รายงานฉบับสมบูรณ์

ชื่อโครงการภาษาไทย

การศึกษาชนิดสุ่มแบบเปิดเพื่อเปรียบเทียบยาต้านไวรัสสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์กับสูตรที่มีเนวิราพีนในผู้ป่วยเอชไอวีที่กำลังได้รับยาไรแฟมปิซินร่วมด้วย

ชื่อโครงการภาษาอังกฤษ

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

โดย น.พ. วีรวัฒน์ มโนสุทธิ

1 กรกฎาคม 2552

สัญญาเลขที่ TRG5080001

รายงานฉบับสมบูรณ์

รายงานในช่วงตั้งแต่ วันที่ 1 กรกฎาคม 2550 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2552

ชื่อโครงการภาษาไทย

การศึกษาชนิดสุ่มแบบเปิดเพื่อเปรียบเทียบยาต้านไวรัสสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์กับสูตรที่มีเนวิราพีนในผู้ป่วยเอชไอวีที่กำลังได้รับยาไรแฟมปิซินร่วมด้วย

ชื่อโครงการภาษาอังกฤษ

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

น.พ. วีรวัฒน์ มโนสุทธิ

แผนกอายุรกรรม สถาบันบำราศนราดูร กระทรวงสาธารณสุข

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความเมตตากรุณา และความเอาใจใส่อย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์นายแพทย์สมนึก สังฆานุภาพ และศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลักของงานวิจัยนี้ ที่กรุณาชี้แนะ แก้ไขข้อบกพร่อง และให้คำปรึกษาในการค้นคว้าวิจัยเพิ่มเติมตลอดการดำเนินงาน อีกทั้งยังกรุณาสละเวลาอันมีค่าเพื่อตรวจแก้บทคัดย่อและบทความให้อย่างละเอียดถี่ถ้วน ทำให้ผู้วิจัยสามารถที่จะบรรลุผลสำเร็จในงานวิจัยชิ้นนี้ได้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ.ที่นี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์ปรีชา ตันธนาธิป ผู้อำนวยการสถาบันบำราศนราดูร และแพทย์หญิงอัจฉรา เชาวะวณิช อดีตผู้อำนวยการสถาบันบำราศนราดูร ที่ให้การสนับสนุนงานวิจัยอย่างดียิ่งเพื่อให้เกิดการดำเนินงานในสถาบันบำราศนราดูร ผู้วิจัยขอขอบพระคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่อนุมัติให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยชิ้นนี้

วีรวัฒน์ มโนสุทธิ

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 Sungkanuparph[2], Preecha Tantanathip[1], Aroon Lueangniyomkul[1], Wiroj Mankatitham[1], Wisit Prasithsirikul[1], Sunantha Burapatarawong[1], Supeda Thongyen[1], Sirirat Likanonsakul[1], Unchana Thawornwan[1], Vilaiwan Prommool[1], Kiat Ruxrungtham[3], for the N_2R 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/mm^3, 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/mm^3 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: การศึกษาชนิดสุ่มแบบเปิดเพื่อเปรียบเทียบยาต้านไวรัสสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์กับสูตรที่มีเนวิราพีนในผู้ป่วยเอชไอวีที่กำลังได้รับยาไรแฟมปิซินร่วมด้วย

ชื่อนักวิจัย: วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, สมนึก สังฆานุภาพ, ปรีชา ตันธนาธิป, อรุณ เหลืองนิยมกุล, วิโรจน์ หมั่นคติธรรม, วิศิษฏ์ ประสิทธิศิริกุล, สุนันทา บุรภัทรวงศ์, ศุภิดา ทองเย็น, ศิริรัตน์ ลิกานนท์สกุล, อัญชนา ถาวรวัน, วิไลวรรณ พร้อมมูล, เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

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

ระยะเวลาโครงการ: 1 กรกฎาคม 2550 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2551

คำหลัก: อีฟาวิเรนซ์ เนวิราพีน ไรแฟมปิซิน เอชไอวี วัณโรค

พื้นหลัง: จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดไปข้างหน้าที่ทำการเปรียบเทียบขนาดยามาตรฐานของอีฟาไวเรนซ์และเนวิราพีนที่ใช้เป็นยาพื้นฐานในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 ร่วมกับวัณโรค ซึ่งได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมด้วย
วิธีการวิจัย: ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่หนึ่งและวัณโรคร่วมกันโดยที่ได้รับยาต้านไวรัสอีฟาไวเรนซ์ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันหรือยาเนวิราพีนขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้นก็มีการวัดระดับความเข้มข้นของระดับยาอีฟาไวเรนซ์และเนวิราพีนที่ 12 ชั่วโมงหลังการได้รับยา ณ.สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 ร่วมกับมีการวัดระดับปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และปริมาณไวรัสเอชไอวีทุก 12 สัปดาห์
ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 142 ราย ได้รับการคัดเลือกแบบสุ่มเพื่อที่จะทำการศึกษา โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเท่าๆกัน น้าหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 53 กิโลกรัม, ค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวซีดีสี่เท่ากับ 65 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และค่ามัธยฐานของปริมาณไวรัสเอชไอวีชนิดที่ 1 เท่ากับ 5.8log ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับยาอีฟาไวเรนซ์ที่ 12 ชั่วโมง (±SD) ณ เวลา 6 และ 12 สัปดาห์เท่ากับ 4.27±4.49 และ 3.54±3.78 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับยาเนวิราพีน ที่ 12ชั่วโมง (±SD) ณ เวลา 6 และ 12 สัปดาห์เท่ากับ 5.59±3.48 และ 5.60±2.65 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ ค่าความแตกต่างของคนไข้ (Inter-patient variability) ของยาอีฟาไวเรนซ์มีค่ามากกว่ายาเนวิราพีน 2.3 เท่า (ค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรมีค่าร้อยละ 107 และ 47 ในกลุ่มอีฟาไวเรนซ์และเนวิราพีนตามลำดับ) ที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยที่ได้รับยาอีฟาไวเรนซ์จำนวนร้อยละ 3.1 และได้รับยาเนวิราพีนร้อยละ 21.3 มีค่าความเข้มข้นของระดับยาน้อยกว่า
สรุป: ในการศึกษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่หนึ่งร่วมกับวัณโรค การใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มียาอีฟาไวเรนซ์ (600 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นส่วนประกอบมีผลกระทบเมื่อใช้ร่วมกับยาไรแฟมพิซินมากกว่ากลุ่มยาที่มีเนวิราพีน (400 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นส่วนประกอบ ทั้งนี้การสัมผัสกับยาต่ำและน้ำหนักน้อยเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการล้มเหลวของการรักษา

เนื้อหางานวิจัยฉบับที่ 1

บทนำ

การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวีส่งผลกระทบต่อระบบสาธารณสุขในหลายๆ ประเทศ แต่ภายหลังจากที่มีการนำยาต้านไวรัส 3 ชนิดมาบริหารเพื่อทำการรักษาผู้ป่วยพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้และลดความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคจนเป็นโรคเอดส์เต็มขั้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ [1, 2] อย่างไรก็ตาม แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความจำเป็นที่จะต้องติดตามความรู้เกี่ยวกับเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ยารักษาเอชไอวีและยารักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น การติดเชื้อวัณโรค วัณโรคนั้นเป็นโรคติดเชื้อที่บ่งชี้ถึงการเป็นโรคเอดส์ (AIDS-defining illness) ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี และยังเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเสียชีวิตที่สำคัญในหลายประเทศรวมทั้งในประเทศไทย ปัจจุบันนี้พบว่าไรแฟมปิซินเป็นยาหลักชนิดหนึ่งที่ใช้ประกอบในสูตรยารักษาวัณโรค และการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรค 4 ชนิดที่มีไรแฟมปิซินเป็นหนึ่งในส่วนประกอบจะทำให้สามารถลดระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยให้สั้นลง และลดระดับการเกิดความล้มเหลวในการรักษาวัณโรคได้เป็นอย่างดี

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและวัณโรคจะมีอัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างชัดเจนเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสามชนิดร่วมกัน (Highly active antiretroviral therapy) ร่วมด้วย [5] แต่ปัญหาในเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยาเป็นประเด็นสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดนี้ไปพร้อมๆกัน ยาในกลุ่มไรฟาไมซินมีคุณสมบัติเป็นตัวกระตุ้นเอนไซม์ cytochrome ที่แตกต่างกันโดยที่ไรแฟมปิซินมีความสามารถสูงสุดในการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ ส่วนอีกสองชนิดมีผลน้อยกว่า [6] ปัญหาที่เกิดขึ้นก็คือ ในประเทศเป็นแหล่งที่มีการระบาดของวัณโรคแต่มียาไรแฟมปิซินเพียงชนิดเดียวในกลุ่มไรฟาไมซิน ในอีกแง่มุมหนึ่งยาต้านไวรัสบางกลุ่มเช่น ยายับยั้งเอนไซม์โปรติเอส (Protease inhibitor-based regimen) ไม่สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่กำลังรับประทานยาไรแฟมปิซินอยู่ได้ เนื่องจากยาไรแฟมปิซินจะไปลดระดับยายับยั้งเอนไซม์โปรติเอสลงอย่างมาก [7] ส่วนการบริหารยาไรแฟมปิซินร่วมกับยาต้านไวรัสสูตรที่มียาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ Non-nucleotide reverse transcriptase (NNRT) ซึ่งได้แก่ อีฟาวิเรนซ์และเนวิราพีน จะมีผลกระทบที่น้อยกว่า [8] ในทางตรงข้ามยาต้านไวรัสในกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอจะไม่ส่งผลกระทบต่อระดับยาไรแฟมปิซิน การที่เกิดการลดลงของระดับยาต้านไวรัสในเลือดนั้นจะส่งผลให้นำไปสู่การรักษาเอชไอวีล้มเหลวได้ในอนาคต โดยในปัจจุบันความเข้มข้นของยาที่ 12 ชั่วโมงภายหลังจากการรับประทานยาอิฟาวิเรนซ์ และเนวิราพีน อยู่ที่ 1 และ 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ [9]

คำแนะนำหรือแนวทางการรักษาในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วจะแนะนำให้เริ่มด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่มีอิฟาวิเรนซ์มากกว่าเริ่มด้วยสูตรที่มียาเนวิราพีน [7,10,11] ถึงแม้กระนั้นก็ตามยาเนวิราพีนมีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีอย่างแพร่หลายในกลุ่ม

ประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดทั้งในทวีปแอฟริกาและเอเชีย เนื่องจากมีราคาที่ถูกกว่าและรับประทานง่าย ถึงแม้ว่าจะมีการบริหารยาต้านไวรัสในกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไออย่างแพร่หลาย แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการบริหารยาทั้งสองชนิดนี้ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคและกำลังได้ยาสูตรที่มีไรแฟมปิซินเป็นส่วนประกอบ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาแบบสุ่ม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสองชนิดนี้ที่ 48 สัปดาห์ภายหลังเริ่มยา และศึกษาระดับความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดในเลือด ผู้ป่วยในโครงการจะถูกคัดแบบสุ่มให้เริ่มสูตรยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วยอีฟาวีเรนซ์ หรือเนวิราพีน อย่างใดอย่างหนึ่ง

ระเบียบวิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยคนไทยจำนวน 142 ราย โดยแบ่งเป็น 71 รายต่อกลุ่มที่วินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมกับวัณโรค โดยทำการศึกษาที่สถาบันบำราศนราดูร สังกัดกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ระยะเวลาในการรวบรวมผู้ป่วย เริ่มตั้งแต่ ธันวาคม พ.ศ.2549 ถึงตุลาคม พ.ศ.2550 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามอาการจนถึง 48 สัปดาหภายหลังจากที่เริ่มรับยาต้านไวรัส โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ที่เข้าสู่โครงการวิจัยคือ (1) ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีอายุระหว่าง 18-60 ปี (2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคโดยมีอาการทางคลินิกที่เข้าได้ ร่วมกับตรวจพบการย้อมติดสี Acid-fast และ/หรือมีการเพาะเชื้อขึ้น เช่น *Mycobacterium tuberculosis* (3) ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรยาวัณโรคที่มีไรแฟมปิซินอย่างน้อย 4 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 16 สัปดาห์ (4) ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน (5) มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่า 300 เซลล์ต่อลบ.มม. เกณฑ์การคัดออกได้แก่ (1) มีระดับ เอนไซม์ตับ (aspartate aminotransferase และ alanine transferase) มากกว่า 5 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ (2) มีระดับเอนไซม์ที่บ่งชี้ถึงการทำงานของไต (serum creatinine) มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (3) ได้รับยาที่มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่ศึกษาคือ เนวิราพีนและอิฟาวิเรนซ์ (4) ได้รับยาที่กดภูมิคุ้มกัน (5) ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร การศึกษานี้ได้ดำเนินการวิจัยตามแนวทางปฏิบัติการวิจัย Helsinki Declaration ปีค.ศ.2000 และได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันบำราศนราดูร และของกระทรวงสาธารณสุข ผู้ป่วยทุกรายได้ลงลายมือชื่อก่อนเข้าร่วมโครงการนี้

