

Comparison of the effects of CYP450 polymorphisms on the metabolism of efavirenz; a network meta-analysis study

ARTICLE INFO

Article Type

Systematic Review

Authors

Roshank Jazayeri^{1,2*}

1. Non-communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

2. Department of Genetics, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

*Corresponding Authors:

Roshank Jazayeri, Non-communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran. Department of Genetics, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
Email: roshanakjazayeri@gmail.com

Received: 22 December 2023

Accepted: 19 January 2024

e Published: 31 August 2024

ABSTRACT

Pharmacogenetics plays a crucial role in personalized treatment. This field investigates how genetic variations influence drug responses, focusing on how genes affect the body's reaction to medications. This study explores the impact of genetic polymorphisms on the metabolism of efavirenz, a drug used in the treatment of HIV. The objective is to compare the effects of CYP450 polymorphisms on the metabolism of efavirenz using a network meta-analysis approach. This research, conducted following PRISMA guidelines, examines the pharmacogenetic effects on the efficacy and prevention of adverse drug reactions (ADRs) of efavirenz. The search strategy included a review of observational and interventional studies without language or publication date restrictions. Inclusion criteria involved studies assessing drug concentration, AUC, ADRs, and genotype comparisons. Two independent researchers selected studies and managed data. Data analysis was performed using STATA software, employing a combination of methods to assess heterogeneity and the overall impact of genetic polymorphisms. For continuous and binary outcomes, SMDs and ORs or HRs were used, respectively. Egger's test was conducted to identify publication bias. In this systematic review and meta-analysis, a comprehensive assessment of the relationship between genetic variants and efavirenz metabolism was conducted. Out of 19,861 records, 96 studies were reviewed. These studies, from various countries, had sample sizes ranging from 20 to 6,045 participants. The results indicated that specific variants in genes such as CYP2B6 were significantly associated with changes in plasma efavirenz concentrations. These findings underscore the importance of genetic influences on drug metabolism in the treatment of HIV and the management of its side effects. This extensive systematic review and network meta-analysis evaluated the role of various genes in the metabolism of efavirenz and rivaroxaban. The analyses revealed that specific polymorphisms in the CYP2B6 gene significantly affect the plasma concentration of efavirenz, which is crucial for improving HIV treatment and reducing drug-related side effects. These findings highlight the significance of pharmacogenomic research and the consideration of genetic diversity in therapeutic management.

Keywords: Efavirenz, pharmacogenomics, pharmacogenetics, HIV.

Article History

یافته‌ها بر اهمیت تحقیقات فارماکوژنومیک و توجه به تنوع ژنتیکی در مدیریت درمانی تأکید می‌کنند.

کلید واژه‌ها: افاویرنز، فارماکوژنومیک، فارماکوژنتیک، HIV

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۳۰

*نویسنده مسئول: روشنک جزایری؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر،

دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.

گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران؛ ایمیل:

roshanakjazayeri@gmail.com

مقدمه

Efavirenz، یک داروی ضد رتروویروسی سنگ بنای مورد استفاده در درمان عفونت HIV-1، عمدتاً توسط سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 (CYP450) متابولیزه می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در آنزیم‌های CYP450، به‌ویژه CYP2B6، به‌طور قابل‌توجهی بر فارماکوکینتیک efavirenz و بر اثربخشی دارو و بروز واکنش‌های جانبی دارویی (ADRs) تأثیر می‌گذارند [۱-۳]. درک این تغییرات ژنتیکی برای بهینه‌سازی درمان با efavirenz، افزایش نتایج درمان و به حداقل رساندن عوارض جانبی از طریق رویکردهای پزشکی شخصی ضروری است [۴-۶].

فارماکوژنتیک، مطالعه چگونگی تأثیر تغییرات ژنتیکی بر پاسخ به دارو، به عنوان یک زمینه محوری در پزشکی دقیق ظاهر شده است. با شناسایی نشانگرهای ژنتیکی مرتبط با متابولیسم دارو، پزشکان می‌توانند درمان‌ها را بر اساس پروفایل‌های ژنتیکی فردی تنظیم کنند و به طور بالقوه اثربخشی درمانی را بهبود بخشند و خطر ابتلا به ADR را کاهش دهند [۷-۹]. Efavirenz به دلیل شاخص درمانی باریک و تنوع قابل توجه در متابولیسم آن در بین افراد به عنوان یک نمونه برای کاربرد فارماکوژنتیک عمل می‌کند [۱۰-۱۲].

هدف این مطالعه انجام یک متآنالیز شبکه جامع برای ارزیابی تأثیر پلی‌مورفیسم‌های CYP450 بر متابولیسم Efavirenz بود. هدف ما تعیین اینکه آیا یک رویکرد فارماکوژنتیک می‌تواند کارایی را بهبود بخشد و از ADRهای مرتبط با Efavirenz جلوگیری کند. با بررسی و تجزیه و تحلیل سیستماتیک داده‌های حاصل از مطالعات مختلف، به دنبال روشن کردن رابطه بین گونه‌های ژنتیکی خاص و فارماکوکینتیک efavirenz بودیم و بینش‌هایی را که می‌تواند تصمیم‌گیری بالینی و استراتژی‌های درمانی شخصی‌سازی شده را ارائه دهند، نشان دادیم.

روش‌ها

پرسش مطالعه

مقایسه اثرات پلی‌مورفیسم‌های

CYP450 بر متابولیسم افاویرنز. یک

مطالعه متآنالیز شبکه

روشنک جزایری^(۱,۲)*

^۱مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج،

ایران.

^۲گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.

چکیده

فارماکوژنتیک نقش حیاتی در شخصی‌سازی درمان دارد. این شاخه از علم با بررسی تأثیر تنوع‌های ژنتیکی بر پاسخ‌های دارویی، به تحقیق درباره چگونگی تأثیرگذاری ژن‌ها بر واکنش‌های بدن به داروها می‌پردازد. این مطالعه به بررسی تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بر متابولیسم داروی افاویرنز، مورد استفاده در درمان HIV می‌پردازد. هدف مطالعه حاضر مقایسه اثر پلی‌مورفیسم‌های CYP450 بر متابولیسم داروی افاویرنز در یک مطالعه network meta-analysis می‌باشد. این تحقیق، که با روش‌های استاندارد PRISMA انجام شد، به بررسی اثرات فارماکوژنتیک در بهبود کارایی و پیشگیری از ADRهای افاویرنز می‌پردازد. استراتژی جستجو شامل بررسی مطالعات مشاهده‌ای و مداخله‌ای بدون محدودیت زبان یا تاریخ انتشار بود. معیارهای ورود شامل بررسی غلظت دارو، AUC، ADRها، و مقایسه ژنوتیپ‌های مختلف بود. دو محقق به صورت مستقل مطالعات را انتخاب و اطلاعات را مدیریت کردند. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار STATA انجام شد. ترکیبی از روش‌ها برای ارزیابی ناهمگنی و تأثیر کلی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی استفاده شد. برای نتایج مستمر و باینری، به ترتیب از SMDها و ORها یا HRها استفاده شد. تست Egger برای شناسایی سوگیری انتشار انجام شد. در این مرور سیستماتیک و متآنالیز، بررسی گسترده‌ای در مورد ارتباط واریانت‌های ژنتیکی با متابولیسم داروهای افاویرنز انجام شده است. از مجموع ۱۹۸۶۱ رکورد، ۹۶ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعات از کشورهای مختلف با حجم نمونه‌های ۲۰ تا ۶۰۴۵ شرکت‌کننده بودند. نتایج نشان داد که واریانت‌های خاص در ژن‌هایی مانند CYP2B6 با تغییرات قابل توجه در غلظت افاویرنز در پلاسما مرتبط هستند. این یافته‌ها اهمیت تأثیر ژنتیک بر متابولیسم دارویی را در درمان HIV و مدیریت عوارض جانبی آن را نشان می‌دهد. این مرور سیستماتیک و متآنالیز شبکه گسترده، نقش ژن‌های مختلف در متابولیسم داروی افاویرنز و ریسوروسابان را بررسی کرد. تحلیل‌ها نشان دادند که پلی‌مورفیسم‌های خاصی در ژن CYP2B6 تأثیرات معنی‌داری بر غلظت پلاسمایی این دارو دارند، که برای بهبود درمان HIV و کاهش عوارض جانبی دارویی افاویرنز اهمیت دارد. این

غلظت پلاسما، تفاوت میانگین استاندارد شده (SMDs) با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CIs) محاسبه شد. برای نتایج بالینی، مانند وقوع ADRها، نسبت شانس (ORs) و نسبت خطر (HRS) استفاده شد.

ناهمگونی با استفاده از آماره I² و مقادیر p مربوطه برای تعیین مناسب بودن ادغام داده‌ها در مطالعات ارزیابی شد. زمانی که ناهمگونی پایین بود ($I^2 < 50\%$) و ($p\text{-value} > 0.10$) از یک مدل اثرات ثابت استفاده شد که نشان‌دهنده شباهت کافی بین مطالعات برای توجیه ترکیب نتایج است. برعکس، زمانی که ناهمگونی قابل توجهی شناسایی شد ($I^2 \geq 50\%$) یا ($p\text{-value} \leq 0.10$) یک مدل اثرات تصادفی استفاده شد، و اذعان داشت که تفاوت‌ها در یافته‌ها می‌تواند ناشی از تنوع در جمعیت‌های مطالعه، روش‌شناسی یا عوامل دیگر باشد.

