

Leverenzymwaarden stijgen niet bij omschakeling van tweemaal daags 200 mg nevirapine naar eenmaal daags 400 mg

Roger Brüggemann, Robert Kauffmann, Ron Wolterbeek, Luc Gelinck, Paul Le Brun en Daan Touw

Kernpunten

- Nevirapine is niet geregistreerd voor eenmaaldaagse toepassing. In de praktijk wordt nevirapine echter regelmatig in een eenmaaldaags regime gebruikt.
- Eenmaal daags doseren van nevirapine gaat niet gepaard met hepatotoxiciteit bij patiënten die zijn voorbehandeld met nevirapine.
- Tussen plasmaconcentraties van nevirapine en leverfunctie-tests is geen relatie gevonden.

Nevirapine (Viramune) behoort tot de groep van de niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers, een van de groepen antiretrovirale geneesmiddelen die gebruikt worden in de highly active antiretroviral therapy (HAART) bij een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1). De geregistreerde dosering van nevirapine bij met hiv geïnfecteerde volwassenen is 200 mg eenmaal daags gedurende de eerste twee weken, gevolgd door 200 mg tweemaal daags. Met een toenemende behoefte om antiretrovirale medicatie eenmaal per dag te geven ter bevordering van de therapietrouw, wordt 400 mg nevirapine eenmaal daags gegeven [1, 2]. Nevirapine is echter niet geregistreerd voor een eenmaaldaagse toepassing.

Nevirapine wordt geassocieerd met asymptomatische verhoging van de waarden van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT), evenals veranderingen in de waarden van alkalisch fosfatase (AP) en γ -glutamyltransferase (γ -GT). Deze stijging van leverenzymwaarden is voornamelijk kort na initiatie van de therapie waargenomen, binnen enkele maanden zijn de waarden genormaliseerd. In sommige gevallen is de levertoxiciteit echter zo ernstig dat een ziekenhuisopname is geïndiceerd [3-5].

In de 2NN-studie werd bij een onderhoudsdosering van eenmaal daags 400 mg een hogere incidentie van stijging van leverenzymwaarden gezien dan bij tweemaal daags 200 mg [6]. Het is niet duidelijk of dit verschil in incidentie van stijging van leverenzymwaarden ook optreedt bij met nevirapine voorbehandelde patiënten. Daarnaast is niet bekend of de hoge incidentie in stijging van leverenzymwaarden geassocieerd is met de hogere topspiegel die wordt gezien bij eenmaal daags 400 mg vergeleken met tweemaal daags 200 mg.

Abstract

Liver enzyme values do not increase upon switching from 200 mg nevirapine twice daily to 400 mg once daily

Objective

To investigate whether hepatotoxicity occurs in patients switching from nevirapine twice daily to once daily and whether there is a relationship with nevirapine serum levels. Nevirapine is associated with asymptomatic elevations of liver enzyme values that occur shortly after start of therapy but often resolve. In patients receiving 400 mg nevirapine once daily a higher incidence of liver enzyme elevation is observed than in patients receiving 200 mg twice daily.

Design and methods

29 patients taking nevirapine twice daily for at least 6 months with an undetectable viral load were included in a multi-center, open-label, prospective, randomised trial. Patients were randomised to either once daily 400 mg or twice daily 200 mg nevirapine. ALAT, ASAT, γ -GT and alkaline phosphatase (AP), CD4-positive lymphocytes, HIV-RNA and nevirapine serum levels were evaluated at months 1, 3 and 6 after randomisation.

Results

After 1, 3 and 6 months, the index group showed no significant increase in ALAT compared to the control group. ASAT, γ -GT and AP showed a similar pattern. No patient had an ALAT increase more than 20 U/l after 6 months compared to baseline. No relationship was found between the serum level of nevirapine and transaminase, AP or γ -GT levels. All patients had undetectable viral load during this study.