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วยยาลามิวูดีนขนาด 150 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง ยาสตาวูดีน ขนาด 30 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม และขนาด 40 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ถ้ามีน้ำหนักตัวมากกว่า 60 กิโลกรัม ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเป็นสองกลุ่มให้ได้ยาดังกล่าวร่วมกับยาชนิดใดชนิดหนึ่งดังนี้คือ กลุ่มที่ 1 จะได้รับยาอิฟาวิเรนซ์ขนาด 600 มิลลิกรัม ก่อนนอน และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาเนวิราพีนขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยในกลุ่มเนวิราพีนจะต้องเริ่มยาเนวิราพีนขนาด 200 มิลลิกรัมทุก 24 ชั่วโมงเป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนจะเพิ่มขนาดยาเป็น 200 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง ส่วนขนาดยาไรแฟมปิ

ซินคือ 450 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 กิโลกรัม สูตรยาวัณโรคประกอบด้วย ไอโซไนอาซิด ไรแฟมปิซิน อีแทมบูทอล และไพราซินามาย ในช่วง 2 เดือนแรก แล้วตามด้วย ไอโซไนอาซิด และไรแฟมปิซินเป็นเวลา 4-7 เดือน

มีการบันทึกลักษณะอาการทางคลินิกและการตรวจร่างกาย ผลข้างเคียงของยา ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วยทุกราย และผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการนัดหมายเพื่อติดตามอาการที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 และ 48 ตามลำดับ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาจะถูกประเมินโดยแบบสอบถามและความรุนแรงของผลข้างเคียงจะถูกประเมินตามแบบเครื่องมือการวัดความรุนแรง [12]

ผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ ต่อมิลลิลิตร ภายหลัง 48 สัปดาห์ของการเริ่มยาต้านไวรัส และจะวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat และ on-treatment โดยกำหนดว่าผู้ที่ถูกนำมาวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat ได้แก่ผู้ที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัยทุกรายที่ได้รับยาต้านไวรัสอย่างน้อย 1 ครั้ง การขาดการติดตามการรักษา การเสียชีวิต การหยุดยา ถือว่าผู้ป่วยนั้นล้มเหลวในการรักษา (treatment failure) ผลลัพธ์รองได้แก่ (1) สัดส่วนของผู้ที่มีความเข้มข้นยาที่ 12 ชั่วโมงน้อยกว่าค่ามาตรฐานที่แนะนำ (2) ปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ที่ 48 สัปดาห์ (3) อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงจากยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอได้แก่ ผื่นแพ้ยา และตับอักเสบ

ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บเพื่อทำการตรวจหาปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ โดยวิธี Flow cytometry และตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี โดยวิธีใช้น้ำยา Roche Amplicor version 5.0 (Roche Diagnostics) ที่ตอนเริ่มยาต้านไวรัสและหลังจากนั้นทุกๆ 12 สัปดาห์จนครบ ระดับปริมาณไวรัสเอชไอวีต่ำสุดที่วัดได้จากการทดสอบนี้จะมีค่าอยู่ที่น้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร นิยามของความล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) คือ การมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดมากกว่า 1,000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ภายหลังจากที่เคยวัดไม่ได้ หรือไม่เคยมีไวรัสน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรภายหลังสัปดาห์ที่ 24 ของการรักษา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและระดับของยาต้านไวรัสในเลือดระหว่างสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์ขนาด 600 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรที่มีเนวิราพีนขนาด 400 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ต่ำกว่า 250 เซลต่อลบ.มม.และกำลังได้รับยาต้านวัณโรคที่มียาไรแฟมปิซินเป็นส่วนประกอบ

วิธีทดลอง

มีการนับเม็ดเลือดและตรวจวัดการทำงานของตับ ณ.สัปดาห์ที่ 0, 6 และ 12 และหลังจากนั้นทุก 12 สัปดาห์ ณ.สัปดาห์ที่ 6 และ 12 ของการเริ่มยาต้านไวรัสจะมีการเจาะเลือดใส่ในหลอดที่มีสารเฮพพารินที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาเพื่อตรวจหาระดับยาอีฟา

ไวเรนซ์และเนวิราพีน ตัวอย่างที่เก็บได้จะปั่นที่ระดับ 1500 g เป็นเวลา 10 นาที อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส โดยทำการตรวจวิเคราะห์ที่ศูนย์ความร่วมมือ เนเธอร์แลนด์- ออสเตรเลีย- ไทย โดยวิธี high performance liquid chromatography ซึ่งพัฒนามาจากแผนกเภสัชวิทยาคลินิก มหาวิทยาลัย Medical Center Nijmegen ประเทศเนเธอร์แลนด์ [13]

โปรแกรม power และ sample size 1.01 [14] ถูกนำมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยเปรียบเทียบจากสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ภายหลัง 48 สัปดาห์ โดยนิยามว่าความแตกต่างของสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ต้องมีค่ามากกว่าร้อยละ 20 ระหว่างสองกลุ่ม กำหนด type I และ type II error มีค่าเท่ากับ 0.5 และ 0.20 ตามลำดับ ดังนั้นจะต้องใช้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 142 ราย การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS รุ่น 11.5 ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน (±SD) หรือค่าพิสัยกลาง ± ค่าที่ตำแหน่งร้อยละ 25 และ 75 (± Inter-quartile range, IQR) และความถี่ถูกนำมาใช้ในการบรรยายลักษณะต่างๆของผู้ป่วยที่เป็นค่า continuous และ categorical ตามลำดับ ใช้ Fisher's exact ในการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าความเข้มข้นของยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอที่น้อยกว่าค่าที่แนะนำต่ำสุด (สำหรับอีฟาไวเรนซ์วิเคราะห์มีค่าน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตรและสำหรับเนวิราพีนมีค่าน้อยกว่า 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตร) และจำนวนผู้ป่วที่มีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ระหว่าง 2 กลุ่ม ความแปรผันระหว่างผู้ป่วยถูกแสดงโดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (coefficient of variation) ใช้ student's t test เปรียบเทียบค่าซีดีสี่ของทั้งสองกลุ่ม ใช้ Binary logistic regression ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการล้มเหลวในการรักษาที่ 48 สัปดาห์ ระดับยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอที่สัปดาห์ที่ 6 และ 12 ดูการเปรียบเทียบกันโดยใช้ Paired t test ค่าที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 142 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยและถูกสุ่มอย่างเท่าเทียมกันเข้าสู่กลุ่มที่ได้รับยาอีฟาไวเรนซ์และกลุ่มที่ได้ยาเนวิราพีน ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 37±8 ปี ร้อยละ 67 ของทั้งหมดเป็นเพศชายและมีเชื้อสายไทย ค่าพิสัยกลางของเวลาจากการวินิจฉัยวัณโรคจนถึงเวลาที่เริ่มยาต้านไวรัสคือ 5.6 สัปดาห์ ลักษณะทางคลินิกแสดงในตารางที่ 1 ภายหลัง 12 สัปดาห์ของการเริ่มยาต้านไวรัสมีผู้ป่วยในกลุ่มอีฟาวิเรนซ์และกลุ่มเนวิราพีนมีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวเป็น 56.7±9.11 และ 58.1±9.5 กิโลกรัมตามลำดับ (ค่าพีเท่ากับ 0.412) มีผู้ป่วย 62 รายในกลุ่มอีฟาไวเรนซ์และ 55 รายในกลุ่มเนวิราพีนที่ติดตามการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 48 มีการขาดการติดตามทั้งหมด 25 ราย พบว่า 9 รายอยู่ในกลุ่มอีฟาไวเรนซ์และ 16 รายอยู่ในกลุ่มเนวิราพีน สาเหตุของการขาดการรับยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องได้แสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วย 2 รายติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี จำเป็นต้องหยุดยาเนวิราพีนเนื่องจากเกิดตับอักเสบระดับ 3 โดยที่ทุกรายสามารถทานยาต้านไวรัสเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ ที่เปลี่ยนสลับกันระหว่างกลุ่มได้ ผู้ป่วย 2

รายในกลุ่มอีฟาไวเรนซ์ พบว่า 1 รายเสียชีวิตจากปอดอักเสบจากเชื้อ Pseudomonas และ 2 รายเสียชีวิตจาก wasting syndrome และผู้ป่วย 6 รายในกลุ่มเนวิราพีนเสียชีวิต พบว่า 1 รายเสียชีวิตจากปอดอักเสบ Pneumocystis 1 รายเสียชีวิตจากตกเลือดในช่องท้องจากมะเร็งชนิด Kaposi และ 3 รายเสียชีวิตโดยหาสาเหตุไม่พบ ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเสียชีวิตจากผลข้างเคียงจากยา

ตารางที่ 3 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ภายหลัง 48 สัปดาห์ของการเริ่มยาต้านไวรัสทั้งจากการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat และ on-treatment การวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate ของปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะล้มเหลวจากการรักษาที่ 48 สัปดาห์ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 โดยรวมพบว่ามีแนวโน้มของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ ณ สัปดาห์ที่ 6 ที่น้อยกว่าค่าที่แนะนำต่ำสุดและภาวะล้มเหลวในการรักษา (ค่าพีเท่ากับ 0.060) อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสองปัจจัยนี้เมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยลงในแต่ละกลุ่ม (ค่าพีมากกว่า 0.100) อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์แบบ Multivariate พบว่าผู้ที่มีความเข้มข้นของยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอน้อยกว่าค่าที่แนะนำต่ำสุดและผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 55 กิโลกรัม มีโอกาสเกิดภาวะล้มเหลวจากการรักษาคิดเป็น 5.6 เท่าและ 2.4 เท่าตามลำดับ

รูปที่ 1 แสดงการตอบสนองต่อเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ทุก 12 สัปดาห์ นอกจากนั้นยังไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเอนไซม์การทำงานตับระหว่างกลุ่มที่ได้ยาอีฟาวิเรนซ์และยาเนวิราพีนที่สัปดาห์ 12 (38.8 ยูนิตต่อลิตรเปรียบเทียบกับ 36.6 ยูนิตต่อลิตร) และที่สัปดาห์ที่ 24 (49.3 ยูนิตต่อลิตรเปรียบเทียบกับ 37.9 ยูนิตต่อลิตร) ของการเริ่มยาต้านไวรัส (ค่าพีมากกว่า 0.05)

การกระจายตัวของค่าความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์และเนวิราพีนได้แสดงในรูปที่ 2 ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาอีฟาวิเรนซ์ที่ 6 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์มีค่าเป็น 4.27±4.44 มิลลิกรัมต่อลิตรและ 3.54±3.78 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ ค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวนจากการวัดความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยของระดับยาภายในของแต่ละกลุ่มที่ศึกษาถูกคำนวณที่ 6 และ 12 สัปดาห์ กลุ่มอีฟาวิเรนซ์มีค่าสัมประสิทธิ์ความแปรผันคิดเป็นร้อยละ 105 และร้อยละ 107 ที่ 6 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ในขณะที่ในกลุ่มเนวิราพีนมีค่าเท่ากับร้อยละ 62 และร้อยละ 47 ตามลำดับ ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มอีฟาไวเรนซ์มีค่าความแปรปรวนของระดับยาระหว่างผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มเนวิราพีน คิดเป็น 1.7 ถึง 2.3 เท่า ที่ 6 และ 12 สัปดาห์ ณ 6 สัปดาห์มีผู้ป่วย 3 รายจาก 70 ราย (ร้อยละ 4.3) ในกลุ่มอีฟาวิเรนซ์และ 13 รายจาก 65 ราย (ร้อยละ 20) ในกลุ่มเนวิราพีนมีค่าความเข้มข้นยาน้อยกว่าค่าที่แนะนำต่ำสุด (Odds ratio เท่ากับ 5.587 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คิดเป็น 1.511-20.833 และค่าพีเท่ากับ 0.007) ที่ 12 สัปดาห์มีผู้ป่วย 2 รายจาก 64 ราย (ร้อยละ 3.11) ในกลุ่มอีฟาวิเรนซ์และ 13 รายจาก 61 ราย (ร้อยละ 21.3) ในกลุ่มเนวิราพีนมีค่าความเข้มข้นของยาน้อยกว่าค่าแนะนำต่ำสุด (ค่า Odds ratio เท่ากับ 8.396 ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คิดเป็น 1.808-38.993 และค่าพีเท่ากับ 0.02)

สรุป วิจารณ์ผลการศึกษาวิจัยข้อ และเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