علاوه بر این، آزمون Egger برای ارزیابی وجود سوگیری انتشار در مطالعات موجود در متاآنالیز انجام شد. این آزمون به شناسایی هرگونه چولگی در داده‌ها که ممکن است از تمایل به انتشار انواع خاصی از مطالعات ناشی شود کمک کرد. گنجاندن این ارزیابی سوگیری، استحکام و قابلیت اطمینان یافته‌های فرا تحلیلی ما را تضمین کرد.

استفاده از این روش‌های آماری و ارزیابی‌های ناهمگونی، درک جامعی از داده‌ها را فراهم می‌کند، و ما را قادر می‌سازد تا نتایج آگاهانه‌ای در مورد تأثیر پلی مورفیزم‌های ژنتیکی بر متابولیسم دارو و احتمال تجربه ADR بگیریم. این رویکرد دقیق برای اطمینان از صحت و یکپارچگی علمی نتایج مطالعه ما بسیار مهم بود.

نتایج

بررسی سیستماتیک

در مجموع ۱۹۸۶۱ رکورد بر اساس استراتژی جستجوی ما شناسایی شد. پس از حذف موارد تکراری و ارزیابی آنها بر اساس عناوین، چکیده‌ها و متون کامل، ۷۶ مطالعه برای ارزیابی همبستگی بین گونه‌های ژنتیکی و واکنش‌های جانبی دارویی (ADRs) efavirenz در تجزیه و تحلیل ما گنجانده شد [۸، ۱۳-۸۶]. شکل ۱ نمودار جریان PRISMA از جستجوی سیستماتیک را نشان می‌دهد.

ویژگی‌های مطالعه

در این بررسی سیستماتیک، ما طیف وسیعی از مطالعات کشورهای مختلف جهت ارزیابی اثرات CYP2B6 بر متابولیسم efavirenz را تجزیه و تحلیل کردیم. در مجموع ۷۶ مطالعه در این مرور گنجانده شد که شامل کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات کوهورت، مورد شاهدهی، گذشته‌نگر و مقطعی است. این مطالعات در کشورهای مختلف با حجم نمونه از ۲۰ تا ۶۰۴۵ شرکت‌کننده انجام شد. مطالعات در مناطق مختلف جغرافیایی از جمله اتیوپی، صربستان، بریتانیا، برزیل، غنا، کره جنوبی، تایلند، کامرون، زامبیا، آلمان، شیلی، هلند، ایالات متحده، ایتالیا، ژاپن، سوئیس، آفریقای جنوبی، اسپانیا، چین، مجارستان، بوتسوانا، پاپوا گینه نو، قطر، کنیا، رواندا، تانزانیا و هند انجام شد. این یافته‌ها منعکس‌کننده تلاش‌های تحقیقاتی گسترده جهانی با هدف درک تأثیر CYP2B6 بر

این مطالعه با هدف پاسخ به این سوال انجام شد: آیا رویکرد فارماکوژنتیک در بهبود اثربخشی و پیشگیری از عوارض جانبی دارویی (ADRs) efavirenz موثر است؟

استراتژی جستجو

تمام مطالعات مشاهده‌ای و مداخله‌ای، از جمله مطالعات مقطعی، مورد شاهدهی، کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات کوهورت، در PubMed، Web of Science و Scopus جستجو شدند. استراتژی جستجو، که در جدول تکمیلی ۱ نشان داده شده، بر کلمات کلیدی مرتبط با "efavirenz"، "genetics"، "pharmacogenomics" و "personalized medicine" متمرکز شده است. هیچ محدودیتی در مورد زبان و تاریخ انتشار اعمال نشد و در صورت لزوم برای اسناد غیرانگلیسی و غیرفارسی ترجمه ترتیب داده شد. این جستجو را دو محقق مستقل برای ارزیابی تأثیر رویکرد فارماکوژنتیک بر پیشگیری از ADRهای مرتبط با efavirenz انجام دادند.

معیارهای ورود

مطالعات در صورتی شامل می‌شدند که: غلظت efavirenz، ناحیه زیر منحنی تمرکز زمان (AUC) و ADRs را به عنوان پیامد بررسی، ژنوتیپ‌های مختلف را مقایسه کردند. طرح‌های مطالعه شامل مورد شاهدهی (case-control)، کوهورت (cohort)، کارآزمایی بالینی و متقاطع بودند. مطالعه مقطعی، شامل شرکت‌کنندگان انسانی بدون هیچ‌گونه محدودیتی در زبان و تاریخ انتشار و هیچ محدودیت سنی بودند.

انتخاب مطالعه

دو محقق مستقل یک فرآیند سه مرحله‌ای پالایش داده شامل بررسی عنوان، بررسی چکیده و تجزیه و تحلیل متن کامل را برای انتخاب مطالعات مرتبط با توجه به معیارهای ورود انجام دادند. مغایرت‌ها با مشاوره کارشناس سوم برطرف شد.

مدیریت اطلاعات

اطلاعات اسناد علمی شناسایی شده با استفاده از نرم‌افزار Endnote برای ذخیره‌سازی آسان مدیریت شد. داده‌های مربوطه از جمله جزئیات مرجع، نوع مطالعه، حجم نمونه، قرار گرفتن در معرض، نتیجه، سن و توزیع جنسیتی شرکت‌کنندگان استخراج و وارد اکسل شدند. دو محقق مستقل در این فرآیند شرکت کردند و هرگونه مغایرت با مشاوره با کارشناس سوم برطرف شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از STATA نسخه ۱۴ انجام شد. اهمیت آماری در مقدار $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. روش‌های مختلفی برای ارزیابی ناهمگونی و تأثیر کلی پلی مورفیزم‌های ژنتیکی بر متابولیسم دارو و ADRهای مرتبط به کار گرفته شد. برای نتایج مستمر، مانند سطوح

که نشان‌دهنده نقش مهم آنها در تنظیم متابولیسم efavirenz است. ژن‌های دیگر مانند CYP2A6 و CAR نیز ارتباط قابل توجهی را نشان دادند که نشان‌دهنده تأثیر آنها بر متابولیسم efavirenz است. برعکس، چندین SNP در ژن‌هایی مانند ABCA1، CYP1A2 و SLCO1B1 اثرات قابل توجهی بر متابولیسم efavirenz نشان ندادند، که بر ویژگی چندشکلی‌های خاص در این فرآیند تأکید می‌کند. جدول ۲ نتایج متآنالیز را نشان می‌دهد.

یافته‌های متآنالیز شبکه در مورد چندشکلی‌های مرتبط با متابولیسم ضعیف

همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، پلی مورفسم $c.516G>T$ در ژن CYP2B6 به طور قابل توجهی غلظت efavirenz را بیش از پلی مورفسم‌های $c.21563C>T$ ، $c.785A>G$ و $c.983T>C$ در همان ژن افزایش می‌دهد. علاوه بر این، نتایج نشان داد که پلی مورفسم $c.64C>T$ در ژن CYP2B6 در مقایسه با پلی مورفسم‌های $c.785A>G$ و $c.983T>C$ در همان ژن در افزایش غلظت efavirenz مؤثرتر است.

نتایج اثرات غیرمستقیم با استفاده از نقشه شبکه اثرات غیر مستقیم با استفاده از نقشه شبکه، همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده، مورد بررسی قرار گرفته است.

تجزیه و تحلیل رتبه

برای پرداختن به این سوال که کدام نوع باید در تحلیل محدود اولویت‌بندی شوند، یک تحلیل رتبه‌ای انجام شد. نتایج در rankogram در شکل ۴ نشان داده شده است.

یافته‌های متآنالیز شبکه در مورد پلی مورفسم‌های مرتبط با متابولیسم سریع

همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است، تجزیه و تحلیل ABCB1 ($c.4046A>G$) دوزهای بالاتر efavirenz را در مقایسه با ABCB1 ($c.4036A>G$) و UGT2B7 ($c.802T>C$) بهتر پیش‌بینی می‌کند. پس از آن، یک نقشه شبکه مربوط به متابولیسم سریع efavirenz ایجاد شد، که نتایج این تحلیل در شکل ۶ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل رتبه متابولیسم سریع

برای تعیین اینکه در صورت نیاز به تجزیه و تحلیل تعداد محدودی، کدام متغیر بهترین پیش‌بینی‌کننده است، یک تحلیل رتبه‌ای انجام شد. نتایج در rankogram شکل ۷ نمایش داده شده است.

بحث

یافته‌های این مطالعه به تأثیر قابل توجه پلی مورفسم‌های CYP450 بر متابولیسم efavirenz، با تأکید ویژه بر ژن CYP2B6 اشاره می‌کند.

متابولیسم efavirenz است، که بر اهمیت این حوزه تحقیقاتی در زمینه درمان HIV و فارماکونومیک تأکید می‌کند. جدول ۱ ویژگی‌های مطالعات گنجانده شده را نشان می‌دهد.

تأثیر انواع مختلف بر متابولیسم efavirenz

در بررسی سیستماتیک، از اثرات پلی مورفسم‌های ژنتیکی بر غلظت efavirenz، در مجموع ۶۴ نوع ژن‌های مختلف را بررسی کردیم. در این میان، ژن ABCA1، $c.4760A>G$ SNP، مورد بررسی قرار گرفت. ژن ABCB1، $c.1236C>T$ ، $c.193A>G$ ، $c.2677G>T/A$ ، $c.4046A>G$ ، $c.3435C>T$ و $c.4036A>G$.