Conclusion

In contrast to drug-naïve patients, this study suggests that a safe switch to 400 mg nevirapine once daily is possible for treatment-experienced patients with liver enzyme values in the normal range after at least half a year of nevirapine therapy.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(4):88-92

Om te differentiëren tussen een geneesmiddelgerelateerde bijwerking en een patiëntgerelateerd effect, is een prospectief gerandomiseerd onderzoek opgezet met voorbehandelde patiënten die al geruime tijd stabiel zijn ingesteld op tweemaal daags 200 mg. Het doel van dit onderzoek was: toetsen bij met nevirapine voorbehandelde patiënten of een regime van eenmaal daags 400 mg een hogere incidentie van hepatotoxiciteit geeft dan een regime van tweemaal daags 200 mg. Als secundair doel werd de relatie tussen de nevirapineserumspiegel en het optreden van hepatotoxiciteit onderzocht.

Methoden

Onderzoekspopulatie

De patiënten die werden geïncludeerd, waren 18 jaar en ouder, hiv-1-positief, hadden voorafgaand aan inclusie ten minste een half jaar tweemaal daags 200 mg nevirapine gebruikt, waren gedurende ten minste zes maanden zonder aantoonbare stijging van leverenzymwaarden, en hadden een ondetecteerbare viral load (< 50 kopieën/ml). Geëxcludeerd werden patiënten die zwanger waren of wilden worden, hepatitis-B/C-positief waren, patiënten van wie de behandelend arts hun klinische toestand als onvoldoende voor deelname beoordeelde of patiënten die participeerden in een ander onderzoek. Voor deelname aan het onderzoek dienden ten minste twee leverfunctietests, twee viral loads en twee nevirapineserumspiegels bekend te zijn.

Het Medisch Centrum Haaglanden, het HagaZiekenhuis en het Leids Universitair Medisch Centrum namen deel aan het onderzoek. Het onderzoeksprotocol is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie Zuidwest Holland. Iedere patiënt heeft een informed consent getekend.

Procedure

Het onderzoek was een multicentrisch, open-label, prospectief, gerandomiseerd onderzoek. De patiënten werden door loting 1:1 gerandomiseerd in twee groepen. Na randomisatie gebruikte de interventiegroep eenmaal daags 400 mg nevirapine. De controlegroep continueerde het regime van tweemaal daags 200 mg. Alle andere hiv-medicatie bleef gedurende het onderzoek onveranderd.

Na inclusie werden de patiënten gedurende een periode van zes maanden vervolgd. In de maanden 1, 3 en 6 werden de patiënten poliklinisch beoordeeld. Tijdens alle bezoeken werden klinisch-chemische (ALAT, ASAT, γ -GT en AP), serologische (telling CD4-positieve cellen) en virologische tests (viral load) afgenomen. Tevens werd een nevirapinetopspiegel van drie uur na inname bepaald na één en zes maanden. Drie maanden na inclusie werd zowel een nevirapinetop- als -dalspiegel afgenomen.

Indien zich twee of meer van de geïncludeerde patiënten van de interventiegroep manifesteerden met ALAT-waarden hoger dan vijfmaal de normale bovengrens, zou het onderzoek worden afgebroken (normaalwaarde < 50 IE/l).

Statistische analyse

De ALAT-waarde is gebruikt als de primaire uitkomstparameter voor hepatotoxiciteit. In de dagelijkse klinische praktijk wordt een stijging van de ALAT-waarde van maximaal 20 IE ten opzichte van de uitgangswaarde geaccepteerd. In een referentiepopulatie van alle patiënten in Den Haag die nevirapine tweemaal daags 200 mg gebruikten, is een mediane ALAT-waarde berekend van 36 IE/l. De standaarddeviatie van de referentiegroep was 36 IE/l. Een poweranalyse is hierop uitgevoerd. Met een groepsgrootte van 41 patiënten in elke onderzoekarm was het mogelijk met een enkelzijdig betrouwbaarheidsinterval van 95 % en een power van 80 % ($\alpha = 0,05$ en $\beta = 0,2$) de primaire vraagstelling te beantwoorden. Met correctie voor uitval moesten 60 patiënten in elke onderzoekarm worden geïncludeerd.