การศึกษาทางคลินิกและทางเภสัชวิทยาของยาแต่ละชนิดแยกกันที่มีก่อนหน้านี้พบว่าผลการศึกษาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันรวมถึงการตอบสนองทางไวรัสของยาต้านไวรัสที่มีอีฟาไวเรนซ์ [15,16] และเนวิราพีน [17-19] ขนาดมาตรฐานเป็นส่วนประกอบที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นวัณโรคและได้รับยาไรแฟมพิซินน่าจะไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งแนวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่อ้างอิงการวิจัยที่ไม่ได้ศึกษาแบบสุ่มที่กล่าวมาในการให้คำแนะนำให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเหล่านี้ [7,10] ผู้วิจัยพบว่าผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและทางไวรัสที่ 48 สัปดาห์ไม่ได้มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาอีฟาวิเรนซ์ และยาเนวิราพีนในขนาดมาตรฐาน ถึงแม้กระนั้นก็ตามความเข้มข้นของยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอที่ต่ำและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่น้อยเป็นปัจจัยที่ทำนายโอกาสการเกิดภาวะล้มเหลวของการรักษา (ค่าพีเท่ากับ 0.042 และ 0.046 ตามลำดับ) ส่วนปัจจัยอื่นๆได้แก่การได้ยาเนวิราพีน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ค่าเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส ค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีก่อนการเริ่มยาต้านไวรัส และระดับโปรตีนอัลบูมินนั้น พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะล้มเหลวของการรักษา การศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ได้ศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่ได้เป็นวัณโรคพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการล้มเหลวทางไวรัสจะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับยาเนวิราพีนในเลือดน้อยกว่า 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตรและระดับยาอีฟาวิเรนซ์น้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร [20,21] อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยฉบับนี้เป็นรายงานฉบับแรกที่แสดงความสัมพันธ์ของระดับยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอกับการตอบสนองทางคลินิกในช่วงที่ผู้ป่วยกำลังรับยาไรแฟมพิซินในรูปแบบการวิจัยแบบไปข้างหน้าชนิดสุ่ม ทางด้านปัจจัยของน้ำหนักตัวที่น้อยนั้นอาจอธิบายได้จากความจริงที่ว่าภาวะการขาดสารอาหารมีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่น้อยลงในผู้ที่เริ่มยาต้านไวรัส [22] นอกจากนั้นแล้วผู้วิจัยยังพบว่ามีแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นวัณโรคที่ได้รับยาเนวิราพีนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาอีฟาวิเรนซ์ (ร้อยละ 8.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.8) ซึ่งผลการศึกษานี้คล้ายคลึงจากการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เป็นวัณโรคในประเทศสหรัฐอเมริกาและแอฟริกาใต้ [23,24]

การบริหารยาไรแฟมพิซินร่วมกับยาอีฟาวิเรนซ์หรือเนวิราพีนอาจนำไปสู่ความเข้มข้นยาทั้งสองชนิดนี้ที่ลดต่ำลงในผู้ป่วยบางรายและนำไปสู่การรักษาที่ล้มเหลว ไรแฟมพิซินเป็นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 และการแสดงตัวของ CYP2B6 [25] การศึกษาพบว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของยาเอ็นเอ็นอาร์ทีไอน้อยกว่าค่าแนะนำต่ำสุดในกลุ่มที่ได้รับยาเนวิราพีนมากกว่าที่ได้รับยาอีฟาไวเรนซ์ทั้งสองจุดเวลา สามารถอธิบายได้จากที่ว่ายาเนวิราพีนนั้นถูกทำลายโดยเอนไซม์ทั้งสองชนิดที่กล่าวมาคือทั้งชนิด 3A4 และ 2B6 แต่ในขณะที่ยาอีฟาวิเรนซ์ถูกทำลายโดยเอนไซม์ cytochrome P450 2B6 โดยหลักเพียงอย่างเดียวเท่านั้น ดังนั้นผลกระทบของยาไรแฟมพิซินต่อการทำลายยาอีฟาวิเรนซ์อาจน้อยกว่าที่เกิดกับยาเนวิราพีน [26-28] ผลการรักษาในระยะยาวในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเนวิราพีนอาจมีผลกระทบมากกว่าผู้ที่

ได้รับยาอีฟาวิเรนซ์ มีการศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่ศึกษาพบว่าอัตราการล้มเหลวของการรักษาจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาเนวิราพีน เปรียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นวัณโรค อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างนี้ในผู้ที่ได้รับยาสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์เป็นส่วนประกอบ [29] ผลการวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าสูตรยาต้านไวรัสที่มีเนวิราพีนเป็นส่วนประกอบมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่จะมีระดับของเอ็นเอ็นอาร์ทีไอต่ำกว่าค่าแนะนำต่ำสุดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอีฟาวิเรนซ์ ซึ่งยังนำยังสามารถนำผลการศึกษานี้ไปอธิบายการศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่เคยทำการศึกษาไว้ก่อนหน้านี้อีกด้วย

จากการศึกษานี้พบว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับวัณโรคพบว่า การเริ่มยาต้านไวรัสสูตรที่มีเนวิราพีนเป็นส่วนประกอบมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่จะมีความเข้มข้นของยาต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานมากกว่าสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์เป็นส่วนประกอบในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวประมาณ 53 กิโลกรัม เนื่องจากระดับความเข้มข้นขอยาที่ต่ำเป็นตัวทำนายที่สำคัญของการรักษาที่ล้มเหลว ดังนั้นยาต้านไวรัสสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์เป็นส่วนประกอบน่าจะเป็นสูตรยาที่เหมาะสมกว่าในการบริหารในผู้ป่วยที่เป็นเอชไอวีร่วมกับวัณโรค อย่างไรก็ตามราคายาที่สูงกว่าและการมีผลกระทบต่อทารกในครรภ์เป็นอุปสรรคที่สำคัญในการนำไปปรับใช้ในการสาธารณสุขในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดหลาย ๆประเทศ งานวิจัยฉบับนี้แสดงข้อมูลหลักฐานทางคลินิกที่ชัดเจนถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอในผู้ป่วยวัณโรคที่กำลังรับประทานยาไรแฟมพิซิน ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ผ่านมา

ถึงแม้ว่าการวิเคราะห์แบบ Multivariate จะพบความสัมพันธ์ของความล้มเหลวในการรักษากับระดับยาในเลือดที่ลดต่ำลงแต่ที่ไม่พบความสัมพันธ์นี้กับผลลัพธ์ทางด้านภูมิคุ้มกันและไวรัสโดยตรงอาจเป็นเพราะถ้าความแตกต่างน้อยกว่าร้อยละ 20 จะไม่สามารถวัดได้เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในโครงการที่มีขนาดไม่เพียงพอ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสรุปว่า การรักษาที่ล้มเหลวมีโอกาสพบสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาเนวิราพีนจากผลของระดับยาที่ลดต่ำลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอีฟาวิเรนซ์ สิ่งที่น่าสนใจคือชนิดของ Allotype ของเอนไซม์ CYP2BP เช่น *6 และ *8 พบได้บ่อยในประชากรชาวเอเชีย และ Allotype แบบนี้มีความสัมพันธ์กับหน้าที่การทำงานของเอนไซม์ CYP ที่ลดน้อยลงซึ่งมีผลให้มีระดับยาในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น [30-32] ดังนั้นผลการศึกษาฉบับนี้อาจไม่สามารถนำไปปรับใช้ได้กับประชากรเชื้อชาติอื่น ๆที่อาจมีแบบแผนของ Allotype ที่แตกต่างกัน ข้อสุดท้ายคือที่การศึกษานี้ได้กำหนดจุดตัดของมาตรฐานระดับยาต่ำสุดของเนวิราพีนที่ 3.1 มิลลิกรัมต่อลิตร บางการศึกษากำหนดจุดตัดที่ 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตรแทนที่จะเป็นที่ 3.1 มิลลิกรัมต่อลิตร เนื่องจากมีการศึกษาบางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับยาที่ต่ำกว่า 3.1 มิลลิกรัมต่อลิตรจะส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการกดไวรัสในเลือดได้ [33] แต่ประเด็นที่น่าสนใจก็คือ มีผู้ป่วย 5 รายในการศึกษานี้มีระดับความเข้มข้นของยาเนวิราพีนอยู่ในช่วงระหว่าง 3.1-3.4 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 3 คน (ร้อยละ 60) ในกลุ่มนี้ล้มเหลวในการรักษาในเวลาต่อมา (2 รายไม่สามารถลดระดับไวรัสได้ และอีก 1 รายขาดการรักษา) ตัวเลขจำนวนนี้

ถือว่าสูงและเป็นเหตุผลที่ทำให้ผู้วิจัยกำหนดจุดตัดความเข้มข้นที่ 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตร ดังนั้นอาจมีความจำเป็นที่จะต้องใช้จุดตัดที่สูงขึ้นเป็น 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตร เนื่องจากปัญหาของปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้น เช่นในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มยาต้านไวรัส หรือการที่ผู้ป่วยมีระดับโปรตีนในร่างกายที่เพิ่มขึ้นเมื่อสุขภาพแข็งแรงมากขึ้น ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย อย่างไรก็ตามผลการักษาโดยรวมเกือบจะเหมือนกันเมื่อเราลองใช้จุดตัดที่ 3.1 มิลลิกรัมต่อลิตร

โดยสรุปความเข้มข้นในเลือดของยาอิฟาวิเรนซ์ในขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลกระทบจากการบริหารร่วมกับยาวัณโรคไรแฟมปิซินน้อยกว่ายาเนวิราพีนขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นวัณโรคและมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ถึงแม้ว่าระดับยาอิฟาวิเรนซ์มีความแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละรายแต่ก็ยังสูงกว่าระดับยาที่แนะนำต่ำสุด ระดับยาในร่างกายที่ต่ำลงเป็นตัวทำนายที่สำคัญต่อการเกิดการล้มเหลวในการรักษาภายหลัง 48 สัปดาห์ของการเริ่มยาต้านไวรัส ดังนั้นจากข้อมูลนี้จึงแนะนำว่าควรเลือกยาต้านไวรัสสูตรที่มีอิฟาวิเรนซ์เป็นส่วนประกอบมากกว่าสูตรที่มีเนวิราพีนเป็นส่วนประกอบในพื้นที่ที่มียาทั้งสองชนิดนี้ให้เลือกใช้ได้ อย่างไรก็ตามยาต้านไวรัสสูตรที่มีเนวิราพีนเป็นส่วนประกอบยังคงเป็นสูตรยาทางเลือกที่ดีในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการตั้งครรภ์และไม่สามารถนำยาอิฟิวิเรนซ์มาใช้ได้ด้วยสาเหตุใดๆ อย่างไรก็ตามการติดตามการรักษาและการรับประทานยาที่สม่ำเสมอเป็นสิ่งสำคัญที่ควรเน้นย้ำให้กับผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยสูตรใดก็ตามเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดการล้มเหลวในการรักษา

Table 1. Baseline characteristics of 142 HIV-infected patients

Characteristics	**Efavirenz group** *(n = 71)*	**Nevirapine group** *(n = 71)*	***P*** **value**
Demographics			
Male gender	46 (64.8%)	49 (69.0%)	0.722
Age, years, mean±SD	35.7 ± 8.0	38.0 ± 9.0	0.106
Body weight, Kgs, mean±SD	52.9 ± 9.6	53.4 ± 9.4	0.755
Body mass index, mean±SD	19.6 ± 2.8	20.3 ± 5.1	0.337
Sites of TB			0.478
Lung	45 (63.4%)	41 (57.7%)	
Cervical lymph node	13 (18.3%)	16 (22.5%)	
Disseminated TB	12 (16.9%)	12 (16.9%)	
Meninges	0	2 (2.8%)	
Colon	1 (1.4%)	0	
Time from TB diagnosis to initiate ART, months, median (IQR)	1.4 (1.2-2.0)	1.7 (1.1-2.6)	0.653
Laboratory parameters			
CD4 cell count, cells/mm^3, mean±SD	74.8 ± 68.2	55.8 ± 57.3	0.076
Percentage of CD4 cell count, %, mean±SD	7.3 ± 5.3	5.8 ± 5.1	0.108
Log plasma HIV-1 RNA, Log copies/mL	5.75 (5.57-5.76)	5.75 (5.49-5.79)	0.362
Hemoglobin, g/dL, mean±SD	10.8 ± 1.7	10.8 ± 1.6	0.879
Serum alkaline phosphatase, mg/dL, mean±SD	152.3 ± 112.2	167.0 ± 157.0	0.522
Alanine aminotransferase, U/L, mean±SD	28.8 ± 17.8	31.7 ± 24.6	0.434
Albumin, mg/dL, mean±SD	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.7	0.349
Total bilirubin, mg/dL, mean±SD	0.61 ± 0.48	0.64 ± 0.60	0.289
Serum creatinine, mg/dL, mean±SD	0.67 ± 0.15	0.70 ± 0.19	0.228
Hepatitis B virus antigen: positive	6 (8.5%)	2 (2.8%)	0.275
Hepatitis C antibody: positive	18 (25.4%)	18 (25.4%)	1.000
Total cholesterol, mg/dL, mean±SD	161.62 ± 29.37	164.63 ± 36.59	0.998
Triglyceride, mg/dL, mean±SD	145.85 ± 77.75	140.42 ± 49.21	0.620

Table 2. Reasons for discontinuation of NNRTIs between the two groups

Reasons	**Efavirenz group** ***(N = 71)***	**Nevirapine group** ***(n = 71)***	***P* value**
Lost to follow-up	4 (5.6%)	5 (7.0%)	1.000
Died	2 (2.8%)	6 (8.5%)	0.275
NNRTI-associated skin rashes	3 (4.2%)	2 (2.8%)	0.683
NNRTI-associated hepatitis	0	2 (2.8%)	1.000*
Transfer to another hospital	0	1 (1.4%)	1.000*

