ABSTRACT

Project code:

RSA5380001

Project title:

Impact of Pharmacogenetic Markers of *CYP2B6*, Clinical Factors, and Drug-Drug Interaction on Efavirenz Concentrations in HIV/ Tuberculosis-Coinfected Patients

Investigator:

Weerawat Manosuthi,[a] Chonlaphat Sukasem,[b] Aroon Lueangniyomkul,[a] Wiroj Mankatitham,[a] Supeda Thongyen,[a] Samruay Nilkamhang,[a] Sukanya Manosuthi,[a] Somnuek Sungkanuparph[b]

Affiliation:

Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Thailand[a]; Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand[b]

E-mail address: drweerawat@hotmail.com, idweerawat@yahoo.com

Project period: 1 July 2010 to 30 June 2013

Keyword:

CYP2B6, Efavirenz, rifampicin, HIV, tuberculosis

Comprehensive information on the effects of cytochrome P450 2B6 (*CYP2B6*) polymorphisms, clinical factors, and drug-drug interactions on efavirenz concentrations in HIV/tuberculosis-coinfected (HIV/TB) patients is unavailable. A total of 139 HIV/TB adults, 101 of whom received a rifampin-containing anti-TB regimen, were prospectively enrolled to receive efavirenz (600 mg)/tenofovir/lamivudine. Nine single nucleotide polymorphisms (SNPs) within *CYP2B6* were genotyped. Plasma efavirenz concentrations were measured at 12 weeks. The median (interquartile range [IQR]) efavirenz concentration was 2.3 (1.4 to 3.9) mg/liter. The SNPs (frequencies of heterozygous and homozygous mutants) were 64C>T (10% and 1%), 499C>G (0% and 0%), 516G>T (47% and 8%), 785A>G (54% and 10%), 1375A>G (0% and 0%), 1459C>T (3% and 0%), 3003C>T (44% and 27%), 18492T>C (39% and 6%), and 21563C>T (57% and 5%). The four most frequent *CYP2B6* haplotypes identified were *1/*6 (41%), *1/*1 (35%), *1/*2 (7%), and *6/*6 (7%). The heterozygous/homozygous mutation associated with low efavirenz concentrations was 18492T>C (P<0.001), and those associated with high efavirenz concentrations were 516G>T, 785A>G, and 21563C>T (all P<0.05). Haplotype *1/*1 was associated with low efavirenz concentrations, and *6/*6, *1/*6, and *5/6 were associated with high efavirenz concentrations. As shown by multivariate analysis, low efavirenz concentrations were significantly associated with the *1/*1 haplotype (beta=1.084, P=0.027) and high body weight (beta=0.076, P=0.002). In conclusion, pharmacogenetic markers of *CYP2B6* have the greatest impact with respect to inducing low plasma efavirenz concentrations in HIV/TB Thai patients.

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ:
RSA5380001

ชื่อโครงการ: การศึกษาลักษณะบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยีน *CYP 2B6* ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกและปฏิกิริยาระหว่างยาต่อความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นวัณโรค

ชื่อนักวิจัย: วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, ชลภัทร สุขเกษม, อรุณ เหลืองนิยมกุล, วิโรจน์ หมั่นคติธรรม, ศุภิดา ทองเย็น, สำรวย นิลกำแหง, สุกัญญา มโนสุทธิ, สมนึก สังฆานุภาพ

E-mail Address: drweerawat@hotmail.com, idweerawat@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 1 กรกฎาคม 2553 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2556

คำหลัก: *CYP 2B6* อีฟาวิเรนซ์ ไรแฟมปิซิน เอชไอวี วัณโรค

ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับโพลีมอร์ฟิซึ่มของไซโตโครมพี 450 2บี6 ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกและปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ไปพร้อมกันในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีระยะท้ายที่กำลังป่วยเป็นวัณโรค การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยเก็บรวบรวมผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นวัณโรคร่วมด้วยจำนวน 139 ราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยอยู่ 101 รายที่ได้รับการรักษาวัณโรคสูตรที่มีไรแฟมปิซินเป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วยทั้งหมด 139 รายได้รับการเริ่มรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่มียาอีฟาวิเรนซ์ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับทีโนโฟเวียร์และลามิวูดีน ทำการศึกษาซิงเกิลนิวคลีโอไทด์โพลีมอร์ฟิซึ่มของยีน *CYP2B6* จำนวน 9 ตำแหน่งและความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ในพลาสมา พบว่าค่าพิสัยกลางความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์มีค่าเท่ากับ 2.3 (1.4-3.9) มิลลิกรัมต่อลิตร ความถี่ของการกลายพันธุ์ชนิด heterozygous และ homozygous ของซิงเกิลนิวคลีโอไทด์โพลีมอร์ฟิซึ่มที่ตำแหน่ง 64C>T มีจำนวนร้อยละ 10 และร้อยละ 1 ตามลำดับ ตำแหน่ง 516G>T คิดเป็นร้อยละ 47 และร้อยละ 8 ตามลำดับ ตำแหน่ง 785A>G คิดเป็นร้อยละ 54 และร้อยละ 10 ตามลำดับ ตำแหน่ง 1459 C>T คิดเป็นร้อยละ 3 และร้อยละ 0 ตามลำดับ ตำแหน่ง 3003C>T คิดเป็นร้อยละ 44 และร้อยละ 27 ตามลำดับ ตำแหน่ง 18492T>C คิดเป็นร้อยละ 39 และร้อยละ 6 ตามลำดับ และที่ตำแหน่ง 21563 C>T คิดเป็นร้อยละ 57 และร้อยละ 5 ตามลำดับ ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 499C>G และ 1375A>G ส่วนแฮพโลไทป์ของยีน *CYP2B6* ที่พบบ่อยสามอันดับแรกได้แก่ *1/*6 (ร้อยละ41) ตามด้วย*1/*1 (ร้อยละ35) และ *6/*6 (ร้อยละ7) การกลายพันธุ์ชนิด heterozygous และ homozygous ที่ตำแหน่ง 18492T>C มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ที่ลดลง (ค่าพีเท่ากับ 0.001) และที่ตำแหน่ง 516G>T, 785A>G และ 21563C>T มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาอีฟาไวเรนซ์เพิ่มขึ้น (ค่าพีทั้งหมดน้อยกว่า 0.05) แฮฟโลไทป์ชนิด *1/*1 มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ที่ลดลง ในขณะที่ชนิด *6/*6, *1/*6 และ*5/*6 (ค่าพีน้อยกว่า 0.05) มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ที่เพิ่มสูงขึ้น จาการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรพบว่าความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังนี้คือ แฮพโลไทป์ชนิด*1/*1 (ค่าเบต้าเท่ากับ -1.084 และค่าพีเท่ากับ 0.027) และน้ำหนักตัวผู้ป่วยที่มาก (ค่าเบต้าเท่ากับ -0.076 และค่าพีเท่ากับ 0.002) โดยสรุปพบว่า ลักษณะทางพันธุศาสตร์ ของยีน *CYP2B6* ส่งผลกระทบมากสุดที่ทำให้ความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยเอชไอวีคนไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีและวัณโรค