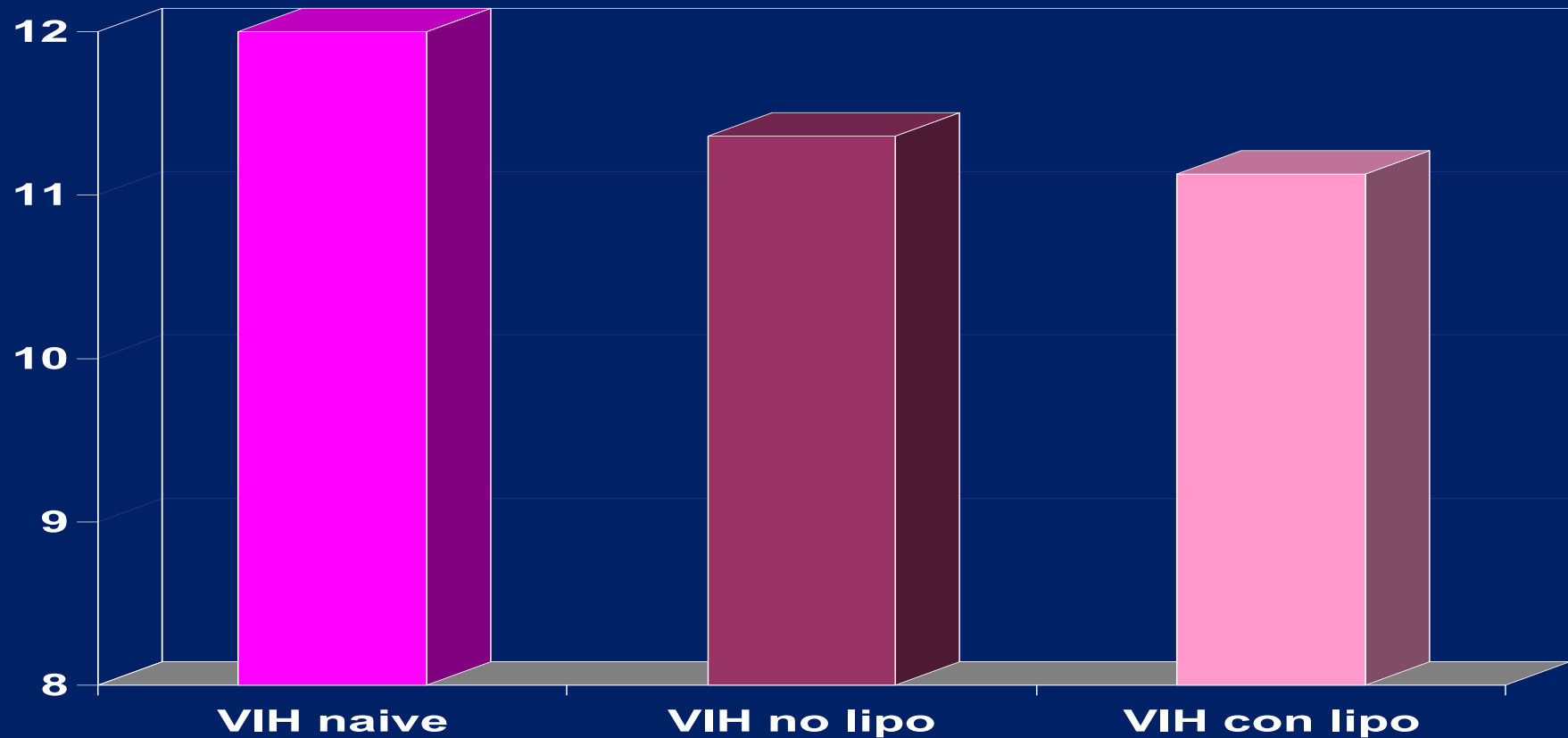
Marín et al. Qual Life Res 2005

Aislamiento social y estigma en pacientes con lipoatrofia



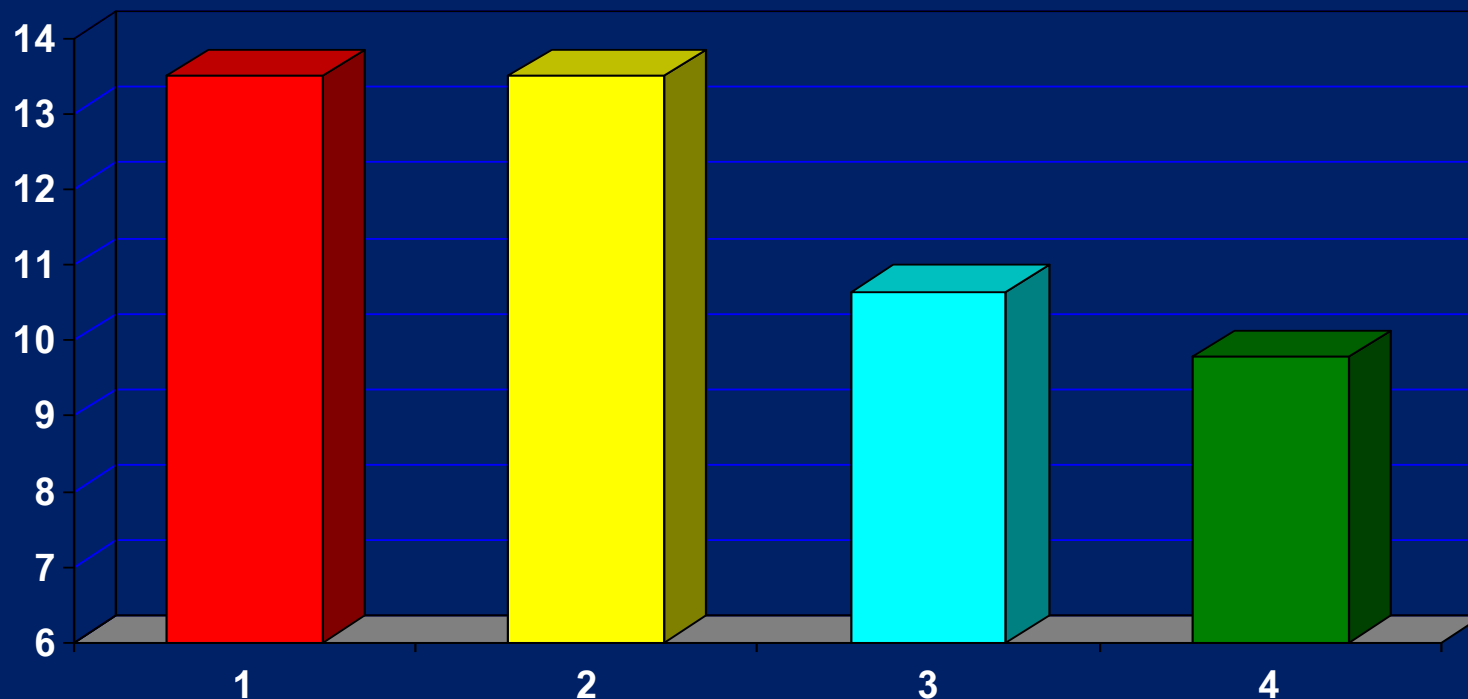
% de pacientes con puntuaciones mayores de 11 en la subescala de distress social (95% especificidad)

Cambios en la “actitud hacia la medicación”



5 ítems específicos sobre confianza y satisfacción con el tratamiento antirretroviral

Cambios en la “actitud hacia la medicación” según severidad de lipoatrofia



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

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.