Voor de statistische analyse werd gebruikgemaakt van SPSS versie

Tabel 1

Aanvangskarakteristieken van de patiëntenpopulatie

	Dosering tweemaal daags 200 mg	eenmaal daags 400 mg
Aantal patiënten (%)	15 (51,7)	14 (48,3) [□]
Geslacht (% man)	14 (93,3)	12 (85,7) [□]
Leeftijd (jaar) (spreiding)	51,3 (31-81)	46,5 (25-55) [□]
Uitgangswaarden leverenzymen (IE/l)		
• ALAT (mediaan; interkwartielafstand)	32; 24-37	41; 30-58 [□]
• ASAT (mediaan; interkwartielafstand)	27; 22-35	34; 29-35 [□]
• γ -GT (mediaan; interkwartielafstand)	51; 38-66	66; 47-84 [□]
• AP (mediaan; interkwartielafstand)	91; 74-114	88; 82-92 [□]
Viral load (kopieën/ml)	< 50	< 50

[□] niet significant

ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; γ -GT: γ -glutamyltransferase; AP: alkalisch fosfatase

Tabel 2

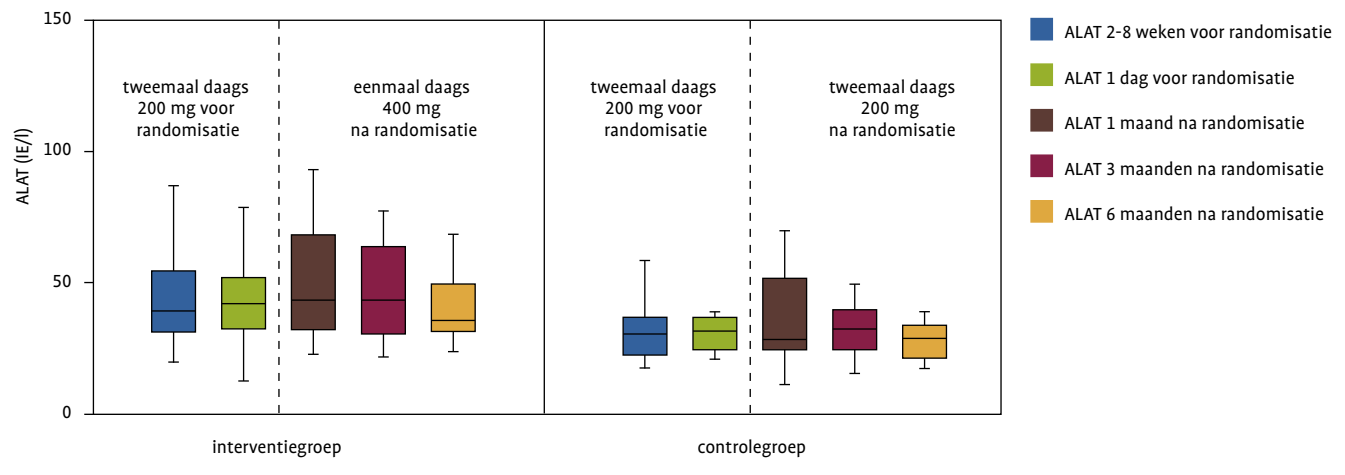
Beloop leverfunctiewaarden (IE/l) na randomisatie in beide onderzoeksgroepen (mediaan; interkwartielafstand)