*Substituted 0 as 1 to calculate *P* values

Table 3. Virological responses between the two treatment groups at 48 weeks

	Percentage of patients who achieved HIV RNA <50 copies/mL		**Odds ratio, 95% Confidence interval**	***P* value**
	Efavirenz	**Nevirapine**		
ITT*	52 of 71 (73.2%)	51 of 71 (71.8%)	0.932, 0.446-1.947	1.000
OT**	52 of 62 (83.9%)	51 of 55 (92.7%)	2.452, 0.722-8.323	0.164

*Intention-to-treat analysis **On-treatment analysis

Table 4. Univariate and multivariate analysis of possible risk factors for treatment failure after 48 weeks of ART

Possible risk factors	Treatment outcome at week 48		Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Success	Failure	*P* value	Odds ratio	95% Confidence interval	*P* value	Odds ratio	95% Confidence interval
C12 NNRTIs less than the recommended levels	8.7% (9 of 103)	21.9% (7 of 32)	0.060	2.924	0.991-8.626	0.042	3.610	1.046-12.453
Baseline body weight <55 kilograms	30.1% (31 of 103)	53.8% (21 of 39)	0.011	2.710	1.271-5.780	0.046	2.370	1.017-5.525
Positive hepatitis C antibody	21.4% (22 of 103)	35.9% (14 of 39)	0.087	2.062	0.920-4.608	0.148	2.000	0.782-5.102
Receiving efavirenz vs. nevirapine	50.5% (52 of 103)	48.7% (19 of 39)	1.000	0.932	0.446-1.947	0.275	1.655	0.670-4.089
Baseline HIV-1 RNA <5.5 log	73.8% (76 of 103)	87.2% (34 of 39)	0.166	2.415	0.857-6.803	0.302	1.785	0.594-5.367
Baseline CD4 cell <50 cells/mm^3	57.3% (59 of 103)	64.1% (25 of 39)	0.567	1.332	0.622-2.849	0.545	1.012	0.995-1.009
Baseline serum albumin <3 mg/L	13.6% (14 of 103)	25.6% (10 of 39)	0.130	2.192	0.880-5.464	0.863	1.044	0.633-1.727

Figure 1. Means CD_4 cell counts between the two treatment groups by on-treatment analysis

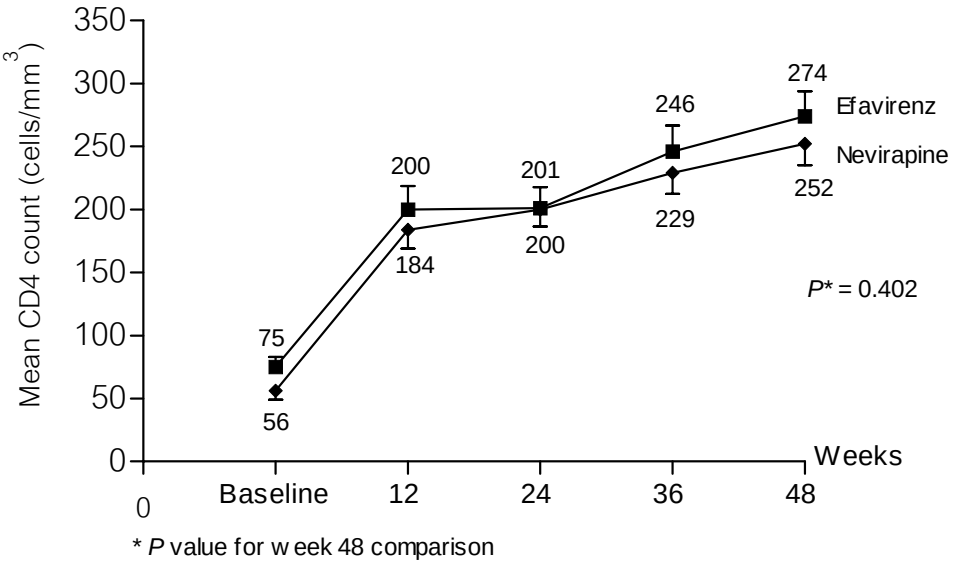
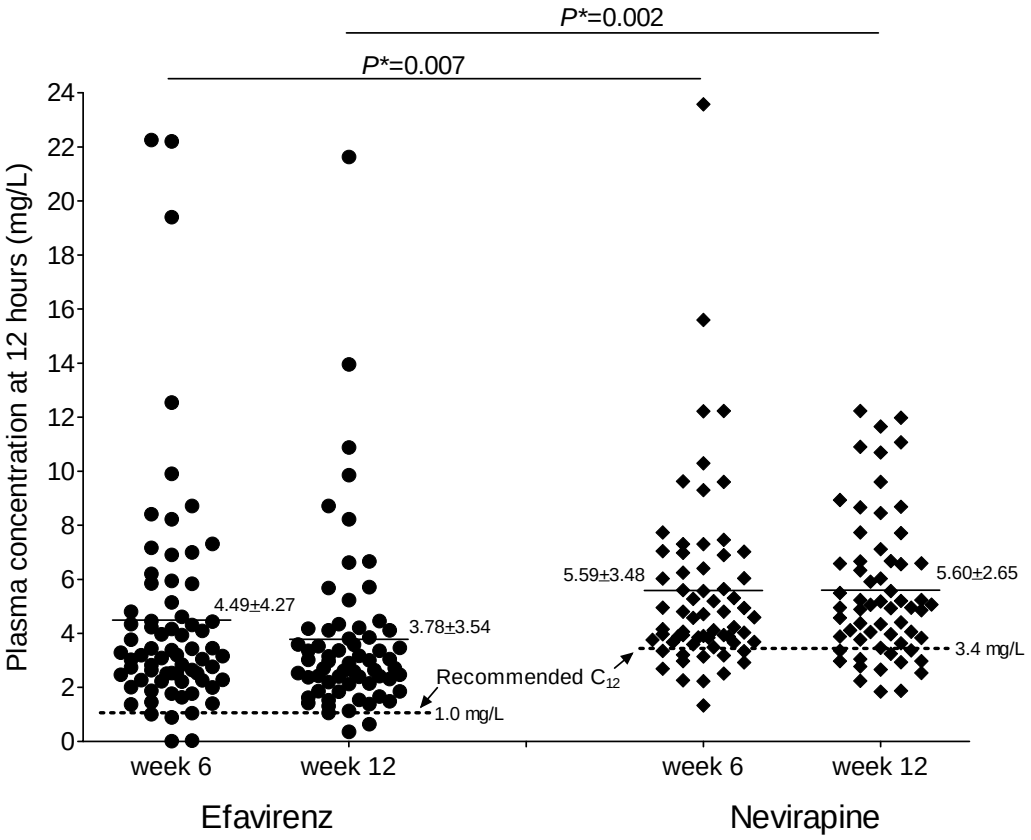


Figure 2. Distributions of C12 efavirenz and C12 nevirapine after 6 and 12 weeks of ART



* Compared percentages of the patients who had C_{12} NNRTIs less than particular recommended levels

เอกสารอ้างอิง

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998;338:853-60

2. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. Jama 1998;279:450-4

3. Putong N, Pitisuttithum P, Supanaranond W, et al. Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002;33:346-51

4. Fox W, Ellard GA and Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:S231-79

5. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A and Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;43:42-6

6. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM and Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002;162:985-92

7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. U. S. Department of Health and Human Services (DHHS). November, 2008. Available at http://AIDSinfo.nih.gov.

8. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;28:450-3

9. Bartlett GB, Gallant JE. 2007 Medical Management of HIV Infection. 2007

10. Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, et al. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). HIV Med 2006;7:487-503

11. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. Jama 2008;300:555-70

12. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, December 2004. (http://www3.niaid.nih.gov/research/resources/DAIDSClinRsrch/PDF/Safety/DAIDSAEGradingTable.pdf).

13. Hollanders RM, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Burger DM, Wuis EW, Koopmans PP and Hekster YA. Determination of nevirapine, an HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2000;744:65-71
14. Friedland G, Khoo S, Jack C and Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. J Antimicrob Chemother 2006;58:1299-302
15. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. Aids 2006;20:131-2
16. Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. Antivir Ther 2008;13:529-36
17. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. Clin Infect Dis 2006;43:253-5
18. Manosuthi W, Ruxrungtham K, Likanonsakul S, et al. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2007;44:141-4
19. Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, Wilson JW and Romkes M. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. Clin Pharmacol Ther 2000;68:401-11
20. Kashuba AD. Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection. Top HIV Med 2005;13:64-9
21. Back D, Gibbons S and Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;34 Suppl 1:S8-14
22. Joly V, Yeni P. [Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors]. Ann Med Interne (Paris) 2000;151:260-7
23. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. Jama 2008;300:530-9
24. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J and Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. Aids 2001;15:71-5

25. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. Aids 2001;15:1089-95

26. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A and Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. HIV Med 2006;7:323-30

27. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. Aids 2007;21:1579-89

28. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, et al. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. Aids 2008;22:2117-25

29. Haas DW, Ribaudo HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. Aids 2004;18:2391-400

30. Rotger M, Colombo S, Furrer H, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. Pharmacogenet Genomics 2005;15:1-5

31. Rotger M, Tegude H, Colombo S, et al. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. Clin Pharmacol Ther 2007;81:557-66

32. Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, et al. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. AIDS Res Hum Retroviruses 2006;22:232-9

เนื้อหางานวิจัยฉบับที่ 2

ABSTRACT

Project code:

TRG5080001

Project title:

Clinical Case Definition and Manifestations of Paradoxical Tuberculosis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Investigator:

Weerawat Manosuthi[a,b*], Hong Van Tieu[c], Wiroj Mankatitham[a], Aroon Lueangniyomkul[a], Jintanat Ananworanich[d,e], Anchalee Avihingsanon[d], Umaporn Siangphoe[e], Sukonsri Klongugkara[a], Sirirat Likanonsakul[a], Unchana Thawornwan[a], Bussakorn Suntisuklappon[a], Somnuek Sungkanuparph[b], for the N_2R Study Team

Affiliation:

[a] Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand

[b] Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

[c] Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

[d] HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, Bangkok, Thailand

[e] South East Asia Research Collaboration with Hawaii, Bangkok, Thailand

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

Project period: 1 July 2007 to 30 June 2009

Keyword:

HIV, tuberculosis, immune recovery, IRIS, Thailand

Background: The International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) recently published criteria for TB-IRIS diagnosis. The performance of this definition and clinical manifestations of TB-IRIS were studied.

Methods: Antiretroviral therapy (ART)-naïve HIV/TB Thai patients receiving anti-TB were enrolled during 2006-2007 and prospectively followed through 24 weeks of ART. All were defined as having paradoxical TB-IRIS if fulfilled 'study definition' by French 2004 and confirmed by an external reviewer. All were later compared to the classification using 'INSHI-2008'.

Results: Of 126 patients, median baseline CD4 was 43 cells/μL and HIV-1 RNA was 5.9 $\log_{10}$. Seventy-three (58%) had extrapulmonary/disseminated TB. Twenty-two (18%) and 21 (17%) fulfilled TB-IRIS criteria by study definition and INSHI-2008 definition, respectively. Two (2%) were diagnosed by study definition only and one (1%) by INSHI-2008 definition only. Twenty (16%) were concordantly diagnosed by both definitions and 103 (82%) were consistently negative. Eighteen (82%) had worsening of a pre-existing site, while 4 (18%) had TB-IRIS in a new location. Lymph node enlargement (73%) and fever (59%) were common TB-IRIS. Sensitivity and specificity of INSHI-2008 was 91% (95%CI=72%-98%) and 99% (95%CI%=95%-99.8%), respectively. Positive predictive value was 95% and negative predictive value was 98%. By multivariate analysis, factors predicting TB-IRIS were extrapulmonary TB (OR=8.63) and disseminated TB (OR=4.17).

Conclusions: There was high concordance between the INSHI-2008 and French 2004 definition for TB-IRIS diagnosis in HIV/TB patients with relatively high rate of paradoxical TB-IRIS. This suggests that lack of HIV-1 RNA and CD4 monitoring does not impede the ability to diagnose TB-IRIS.

