

TITLE: Clinical, virological and immunological response of HIV-infected children to highly active antiretroviral treatment

ชื่อภาษาไทย: การศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาทั้งในด้านอาการทางคลินิก ปริมาณไวรัส และระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กโรคเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรผสม (ยา 3 ชนิด) ต่อเนื่องปีที่ 4 และ 5 หลังเริ่มการรักษา

AUTHOR: พญ.ธันยวีร์ ภูธนกิจ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ABSTRACT

Background: The non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based highly active antiretroviral therapy (HAART) is recommended as a first line therapy for HIV-infected patients in Thailand.

Objective: To determine the long-term 5-year safety and efficacy of the NNRTI-based HAART among advanced-staged HIV-infected children.

Methods: A prospective cohort of antiretroviral naïve HIV-infected children, who had CD4 cell \leq 15% was enrolled between August 2002 and June 2003. Patients were followed up for 240 weeks. HAART consisting of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone of stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) combined with either nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV) were initiated in 59 (NVP-based) and 56 (EFV-based) patients. The drug formulation used for NVP-based regimen was GPO-vir tablet, a fixed drug combination contains d4T (30 mg), 3TC (150 mg), and NVP (200 mg). The drug formulation used for EFV-based regimen was d4T (30 mg) capsule, 3TC (150 mg) tablet and EFV (50 or 200 mg) capsule. The outcomes at week 240 of HAART were mean CD4 percentage, mean CD4 cell, percentage of children with HIV RNA level < 50 copies/ml, percentage of children with viral resistance, lipodystrophy syndrome and dyslipidemia.

Results: One hundred and fifteen HIV-infected children were enrolled in the study. The mean age was 8.3 (SD 2.7) years. Mean baseline CD4 percentage was 5.4 (SD 4.9), CD4 cell was 155 cell/mm^3 (SD 191). Mean baseline HIV RNA level was $5.4 \log_{10}$ copies/mL. The baseline characteristics of children who received EFV or NVP-based regimen were similar. Five patients (4.3%) died during study period due to opportunistic infection. At study week 240, mean CD4 percentage was 27.4 (SD 6.8), CD4 cell was 729 cell/mm^3 (SD 275). Percentage of patients with HIV RNA < 50 copies/mL were 77% in EFV-based regimen compare to 63% in NVP-based regimen ($p=0.10$). Twenty-three patients (20%) developed HIV viral resistance, and 17 of them have changed to second-line regimen with protease inhibitors.

After week 144 of HAART, 65% of children developed sign of lipodystrophy syndrome. The stavudine was substituted by zidovudine. Two years after switch to

zidovudine, only 9% of patients did not improved from lipodystrophy. Dyslipidemia was developed in some children, 9% has hypercholesterolemia and 9% has hypertriglyceridemia.

Conclusion: A NNRTI-based HAART is an effective regimen in HIV-infected children. The long-term adverse event such as lipodystrophy syndrome is common. Dyslipidemia occurred in low rate. Therefore, the NNRTI-based HAART is a good option to be a first-line drug regimen to treat HIV-infected children in Thailand.

บทคัดย่อ

ความนำ ยาต้านไวรัสสูตรผสมที่มียากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) เป็นยาหลักนั้น เป็นสูตรยาแรกๆที่ควรเลือกใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินประสิทธิภาพระยะยาวเป็นเวลา 5 ปี ในการใช้ยาต้านไวรัสสูตรผสมที่มียากลุ่ม NNRTI เป็นยาหลัก ในการรักษาผู้ป่วยเด็กไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

วิธีการ ในระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2545 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2546 ผู้วิจัยได้ดำเนินการรับอาสาสมัครผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อน และมีระดับภูมิคุ้มกัน CD4 อยู่ในเกณฑ์ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสซึ่งประกอบด้วยยาจากกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) 2 ตัว ได้แก่ สตาเวดิน และ ลามิวูดีน ร่วมกับยาจากกลุ่ม NNRTI 1 ตัว ได้แก่ เนวิราพิน หรือ อีฟาเวเรน โดยมีอาสาสมัครที่ได้รับยาสูตรมีเนวิราพินจำนวน 59 ราย และยาสูตรมีอีฟาเวเรน จำนวน 56 ราย