Dosering	Tijdstip na randomisatie	ALAT	ASAT	γ -GT	AP
Tweemaal daags 200 mg	uitgangswaarde	32; 24-37	27; 22-35	51; 38-66	91; 74-114
	1 maand	29; 24-56	23; 21-39	51; 41-65	84; 74-100
	3 maanden	32; 23-41	28; 20-32	53; 37-72	84; 70-84
	6 maanden	28; 20-36	24; 19-32	54; 39-78	84; 69-110
Eenmaal daags 400 mg	uitgangswaarde	41; 30-58	34; 29-35	66; 47-84	88; 82-92
	□ 1 maand	43; 31-69	42; 31-51	68; 51-92	85; 79-93
	□ 3 maanden	44; 29-67	35; 29-55	68; 50-103	84; 72-92
	□ 6 maanden	35; 30-58	36; 28-42	63; 44-96	77; 62-94

ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; γ -GT: γ -glutamyltransferase; AP: alkalisch fosfatase

Figuur 1

Waarden van alanineaminotransferase (ALAT) voor en na randomisatie voor de onderzochte doseringen nevirapine. Boxplots 1 en 2 in beide regimes zijn ALAT-uitgangswaarden (mediaan + interkwartielafstand). Boxplots 3, 4 en 5 zijn ALAT-waarden op 1, 3 en 6 maanden na randomisatie (mediaan + interkwartielafstand)



14.0.1. Een univariate Student-t-test is gebruikt om aanvangskarakteristieken van beide groepen te vergelijken. Een *repeated measurement*-analyse is gebruikt om te toetsen op intra-individuele verschillen en verschillen tussen de controle- en de interventiegroep. De leverenzymwaarden voor randomisatie zijn meegenomen als covariabele tijdens de analyse. Een p-waarde van 0,05 of minder werd gezien als statistisch significant.

Resultaten

Demografische gegevens

De gepresenteerde resultaten betreffen een interimanalyse. Van de 29 geïncludeerde patiënten zijn 14 gerandomiseerd in de groep eenmaal daags 400 mg en 15 in de groep tweemaal daags 200 mg.

1 patiënt heeft het onderzoek niet afgemaakt. De aanvangskarakteristieken waren gelijk in beide groepen (tabel 1). De uitgangswaarden van de leverenzymen lagen voor beide groepen binnen tweemaal de bovengrens van normaal.

Leverenzymen

Op de tijdstippen 1, 3 en 6 maanden liet de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep geen klinisch relevante noch significante stijging van de ALAT-waarde zien (niet meer dan 20 IE). De andere leverenzymen ASAT, γ -GT en AP waren eveneens gelijkwaardig in de interventiegroep en de controlegroep (tabel 2, figuur 1). Bij de analyse per individu werden geen stijgingen groter dan 20 IE ALAT gezien. ASAT, γ -GT en AP lieten vergelijkbare relaties zien. Geen van de patiënten heeft gedurende het onderzoek hepatitis B of C

Tabel 3

Top- en dalspiegels van nevirapine (mg/l) 1, 3 en 6 maanden na randomisatie (mediaan; interkwartielafstand)