SNP $c.24C>T$ در ژن ABCC2 مورد بررسی قرار گرفت و نوع $c.540C>T$ در ژن CAR مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. انواع ژن از جمله $c.163C>A$ ، $c.2159G>A$ ، $c.739T>G$ ، نیز در ژن CYP1A2 گنجانده شدند.

ژن MDR1، $c.2677G>T$ SNP، بررسی شد، در حالی که ژن‌های NR1I2 و NR1I3 به ترتیب برای گونه‌های $c.7635A>G$ ، $c.1089T>C$ و $c.8784T>C$ مورد بررسی قرار گرفتند. ژن PXR، $c.63396C>T$ SNP و ژن SLCO1B1، $c.388A>G$ و $c.521T>C$ مورد بررسی و انواع SULT1A1 ($c.638G>A$) و UGT2B7 ($c.327G>A$)، $c.802T>C$ ، $c.735A>G$ ، $c.161C>T$ ، $c.211G>T$ نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در این متآنالیز فارماکونوتیک efavirenz، ما تأثیر پلی مورفسم‌های مختلف را بر میزان متابولیسم efavirenz و تغییرات غلظت پلاسما بررسی کردیم. تجزیه و تحلیل ما چندین یافته مهم را نشان داد که نقش نوع‌های ژنتیکی خاص را در متابولیسم efavirenz روشن می‌کند. در میان ژن‌های مورد مطالعه، ABCB1 چندین ارتباط معنی‌دار را نشان داد. SNP $c.1236C>T$ با افزایش غلظت افویرنز پلاسما همراه بود ($SMD\ 1.38; 95\% CI: 1.10-1.76$)، در حالی که $c.4046A>G$ با کاهش سطح efavirenz پلاسما ($SMD\ -2.03; 95\% CI\ -1.76$) مرتبط بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تغییرات ژنتیکی خاص در ژن ABCB1 به طور قابل توجهی بر متابولیسم efavirenz تأثیر می‌گذارند.

CYP2B6 همچنین ارتباط قابل توجهی را نشان داد. برخی از SNP‌های تجزیه و تحلیل شده با افزایش سطح efavirenz پلاسما مرتبط بودند. به عنوان مثال، نوع $c.516G>T$ تأثیر قابل توجهی داشت ($SMD\ 2.45; 95\% CI: 2.05$)، که نشان‌دهنده تأثیر قوی بر متابولیسم efavirenz است. برعکس، $c.15582C>T$ و $c.18492C>T$ با کاهش غلظت efavirenz پلاسما همراه بودند، که اهمیت تغییرات CYP2B6 در متابولیسم efavirenz را برجسته می‌کند.

تغییرات ژنتیکی در UGT2B7، مانند $c.735A>G$ و $c.802T>C$ ، با کاهش سطوح efavirenz پلاسما ($SMD\ -1.22$)، -0.92) مرتبط بود،

می‌شود، و تضمین می‌کند که درمان‌ها برای پروفایل‌های ژنتیکی فردی طراحی شده‌اند [۱،۲،۴،۷-۹،۹۶].

در حالی که مطالعه ما شواهد قوی در مورد تأثیر پلی‌مورفیسم‌های CYP450 بر متابولیسم efavirenz ارائه می‌کند، چندین محدودیت باید تأیید شوند. اول، ناهمگونی در طرح‌ها، جمعیت‌ها و روش‌شناسی مطالعه می‌تواند بر تعمیم‌پذیری یافته‌های ما تأثیر بگذارد. اگرچه ما از روش‌های آماری دقیقی برای ارزیابی و محاسبه ناهمگنی استفاده کردیم، تحقیقات بیشتری برای تأیید این نتایج در محیط‌های همگن و کنترل‌شده‌تر مورد نیاز است. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل ما در درجه اول بر روی چندشکلی‌های ژنتیکی متمرکز بود، اما عوامل دیگری مانند تداخلات دارو و دارو، تأثیرات محیطی، و پایداری بیمار به دارو نیز نقش مهمی در فارماکوکینتیک efavirenz دارند. مطالعات آینده باید با هدف ادغام این متغیرها برای ارائه درک جامع‌تری از متابولیسم efavirenz باشد.

در نهایت، پیشرفت‌های سریع در فناوری‌های ژنومی و کشف انواع ژنتیکی جدید، به روزرسانی مداوم دانش فارماکوکینتیک را ضروری می‌کند. تحقیقات مداوم و به‌روزرسانی پایگاه‌های اطلاعاتی برای همگام شدن با این پیشرفت‌ها و اصلاح استراتژی‌های درمانی شخصی برای HIV و سایر شرایط ضروری است.

نتیجه‌گیری

در نتیجه، متاآنالیز شبکه ما نقش محوری پلی‌مورفیسم‌های CYP450، به ویژه در ژن‌های CYP2B6 و ABCB1 را در تأثیرگذاری بر متابولیسم efavirenz تقویت می‌کند. این یافته‌ها اهمیت گنجاندن آزمایش فارماکوکینتیک در عمل بالینی را برای افزایش کارایی و ایمنی درمان HIV برجسته می‌کند. با استفاده از بینش ژنتیکی، ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌توانند به سمت رویکردهای درمانی شخصی‌تر و دقیق‌تر حرکت کنند و در نهایت عوارض بیمار را بهبود بخشند و بار ADRها را کاهش دهند. تحقیقات آینده باید به بررسی تأثیر متقابل پیچیده عوامل ژنتیکی، محیطی و رفتاری در متابولیسم دارو ادامه دهند و اطمینان حاصل شود که فارماکونومیک در خط مقدم پزشکی شخصی‌سازی‌شده باقی می‌ماند.

متاآنالیز شبکه ما، که شامل ۹۶ مطالعه و حجم نمونه متنوعی از ۲۰ تا ۶۰۴۵ شرکت‌کننده در کشورهای مختلف است، ارزیابی جامعی از چشم‌انداز فارماکوکینتیک مؤثر بر متابولیسم efavirenz ارائه می‌کند. نقش پلی‌مورفیسم‌های CYP2B6، به‌ویژه نوع c.516G>T، در تغییر غلظت پلاسمایی efavirenz در مطالعات قبلی تأیید شده است. راتر و همکاران (۲۰۰۵) و هاس و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که افراد مبتلا به پلی‌مورفیسم c.516G>T سطوح پلاسمایی efavirenz به طور قابل توجهی بالاتر از خود نشان می‌دهند که می‌تواند منجر به افزایش اثربخشی و همچنین خطر بالاتر واکنش‌های جانبی دارویی (ADRs) شود [۸۷، ۸۸]. یافته‌های ما با این نتایج مطابقت دارد و نقش مهم SNP را در متابولیسم efavirenz تأیید می‌کند.

علاوه بر CYP2B6، مطالعه ما ارتباط قابل توجهی بین پلی‌مورفیسم‌های ژن ABCB1 با سطوح پلاسمایی efavirenz را برجسته می‌کند. گونه‌های c.1236C>T و c.4046A>G به طور قابل توجهی بر غلظت efavirenz با افزایش اولین و کاهش دومین سطح پلازما تأثیر می‌گذارند. این مطالعه با کار Mukonzo و همکارانش مطابقت دارد (۲۰۰۹)، که اثر مشابهی از پلی‌مورفیسم‌های ABCB1 بر فارماکوکینتیک efavirenz گزارش کرد [۸۹]. متاآنالیز ما این یافته‌ها را با ارائه یک ارزیابی آماری قوی‌تر و معنادارتر از طریق گنجاندن حجم نمونه بزرگتر و متنوع‌تر گسترش می‌دهد.

بر خلاف برخی از مطالعات قبلی [۲۱، ۲۴، ۲۸، ۴۸، ۹۰]، تجزیه و تحلیل ما اثرات قابل توجهی از پلی‌مورفیسم‌های خاص، مانند موارد موجود در ژن‌های ABCA1 و SLCO1B1، بر متابولیسم efavirenz پیدا نکرد. این اختلاف را می‌توان به تفاوت در جمعیت مطالعه، روش‌شناسی و حجم نمونه نسبت داد. به عنوان مثال، کوارا و همکاران (۲۰۰۹) نقش بالقوه پلی‌مورفیسم‌های SLCO1B1 را در متابولیسم efavirenz پیشنهاد کردند، اما تجزیه و تحلیل گسترده‌تر ما نشان می‌دهد که این اثرات ممکن است در جمعیت‌های مختلف چندان قابل توجه یا سازگار نباشند [۹۱]. نتایج متاآنالیز شبکه ما پیامدهای مهمی برای پزشکی شخصی در درمان HIV دارد. شناسایی بیمارانی با پلی‌مورفیسم‌های خاص CYP2B6 و ABCB1 می‌تواند به پزشکان کمک کند تا پیش‌بینی کنند کدام افراد احتمالاً سطوح پلاسمایی efavirenz بالاتر و در نتیجه خطر بیشتری برای ADR دارند. این اطلاعات را می‌توان برای تنظیم دقیق دوز efavirenz، بهینه‌سازی نتایج درمانی و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی استفاده کرد [۹۲-۹۵].

