

TITLE: A 72-week randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of three initial antiretroviral regimens –GPO-VIR S (d4T/3TC/NVP) for 24 weeks followed by GPO-VIR Z (AZT/3TC/NVP) vs GPO-VIR Z vs TDF/FTC/NVP (SEARCH 003)

ชื่อภาษาไทย: การศึกษาแบบสุ่มกลุ่มเป็นระยะเวลา 72 สัปดาห์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์สูตรแรก 3 สูตร คือ ยา จีพีโอเวียร์ เอส ใน 24 สัปดาห์แรก ตามด้วย ยาจีพีโอเวียร์ แซดหรือ การใช้ยาจีพีโอเวียร์ แซด หรือ ยาทรูวาทาร่วมกับเนวีราพีน (เชิร์ช 003)

AUTHOR: รศ.พญ.จินตนาถ อนันต์วรณิชย์
หน่วยวิจัยเชิร์ช ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

ABSTRACT

Background:

Due to superior long-term toxicity profile, AZT and TDF are preferred to d4T for first-line regimens. However, short-term d4T use could be beneficial in avoiding AZT-induced anemia.

Method:

Naive Thai HIV-infected adults were randomized (1:1:1) to arm 1: 24-wk d4T 30 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg followed by 48-wk AZT 250 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg; arm 2: 72-wk AZT 250 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg; or arm 3: 72-wk TDF 300 mg + FTC 200 mg + NVP. During NVP lead-in, AZT was given at 200 mg or 300 mg BID for weight <60 kg or >60 kg, respectively. Hemoglobin, DEXA, neuropathic signs, serum creatinine, CD4 count, plasma HIV-RNA, and adherence were assessed.

Results:

Among 150 randomized patients, 55% were female, mean (SD) age was 34 (8) years. Baseline mean CD4 count was 161 (94) cells/mm³, HIV-RNA was log₁₀ 4.87 (0.65) copies/mL, hemoglobin was 12.5 (1.6) g/dL, weight was 57.9 (10.8) kg, and eGFR (MDRD formula) was 82.9 (15.5) mL/min/1.73m². CD4 count increased more in arm 1 than arm 2 and arm 3 from baseline to week 24 (168 vs. 117 and 118 cells/mm³, p=0.01 and 0.02, respectively) but the increase from baseline to week 72 was similar among arms. At week 72, HIV-RNA was <40 copies/mL in 84%, 92%, and 83% of patients in arms 1, 2, and 3, respectively. Adherence was similar between arms. At week 24, mean hemoglobin decreased significantly from baseline in arm 2 compared to arm 1 (-0.19 vs. 0.68 g/dL, p=0.001) and arm 3 (0.48 g/dL, p=0.010), and neuropathic signs were significantly more common in arm 2 compared to arm 3 (20.4% vs. 4.2%, p=0.028). There were no differences in changes in peripheral fat and eGFR from baseline between arms. At week 72, mean hemoglobin in arm 3 significantly increased from baseline compared to arm 1 (0.90 vs. 0.17 g/dL, p=0.006). Arm 1 had larger decrease in peripheral fat (-301 g) from baseline than arm 2 (143 g) and arm 3 (281 g) but

this did not reach statistically significant level. Only 1 patient in arm 2 had clinical lipoatrophy. Proportion of patients with neuropathic signs or changes in eGFR from baseline were not different between arms.

Conclusions:

Short-term d4T use before introducing AZT caused less anemia and peripheral neuropathic signs compared to initiating treatment with AZT. Initial rise in CD4 count was greatest with d4T. However, peripheral fat reduction by DEXA could be observed at 1 year after d4T discontinuation but this was not observed clinically. A 6-month d4T lead-in therapy could be considered in patients with anemia or low baseline CD4 count. This study provides information to guide global ARV initiation recommendations where AZT is more commonly used than TDF in first-line regimens.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา:

AZT และ TDF เป็นยาที่ถูกเลือกใช้ในสูตรยาต้านไวรัสสูตรแรกมากกว่า d4T เนื่องจากผลข้างเคียงระยะยาวที่น้อยกว่า อย่างไรก็ตาม การใช้ d4T ระยะสั้นอาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะซีดที่เกิดจาก AZT

วิธีการศึกษา:

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ชาวไทยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ได้รับการสุ่มในสัดส่วน 1:1:1 เพื่อเข้าสู่กลุ่ม 1 (d4T 30 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ตามด้วย AZT 250 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg เป็นเวลา 48 สัปดาห์), กลุ่ม 2 (AZT 250 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg เป็นเวลา 72 สัปดาห์) หรือกลุ่ม 3 (TDF 300 mg + FTC 200 mg + NVP เป็นเวลา 72 สัปดาห์) ในช่วงเริ่มยา NVP 2 สัปดาห์แรก ผู้ที่มีน้ำหนักตัว <60 kg จะได้รับ AZT 200 mg BID และผู้ที่มีน้ำหนักตัว >60 kg จะได้รับ AZT 300 mg BID โดยมีการประเมิน hemoglobin, DEXA, neuropathic signs, serum creatinine, CD4 count, plasma HIVRNA, DEXA และ adherence

ผลการศึกษา:

ในบรรดาผู้ติดเชื้อ 150 รายที่ได้รับการสุ่มกลุ่ม เป็นเพศหญิง 55% อายุเฉลี่ย (SD) อยู่ที่ 34 (8) ปี CD4 count เฉลี่ย เท่ากับ 161 (94) cells/mm³ ปริมาณ HIV-RNA เท่ากับ log₁₀ 4.87 (0.65) copies/ml ค่า hemoglobin เฉลี่ย เท่ากับ 12.5 (1.6) g/dL น้ำหนักตัวเฉลี่ย 57.9 (10.8) kg และค่า eGFR (คำนวณโดยสูตร MDRD) เท่ากับ 82.9 (15.5) mL/min/1.73m² CD4 count เพิ่มขึ้นในกลุ่ม 1 จากก่อนเริ่มยาจนถึงสัปดาห์ที่ 24 มากกว่ากลุ่ม 2 และกลุ่ม 3 (168 vs. 117 และ 118 cells/mm³, p=0.01 และ 0.02 ตามลำดับ) แต่การเพิ่มขึ้นจากก่อนเริ่มยาจนถึงสัปดาห์ที่ 72 ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ณ สัปดาห์ที่ 72 มีผู้ที่มี HIV-RNA <40 copies/mL 84%, 92% และ 83% ในกลุ่ม 1, กลุ่ม 2 และกลุ่ม 3 ตามลำดับ ไม่พบว่า adherence มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ณ สัปดาห์ที่ 24 ค่า hemoglobin เฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากก่อนเริ่มยาในกลุ่ม 2 เทียบกับกลุ่ม 1 (-0.19 vs. 0.68 g/dL, p=0.001) และกลุ่ม 3 (0.48 g/dL, p=0.010) และพบ neuropathic signs บ่อยกว่าในกลุ่ม 2 เทียบกับกลุ่ม 3 (20.4% vs. 4.2%, p=0.028) ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ peripheral fat และ eGFR จากก่อนเริ่มยา มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ณ สัปดาห์ที่ 72 ค่า hemoglobin ในกลุ่ม 3 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจากก่อนเริ่มยาเมื่อเทียบกับกลุ่ม 1 (0.90 vs. 0.17 g/dL, p=0.006) กลุ่ม 1 มี peripheral fat ลดลง (-301 g) จากก่อนเริ่มยา มากกว่ากลุ่ม 2 (143 g) และกลุ่ม 3 (281 g) แต่ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีผู้ป่วยเพียง 1 รายในกลุ่ม 2 ที่มี clinical lipoatrophy ไม่พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี neuropathic signs และการเปลี่ยนแปลงของ eGFR จากก่อนเริ่มยา มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

บทสรุป:

การใช้ d4T ระยะสั้นก่อนการเริ่มใช้ AZT ทำให้เกิดภาวะซีดน้อยลง และเกิด peripheral neuropathic signs น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการเริ่มด้วย AZT ตั้งแต่นั้น การใช้ d4T ทำให้ CD4 count เพิ่มขึ้นที่สุดในช่วงแรก อย่างไรก็ตาม มีการลดลงของ peripheral fat ที่สามารถตรวจพบได้จาก DEXA ที่ 1 ปีหลังหยุด d4T ไปแล้วแต่ไม่พบอาการทางคลินิกที่เกิดจากการลดลงนี้ ดังนั้น การเริ่มด้วยยาสูตรที่มี d4T เป็นระยะเวลา 6 เดือนก่อนเปลี่ยนเป็นยาอื่นอาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะซีดหรือมี CD4 count ต่ำก่อนเริ่มยา ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ประกอบการพิจารณาแนะนำการเริ่มใช้ยาต้านไวรัสทั่วโลกได้ในประเทศที่ยังคงมีการใช้ AZT มากกว่า TDF ในสูตรยาต้านไวรัสสูตรแรกอยู่