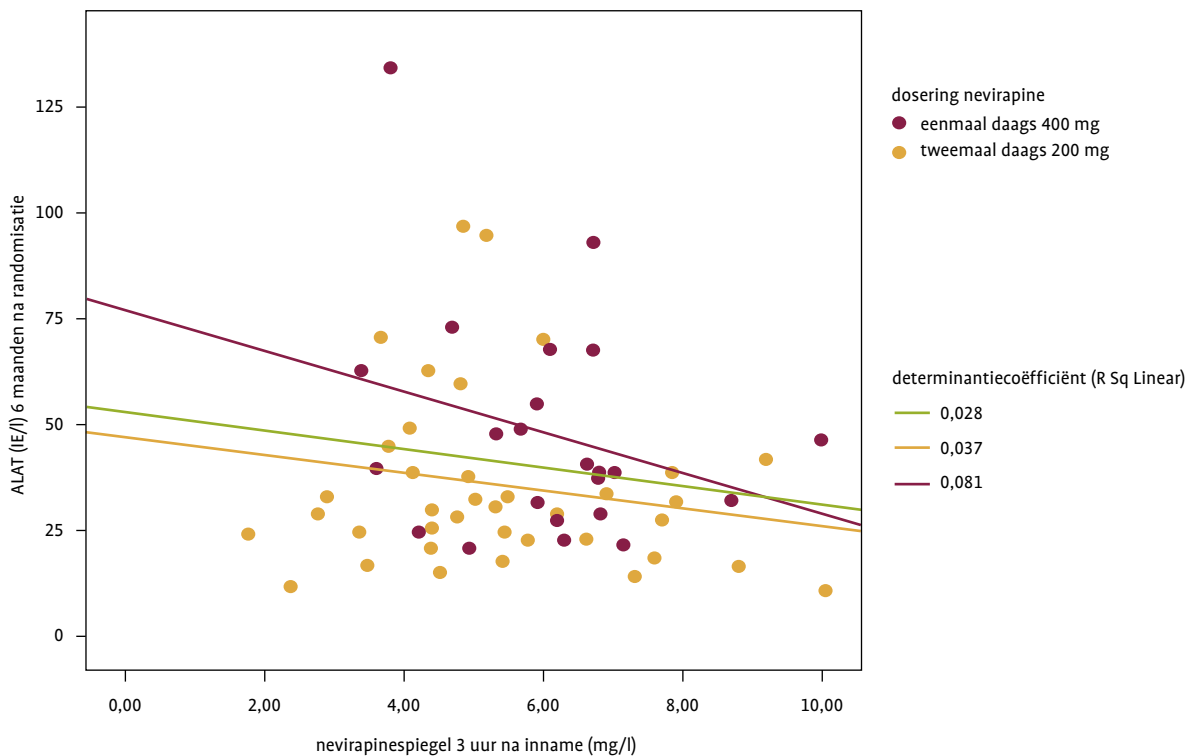
	Dosering tweemaal daags 200 mg	eenmaal daags 400 mg
Topspiegel \square , na 1 maand	5,74; 4,64-7,09	6,75; 6,12-7,54 Δ
Dalspiegel, na 3 maanden	4,14; 3,27-5,36	4,36; 3,65-5,20 Δ
Topspiegel \square , na 3 maanden	5,48; 4,35-6,23	7,20; 6,53-8,45 Δ
Topspiegel \square , na 6 maanden	5,50; 4,86-7,80	6,30; 5,90-6,80 Δ

\square topspiegel is gedefinieerd als 3 uur na inname nevirapine

Δ niet significant

Figuur 2

Waarde van alanineaminotransferase (ALAT) na 6 maanden in relatie tot nevirapinespiegel 3 uur na inname



ontwikkeld. De respons op de behandeling is niet beoordeeld, maar er kan wel gemeld worden dat alle patiënten gedurende het onderzoek een niet-detecteerbare viral load hebben gehouden.

Nevirapinespiegels

De patiënten in de interventiegroep hadden een hogere top- en een vergelijkbare dalspiegel ten opzichte van de controlegroep (tabel 3). De hogere topspiegel binnen de interventiegroep heeft niet geleid tot een verhoging van de transaminasewaarden of een verhoging van AP en GGT (figuur 2).

Beschouwing

De geïncludeerde patiënten laten geen significante stijging zien van de ALAT-waarde na omschakeling van tweemaal daags 200 mg naar eenmaal daags 400 mg. De waarden van ASAT, AP en γ -GT laten eveneens geen verschil zien tussen indexgroep en controlegroep. Als kanttekening dient te worden vermeld dat het beoogde aantal van 41 patiënten om voldoende power te bereiken, nog niet is behaald. Van Leth e.a. toonden aan dat stijging van leverenzymwaarden graad 3 (ernstig, vijf- tot tienmaal de bovengrens van normaal) en van graad 4 (levensbedreigend, meer dan tienmaal de bovengrens van normaal) [7] vaker optraden tijdens antiretrovirale therapie met

nevirapine eenmaal daags 400 mg dan met tweemaal daags 200 mg bij naïeve patiënten [6]. Mogelijk heeft dit te maken met een verschil tussen naïeve en voorbehandelde patiënten.

Kappelhoff e.a. hebben geen relaties aangetoond tussen het optreden van stijgingen van leverenzymwaarden en nevirapineconcentraties [8]. Het door ons uitgevoerde onderzoek laat een vergelijkbaar beeld zien. Een hogere topspiegel lijkt niet geassocieerd te zijn met een hogere incidentie van stijgingen van leverenzymwaarden.

Hepatotoxiciteit op lange termijn dient te worden onderscheiden van hypersensitiviteitsreacties die optreden in de eerste zes tot acht weken na de start met nevirapine.

In dit onderzoek wordt getracht aan te tonen dat toxiciteit op lange termijn niet optreedt binnen een groep patiënten die reeds geruime tijd stabiele leverenzymwaarden hebben die binnen de normaal grens liggen.

Deze interimanalyse geeft geen aanleiding tot de conclusie dat de omschakeling van tweemaal daags 200 mg naar eenmaal daags 400 mg bij voorbehandelde patiënten gepaard gaat met hepatotoxiciteit. In de praktijk worden eenmaaldaagse schema's met nevirapine regelmatig toegepast.

Ons onderzoek lijkt een aanwijzing te geven voor veilig gebruik van eenmaal daags nevirapine 400 mg bij patiënten die reeds geruime tijd stabiele leverenzymwaarden hebben op tweemaal daags nevirapine 200 mg.

Roger Brüggemann, ziekenhuisapotheker; Paul Le Brun, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog; Daan Touw, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog; Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag. Robert Kauffmann, internist: HagaZiekenhuis, Den Haag. Luc Gelinck, internist-infectioloog; Ron Wolterbeek, statisticus: Leids Universitair Medisch Centrum.

De auteurs danken de volgende personen voor hun bijdrage aan dit onderzoek: Hayo Graatsma, ziekenhuisapotheker en opleider: Apotheek Haagse Ziekenhuizen; Rob Vriesendorp en Frank Jeurissen, beiden internist en hiv-behandelaar; Margo

Groot en Rosanne ten Wolde, hiv-consulenten: Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag; Anneke van IJperen en Rob Korte, hiv-consulenten: HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag; Willemien Dorama, hiv-consulent: Leids Universitair Medisch Centrum.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van Roger Brüggemann. Het beschreven onderzoek werd in het kader van de opleiding tot ziekenhuisapotheker uitgevoerd in de Apotheek Haagse Ziekenhuizen, het HagaZiekenhuis (locatie Leyenburg), het Medisch Centrum Haaglanden (locatie Westeinde) en het Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentie: R.J.M. Brüggemann, ziekenhuisapotheker-onderzoeker antifungale middelen, Apotheek en Klinische Farmacie, UMCN St. Radboud, Nijmegen, R.Bruggemann@akf.umcn.nl.

LITERATUUR

- 1 Viramune product monograph. 2003 feb 17. www.emea.eu.int. Geraadpleegd 1 augustus 2006.
- 2 Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2000;14(8):F77-82.
- 3 Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(10):1261-8.
- 4 De Maat MM, Mathot RA, Veldkamp AI, et al. Hepatotoxicity following nevirapine-containing regimens in HIV-1-infected individuals. *Pharmacol Res*. 2002;46(3):295-300.
- 5 Stern JO, Robinson PA, Love J, et al. A comprehensive safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 Suppl 1:S21-33.
- 6 Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004;363(9417):1253-63.
- 7 AIDS clinical trial group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville: Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 1992.
- 8 Kappelhoff BS, Van Leth F, Robinson PA, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther*. 2005;10(4):489-98.