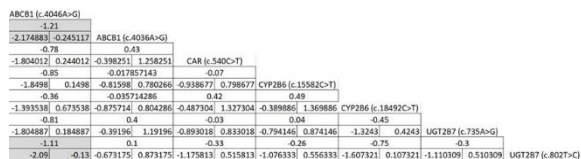
علاوه بر این، تجزیه و تحلیل رتبه‌بندی و نقشه‌های شبکه تولید شده در این مطالعه چارچوبی برای اولویت‌بندی انواع ژنتیکی در تنظیمات بالینی فراهم می‌کند. ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی با تمرکز بر تأثیرگذارترین پلی‌مورفیسم‌ها، مانند c.516G>T CYP2B6 و c.1236C>T ABCB1، می‌توانند پروتکل‌های آزمایش فارماکوکینتیک کارآمدتر و مقرون به صرفه‌تر را پیاده‌سازی کنند. این رویکرد نه تنها مراقبت از بیمار را افزایش می‌دهد، بلکه با اصول پزشکی دقیق همسو

Figure 2: The number of CYP2B6 alleles across different genotypes. The graph shows the frequency of various CYP2B6 alleles across seven genotypes, from 'Best' to 'Worst'. The Y-axis represents the number of alleles (0 to 20). The X-axis represents the genotypes. The legend identifies the following alleles:

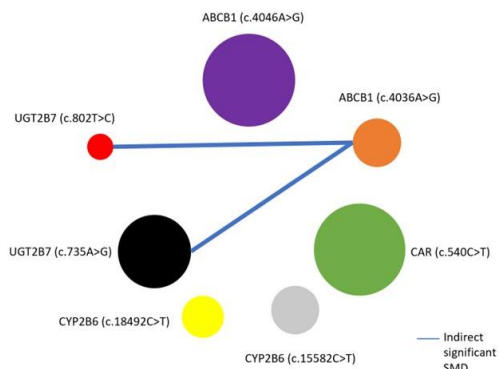
- CYP2B6* (c. 516G>T) (Blue line)
- ABCB1* (c. 1236C>T) (Orange line)
- CYP2A6* (c. 1093G>A) (Dark Blue line)
- CYP2B6* (c. 21563C>T) (Yellow line)
- CYP2B6* (c. 64C>T) (Grey line)
- CYP2B6* (c. 785 A>G) (Green line)

The graph illustrates how the number of alleles for each variant changes across the different genotypes, with some alleles showing a peak in frequency at specific genotypes (e.g., *CYP2B6* (c. 516G>T) peaks at the 'Best' genotype, while *CYP2B6* (c. 785 A>G) peaks at the '4th' genotype).

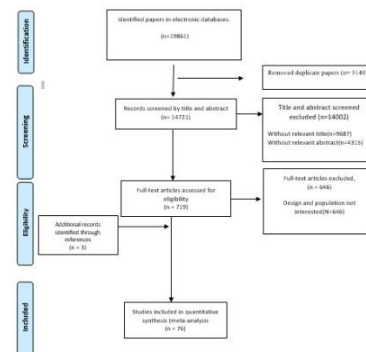
شکل ۴. رتبه‌بندی انواع بررسی شده



شکل ۵. جدول نتایج متاآنالیز شبکه. اعداد بالا تفاوت SMD و اعداد پایین ۷۹۵. CI هستند. موارد قابل توجه با رنگ خاکستری مشخص شده‌اند.



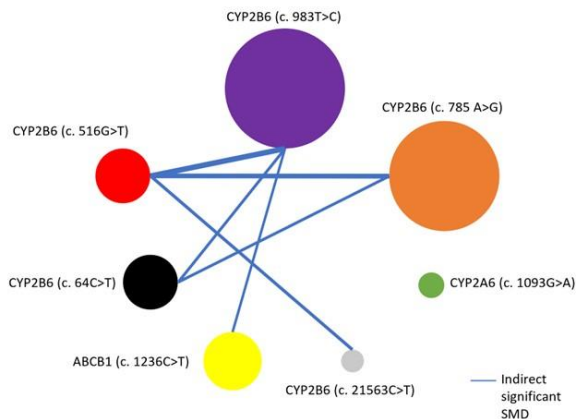
شکل ۶. نقشه شبکه



شکل ۱. نمودار PRISMA جستجوی سیستماتیک.

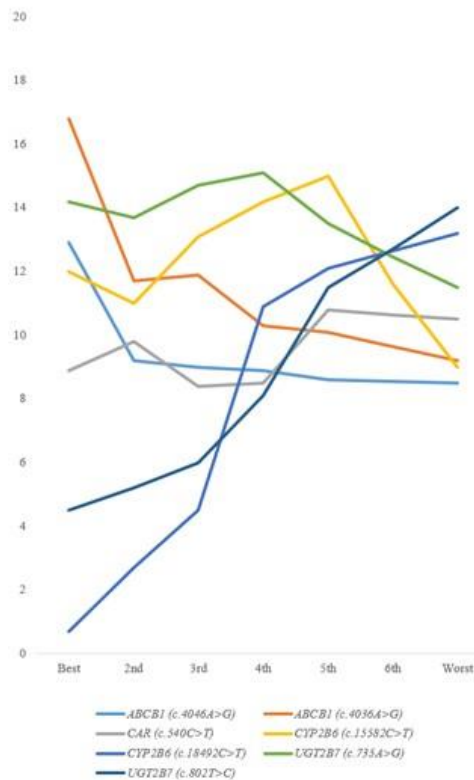
[illegible]

شکل ۲. جدول نتایج متاآنالیز شبکه. اعداد بالا تفاوت SMD و اعداد پایین ۹۵٪ CI هستند. موارد قابل توجه با خاکستری مشخص شده‌اند.



شکل ۳. نقشه شبکه

16	Christoph Wyen	2008	Cohort	Germany	186
17	Claudia P. Cortes	2012	Cohort	Chile	219
18	Daniel F. Carr	2010	Cohort	Chile	219
19	Daniela Poblete	2021	Retrospective	Chile	67
20	David Burger	2005	Cohort	Netherlands	225
21	David W. Haas	2004	Cohort	USA	152
22	David W. Haas	2005	Retrospective	US, Italy	340
23	David W. Haas	2009	Cohort	US (African Americans)	34
24	David W. Haas	2014	Prospective	US	84
25	David W. Haas	2004	Cohort	USA	152
26	David W. Haas	2009	Cohort	US (African Americans)	34
27	David W. Haas	2005	Retrospective	US, Italy	340
28	David W. Haas	2009	Cohort	US (African Americans)	34
29	Eliford Ngaimisi	2013	Prospective	Ethiopia	285
30				Tanzania	209
31	Emily R. Holzinger	2012	Cohort	US	856
32	Emile Bienvenu	2013	Cohort	Rwanda	76
33	Fred S. Sarfo	2013	Retrospective Cohort	Ghana	800
34	G Yimer	2011	Prospective Cohort	Ethiopia	285
35	Hiroyuki Gatanaga	2007	Cohort	Japan	456
36	Jacques Fellay	2002	Cohort	Switzerland	123
37	Jenna Johnston	2019	Cohort	South Africa	135
38	Jose J. G. Marin	2020	Cohort	Spain	32
39	Julia di Iulio	2009	Cohort	Switzerland	169
40	Jun Chen	2010	Cohort	China	120
41	Katalin Mango	2022	Cohort	Hungary	119
42	Katalin Mango	2022	Cohort	Hungary	119
43	Kiyoto Tsuchiya	2004	Cohort	Japan	23
44	Kin Wang To	2009	Cohort	China	79
45	Laura Dickinson	2015	Cohort	UK	606
46					
47	M. Rotger	2007	Cohort	Switzerland	169
48	M. Rotger	2007	Cohort	Switzerland	169
49	Manojranjenni Chetty	2018	Cohort	UK	30
50	Maria Alice Freitas Queiroz	2016	Cohort	Brazil	185
51	Marelize Swart	2013	Cohort	South Africa	464
52	Margalida Rotger	2005	Cohort	Switzerland	167
53	Melissa A. Frasco	2010	Prospective	US	91
54	Monica Gandhi	2012	Cohort	USA	111



شکل ۷. رتبه‌بندی انواع بررسی شده

جدول ۱. ویژگی‌های مطالعات شامل شده					
row	Author name	Year	Study design	Provenance	Sample size
1	Abiy Habtewold	2011	Clinical Trial	Ethiopia	163
2	Adeniyi Olagunju	2014	Cohort	Serbia	93
3	Alan Winston	2014	Randomized Controlled Trial	United Kingdom	31
4	Antonio V.C. Coelho	2018	Case-Control	Brazil	176
5	Antonio V.C. Coelho	2013	Retrospective	Brazil	187
6	Awewura Kwara	2008	Cohort	Ghana	65
7	Awewura Kwara	2009	Cohort	Ghana	94
8	Byungwook Kim	2021	Cohort	Korea	1012
9	C. Sukasem	2013	Cohort	Thailand	149
10	C. Sukasem	2014	Cohort	Thailand	100
11	Carine Nguefeu Nkenfou	2019	Cohort	Cameroon	122
12	Carolyn Bolton Moore	2017	Prospective	Zambia	۴۷
13	Chonlaphat Sukasem	2012	Prospective	Thailand	52
14	Christopher Nyakutira	2007	Cohort	Zimbabwe	74
15	Christoph Wyen	2011	Cohort	Germany	373