ยาต้านไวรัสสูตรมีเนวิราพิน ใช้ยาจีพีโอเวียร์ชนิดรวมเม็ด ซึ่งประกอบด้วยสตาเวดิน 30 มก. ลามิวูดีน 150 มก. และ เนวิราพิน 200 มก. ส่วนยาต้านไวรัสสูตรมีอีฟาเวเรนใช้ยาแบบแยกเม็ด ได้แก่ สตาเวดินชนิดแคปซูลขนาด 30 มก. ลามิวูดีนชนิดเม็ดขนาด 150 มก. และ อีฟาเวเรนชนิดแคปซูลขนาด 50 และ 200 มก. หลังจากเริ่มยาต้านไวรัส อาสาสมัครจะได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 240 สัปดาห์และมีการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาจากการวัดระดับภูมิคุ้มกัน CD4 %, CD4 cell สัดส่วนของอาสาสมัครที่มีปริมาณไวรัสอยู่ในระดับต่ำกว่า 50 copies/ml สัดส่วนของอาสาสมัครที่พบเชื้อ ไวรัสต่อยา เกิดภาวะไขมันย่ำที่ (lipodystrophy) และ ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia)

ผลการศึกษา มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ จำนวน 115 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 8.3 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.7) มีค่าเฉลี่ยของ CD4% ร้อยละ 5.3 (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 4.9) และ ค่าเฉลี่ย CD4 cell 155 เซลล์/ลบ.มม. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 191) ค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดเท่ากับ $5.4 \log_{10}$ copies/ml ทั้งนี้ ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่ได้รับยาต้านไวรัสทั้งสองสูตรไม่มีความแตกต่างกัน

ในระหว่างการติดตามอาสาสมัคร มีอาสาสมัครเสียชีวิตจากการติดเชื้อฉวยโอกาส 5 ราย (ร้อยละ 4.3) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเป็นเวลา 240 สัปดาห์พบว่า ค่าเฉลี่ยของ CD4% เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 27.4 (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.8) และค่าเฉลี่ย CD4 cell เพิ่มขึ้นเป็น 729 เซลล์/ลบ.มม. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 275) ตามลำดับ อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรอีฟาเวเรนนั้น มีปริมาณไวรัสอยู่ในระดับต่ำกว่า 50 copies/ml มากกว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรเนวิราพิน (ร้อยละ 77, ร้อยละ 63) ($p = 0.10$) ตรวจพบเชื้อไวรัสต่อยาในอาสาสมัคร 23 ราย (ร้อยละ 20) ซึ่งได้มีการเปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็นสูตร protease inhibitors ไป 17 ราย

หลังการให้ยาต้านไวรัสเป็นเวลา 144 สัปดาห์ พบอาสาสมัครร้อยละ 65 ที่มีภาวะไขมันย่ำที่ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสจากสตาเวดินเป็นโซโตควิน พบว่า 2 ปี หลังจากเปลี่ยนยา อาการแสดงของภาวะไขมันย่ำที่ลดลง มีเพียง ร้อยละ 9 ที่ภาวะไขมันย่ำที่ยังไม่ดีขึ้น สำหรับผลข้างเคียงในด้านการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด พบว่า หลังการรับยาต้านไวรัสเป็นเวลา 5 ปี มีอาสาสมัครร้อยละ 9 ที่มีภาวะไขมันคอเลสเตอรอลสูง และร้อยละ 9 มีไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์สูง

สรุป การศึกษานี้พบว่ายาต้านไวรัสสูตรผสมที่มียากลุ่ม NNRTI เป็นยาหลักนั้น พบมีผลข้างเคียงในด้านภาวะไขมันย่ำที่ได้ และภาวะไขมันในเลือดสูงพบอยู่ในเกณฑ์ต่ำ แต่โดยรวมยาต้านไวรัสสูตรนี้ยังเป็นยาต้านไวรัสที่

มีประสิทธิภาพดี จึงควรเลือกใช้ยาสูตรที่มียากลุ่ม NNRTI เป็นสูตรยาแรกที่เหมาะสมในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย