

ABSTRACT

Project code:

TRG5080001

Project title:

Efavirenz-based versus Nevirapine-based Antiretroviral Therapy among HIV-infected Patients Receiving Rifampicin: An Open-labeled Randomized Control Trial

Investigator:

Weerawat Manosuthi^{1,2}, Somnuek Sungkanuparph², Preecha Tantanathip¹, Aroon Lueangniyomkul¹, Wiroj Mankatitham¹, Wisit Prasithsirikul¹, Sunantha Burapatarawong¹, Supeda Thongyen¹, Sirirat Likanonsakul¹, Unchana Thawornwan¹, Vilaiwan Prommool¹, Kiat Ruxrungtham³, for the N₂R Study Team

Affiliation:

¹ Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand

² Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

³ The HIV Netherlands-Australia-Thailand (HIV-NAT) Research Collaboration, Thai Red Cross AIDS Research Centre; Department of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

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

Project period: 1 July 2007 to 30 June 2009

Keyword:

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, HIV, tuberculosis

Background: No prospective, randomized, clinical trial to date has compared standard doses of efavirenz- and nevirapine-based antiretroviral therapy (ART) among HIV/tuberculosis (TB) patients receiving rifampicin.

Methods: HIV/TB patients receiving rifampicin were randomized to receive either efavirenz 600 mg/day-based or nevirapine 400 mg/day-based ART. Efavirenz and nevirapine concentrations at 12 hours after dosing (C_{12}) were monitored at week 6 and 12. CD4 and HIV-1 RNA were assessed every 12 weeks.

Results: 142 patients were equally randomized. Mean body weight was 53 kilograms, mean CD4 was 65 cells/mm³, and median HIV-1 RNA was 5.8 log copies/mL. At 6 and 12 weeks, mean±SD of C_{12} efavirenz was 4.27±4.49 mg/L and 3.54±3.78 mg/L; and C_{12} nevirapine was 5.59±3.48 mg/L and 5.6±2.65 mg/L, respectively. The efavirenz group's inter-patient variability was 2.3 fold greater than the nevirapine group's (CV 107% vs. 47%). At 12 weeks, 3.1% in efavirenz group and 21.3% in nevirapine group had C_{12} below the recommended minimal concentrations (C_{min}) ($P=0.002$, OR=8.396, 95%CI=1.808-38.993). By intention-to-treat analysis, 73.2% and 71.8% achieved HIV-1 RNA <50 copies/mL at week 48 with mean CD4 of 274 and 252 cells/mm³ in the corresponding groups ($P>0.05$). By multivariate analysis, patients with low C_{12} and those with body weight <55 kilograms were 3.6 and 2.4 times more likely to develop all-cause treatment failure, respectively ($P<0.05$).

Conclusions: A 600-mg/day efavirenz-based ART is less compromised by concomitant use of rifampicin in HIV/TB patients than a 400-mg/day nevirapine-based ART. Low drug exposure and low body weight are important predictive factors for treatment failure.

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5080001

ชื่อโครงการ: การศึกษาชนิดส้อมแบบเปิดเพื่อเปรียบเทียบยาต้านไวรัสสูตรที่มีอีฟาเวเรนซ์ กับสูตรที่มีเนวิราพีนในผู้ป่วยเอชไอวีที่กำลังได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมด้วย

ชื่อนักวิจัย: วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, สมนึก สังฆานุภาพ, ปรีชา ตันธนาธิป, อรุณ เหลืองนิยมกุล, วิโรจน์ หมั่นคดิธรรม, วิศิษฐ์ ประสิทธิศิริกุล, สุนันทา บุรภัทรวงศ์, ศุภิดา ทองเย็น, ศิริรัตน์ ลิภา นนท์สกุล, อัญชนา ถาวรวัน, วิไลวรรณ พร้อมมูล, เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

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

ระยะเวลาโครงการ: 1 กรกฎาคม 2550 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2551

คำหลัก: อีฟาเวเรนซ์ เนวิราพีน ไรแฟมพิซิน เอชไอวี วัณโรค

พื้นหลัง: จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดไปข้างหน้าที่ทำการเปรียบเทียบขนาดยามาตรฐานของอีฟาไวเรนซ์และเนวิราพินที่ใช้เป็นยาพื้นฐานในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 ร่วมกับวัณโรค ซึ่งได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมด้วย

วิธีการวิจัย: ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่หนึ่งและวัณโรค ร่วมกันโดยที่ได้รับยาต้านไวรัสอีฟาไวเรนซ์ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันหรือยานเนวิราพินขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้นก็มี การวัดระดับความเข้มข้นของระดับยาอีฟาไวเรนซ์และเนวิราพินที่ 12 ชั่วโมงหลังการได้รับยา ณ สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 ร่วมกับการวัดระดับ ปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และปริมาณไวรัสเอชไอวีทุก 12 สัปดาห์

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 142 ราย ได้รับการคัดเลือกแบบสุ่มเพื่อที่จะทำการศึกษา โดย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเท่าๆกัน น้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 53 กิโลกรัม, ค่าเฉลี่ยของเม็ด เลือดขาวซีดีสี่เท่ากับ 65 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และค่ามัธยฐานของปริมาณไวรัสเอชไอวี ชนิดที่ 1 เท่ากับ 5.8log ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับยาอีฟาไวเรนซ์ที่ 12 ชั่วโมง ($\pm$ SD) ณ เวลา 6 และ 12 สัปดาห์เท่ากับ 4.27 ± 4.49 และ 3.54 ± 3.78 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับยานเนวิราพิน ที่ 12 ชั่วโมง ($\pm$ SD) ณ เวลา 6 และ 12 สัปดาห์เท่ากับ 5.59 ± 3.48 และ 5.60 ± 2.65 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ ค่าความแตกต่างของ คนไข้ (Inter-patient variability) ของยาอีฟาไวเรนซ์มีค่ามากกว่ายานเนวิราพิน 2.3 เท่า (ค่า สัมประสิทธิ์ความผันแปรมีค่าร้อยละ 107 และ 47 ในกลุ่มอีฟาไวเรนซ์และเนวิราพินตามลำดับ) ที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยที่ได้รับยาอีฟาไวเรนซ์จำนวนร้อยละ 3.1 และได้รับยานเนวิราพินร้อยละ 21.3 มีค่าความเข้มข้นของระดับยาน้อยกว่า

สรุป: ในการศึกษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่หนึ่งร่วมกับวัณโรค การใช้สูตรยาต้าน ไวรัสที่มียาอีฟาไวเรนซ์ (600 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นส่วนประกอบมีผลกระทบเมื่อใช้ร่วมกับยา ไรแฟมพิซินมากกว่ากลุ่มยาที่มีเนวิราพิน (400 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นส่วนประกอบ ทั้งนี้การ สัมผัสกับยาต่ำและน้ำหนักน้อยเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการล้มเหลวของการรักษา