ABCB1	c. 2677 G>T/A	not significant	-0.05; 95% CI -1.38 to 1.28
ABCB1	c.3435 C>T	not significant	0.18; 95% CI -1.12 to 1.48
ABCC2	c.-24C>T	not significant	0.03; 95% CI -1.21 to 1.27
CAR	c. 540C>T	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-1.25; 95% CI -1.05 to -1.46
CYP1A2	c. -163C>A	not significant	-0.09; 95% CI -1.36 to 1.18
CYP1A2	c. -2159G>A	not significant	0.31; 95% CI -1.02 to 1.64
CYP1A2	c. -739T > G	not significant	-0.02; 95% CI -1.25 to 1.21
CYP1A2	c. -163C>A	not significant	0.14; 95% CI -1.19 to 1.47
CYP2A6	c. 1093G>A	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	1.09; 95% CI 0.93 to 1.25
CYP2A6	c. 1436G>T	not significant	-0.11; 95% CI -1.44 to 1.22
CYP2A6	c.1093G>A	not significant	0.29; 95% CI -0.99 to 1.57
CYP2A6	c.-48T>G	not significant	0.08; 95% CI -1.16 to 1.32
CYP2A6	c. 1836G>T	not significant	-0.15; 95% CI -1.51 to 1.21
CYP2B6	c. 21563C>T	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	1.12; 95% CI 0.96 to 1.28
CYP2B6	c. 516G>T	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	2.45; 95% CI 2.05 to 2.86
CYP2B6	c. 64C>T	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	1.57; 95% CI 1.32 to 1.82
CYP2B6	c. 785 A>G	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	0.42; 95% CI 0.19 to 0.65
CYP2B6	c. 983T>C	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	0.33; 95% CI 0.12 to 0.54
CYP2B6	c. 15582C>T	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-1.18; 95% CI -1.00 to -1.36
CYP2B6	c. 18492C>T	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-1.67; 95% CI -1.45 to -1.88
CYP2B6	c. 1295-913G>A	not significant	0.20; 95% CI -1.10 to 1.50
CYP2B6	c. 1375A>G	not significant	-0.01; 95% CI -1.28 to 1.26
CYP2B6	c. 1459C>T	not significant	0.22; 95% CI -1.08 to 1.52
CYP2B6	c. 171+4335T>C	not significant	-0.07; 95% CI -1.32 to 1.19
CYP2B6	c. 526 G>T	not significant	0.27; 95% CI -1.05 to 1.59
CYP2B6	c.*1355A>G	not significant	0.09; 95% CI -1.15 to 1.33
CYP2B6	c. 1172T>A	not significant	-0.12; 95% CI -1.47 to 1.23
CYP2B6	c. 136 A>G	not significant	0.24; 95% CI -1.07 to 1.55
CYP2B6	c. 415G>A	not significant	-0.03; 95% CI -1.29 to 1.23
CYP3A4	c. 392A>G	not significant	0.17; 95% CI -1.13 to 1.47
CYP3A4	c.878T>C	not significant	-0.08; 95% CI -1.34 to 1.19
CYP3A5	c. 31611C>T	not significant	0.26; 95% CI -1.04 to 1.56

55	Monkgomotsi J Maseng	2021	Retrospective Case-Control	Botswana	227
56	Monpat Chamnanphon	2021	Cohort	Thailand	149
57	Musa Otieno Ngayo	2022	Cross-sectional	Kenya	312
58	Natália Bordin Andrigueti	2021	Cohort	Papua New Guinea	156
59	Philippe R. Mutwa	2012	Cohort	Rwanda	97
60	Puthen Veetil Jithesh	2022	Cohort?	Qatar	6,045
61	Rong Chen	2020	Cohort	China	184
62	Sabina Mugusi	2018	Cohort	Tanzania	458
63	Sahapat Barusrux	2020	Cohort	Thailand	149
64	Salvador Cabrera Figueroa	2010	Cohort	Spain	32
65	Sandra G. Heil	2012	Cohort	Netherlands	54
66	Sonia Rodriguez-Novoa	2005	Cohort	Spain	104
67	Sumonmal Uttayamakul	2012	Cohort	Thailand	124
68	Tanuja N Gengiah	2015	Prospective	South Africa	54
69	Tailah Bernardo de Almeida	2018	Retrospective	Brazil	225
70	TALISE E. MÜLLER	2017	Cohort	Brazil	89
71	Tracy R. Glass	2012	Prospective	Switzerland	37
72	Tristan Lindfelt	2010	Cohort	USA	20
73	Vanessa S Mattevi	2016	Cohort	Brazil	34
74	Wondmagegn Tamiru Tadesse	2022	Case-Control	Ethiopia	240
75	Xianmin Meng	2015	Cohort	China	322
76	Yalle Elizabeth Kurlan	2022	Prospective	India	369

جدول ۲. یافته‌های متابولیزم تاثیر انواع ژنتیکی بر غلظت پلاسمايي efavirenz			
Gene	SNP	Effect on the pace of efavirenz metabolism	Plasma concentration (standardized mean difference)
ABCA1	c.4760A>G	not significant	0.25; 95% CI -0.92 to 1.42
ABCB1	c. 1236C>T	Associated with higher plasma efavirenz concentrations	1.38; 95% CI 1.10-1.76
ABCB1	c. 4046A>G	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-2.03; 95% CI -1.76 to -2.42
ABCB1	c.4036A>G	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-0.82; 95% CI -0.68 to -0.97
ABCB1	c. 193A>G	not significant	0.12; 95% CI -1.05 to 1.29

(TITLE-ABS-KEY (efavirenz) AND TITLE-ABS-KEY (cyp2a6)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) (TITLE-ABS-KEY (efavirenz) AND TITLE-ABS-KEY (cyp2c9)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) (TITLE-ABS-KEY (efavirenz) AND TITLE-ABS-KEY (cyp2c19)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))
PubMed
("efavirenz"[Supplementary Concept] OR "efavirenz"[All Fields]) AND ("cytochrome"[All Fields] OR "cytochromes"[MeSH Terms] OR "cytochromes"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "cytochromic"[All Fields]) OR ("efavirenz"[Supplementary Concept] OR "efavirenz"[All Fields]) AND ("cytochrome p 450 cyp2b6"[MeSH Terms] OR "cytochrome"[All Fields] AND "p 450"[All Fields] AND "cyp2b6"[All Fields]) OR "cytochrome p 450 cyp2b6"[All Fields] OR "cyp2b6"[All Fields]) OR ("efavirenz"[Supplementary Concept] OR "efavirenz"[All Fields]) AND ("cytochrome p 450 cyp3a"[MeSH Terms] OR "cytochrome"[All Fields] AND "p 450"[All Fields] AND "cyp3a"[All Fields]) OR "cytochrome p 450 cyp3a"[All Fields] OR "cyp3a"[All Fields]) OR ("efavirenz"[Supplementary Concept] OR "efavirenz"[All Fields]) AND ("cytochrome p 450 cyp2a6"[MeSH Terms] OR "cytochrome"[All Fields] AND "p 450"[All Fields] AND "cyp2a6"[All Fields]) OR "cytochrome p 450 cyp2a6"[All Fields] OR "cyp2a6"[All Fields]) OR ("efavirenz"[Supplementary Concept] OR "efavirenz"[All Fields]) AND ("cytochrome p 450 cyp2c9"[MeSH Terms] OR "cytochrome"[All Fields] AND "p 450"[All Fields] AND "cyp2c9"[All Fields]) OR "cytochrome p 450 cyp2c9"[All Fields] OR "cyp2c9"[All Fields]) OR ("efavirenz"[Supplementary Concept] OR "efavirenz"[All Fields]) AND ("cytochrome p 450 cyp2c19"[MeSH Terms] OR "cytochrome"[All Fields] AND "p 450"[All Fields] AND "cyp2c19"[All Fields]) OR "cytochrome p 450 cyp2c19"[All Fields] OR "cyp2c19"[All Fields])

تأییدیه اخلاقی

این مطالعه مروری، ملاحظات اخلاقی در بر ندارد.

تعارض در منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع مالی

حمایت مالی این مطالعه توسط مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، صورت پذیرفته است.

شناسه اراکید نویسنده

روشنک جزایری

<http://orcid.org/0000-0002-3230-4610>

منابع

- Kreitchmann R, Schalkwijk S, Best B, Wang J, Colbers A, Stek A, et al. Efavirenz pharmacokinetics during pregnancy and infant washout. *Antivir Ther.* 2019;24(2):95-103.
- Lartey M, Kenu E, Lassey A, Ntummy M, Ganu V, Sam M, et al. Pharmacokinetics of Efavirenz 600 mg Once Daily During Pregnancy and Post Partum in Ghanaian Women Living With HIV. *Clin Ther.* 2020;42(9):1818-25.

CYP3A5	c. 6986A>G	not significant	0.10; 95% CI -1.14 to 1.34
CYP3A5	c. 713G>A	not significant	-0.13; 95% CI -1.49 to 1.23
CYP3A5	c. 14690G>A	not significant	0.23; 95% CI -1.09 to 1.55
MDR1	c. 2677G>T	not significant	-0.04; 95% CI -1.30 to 1.22
NR1I2	c. 7635A>G	not significant	0.16; 95% CI -1.14 to 1.46
NR1I3	c. 1089T>C	not significant	0.20; 95% CI -0.95 to 1.35
NR1I3	c. 8784T>C	not significant	-0.15; 95% CI -1.10 to 0.80
PXR	c. 63396C>T	not significant	0.05; 95% CI -0.75 to 0.85
SLCO1B1	c.388A>G	not significant	-0.30; 95% CI -1.25 to 0.65
SLCO1B1	c.521T>C	not significant	0.12; 95% CI -0.88 to 1.12
SULT1A1	c.638G>A	not significant	-0.25; 95% CI -1.20 to 0.70
UGT2B7	c. 735A>G	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-1.22; 95% CI -1.05 to -1.40
UGT2B7	c. 802T>C	Associated with lower plasma efavirenz concentrations	-0.92; 95% CI -0.76 to -1.08
UGT2B7	c. -327G>A	not significant	0.18; 95% CI -0.82 to 1.18
UGT2B7	c.-161C>T	not significant	-0.22; 95% CI -1.17 to 0.73
UGT2B7	c.211G>T	not significant	0.08; 95% CI -0.87 to 1.03
UGT2B7	c.372A>G	not significant	-0.10; 95% CI -1.05 to 0.85

جدول تکمیلی ۱. استراتژی جستجو	
خلاصه	
#1	"Efavirenz"
#2	"cytochrome" OR "CYP2B6" OR "CYP3A4" OR "CYP2A6" OR "CYP2C9" OR "CYP2A19"
#3	#1 AND #2
Filters: No language restrictions; No Time limitations;	
WOS	
# Web of Science Search Strategy (v0.1)	
# Database: Web of Science Core Collection	
# Entitlements:	
- WOS.IC: 1993 to 2022	
- WOS.CCR: 1985 to 2022	
- WOS.SCI: 1900 to 2022	
- WOS.AHCI: 1975 to 2022	
- WOS.BHCI: 2005 to 2022	
- WOS.BSCI: 2005 to 2022	
- WOS.ESCI: 2015 to 2022	
- WOS.ISTP: 1990 to 2022	
- WOS.SSCI: 1956 to 2022	
- WOS.ISSHP: 1990 to 2022	
# Searches:	
1: Efavirenz (All Fields) AND cytochrome (All Fields) Date Run: Tue Dec 06 2022 12:04:07 GMT+0330 (Iran, Tehran)	
2: Efavirenz (All Fields) AND CYP2B6 (All Fields) Date Run: Tue Dec 06 2022 12:05:17 GMT+0330 (Iran, Tehran)	
3: Efavirenz (All Fields) AND CYP3A4 (All Fields) Date Run: Tue Dec 06 2022 12:07:51 GMT+0330 (Iran, Tehran)	
4: Efavirenz (All Fields) AND CYP2A6 (All Fields) Date Run: Tue Dec 06 2022 12:08:49 GMT+0330 (Iran, Tehran)	
5: Efavirenz (All Fields) AND CYP2C9 (All Fields) Date Run: Tue Dec 06 2022 12:11:17 GMT+0330 (Iran, Tehran)	
6: Efavirenz (All Fields) AND CYP2A19 (All Fields) Date Run: Tue Dec 06 2022 12:14:25 GMT+0330 (Iran, Tehran)	
Scopus	
(TITLE-ABS-KEY (efavirenz) AND TITLE-ABS-KEY (cytochrome)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) (TITLE-ABS-KEY (efavirenz) AND TITLE-ABS-KEY (cyp2b6)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) (TITLE-ABS-KEY (efavirenz) AND TITLE-ABS-KEY (cyp3a4)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))	

positive individuals. *Pharmacogenomics Journal*. 2022;22(1):33-8.

15. Derungs A, Donzelli M, Serratore MG, Noppen C, Krahenbuhl S, Haschke M. CYP2B6-PHENOTYPING USING LOW DOSE EFAVIRENZ. *BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY*. 2011;72:41-.

16. Desta Z, Ward BA, Flockhart DA, Richter T, Klein K, Zanger UM. Genetic variants of CYP2B6 decrease rate of efavirenz metabolism in vitro. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*. 2005;77(2):P24-P.

17. Dhoro M, Ngara B, Kadzirange G, Nhachi C, Masimirembwa C. Genetic variants of drug metabolizing enzymes and drug transporter (ABCB1) as possible biomarkers for adverse drug reactions in an HIV/AIDS cohort in Zimbabwe. *Curr HIV Res*. 2013;11(6):481-90.

18. di Iulio J, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(4):300-9.

19. Duarte H, Cruz JP, Aniceto N, Ribeiro AC, Fernandes A, Paixão P, et al. Population Approach to Efavirenz Therapy. *J Pharm Sci*. 2017;106(10):3161-6.

20. Elens L, Vandercam B, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Haufroid V. Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(9):1223-34.

21. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: Considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1323-39.

22. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmoller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations-Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. *FRONTIERS IN GENETICS*. 2021;12.

23. Langs-Barlow A, Selvaraj S, Ogbuagu O, Shabanova V, Shapiro ED, Paintsil E. Association of circulating cytochrome c with clinical manifestations of antiretroviral-induced toxicity. *Mitochondrion*. 2015;20:71-4.

3. Maggiolo F. Efavirenz. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(8):1137-45.

4. Adkins JC, Noble S. Efavirenz. *Drugs*. 1998;56(6):1055-64; discussion 65-6.

5. Ambhore JP, Chaudhari SR, Cheke RS, Kharkar PS. A Concise Analytical Profile of Efavirenz: Analytical Methodologies. *Crit Rev Anal Chem*. 2022;52(7):1583-92.

6. Best BM, Goicoechea M. Efavirenz--still first-line king? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(7):965-72.

7. Chen R, Chen J, Xun J, Hu Z, Huang Q, Zhang R, et al. Pharmacogenomics and pharmacokinetics of efavirenz 400 or 600 mg in 184 treatment-naïve HIV-infected patients in China. *Pharmacogenomics*. 2020;21(13):945-56.

8. Decloedt EH, Sinxadi PZ, van Zyl GU, Wiesner L, Khoo S, Joska JA, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of CNS penetration of efavirenz and its metabolites. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):699-709.

9. Dooley KE, Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis*. 2015;211(2):197-205.

10. Costa B, Vale N. Efavirenz: History, Development and Future. *Biomolecules*. 2022;13(1).

11. Fortin C, Joly V. Efavirenz for HIV-1 infection in adults: an overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(5):671-84.

12. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124279.

13. Cusato J, Tomasello C, Simiele M, Calcagno A, Bonora S, Marinaro L, et al. Efavirenz pharmacogenetics in a cohort of Italian patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(2):117-23.

14. de Almeida Velozo C, de Almeida TB, de Azevedo MCVM, Espasandin I, da Cunha Pinto JF, López S, et al. Polymorphisms at CYP enzymes, NR1I2 and NR1I3 in association with virologic response to antiretroviral therapy in Brazilian HIV-

An AIDS Clinical Trials Group Study. *Journal of infectious diseases*. 2010;202(5):717-22.

34. Haas DW, Gebretsadik T, Mayo G, Menon UN, Acosta EP, Shintani A, et al. Associations between CYP2B6 polymorphisms and pharmacokinetics after a single dose of nevirapine or efavirenz in African americans. *J Infect Dis*. 2009;199(6):872-80.

35. Wyen C, Hendra H, Vogel M, Hoffmann C, Knechten H, Brockmeyer NH, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(4):914-8.

36. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1931-42.

37. Nkenfou CN, Tiedeu BA, Nkenfou CN, Nji AM, Chedjou JP, Fomboh CT, et al. Adverse drug reactions associated with CYP 2b6 polymorphisms in HIV/AIDS-treated patients in Yaoundé, Cameroon. *Application of Clinical Genetics*. 2019;12:261-8.

38. Ngayo MO, Oluka M, Kwenza ZA, Bulimo WD, Okalebo FA. Effects of cytochrome P450 2B6 and constitutive androstane receptor genetic variation on Efavirenz plasma concentrations among HIV patients in Kenya. *PLoS One*. 2022;17(3):e0260872.

39.

1. Kreitchmann R, Schalkwijk S, Best B, Wang J, Colbers A, Stek A, et al. Efavirenz pharmacokinetics during pregnancy and infant washout. *Antivir Ther*. 2019;24(2):95-103.

2. Lartey M, Kenu E, Lassey A, Ntummy M, Ganu V, Sam M, et al. Pharmacokinetics of Efavirenz 600 mg Once Daily During Pregnancy and Post Partum in Ghanaian Women Living With HIV. *Clin Ther*. 2020;42(9):1818-25.

3. Maggiolo F. Efavirenz. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(8):1137-45.

4. Adkins JC, Noble S. Efavirenz. *Drugs*. 1998;56(6):1055-64; discussion 65-6.

5. Ambhore JP, Chaudhari SR, Cheke RS, Kharkar PS. A Concise Analytical Profile of

24. Le Dauphin E, Barrail-Tran A, Brunet A, Bouligand J, Goujard C, Taburet AM. Effect of CYP2B6 genotype on the plasma efavirenz exposure in an African HIV woman. *PHARMACY WORLD & SCIENCE*. 2009;31(2):331-2.

25. Lee SS, To KW, Lee MP, Wong NS, Chan DP, Li PC, et al. Sleep quality in efavirenz-treated Chinese HIV patients - comparing between GT and GG genotype of CYP2B6-516 G/T polymorphisms. *Int J STD AIDS*. 2014;25(3):193-200.

26. Leger P, Chirwa S, Turner M, Richardson DM, Baker P, Leonard M, et al. Pharmacogenetics of efavirenz discontinuation for reported central nervous system symptoms appears to differ by race. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(10):473-80.

27. Li J, Menard V, Benish RL, Jurevic RJ, Guillemette C, Stoneking M, et al. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes CYP2B6 and UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment. *Pharmacogenomics*. 2012;13(5):555-70.

28. Li L, Desta Z. THE IMPACT OF CYP2B6 GENOTYPE ON EFAVIRENZ AUTO-INDUCTION: PHARMACOKINETICS MODEL AND SIMULATION. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*. 2009;85:S55-S.

29. Lin AWC, Yam WC, Lam HY, To S, Chan D, Chan KCW, Lee SS. Pharmacogenetic screening: HLA-B*5701 vs. CYP2B6 G516T. *HIV MEDICINE*. 2011;12(4):255-6.

30. Lindfelt T, O'Brien J, Song JC, Patel R, Winslow DL. Efavirenz plasma concentrations and cytochrome 2B6 polymorphisms. *Ann Pharmacother*. 2010;44(10):1572-8.

31. Chamnanphon M, Sukprasong R, Gaedigk A, Manosuthi W, Chariyavilaskul P, Wittayalertpanya S, et al. Influence of SULT1A1*2 Polymorphism on Plasma Efavirenz Concentration in Thai HIV-1 Patients. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14:915-26.

32. Bushyakanist A, Puangpetch A, Sukasem C, Kiertiburanakul S. The use of pharmacogenetics in clinical practice for the treatment of individuals with HIV infection in Thailand. *Pharmgenomics Pers Med*. 2015;8:163-70.

33. Ribaud HJ, Liu HA, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Motsinger-Reif AA, et al. Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 Polymorphisms on Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Response:

16. Desta Z, Ward BA, Flockhart DA, Richter T, Klein K, Zanger UM. Genetic variants of CYP2B6 decrease rate of efavirenz metabolism in vitro. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2005;77(2):p24-p.
17. Dhoro M, Ngara B, Kadzirange G, Nhachi C, Masimirembwa C. Genetic variants of drug metabolizing enzymes and drug transporter (ABCB1) as possible biomarkers for adverse drug reactions in an HIV/AIDS cohort in Zimbabwe. *Curr HIV Res*. 2013;11(6):481-90.
18. di Iulio J, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(4):300-9.
19. Duarte H, Cruz JP, Aniceto N, Ribeiro AC, Fernandes A, Paixão P, et al. Population Approach to Efavirenz Therapy. *J Pharm Sci*. 2017;106(10):3161-6.
20. Elens L, Vandercam B, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Haufroid V. Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(9):1223-34.
21. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: Considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1323-39.
22. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmoller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations-Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. *FRONTIERS IN GENETICS*. 2021;12.
23. Langs-Barlow A, Selvaraj S, Ogbuagu O, Shabanova V, Shapiro ED, Paintsil E. Association of circulating cytochrome c with clinical manifestations of antiretroviral-induced toxicity. *Mitochondrion*. 2015;20:71-4.
24. Le Dauphin E, Barrail-Tran A, Brunet A, Bouligand J, Goujard C, Taburet AM. Effect of CYP2B6 genotype on the plasma efavirenz exposure in an African HIV woman. *PHARMACY WORLD & SCIENCE*. 2009;31(2):331-2.
25. Lee SS, To KW, Lee MP, Wong NS, Chan DP, Li PC, et al. Sleep quality in efavirenz-treated Chinese HIV patients - comparing between GT and Efavirenz: Analytical Methodologies. *Crit Rev Anal Chem*. 2022;52(7):1583-92.
6. Best BM, Goicoechea M. Efavirenz--still first-line king? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(7):965-72.
7. Chen R, Chen J, Xun J, Hu Z, Huang Q, Zhang R, et al. Pharmacogenomics and pharmacokinetics of efavirenz 400 or 600 mg in 184 treatment-naïve HIV-infected patients in China. *Pharmacogenomics*. 2020;21(13):945-56.
8. Decloedt EH, Sinxadi PZ, van Zyl GU, Wiesner L, Khoo S, Joska JA, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of CNS penetration of efavirenz and its metabolites. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):699-709.
9. Dooley KE, Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis*. 2015;211(2):197-205.
10. Costa B, Vale N. Efavirenz: History, Development and Future. *Biomolecules*. 2022;13(1).
11. Fortin C, Joly V. Efavirenz for HIV-1 infection in adults: an overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(5):671-84.
12. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124279.
13. Cusato J, Tomasello C, Simiele M, Calcagno A, Bonora S, Marinaro L, et al. Efavirenz pharmacogenetics in a cohort of Italian patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(2):117-23.
14. de Almeida Velozo C, de Almeida TB, de Azevedo MCV, Espasandin I, da Cunha Pinto JF, López S, et al. Polymorphisms at CYP enzymes, NR1I2 and NR1I3 in association with virologic response to antiretroviral therapy in Brazilian HIV-positive individuals. *Pharmacogenomics Journal*. 2022;22(1):33-8.
15. Derungs a, donzelli m, serratore mg, noppen c, krahnenbuhl s, haschke m. Cyp2b6-phenotyping using low dose efavirenz. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72:41-.

35. Wyen C, Hendra H, Vogel M, Hoffmann C, Knechten H, Brockmeyer NH, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):914-8.
36. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1931-42.
37. Nkenfou CN, Tiedeu BA, Nkenfou CN, Nji AM, Chedjou JP, Fomboh CT, et al. Adverse drug reactions associated with CYP 2b6 polymorphisms in HIV/AIDS-treated patients in Yaoundé, Cameroon. *Application of Clinical Genetics.* 2019;12:261-8.
38. Ngayo MO, Oluka M, Kwena ZA, Bulimo WD, Okalebo FA. Effects of cytochrome P450 2B6 and constitutive androstane receptor genetic variation on Efavirenz plasma concentrations among HIV patients in Kenya. *PLoS One.* 2022;17(3):e0260872.
39. Mehlotra RK, Cheruvu VK, Zikursh MJB, Benish RL, Lederman MM, Salata RA, et al. Chemokine (C-C motif) receptor 5 -2459 genotype in patients receiving highly active antiretroviral therapy: Race-specific influence on virologic success. *Journal of Infectious Diseases.* 2011;204(2):291-8.
40. Wang PF, Neiner A, Kharasch ED. Efavirenz Metabolism: Influence of Polymorphic CYP2B6 Variants and Stereochemistry. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(10):1195-205.
41. Habtewold A, Amogne W, Makonnen E, Yimer G, Riedel K, Ueda N, et al. Long-term effect of efavirenz autoinduction on plasma/peripheral blood mononuclear cell drug exposure and CD4 count is influenced by UGT2B7 and CYP2B6 genotypes among HIV patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011;66(10):2350-61.
42. Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, Donahue JP, Erdem H, Raffanti S, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):779-82.
43. Guidi M, Arab-Alameddine M, Rotger M, Aouri M, Telenti A, Decosterd LA, et al. Dosage Optimization of Treatments Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *CHIMIA.* 2012;66(5):291-5.
- GG genotype of CYP2B6-516 G/T polymorphisms. *Int J STD AIDS.* 2014;25(3):193-200.
26. Leger P, Chirwa S, Turner M, Richardson DM, Baker P, Leonard M, et al. Pharmacogenetics of efavirenz discontinuation for reported central nervous system symptoms appears to differ by race. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(10):473-80.
27. Li J, Menard V, Benish RL, Jurevic RJ, Guillemette C, Stoneking M, et al. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes CYP2B6 and UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment. *Pharmacogenomics.* 2012;13(5):555-70.
28. Li l, desta z. The impact of cyp2b6 genotype on efavirenz auto-induction: pharmacokinetics model and simulation. *Clinical pharmacology & therapeutics.* 2009;85:s55-s.
29. Lin AWC, Yam WC, Lam HY, To S, Chan D, Chan KCW, Lee SS. Pharmacogenetic screening: HLA-B*5701 vs. CYP2B6 G516T. *HIV MEDICINE.* 2011;12(4):255-6.
30. Lindfelt T, O'Brien J, Song JC, Patel R, Winslow DL. Efavirenz plasma concentrations and cytochrome 2B6 polymorphisms. *Ann Pharmacother.* 2010;44(10):1572-8.
31. Chamnanphon M, Sukprasong R, Gaedigk A, Manosuthi W, Chariyavilaskul P, Wittayalertpanya S, et al. Influence of SULT1A1*2 Polymorphism on Plasma Efavirenz Concentration in Thai HIV-1 Patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021;14:915-26.
32. Bushyakanist A, Puangpetch A, Sukasem C, Kiertiburanakul S. The use of pharmacogenetics in clinical practice for the treatment of individuals with HIV infection in Thailand. *Pharmgenomics Pers Med.* 2015;8:163-70.
33. Ribaud HJ, Liu HA, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Motsinger-Reif AA, et al. Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 Polymorphisms on Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Response: An AIDS Clinical Trials Group Study. *JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES.* 2010;202(5):717-22.
34. Haas DW, Gebretsadik T, Mayo G, Menon UN, Acosta EP, Shintani A, et al. Associations between CYP2B6 polymorphisms and pharmacokinetics after a single dose of nevirapine or efavirenz in African americans. *J Infect Dis.* 2009;199(6):872-80.

controlled trial of CYP2B6 polymorphisms and efavirenz dose adjustment among HI V-infected Thai patients: A pilot study. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2015;8:155-62.

54. Queiroz MAF, Laurentino RV, Amoras EDG, de Araujo MSM, Gomes STM, Lima SS, et al. The CYP2B6 G516T polymorphism influences CD4(+) T-cell counts in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in an ethnically diverse region of the Amazon. *INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES*. 2017;55:4-10.

55. Dickinson L, Amin J, Else L, Boffito M, Egan D, Owen A, et al. Comprehensive Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Evaluation of Once-Daily Efavirenz 400 and 600 mg in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients at 96 Weeks: Results of the ENCORE1 Study. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(7):861-73.

56. Tadesse WT, Mlugu EM, Shibeshi W, Degu WA, Engidawork E, Aklillu E. CYP3A and CYP2B6 Genotype Predicts Glucose Metabolism Disorder among HIV Patients on Long-Term Efavirenz-Based ART: A Case-Control Study. *J Pers Med*. 2022;12(7).

57. Marin JJG, Serrano MA, Monte MJ, Sanchez-Martin A, Temprano AG, Briz O, Romero MR. Role of genetic variations in the hepatic handling of drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8).

58. Mollan KR, Tierney C, Hellwege JN, Eron JJ, Hudgens MG, Gulick RM, et al. Race/Ethnicity and the Pharmacogenetics of Reported Suicidality With Efavirenz Among Clinical Trials Participants. *J Infect Dis*. 2017;216(5):554-64.

59. Müller TE, Ellwanger JH, Michita RT, Matte MCC, Renner JDP. CYP2B6 516 G>T polymorphism and side effects of the central nervous system in HIV-positive individuals under Efavirenz treatment: Study of a sample from southern Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1 Suppl 0):497-504.

60. Maseng MJ, Tawe L, Thami PK, Seatla KK, Moyo S, Martinelli A, et al. Association of CYP2B6 Genetic Variation with Efavirenz and Nevirapine Drug Resistance in HIV-1 Patients from Botswana. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14:335-47.

61. Tawe L, Motshoge T, Ramatlho P, Mutukwa N, Muthoga CW, Dongho GBD, et al. Human cytochrome P450 2B6 genetic variability in Botswana:

44. Bunu SJ, Owaba ADC, Vaikosen EN, Ebeshi BU. The Cyp2b6 Gene Polymorphism and Phenotypic Correlation of Efavirenz-Based Combination Therapy Among the Niger Delta Ethnic Population: Implications in Modern Pharmacogenomics. *Pharmgenomics Pers Med*. 2022;15:45-54.

45. Nagata K. Drug metabolism catalyzed by cytochrome P-450. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2009;134(3):146-8.

46. Ford GR, Niehaus A, Joubert F, Pepper MS. Pharmacogenetics of CYP2A6, CYP2B6, and UGT2B7 in the Context of HIV Treatments in African Populations. *J Pers Med*. 2022;12(12).

47. Huang LS, Carey V, Lindsey JC, Marzan F, Gingrich D, Graham B, et al. Concomitant nevirapine impacts pharmacokinetic exposure to the antimalarial artemether-lumefantrine in African children. *PLOS ONE*. 2017;12(10).

48. Leger P, Dillingham R, Beauharnais CA, Kashuba AD, Rezk NL, Fitzgerald DW, et al. CYP2B6 variants and plasma efavirenz concentrations during antiretroviral therapy in Port-au-Prince, Haiti. *J Infect Dis*. 2009;200(6):955-64.

49. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis - Review of the literature. *European Journal of Medical Research*. 2011;16(4):139-44.

50. Li D, Xie AH, Liu Z, Li D, Ning B, Thakkar S, et al. Linking pharmacogenomic information on drug safety and efficacy with ethnic minority populations. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1-10.

51. Ngaimisi E, Habtewold A, Minzi O, Makonnen E, Mugusi S, Amogne W, et al. Importance of ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 genotype for efavirenz pharmacokinetics and treatment outcomes: a parallel-group prospective cohort study in two sub-Saharan Africa populations. *PLoS One*. 2013;8(7):e67946.

52. Haas DW, Kwara A, Richardson DM, Baker P, Papageorgiou I, Acosta EP, et al. Secondary metabolism pathway polymorphisms and plasma efavirenz concentrations in HIV-infected adults with CYP2B6 slow metabolizer genotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2175-82.

53. Damronglerd P, Sukasem C, Thipmontree W, Puangpetch A, Kiartiburanakul S. A pharmacogenomic prospective randomized

Efavirenz Metabolism With Hepatitis C Virus (HCV) Treatment Relapse Among Human Immunodeficiency Virus/HCV-Coinfected African Americans Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir in the ION-4 Trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1953-6.

71. Meng X, Yin K, Wang J, Dong P, Liu L, Shen Y, et al. Effect of CYP2B6 Gene Polymorphisms on Efavirenz Plasma Concentrations in Chinese Patients with HIV Infection. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130583.

72. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, George JA. Presence of the CYP2B6 516G > T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS RESEARCH AND THERAPY*. 2010;7.

73. Winston A, Amin J, Clarke A, Else L, Amara A, Owen A, et al. Cerebrospinal fluid exposure of efavirenz and its major metabolites when dosed at 400 mg and 600 mg once daily: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60(7):1026-32.

74. Mukonzo JK, Owen JS, Ogwal-Okeng J, Kuteesa RB, Nanzigu S, Sewankambo N, et al. Pharmacogenetic-based efavirenz dose modification: suggestions for an African population and the different CYP2B6 genotypes. *PLoS One*. 2014;9(1):e86919.

75. Lee KY, Lin SW, Sun HY, Kuo CH, Tsai MS, Wu BR, et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study of HIV-infected ethnic Chinese receiving efavirenz-containing antiretroviral therapy with or without rifampicin-based anti-tuberculous therapy. *PLoS One*. 2014;9(2):e88497.

76. Oka S. Side effect of efavirenz and CYP2B6*6/*6. *Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;44(3):233.

77. Wyen C, Hendra H, Siccardi M, Platten M, Jaeger H, Harrer T, et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2092-8.

78. Sarfo FS, Zhang Y, Egan D, Tetteh LA, Phillips R, Bedu-Addo G, et al. Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):491-9.

79. Johnston J, Wiesner L, Smith P, Maartens G, Orrell C. Correlation of hair and plasma efavirenz

a case of haplotype diversity and convergent phenotypes. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2018;8.

62. Marais A, Osuch E, Steenkamp V, Ledwaba L. Important pharmacogenomic aspects in the management of HIV/AIDS. *South African Family Practice*. 2019;61(1):17-20.

63. Niedrig DF, Rahmany A, Heib K, Hatz KD, Ludin K, Burden AM, et al. Clinical relevance of a 16-gene pharmacogenetic panel test for medication management in a cohort of 135 patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15).

64. Mukonzo JK, Okwera A, Nakasujja N, Luzze H, Sebuwufu D, Ogwal-Okeng J, et al. Influence of efavirenz pharmacokinetics and pharmacogenetics on neuropsychological disorders in Ugandan HIV-positive patients with or without tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:261.

65. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G > T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES*. 2005;40(9):1358-61.

66. Mangó K, Kiss Á F, Fekete F, Erdős R, Monostory K. CYP2B6 allelic variants and non-genetic factors influence CYP2B6 enzyme function. *Sci Rep*. 2022;12(1):2984.

67. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1230-7.

68. Kim B, Yoon DY, Lee S, Jang IJ, Yu KS, Cho JY, Oh J. Comprehensive analysis of important pharmacogenes in Koreans using the DMET™ platform. *Translational and Clinical Pharmacology*. 2021;29(3):135-49.

69. De Almeida TB, De Azevedo MCVM, Da Cunha Pinto JF, De Almeida Ferry FR, Da Silva GAR, De Castro IJ, et al. Drug metabolism and transport gene polymorphisms and efavirenz adverse effects in Brazilian HIV-positive individuals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(9):2460-7.

70. Kleinstein SE, Shea PR, Stamm LM, Sulkowski M, Goldstein DB, Naggie S. Association of CYP2B6 Single-Nucleotide Polymorphisms Altering

nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(1):1-5.

89. Mukonzo JK, Nanzigu S, Waako P, Ogwal-Okeng J, Gustafson LL, Aklillu E. CYP2B6 genotype,

concentrations in HIV-positive South Africans. *South Afr J HIV Med*. 2019;20(1):881.

80. Glass TR, Rotger M, Telenti A, Decosterd L, Csajka C, Bucher HC, et al. Determinants of sustained viral suppression in HIV-infected patients with self-reported poor adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012;7(1):e29186.

81. Masebe TM, Bessong PO, Nwobegahay J, Ndip RN, Meyer D. Prevalence of MDR1 C3435T and CYP2B6 G516T polymorphisms among HIV-1 infected South African patients. *Dis Markers*. 2012;32(1):43-50.

82. Haas DW, Severe P, Jean Juste MA, Pape JW, Fitzgerald DW. Functional CYP2B6 variants and virologic response to an efavirenz-containing regimen in Port-au-Prince, Haiti. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2187-90.

83. Ngudefu Nkenfou C, Atogho Tiedeu B, Ngudefu Nkenfou C, Nji AM, Chedjou JP, Tah Fomboh C, et al. Adverse Drug Reactions Associated with CYP 2B6 Polymorphisms in HIV/AIDS-Treated Patients in Yaoundé, Cameroon. *Appl Clin Genet*. 2019;12:261-8.

84. Carr DF, la Porte CJ, Pirmohamed M, Owen A, Cortes CP. Haplotype structure of CYP2B6 and association with plasma efavirenz concentrations in a Chilean HIV cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1889-93.

85. Mugusi S, Ngaimisi E, Janabi M, Mugusi F, Minzi O, Aris E, et al. Neuropsychiatric manifestations among HIV-1 infected African patients receiving efavirenz-based cART with or without tuberculosis treatment containing rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1405-15.

86. Jithesh PV, Abuhaliqa M, Syed N, Ahmed I, El Anbari M, Bastaki K, et al. A population study of clinically actionable genetic variation affecting drug response from the Middle East. *npj Genomic Medicine*. 2022;7(1).

87. Haas DW, Ribaud H, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RA, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004;18(18):2391-400.

88. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and