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5080001

ชื่อโครงการ:
คำนิยามทางคลินิกและอาการแสดงของภาวะ Paradoxical immune reconstitution syndrome ของวัณโรค

ชื่อนักวิจัย: วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, ฮอง แวน ทิว, วิโรจน์ หมั่นคติธรรม, อรุณ เหลืองนิยมกุล, จินตนาถ อนันต์วรณิชย์ม อัญชลี อวิหิงสานนท์, อุมาพร เซี่ยงพ้อ, สุคนธ์ศรี คล่องอักขระ, ศิริรัตน์ ลิกานนท์สกุล, อัญชนา ถาวรวัน, สมนึก สังฆานุภาพ

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

ระยะเวลาโครงการ: 1 กรกฎาคม 2550 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2551

คำหลัก: เอชไอวี วัณโรค การฟื้นตัวของภูมิคุ้มกัน ไออาไอเอส ประเทศไทย

บทคัดย่อ

พื้นหลัง: เครือข่ายนานาชาติสำหรับการศึกษาภาวะ Immune reconstitution syndrome (IRIS) ที่สัมพันธ์เอชไอวี หรือที่เรียกย่อว่า INSHI ได้ตีพิมพ์เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ IRIS ของวัณโรค (TB-IRIS) เมื่อไม่นานมานี้ คำนิยามนี้และลักษณะอาการแสดงทางคลินิกของภาวะดังกล่าวได้ถูกมาทำการศึกษา

วิธีการวิจัย: ทำการศึกษาผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นวัณโรคและยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 2006-2007 และติดตามอาการแบบไปข้างหน้าต่ออีก 24 สัปดาห์หลังจากที่เริ่มรับประทานยาต้านไวรัส คำนิยามในการวินิจฉัยภาวะ paradoxical IRIS ของการศึกษานี้ได้ถูกกำหนดโดยใช้เกณฑ์ของนพ.เฟรนช์ ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2004 (French 2004) และยืนยันการวินิจฉัยซ้ำโดยแพทย์ผู้ที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัยนี้อีกครั้ง ผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกนำมาเปรียบเทียบการวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ของ INSHI ที่ตีพิมพ์ ในปี ค.ศ. 2008 (INSHI 2008)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 126 ราย มีค่าพิสัยกลางของปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่เท่ากับ 43 เซลล์ต่อลบ.มม. และระดับไวรัสเอชไอวีในพลาสมาเท่ากับ 5.9 log10 ผู้ป่วย 73 ราย (ร้อยละ 58) วินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคนอกปอดหรือวัณโรคแพร่กระจาย ผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 18) และ 21 ราย (ร้อยละ 17) ได้รับการวินิจฉัยได้ตามเกณฑ์ของการศึกษาและตามเกณฑ์ของ INSHI 2008 ตามลำดับ ผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 16) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น TB-IRIS จากทั้งสองเกณฑ์การวินิจฉัยตรงกัน และผู้ป่วย 103 ราย (ร้อยละ 82) ไม่ถูกวินิจฉัยจากทั้งสองเกณฑ์ตรงกัน ผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 82) มีการทรุดลงของตำแหน่งการติดเชื้อเดิม ในขณะที่ 4 ราย (ร้อยละ 18) เกิด TB-IRIS ที่ตำแหน่งการติดเชื้อใหม่ เมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์ของการศึกษาพบว่าความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยของเกณฑ์ INSHI 2008 เท่ากับร้อยละ 91 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 72 ถึงร้อยละ 98) และความจำเพาะ (specificity) มีค่าเท่ากับร้อยละ 99 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 95 ถึง 99.8) ค่าpositive predictive value มีค่าเท่ากับร้อยละ 95 และค่า Negative predictive value มีค่าเท่ากับร้อยละ 98 โดยการวิเคราะห์แบบ multivariate ปัจจัยที่สามารถทำนายการเกิด TB-IRIS ได้แก่ วัณโรคนอกปอด (odds ratio เท่ากับ 8.63) และวัณโรคแพร่กระจาย (odds ratio เท่ากับ 4.17)

สรุป: มีความสอดคล้องกันอย่างสูงระหว่างเกณฑ์การวินิจฉัย INSHI-2008 และเกณฑ์การวินิจฉัยของการศึกษานี้ที่อ้างอิงจากเกณฑ์ของนพ.เฟรนช์ ในการวินิจฉัยภาวะ TB-IRIS ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นวัณโรคที่มีความชุกของการเกิด paradoxical TB-IRIS สูง การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการที่ไม่ได้นำค่าเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และระดับไวรัสเอชไอวีในพลาสมามามาประกอบในการวินิจฉัยไม่ได้บดบังความสามารถในการวินิจฉัย TB-IRIS

บทนำ

มีคำนิยามที่ถูกเสนออยู่หลายนิยามที่ใช้พิจารณาการวินิจฉัยภาวะอาการผิดปกติภายหลังจากที่มีการฟื้นตัวของภูมิต้านทานภายในร่างกายหรือที่เรียกว่า Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ถูกตีพิมพ์มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 [1-3] อย่างไรก็ตามคำนิยามที่เป็นมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ IRIS ของวัณโรค (TB-IRIS) ยังไม่เป็นที่ชัดเจน เครือข่ายนานาชาติสำหรับการศึกษาภาวะ IRIS ในผู้ป่วยเอชไอวีได้ตีพิมพ์เกณฑ์การวินิจฉัยสำหรับการเกิดภาวะ TB-IRIS ชนิดที่กลับเป็นซ้ำ (Paradoxical TB-IRIS) และการวินิจฉัย TB-IRIS ชนิดที่เกิดขึ้นใหม่หลังเริ่มยาต้านไวรัส (Unmasking TB-IRIS) ในปี ค.ศ. 2008 (INSHI 2008) [4] โดยมีจุดประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยในพื้นที่ที่ขาดความสามารถในการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยย่อเกณฑ์การวินิจฉัยของ INSHI คือ การวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค มีการตอบสนองที่ได้รับภายหลังการรักษาด้วยยาวัณโรค มีอาการเกิดขึ้นภายใน 3 เดือนภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกอีกจำนวนหนึ่ง จนกระทั่งปัจจุบันยังไม่ได้มีการประเมินเกณฑ์การวินิจฉัยจากกลุ่ม INSHI ที่เพิ่งตีพิมพ์ ดังนั้นจุดประสงค์ของการวิจัยนี้คือต้องการประเมินเกณฑ์การวินิจฉัย INSHI 2008 และศึกษาลักษณะแสดงทางคลินิกร่วมถึงหาปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด Paradoxical TB-IRIS ในคนไทยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและวัณโรค [5]

ระเบียบวิธีวิจัย

ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและวัณโรคที่กำลังได้รับยารักษาวัณโรคระหว่างปี ค.ศ. 2006 และ ค.ศ. 2007 และติดตามการรักษาและอาการทางคลินิกต่อไปอีก 24 สัปดาห์ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัส เกณฑ์การคัดเลือกเข้าโครงการได้แก่ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีอายุระหว่าง 18-60 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคโดยมีอาการทางคลินิกที่เข้าได้ หรือย้อมติดสี acid-fast และ/หรือ เพาะเชื้อขึ้น *Mycobacterium tuberculosis* และได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคมาแล้ว 4-16 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการ มีเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลบ.มม. เกณฑ์การคัดออกของการศึกษานี้ได้แก่ มีค่าการทำงานของเอนไซม์ตับ (serum transaminase) มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติสูงสุด ค่าการทำงานของไต (serum creatinine) มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ได้รับยาที่มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาเนวิราพีน และยาอิฟาวิเรานซ์ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และผลการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อที่เป็น nontuberculous mycobacteria

คำนิยามของวัณโรคนอกปอดคือ วัณโรคที่เกิดขึ้นที่ต่อมน้ำเหลือง เยื่อหุ้มปอด ทางเดินอาหาร หรือที่อื่นๆ ส่วนคำนิยามของวัณโรคแพร่กระจายคือ เป็นวัณโรคชนิด Miliary หรือ วัณโรคที่เกิดขึ้นที่อวัยวะต่างๆมากกว่า 1 อวัยวะ หรือมีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเชื้อ *M. tuberculosis*

การตรวจทดสอบอื่นๆนอกเหนือไปจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะถูกกระทำเมื่อมีลักษณะอาการและอาการแสดงที่สงสัยว่าจะเกิดจาก TB-IRIS ไม่ได้มีการตรวจทดสอบดังกล่าวในทุกๆราย สูตรยารักษาวัณโรคประกอบด้วยยาสี่ชนิดได้แก่ ไอโซไนอาซิด ไรแฟมปิซิน อีแทมบูทอล และไพราซินามายด์ ในช่วง 2 เดือนแรกแล้วตามด้วย ยาไอโซไนอาซิดและไรแฟมปิซินต่ออีก 4 เดือน ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มียาสตาวูดีน ลามิวูดีน ร่วมกับยาตัวใดตัวหนึ่ง คือ เนวิราพีน 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง อีฟาวิเรนซ์ 600 มิลลิกรัมต่อวัน คำนิยาม 2 รูปแบบ ได้ถูกนำมาใช้ศึกษาเปรียบเทียบในงานวิจัยนี้ได้แก่ คำนิยามของการศึกษานี้ (study definition) ซึ่ใช้เป็นมาตรฐานในการเปรียบเทียบ และคำนิยามของ INSHI-2008 สำหรับคำนิยามการศึกษานี้ ผู้ป่วยจะถูกวินิจฉัยว่ามีเกิดภาวะ TB-IRIS ถ้ามีลักษณะที่เข้าได้กับ 2 เกณฑ์หลัก หรือเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย A ของเกณฑ์หลักร่วมกับ 2 เกณฑ์วินิจฉัยรองที่เสนอโดย นพ. เฟรนช์ และคณะ [2] และได้ทำการตรวจสอบยืนยันการวินิจฉัยอีกครั้งโดยผู้ทบทวนจากภายนอก ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย definit TB-IRIS แต่มีอาการแสดงเข้าได้กับภาวะ TB-IRIS จากผู้ทบทวนภายนอกจะจัดว่าเป็น possible TB-IRIS

ผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกนำมาพิจารณาเพื่อการวินิจฉัยภาวะ TB-IRIS ตามเกณฑ์ของ INSHI-2008 [4] อาการทางคลินิกที่สัปดาห์ที่ 6, 12, 24 และช่วงที่เกิด TB-IRIS จะถูกจดบันทึกไว้ ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับคำแนะนำให้รายงานอาการทางโทรศัพท์หรือเข้ามารับการตรวจอาการที่โรงพยาบาลเมื่อมีอาการผิดปกติเกิดขึ้น มีการประเมินอาการทางคลินิกรวมถึงการตรวจร่างกายอย่างละเอียด การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางทางรังสี เพื่อแยกภาวะอื่นๆออกจากภาวะ TB-IRIS นอกจากนั้นยังมีการตรวจนับปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่โดยใช้วิธี Flow cytometry และวัดปริมาณไวรัสในเลือดโดยใช้น้ำยา Roche Amplicor รุ่น 1.5 ที่ตอนเริ่มยาต้านไวรัส และหลังจากนั้นทุก 12 สัปดาห์ มีการประเมินความสม่ำเสมอในการรับประทานยาโดยใช้แบบสอบถาม

การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดถูกกระทำโดยใช้ SAS Software รุ่น 9.1 ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) positive predictive value และ negative predictive value ของคำนิยาม INSHI-2008 โดยถูกนำมาเปรียบเทียบกับคำนิยามของการศึกษานี้โดยใช้วิธี Wilson score ค่า Chance-corrected proportional agreement (ค่าสัมประสิทธิ์ Kappar) ถูกนำมาคำนวณวิเคราะห์ study's t-test ถูกนำมาใช้วิเคราะห์ค่าต่อเนื่อง ขณะที่ Wilcoxon rank sum test ถูกนำมาใช้กับค่า nonparametric ค่า categorical data ถูกวิเคราะห์โดยใช้ Chi square test ปัจจัยที่อาจเป็นตัวทำนายการเกิด TB-IRIS ถูกประเมินโดยใช้ Logistic regression โดยการปรับค่าตัวกวน (confounding factors) โดยใช้ปัจจัยที่มีค่าที่น้อยว่า 0.2 จากการคำนวณแบบ univariate ค่าอัลฟา 2 ฝั่งที่น้อยกว่า 0.005 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของสถาบัน และของกระทรวงสาธารณสุขได้ทำการอนุมัติในการทำวิจัยนี้ ผู้ป่วยทุกรายได้ลงลายมือชื่อในแบบให้ความยินยอม งานวิจัยนี้ได้ลงทะเบียนที่ National library of Medicine ภายในหมายเลขทะเบียน NCT 00483054

ผลการวิจัย

มีผู้ป่วยทั้งหมด 142 รายที่ถูกลงทะเบียน และมีจำนวน 16 รายที่ถูกคัดออกเนื่องจากมีผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น nontuberculous mycobacteria และ4 รายจากสาเหตุอื่นๆ ที่เหลือจำนวน 126 รายได้นำเข้าสู่การวิเคราะห์ ค่าพิสัยกลางและ interquartile ของอายุมีค่าเท่ากับ 35 ปี (31-42) ปี และร้อยละ 66 เป็นเพศชาย ผู้ป่วย 76 ราย (ร้อยละ 62.7) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคจากผลย้อมสิ่งส่งตรวจติดสี acid fast และ 66 ราย (ร้อยละ 52.4) ได้รับการวินิจฉัยจากการเพาะเชื้อให้ผลบวก ค่าพิสัยกลางของจำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีสี่มีค่าเท่ากับ 43 (23-92) เซลล์ต่อ ลบ.มม. และค่าพิสัยกลางของปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดมีค่าเท่ากับ 5.9 (5.5-6.0) $\log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร มีผู้ป่วย 53 ราย (ร้อยละ 42) ถูกวินิจฉัยว่าติดเชื้อวัณโรคในปอด โดยที่ 45 ราย (ร้อยละ 38) เป็นวัณโรคแพร่กระจายและ 28 ราย (ร้อยละ 22) เป็นวัณโรคนอกปอด ค่าพิสัยกลางของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาวัณโรคจนถึงเริ่มยาต้านไวรัสมีค่าเท่ากับ 1.5 (1.2-2.3) เดือน ในจำนวน 126 รายพบว่า 22 ราย (ร้อยละ 18) เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยTB-IRIS ตามคำนิยามของการศึกษานี้ ผู้ป่วย 16 รายจาก 22 รายเป็น possible TB-IRIS จากทั้งหมดมีผู้ป่วย 21ราย (ร้อยละ 17) เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย TB-IRIS ของ INSHI-2008 ตารางที่ 1 แสดงร้อยละและค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของแต่ละค่า คำนิยามการวินิจฉัยของ INSHI-2008 อาการแสดงของ TB-IRIS ที่พบบ่อยเรียงตามลำดับดังนี้คือ ต่อมน้ำเหลืองโตร้อยละ 73 ไข้ร้อยละ 53 ไอร้อยละ 36 ปวดท้องร้อยละ 18 และปวดศีรษะร้อยละ 18 ผู้ป่วย18 ราย (ร้อยละ 82) มีอาการกลับทรุดลงของวัณโรคที่ตำแหน่งเดิม ในขณะที่ 4 ราย (ร้อยละ 18) มีอาการของ TB-IRIS ที่ตำแหน่งใหม่ ในผู้ป่วย 22 รายพบว่ามีผู้ป่วย 14, 5, 2 และ 1 ราย เกิด TB-IRIS ที่เวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังการเริ่มยาต้านไวรัสตามลำดับ ตามคำนิยามของ INSHI-2008 มีผู้ป่วยจำนวน 14, 4, 2 และ 1 รายเกิด TB-IRIS ตามช่วงเวลาที่กล่าวมา

สำหรับผู้ป่วย 3 รายที่มีการวินิจฉัย TB-IRIS ขัดแย้งกันระหว่างสองนเกณฑ์ ผู้ป่วย 2 รายเข้าได้กับเกณฑ์ของการศึกษา แต่ไม่เข้ากับเกณฑ์ของINSHI-2008 ส่วนอีก 1 รายเข้าได้กับเกณฑ์ของINSHI-2008 แต่ไม่เข้ากับเกณฑ์ของการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2

ค่าพิสัยกลางของการตอบสนองของเม็ดเลือดแดงซีดีสี่ระหว่างผู้ป่วยที่เกิด TB-IRIS เปรียบเทียบกับที่ไม่ได้เกิด TB-IRIS ที่สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 เป็นดังนี้ 35 เทียบกับ 44 เซลล์ต่อ ลบ.มม., 174 เทียบกับ 156 เซลล์ต่อ ลบ.มม.และ 188 เทียบกับ 166 เซลล์ต่อ ลบ.มม. ตามลำดับ (ค่าพีของทั้งหมดมากกว่า 0.05) ค่าพิสัยกลางของการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดแดงซีดีสี่ระหว่าง 2 กลุ่ม ที่ 12 สัปดาห์จากค่าเริ่มต้นมีค่าเท่ากับ 144 เทียบกับ 91 เซลล์ต่อลบ.มม. และที่ 24 สัปดาห์เทียบกับค่าเริ่มต้นเท่ากับ 137 เทียบกับ 118 เซลล์ต่อลบ.มม. (ค่าพีมากกว่า 0.05) ปริมาณไวรัสในเลือดไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 3 จุดเวลาที่ทำตรวจวัดรวมถึงการลดลงของปริมาณไวรัสจากค่าเริ่มต้น (ค่าพีทั้งหมดมากกว่า 0.05) ตารางที่ 3 แสดงถึงปัจจัยที่ทำนายการเกิด Paradoxical TB-IRIS ผู้ป่วย 6 รายเสียชีวิตในช่วงที่ทำการติดตามและสาเหตุทั้งหมดไม่ได้สัมพันธ์กับ TB-IRIS

วิเคราะห์และสรุป

โดยรวมมีความสอดคล้องกันอย่างมากในการวินิจฉัย TB-IRIS ระหว่างการประเมินโดยการใช้คำนิยามของ INSHI-2008 และโดยคำนิยามจากการศึกษาที่ผ่านมาของ French 2004 โดยที่เหตุการณ์นี้ไม่น่าจะเกิดขึ้นโดยความบังเอิญเนื่องจากมีค่าสัมประสิทธิ์ Kappa สูงถึง 0.915 ยิ่งไปกว่านั้นคำนิยามของ INSHI-2008 ยังมีประสิทธิภาพที่ดี โดยสังเกตได้จากการที่มีค่าความไวและความจำเพาะที่สูงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า pretest probability สูง และจากการที่มีค่าผลลบลวงและผลต่ำรวมที่ต่ำ การนำเกณฑ์การวินิจฉัย INSHI-2008 มาใช้ในการวินิจฉัยTB-IRIS จึงมีประสิทธิภาพที่ดี ถึงแม้กระนั้นการวินิจฉัย TB-IRIS ที่เหมาะสมควรจะมีการวัดค่าเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และปริมาณไวรัสเอชไอวีร่วมด้วยเมื่อประกอบในการวินิจฉัย TB-IRIS อย่างไรก็ตามในกรณีที่ไม่สามารถทำได้ คำนิยามของINSHI จึงนี่จะเป็นทางเลือกที่ดีที่นำมาใช้ได้ในการวินิจฉัย

ผู้ป่วย 2 รายในการศึกษานี้ถูกวินิจฉัยจากเพียงคำนิยามของการศึกษานี้เท่านั้นโดยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยจากเกณฑ์ของ INSHI-2008 ที่น่าสนใจก็คือความแตกต่างส่วนใหญ่เกิดจากผู้ป่วยไม่มีอาการของการอักเสบเฉพาะตำแหน่งที่ชัดเจน ยกเว้นมีอาการไข้สูงที่ได้ตัดสาเหตุอื่นๆออกไปแล้ว อย่างไรก็ตามการอักเสบรุนแรง เช่นอาการไข้สูงได้ถูกพิจารณาเป็นเกณฑ์หลักข้อหนึ่งในการวินิจฉัยของการศึกษานี้ตามคำนิยามของ French-2008 ผู้ป่วยที่เป็น TB-IRIS อาจมาแสดงด้วยไข้ และมีอาการอักเสบเฉพาะที่ที่ไม่ค่อยชัดเจนมากได้ ดังนั้นถ้าใช้เกณฑ์ของ INSHI2008 อาจจะผิดพลาดในกรณีดังกล่าว ในอีกด้านหนึ่งผู้ป่วย 1 รายที่วินิจฉัย TB-IRIS โดยเกณฑ์ของ INSHI-2008 อย่างเดียวนั้น เนื่องมาจากผู้ป่วยมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและทางไวรัสที่ไม่เข้าเกณฑ์ของคำนิยามการศึกษานี้ ข้อสังเกตอีกอย่างหนึ่งก็คือว่าไม่มีการเกิดIRIS ภายหลัง 2 เดือนหลังจากที่มีการเริ่มยาต้านไวรัส จนถึงปัจจุบันพบว่าการรายงานการเกิดTB-IRIS ภายหลัง 3 เดือนพบได้ไม่บ่อย [6,7] ดังนั้นการรวมเอากรอบเวลาในช่วง 3 เดือนแรกเข้ามาเป็นเกณฑ์ใหม่ในการวินิจฉัยของ INSHI-2008 จึงน่าจะสมเหตุสมผล ยิ่งไปกว่านั้นผลการวินิจฉัยโดยการใช้ INSHI-2008 ยังมีความสอดคล้องกับนิยามของการศึกษาทั้งในด้านของการประเมินปัจจัยเสี่ยงและความหนักแน่นของความสัมพันธ์อีกด้วย

อัตราการเกิด IRIS ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่แตกต่างจากที่เคยมีรายงานมาก่อนจากกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาซึ่งอยู่ระหว่างร้อยละ 8-13 [6,7,9] แต่มีตัวเลขต่ำกว่าที่เคยมีรายงานจากประเทศที่พัฒนาแล้วที่มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 17-43 [10-14] ค่าพิสัยกลางระหว่างการเริ่มยาต้านไวรัสจนถึงการเกิด TB-IRIS อยู่ที่ประมาณ 2 สัปดาห์ ซึ่งตรงกันกับที่เคยมีรายงานไว้ก่อนหน้านี้ [10,13,14] แต่มากกว่ารายงานที่เคยทำจากกลุ่มของผู้วิจัยเอง [4] ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการศึกษานี้มีการเริ่มยาต้านไวรัสที่เร็วกว่าที่เคยทำการศึกษาวัยก่อนหน้านี้ นอกจากนั้นแล้วการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าวัณโรคนอกปอดและวัณโรคแพร่กระจายเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด TB-IRIS ด้วยค่า Odds อยู่ระหว่าง 4-9 ซึ่งสอดคล้องกันกับที่เคยมีรายงานไว้ก่อนหน้านี้ และสิ่งนี้สะท้อนให้เห็นถึงการที่มีปริมาณของเชื้อจุลชีพที่มีมากในร่างกายของผู้ป่วย ท้ายที่สุด

ไม่มีผู้ป่วยรายใดในการศึกษานี้เสียชีวิตจากภาวะ TB-IRIS ซึ่งจนปัจจุบันการเสียชีวิตจากTB-IRIS พบได้ไม่บ่อย [4,6,7,11,15]

มีข้อจำกัดจำนวนหนึ่งในการศึกษานี้ ข้อหนึ่งคือ คุณสมบัติของคำนิยามอาจเปลี่ยนแปลงได้ถ้าคุณลักษณะของประชากรที่ใช้ในการทดสอบมีความแตกต่างกันมากจากที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ ข้อสอง การศึกษานี้ได้นำคำนิยามของ French 2004 ร่วมกับการพิจารณาจากผู้ทบทวนภายนอกโครงการ มาใช้ในมาตรฐานการตัดสินใจเพื่อวินิจฉัย การศึกษาต่อไปในอนาคตอาจนำคำนิยามอื่นๆมาทำการศึกษาเปรียบเทียบ ท้ายสุดแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีในปัจจุบันได้สนับสนุนให้บริหารยาไรแฟมปิซินร่วมกับยาอิฟาวิเรนซ์มากกว่ากับที่จะบริหารร่วมกับยาเนวิราพีนเนื่องจากมีปฏิกิริยาระหว่างยาที่น้อยกว่า และประสิทธิภาพที่สูงกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าความแตกต่างของชนิดของสูตรยาต้านไวรัสไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด TB-IRIS งานวิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษาแรกที่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบคำนิยามใหม่จากกลุ่มเครือข่ายนานาชาติที่ศึกษา IRIS ในผู้ป่วยเอชไอวี

ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาแพทย์ส่วนใหญ่ต้องดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันต่ำมากๆและอาจเป็นวัณโรคร่วมด้วยแต่ก็มีทรัพยากรอยู่อย่างจำกัด งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติที่ดีของคำนิยามการวินิจฉัย TB-IRIS ที่ตีพิมพ์จากกลุ่มเครือข่ายนานาชาติที่ศึกษา IRIS ในผู้ป่วยเอชไอวี และยังแสดงให้เห็นว่าการที่ขาดแคลนเครื่องมือจากห้องปฏิบัติการไม่ได้บดบังความสามารถในการวินิจฉัย TB-IRIS

เอกสารอ้างอิง

1. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. **Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources**. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006,10:946-953.
2. French MA, Price P, Stone SF. **Immune restoration disease after antiretroviral therapy**. *Aids* 2004,18:1615-1627.
3. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. **Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions**. *J Antimicrob Chemother* 2006,57:167-170.
4. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W*, et al.* **Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings**. *Lancet Infect Dis* 2008,8:516-523.
5. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Luengniyomkul A, Mankatitham W, Tansuphaswadikul S, Prasithsirikul W, Ruxrungtham K. **A Randomized Control Trial of Two Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-based Regimens in HIV-infected Patients Receiving Rifampicin. Abstract of the 48th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the 46th annual meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), Washington DC 2008; H-1237.**
6. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. **Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa**. *Aids* 2007,21:335-341.
7. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. **Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:42-46.
8. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. **Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals**. *Lancet Infect Dis* 2005,5:361-373.
9. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, Solomon S, Yepthomi HT, Balakrishnan P, Flanigan TP. **Incidence of immune reconstitution syndrome**

in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004,37:1574-1576.

10. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, Lipman MC. **Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection**. *Thorax* 2004,59:704-707.
11. Burman W, Weis S, Vernon A, Khan A, Benator D, Jones B*, et al.* **Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis**. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007,11:1282-1289.
12. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. **Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis**. *Antivir Ther* 2005,10:417-422.
13. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. **Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS**. *Am J Respir Crit Care Med* 1998,158:157-161.
14. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D*, et al.* **Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy**. *Clin Infect Dis* 2004,39:1709-1712.
15. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. **Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study**. *Aids* 2008,22:601-610.

Table 1. Relationships among terms between two definitions by percentage and 95% confidence interval to diagnose paradoxical TB IRIS in the study

Definition	**Study Definition - fulfilled**	**Study Definition - not fulfilled**	
INSHI 2008 Definition - fulfilled	20	1	Positive predictive value = 95% (77% - 99%)
INSHI 2008 Definition - not fulfilled	2	103	Negative predictive value = 98% (93 - 99.5%)
	Sensitivity = 91% (72% - 98%)	Specificity = 99% (95% - 99.8%)	

Kappa coefficient between two definitions was 0.918 with *P* value of <0.001. Twenty (16%) were concordantly diagnosed by both definitions and 103 (82%) were consistently negative. Two (2%) were diagnosed by study definition only.

Table 2. Clinical characteristics of 3 patients with discordant TB-IRIS diagnosis between 2 case definitions

Patients, (Age, gender)	Initial TB diagnosis	TB-IRIS manifestations	Case definitions		Baseline CD4, HIV-1 RNA	Comments
			Study Definition	INSHI 2008 Definition		
Met criteria of 'Study Definition' but did not meet criteria of 'INSHI 2008'						
Patient 8 (28 years, male)	Smear-positive cervical lymphadenitis	Recurrent fever, cough, diarrhea, abdominal pain, hepatomegaly and tenderness	2 majors + 2 minors	0 major + 3 minors	CD4 = 20 (3%), HIV-1 RNA >6 log10	This patient had exaggerated fever and decrease in plasma HIV-1 RNA combined with an increase in CD4 and spontaneous resolution of all symptoms without receiving specific treatment that fulfilled study definition but no markedly recurrent lymphadenitis or other manifestation that met the major criteria of INSHI 2008 definition.
Patient 36 (27 years, male)	Smear-positive pulmonary tuberculosis	Recurrent fever, mild cervical lymph node enlargement	1 major + 2 minors	0 major + 1 minor	CD4 = 93 (3%), HIV-1 RNA = 5.5 log10	This patient met study definition for possible TB-IRIS with met marked fever in one major criterion of study definition and 2 minors. Did not meet any major criteria of INSHI because no clear documentation of node enlargement and only had constitutional symptoms (minor criterion of INSHI).
Met criteria of 'INSHI 2008' but did not meet criteria of 'Study Definition'						
Patient 53 (31 years, male)	Disseminated tuberculosis (sputum/pus smear-positive)	Fever, shortness of breath, chest X-ray showed worsening of pulmonary infiltrations	1 major + 1 minor	1 major + 2 minors	CD4 = 58 (10%) HIV-1 RNA >6 log10	This male had worsening of chest X-ray at IRIS (major criterion) plus recurrent fever and worsening of respiratory symptoms of minor INSHI criteria but met exaggerated inflammatory reaction of major study criteria and spontaneous resolution of symptoms of minor study criteria only. CD4 increased from baseline of <25 cells/μL and plasma HIV-1 RNA decreased of < 1 $\log_{10}$ copes/mL.

Table 3. Univariate and multivariate analysis of factors predicting paradoxical TB-IRIS by study definition *vs.* INSHI 2008 definition

Factors	Study Definition				INSHI 2008 Definition			
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)*	*P*	OR (95%CI)*	*P*	OR (95%CI)*	*P*	OR (95%CI)*	*P*
Gender								
Male	1.47 (0.53-4.09)	0.458	-		1.36 (0.49-3.80)	0.558	-	
Female	1		-		1		-	
Age, years								
$\leq$ 35	3.23 (1.17-8.92)	0.023	2.90 (0.99-8.50)	0.053	2.29 (0.85-6.12)	0.100	2.27 (0.75-6.83)	0.147
> 35	1		1		1		1	
Baseline CD4, cells/μL								
0 – 49	1.39 (0.05-3.74)	0.513	-		1.28 (0.47-3.46)	0.632	-	
50 – 199	1		-		1		-	
Baseline HIV-1 RNA, $\log_{10}$ copies/mL								
$\leq$ 5.9	1		-		1		1	
> 5.9	1.51 (0.60-3.81)	0.380	-		2.17 (0.83-5.67)	0.115	1.06 (0.27-4.19)	0.932
Time from TB treatment to HAART, days								
$\leq$ 45	1.56 (0.61-3.97)	0.350	-		2.29 (0.85-6.12)	0.100	1.76 (0.59-5.26)	0.310
> 45	1		-		1		1	
Site of Tuberculosis								
Pulmonary only	1		1		1		1	
Extra-pulmonary only	7.90 (1.93-2.30)	0.004	8.63 (1.99-37.50)	0.004	10.20 (1.99-52.24)	0.005	10.48 (1.95-56.28)	0.006

Both	4.76 (1.22-18.6)	0.025	4.17 (1.03-16.86)	0.045	8.25 (1.72-39.57)	0.008	5.94 (1.18-29.80)	0.031
CD4 increased at week 12 from baseline, cells/μL								
≤ 105	1		-		1		-	
> 105	2.02 (0.78-5.26)	0.149	-		1.66 (0.62-4.41)	0.310	-	
CD4 increased at week 24 from baseline, cells/μL								
≤ 119	1		-		1		-	
> 119	1.55 (0.60-4.01)	0.371	-		1.59 (0.59-4.29)	0.361	-	
Plasma HIV-1 RNA decreased at week 12 from baseline, log $_{10}$ copies/mL								
≤ 4.0	2.56 (0.99-6.59)	0.052	2.30 (0.83-6.38)	0.110	2.63 (0.98-7.02)	0.055	2.03 (0.51-8.07)	0.313
> 4.0	1		1		1		1	
Plasma HIV-1 RNA decreased at week 24 from baseline, log $_{10}$ copies/mL								
≤ 4.0	2.04 (0.76-5.51)	0.158	-		2.21 (0.78-6.30)	0.137	-	
> 4.0	1		-		1		-	
HAART regimens								
Nevirapine-based	1		-		1		-	
Efavirenz-based	1.04 (0.41-2.61)	0.935	-		1.08 (0.42-2.76)	0.873	-	

*OR = Odds ratio and 95%CI = 95% confidence interval of odds ratio

ผลสืบเนื่องจากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า)

1. **Manosuthi W** , Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirikul W, Burapatarawong S, Thongyen S, Likanonsakul S, Thawornwan U, Prommool V, Ruxrungtham K, for the N_2R Study Team
   A Randomized Trial Comparing Plasma Drug Concentrations and Efficacies between Two Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-based Regimens in HIV-infected Patients Receiving Rifampicin (The N_2R Study)
   ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร Clinical Infectious Diseases 2009, 48(12):1752-1759.
   วารสารนี้มีค่า Impact factor เท่ากับ 6.7
   (ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 1)
   * งานวิจัยฉบับนี้ยังได้รับการเขียนบทวิจารณ์จากบรรณาธิการ (Editorial commentary) ของวารสาร Clinical Infectious Diseases ในหัวข้อ Efavirenz and Nevirapine Interactions with Rifampicin: Resolving the Dilemmas (ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 2)

2. **Manosuthi W**, Tieu H, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Ananworanich J, Avihingsanon A, Siangphoe U, Klongugkara S, Likanonsakul S, Thawornwan U, Suntisuklappon B, Sungkanuparph S, for the N_2R Study Team
   Clinical Case Definition and Manifestations of Paradoxical Tuberculosis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
   ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร AIDS 2009, in press. ขณะนี้ได้รับการตรวจอักษรและรูปแบบของเอกสารเรียบร้อยแล้ว รอเพียงกำหนดการตีพิมพ์
   วารสารนี้มีค่า Impact factor เท่ากับ 5.8
   (ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 3)

3. **Manosuthi W**, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Eampokarap B, Uttayamakul S, Suwanvattana P, Kaewsaard S, Ruxrungtham K, for the N_2R Study Team
   Body Weight Cutoff for Daily Dosage of Efavirenz and 60-week Efficacy of Efavirenz-based Regimen in Co-infected HIV and Tuberculosis Patients Receiving Rifampicin

ได้ส่งไปที่วารสาร Antimicrobial Agents and Chemotherapy ตั้งแต่วันที่ 15 เมษายน 2552 ขณะนี้อยู่ในระหว่างการรอผลการพิจารณา
(ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 4)

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

เชิงนโยบาย (มีการกำหนดนโยบายอิงงานวิจัย/เกิดมาตรการใหม่/เปลี่ยนแปลงระเบียบข้อบังคับหรือวิธีทำงาน)
สามารถนำยาต้านไวรัสสูตรที่มีเนวิราพีนเป็นส่วนประกอบมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่ติดเชื้อวัณโรคที่กำลังได้รับยาต้านวัณโรคที่มีชื่อว่าไรแฟมปิซินได้ซึ่งจะช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายในได้ เนื่องจากยาต้านไวรัสสูตรที่มีเนวิราพีนเป็นส่วนประกอบนั้นสามารถที่ผลิตได้จากองค์การเภสัชกรรมของประเทศไทยเองและยังมีราคาถูกกว่ายาต้านไวรัสสูตรที่มีอีฟาวิเรนซ์เป็นส่วนประกอบและคาดว่าจะถูกอ้างอิงในแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีทั้งในประเทศและระดับนานาชาติ นอกจากนั้นผู้วิจัยยังได้รับเชิญจากน.พ.Nathan Ford ซึ่งเป็น Head of Medical Unit ของ Médecins Sans Frontières (MSF) ของประเทศ South Africa ให้เข้าร่วมประชุม current evidence and studies on the issue of nevirapine/efavirenz and rifampicin co-administration ในระหว่างการประชุม The 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention ที่เมือง Cape town ประเทศแอฟริกาใต้ระหว่างวันที่ 19-23 กรกฎาคม พ.ศ. 2552

อื่น ๆ (เช่น ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ หนังสือ การจดสิทธิบัตร)

ผลงานวิจัยหลักและผลงานวิจัยรองได้ถูกนำเสนอในงานประชุมระดับนานาชาติดังนี้คือ

1. **Manosuthi W,** Sungkanuparph S, Luengniyomkul A, Mankatitham W, Tansuphaswadikul S, Prasithsirikul W, Ruxrungtham K; the N2R Study Team
   A Randomized Control Trial of Two Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-based Regimens in HIV-infected Patients Receiving Rifampicin
   ได้นำเสนอ ที่งานประชุม The 48th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the 46th annual meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA) ที่เมืองWashington DC ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างวันที่ 25-28 ตุลาคม พ.ศ. 2551 หมายเลขบทคัดย่ออ้างอิงคือ H-1237
   (ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 5)

2. **Manosuthi W**, Tieu HV, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Ananworanich J, Avihingsanon A, Siangphoe U, Klongugkara S, Thawornwan U, Suntisuklappon B, Sungkanuparph S
   Clinical Case Definition and Manifestations of Paradoxical Tuberculosis (TB) Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)
   ได้นำเสนอ ที่งานประชุม The 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention ที่เมือง Cape town ประเทศแอฟริกาใต้ระหว่างวันที่ 19-23 กรกฎาคม พ.ศ. 2552 หมายเลขบทคัดย่ออ้างอิงคือ Abstract 911
   (ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 6)

3. **Manosuthi W**, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Thongyen S, Eampokarap B, Uttayamakul S, Buppi P, Ruxrungtham K
   Body Weight Cutoff for Daily Dosage and 48-week Efficacy of Efavirenz-based Regimen in Co-infected HIV and TB Patients Receiving Rifampicin
   ได้นำเสนอ ที่งานประชุม The 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention ที่เมือง Cape town ประเทศแอฟริกาใต้ระหว่างวันที่ 19-23 กรกฎาคม พ.ศ. 2552 หมายเลขบทคัดย่ออ้างอิงคือ Abstract 418
   (ตามเอกสารแนบท้ายฉบับที่ 7)

รางวัลที่ได้รับเกี่ยวกับงานวิจัยนี้

International scholarship ในงาน The 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention ที่เมือง Cape town ประเทศแอฟริกาใต้

ภาคผนวก
เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 1

HIV/AIDS MAJOR ARTICLE

A Randomized Trial Comparing Plasma Drug Concentrations and Efficacies between 2 Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor–Based Regimens in HIV-Infected Patients Receiving Rifampicin: The N_2R Study

Weerawat Manosuthi,[1,2] Somnuek Sungkanuparph,[2] Preecha Tantanathip,[1] Aroon Lueangniyomkul,[1] Wiroj Mankatitham,[1] Wisit Prasithsirskul,[1] Sunantha Burapatarawong,[1] Supeda Thongyen,[1] Sirirat Likanonsakul,[1] Unchana Thawornwa,[1] Vilaiwan Prommool,[1] and Kiat Ruxrungtham,[3,4] for the N_2R Study Team

[1]Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, and [2]Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, [3]The HIV Netherlands-Australia-Thailand Research Collaboration, Thai Red Cross AIDS Research Centre, and [4]Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

(See the editorial commentary by Lalloo on pages 1760–2)

Background. To our knowledge, to date, no prospective, randomized, clinical trial has compared standard doses of efavirenz- and nevirapine-based antiretroviral therapy among patients with concurrent human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection and tuberculosis (TB) who are receiving rifampicin.

Methods. Rifampicin recipients with concurrent HIV-1 infection and TB were randomized to receive antiretroviral therapy that included either efavirenz (600 mg per day) or nevirapine (400 mg per day). Efavirenz and nevirapine concentrations at 12 h after dosing (C_{12}) were monitored at weeks 6 and 12. $CD4^+$ cell counts and HIV-1 RNA levels were assessed every 12 weeks.

Results. One hundred forty-two patients were randomized into 2 groups equally. The mean body weight of patients was 53 kg, the mean $CD4^+$ cell count was 65 cells/mm^3, and the median HIV-1 RNA level was 5.8 $\log_{10}$ copies/mL. At weeks 6 and 12, the mean C_{12} of efavirenz ($\pm$ standard deviation) were 4.27 $\pm$ 4.49 and 3.54 $\pm$ 3.78 mg/L, respectively, and those for nevirapine were 5.59 $\pm$ 3.48 and 5.6 $\pm$ 2.65 mg/L, respectively. Interpatient variability in the efavirenz group was 2.3-fold greater than that in the nevirapine group (coefficient of variation, 107% vs. 47%). At week 12, 3.1% of patients in the efavirenz group and 21.3% in the nevirapine group had C_{12} values that were less than the recommended minimum concentrations (odds ratio, 8.396; 95% confidence interval, 1.808–38.993; $P = .002$). Intention-to-treat analysis revealed that 73.2% and 71.8% of patients in the efavirenz and nevirapine groups, respectively, achieved HIV-1 RNA levels <50 copies/mL at week 48, with respective mean $CD4^+$ cell counts of 274 and 252 cells/mm^3 ($P > .05$). Multivariate analysis revealed that patients with low C_{12} values and those with a body weight <55 kg were 3.6 and 2.4 times more likely, respectively, to develop all-cause treatment failure ($P < .05$).

Conclusions. Antiretroviral therapy regimens containing efavirenz (600 mg per day) were less compromised by concomitant use of rifampicin than were those that contained nevirapine (400 mg per day) in patients with concurrent HIV-1 infection and TB. Low drug exposure and low body weight are important predictive factors for treatment failure.

Trial registration. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00483054.

The growing epidemic of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection poses a serious public health threat in many countries, but combined antiretroviral therapy (ART) has reduced the morbidity and

Received 10 December 2008; accepted 3 February 2009; electronically published 13 May 2009.

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1752–9
© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4812-0020$15.00
DOI: 10.1086/599114

Presented in part: Joint Meeting of the 48th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the 46th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, Washington, D.C., 25–28 October 2008 (abstract H-1237).

Reprints or correspondence: Dr. Weerawat Manosuthi, Dept. of Medicine, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Tiwanon Rd., Nonthaburi, 11000, Thailand (idweerawat@yahoo.com).

mortality associated with HIV-1 infection and the risk that HIV-1 infection will progress to AIDS [1, 2]. The large number of drugs used to treat HIV-1 infection and related diseases, however, requires physicians to keep up to date with important potential interactions between antiretroviral agents and other drugs, such as those used to treat various opportunistic infections. Tuberculosis (TB), for example, is the most common AIDS-defining condition in people infected with HIV-1, and it is the most common cause of mortality in many areas, including Thailand [3]. Currently, rifampicin is a key drug used in anti-TB regimens, because rifampicin-containing regimens are demonstrably more effective than regimens that do not contain rifampicin, allowing for shorter courses of therapy and lower rates of treatment failure [4].

Mortality is clearly reduced in patients with concurrent HIV-1 infection and TB who initiate ART while receiving treatment for TB [5], but potential drug-drug interactions are a major concern for patients concurrently receiving both therapies. The available rifamycins differ in potency as cytochrome enzyme inducers, with rifampicin being the most potent [6]. Unfortunately, rifampicin is the only rifamycin available in most developing countries where TB is endemic. Protease inhibitor–based regimens are contraindicated as initial therapy for patients receiving rifampicin because of rifampicin's potent induction of the cytochrome system and its effect on protease inhibitor levels [7]. Coadministration of rifampicin with either efavirenz or nevirapine is also associated with lower exposure to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), but to a significantly lesser extent. Rifampicin levels, on the other hand, are not significantly affected by NNRTI use [8]. Decreased plasma levels of antiretroviral drugs can lead to HIV-1 treatment failure, and the lowest acceptable plasma concentrations at 12 h after dosing (C_{12}) for efavirenz and nevirapine are currently proposed to be 1 and 3.4 mg/L, respectively [9].

ART guidelines in resource-rich countries recommended efavirenz over nevirapine [7, 10, 11]. Nevertheless, nevirapine has been widely used in many resource-constrained countries in sub-Saharan Africa and Asia because of its greater availability and lower cost. Although NNRTI-based regimens are widely used, to date, to our knowledge, no randomized, clinical trials have directly compared these 2 NNRTI-based regimens in HIV-1–infected patients who are receiving rifampicin-based anti-TB regimens. Therefore, we conducted a randomized, comparative trial with the following objectives: (1) to study antiviral efficacy at 48 weeks after ART initiation, and (2) to determine plasma NNRTI drug levels in patients with concurrent HIV-1 infection and TB who were receiving a rifampicin-containing anti-TB regimen. Patients were randomized to initiate treatment with either standard-dose efavirenz-based ART (the efavirenz group) or standard-dose nevirapine-based ART (the nevirapine group).

MATERIALS AND METHODS

This study was a prospective, open-label, randomized, comparative trial involving 142 Thai patients (71 patients per group) with concurrent HIV-1 infection and TB. Patients were treated at the Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health (Nonthaburi, Thailand). The enrollment was period was December 2006–October 2007. All patients were followed up for 48 weeks after the initiation of ART. Inclusion criteria were as follows: (1) HIV-1 infection in individuals aged 18–60 years, (2) active TB diagnosed by clinical features plus acid-fast stain and/or culture positive for *Mycobacterium tuberculosis*, (3) receipt of treatment with a rifampicin-containing anti-TB regimen 4–16 weeks before enrollment, (4) naive to ART, and (5) $CD4^+$ cell count, <350 cells/mm^3. Exclusion criteria were as follows: (1) aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels >5 times the upper limit of normal range; (2) serum creatinine level, >2 mg/dL; (3) receipt of a medication that has drug-drug interactions with nevirapine or efavirenz; (4) receipt of immunosuppressive drugs; and (5) pregnancy or lactation. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration of 2000. The institutional ethics committees of the Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute and the Thai Ministry of Public Health approved this study, and all patients provided written, informed consent before enrollment.

All patients received oral lamivudine (150 mg every 12 h) and oral stavudine (30 mg every 12 h for patients who weighed ≤60 kg and 40 mg every 12 h for those who weighed >60 kg). Patients were randomized to receive either efavirenz (600 mg at bedtime while fasting) or nevirapine (200 mg every 12 h). Patients in the nevirapine group started therapy at a dosage of 200 mg every 24 h for 2 weeks, followed by an increase to 200 mg every 12 h. The dosage of rifampicin was 450 mg per day for patients who weighed ≤50 kg and 600 mg per day for those who weighed >50 kg. The anti-TB regimen was isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide for the first 2 months followed by isoniazid and rifampicin for the subsequent 4–7 months.

Clinical characteristics and findings from physical examinations were recorded for each patient. Patients were assessed at follow-up visits at weeks 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36, and 48. Drug adherence, occurrence of adverse events, and use of concomitant medications were noted, and blood specimens was collected for laboratory testing. Adherence to treatment was assessed with a questionnaire, and the severity of adverse reactions was graded using scoring instrument [12].

The primary outcome of interest was the proportion of patients who achieved a plasma HIV-1 RNA level <50 copies/mL after 48 weeks of ART, as analyzed by intention-to-treat (ITT) and on-treatment (OT) analysis. The ITT population included enrolled subjects who received at least 1 dose of ART. Loss to

Table 1. Baseline characteristics of 142 human immunodeficiency virus (HIV)–infected patients.

Characteristic	Efavirenz group (n = 71)	Nevirapine group (n = 71)	P
Demographic characteristics			
Male sex	46 (64.8)	49 (69.0)	.722
Age, years	35.7 ± 8.0	38.0 ± 9.0	.106
Body weight, kg	52.9 ± 9.6	53.4 ± 9.4	.755
Body mass index[a]	19.6 ± 2.8	20.3 ± 5.1	.337
Site of TB			.478
Lung	45 (63.4)	41 (57.7)	
Cervical lymph node	13 (18.3)	16 (22.5)	
Disseminated	12 (16.9)	12 (16.9)	
Meninges	0 (0)	2 (2.8)	
Colon	1 (1.4)	0 (0)	
Time from TB diagnosis to initiation of ART, median months (IQR)	1.4 (1.2–2.0)	1.7 (1.1–2.6)	.653
Laboratory parameters			
$CD4^+$ cell count, cells/mm^3	74.8 ± 68.2	55.8 ± 57.3	.076
$CD4^+$ cell percentage	7.3 ± 5.3	5.8 ± 5.1	.108
Plasma HIV-1 RNA level, $\log_{10}$ copies/mL	5.75 (5.57–5.76)	5.75 (5.49–5.79)	.362
Hemoglobin concentration, g/dL	10.8 ± 1.7	10.8 ± 1.6	.879
Serum alkaline phosphatase level, mg/dL	152.3 ± 112.2	167.0 ± 157.0	.522
Alanine aminotransferase level, U/L	28.8 ± 17.8	31.7 ± 24.6	.434
Albumin level, mg/dL	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.7	.349
Total bilirubin level, mg/dL	0.61 ± 0.48	0.64 ± 0.60	.289
Serum creatinine level, mg/dL	0.67 ± 0.15	0.70 ± 0.19	.228
Positive for hepatitis B virus antigen	6 (8.5)	2 (2.8)	.275
Positive for hepatitis C antibody	18 (25.4)	18 (25.4)	>.99
Total cholesterol level, mg/dL	161.62 ± 29.37	164.63 ± 36.59	.998
Triglyceride level, mg/dL	145.85 ± 77.75	140.42 ± 49.21	.620

NOTE. Data are no. (%) of patients or mean ± standard deviation, unless otherwise indicated. ART, antiretroviral therapy; IQR, interquartile range; TB, tuberculosis.

[a] Calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters.

follow-up, death, and discontinuation of use of the study drug were considered to be treatment failures. OT analysis included all patients' records at week 48 of ART. The secondary outcomes were as follows: (1) the proportion of patients with C_{12} NNRTI concentrations that were less than the recommended minimal level, (2) $CD4^+$ cell count at week 48 of ART, and (3) the incidence of NNRTI-associated adverse reactions, including rash and hepatotoxicity.

Blood samples were obtained to determine $CD4^+$ cell counts by flow cytometry and to determine HIV-1 RNA levels with use of the Roche Amplicor, version 1.5 (Roche Diagnostics), at baseline and every 12 weeks after initiation of ART. The lower limit of detection for the HIV-1 RNA level is 50 copies/mL. Virologic failure was defined as either a plasma HIV-1 RNA level >1000 copies/mL after having a previously undetectable value or as lack of achievement of an HIV-1 RNA level <50 copies/mL after 24 weeks of ART. Complete blood cell counts and liver transaminase levels were measured at baseline, weeks 6 and 12, and every 12 weeks thereafter. After 6 and 12 weeks of ART, blood samples were obtained in lithium heparin tubes 12 h after drug administration for analysis of efavirenz and nevirapine levels. Samples were centrifuged at 1500 g for 10 min at 4°C and were stored at −20°C until they were analyzed at the HIV Netherlands-Australia-Thailand Clinical Research Laboratory, which is located at the Chulalongkorn Medical Research Center (Bangkok), by high-performance liquid chromatography. High-performance liquid chromatography was performed in accordance with the protocol developed by the Department of Clinical Pharmacology at the University Medical Centre Nijmegen (Nijmegen, the Netherlands) [13].

Power and Sample Size, version 1.01 [14], was used to calculate sample size by testing for proportion of patients with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL after 48 weeks between the 2 study groups. The difference in the proportion of patients with a plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL was a difference of >20% for the 2 treatment groups. Type I and type II errors were 0.05 and 0.20, respectively. Sample size required for the study was 142 patients. All analyses were performed using SPSS, version 11.5 (SPSS). Mean values (± standard deviations) or median values (with interquartile ranges [IQRs]) and frequency

Table 2. Reasons for discontinuation of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs) for the efavirenz and nevirapine treatment groups.

Reason	Efavirenz group (n = 71)	Nevirapine group (n = 71)	P
Lost to follow-up	4 (5.6)	5 (7.0)	>.99
Death	2 (2.8)	6 (8.5)	.275
NNRTI-associated skin rash	3 (4.2)	2 (2.8)	.683
NNRTI-associated hepatitis	0 (0)	2 (2.8)	>.99[a]
Transfer to another hospital	0 (0)	1 (1.4)	>.99[a]

[a] Zero was substituted for 1 to calculate the P value.

were used to describe the patients' characteristics for continuous and categorical data, respectively. Fisher's exact test was used to compare the number of patients with C_{12} values for NNRTIs that were less than the minimum recommended levels (for efavirenz, <1 mg/L; for nevirapine, <3.4 mg/L) and the number of patients who achieved undetectable HIV-1 RNA levels between groups. Interpatient variability was expressed as a coefficient of variation. Student's t test was used to compare $CD4^+$ cell counts between groups. A binary logistic regression model was used to determine the possible risk factors for treatment failure at 48 weeks. The NNRTI levels at weeks 6 and 12 were compared in each group using a paired t test. P values <.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 142 patients were enrolled and were evenly randomized into the efavirenz group and the nevirapine group. The mean age was 37 ± 8 years, 67% of patients were male, and all were ethnically Thai. Median time from TB diagnosis to ART initiation was 5.6 weeks. The patients' demographic characteristics and laboratory parameters are summarized in table 1. After 12 weeks of ART, the patients in efavirenz group and nevirapine group had mean weights of 56.7 ± 9.1 and 58.1 ± 9.5 kg, respectively (P = .412). Sixty-two patients in the efavirenz group and 55 patients in the nevirapine group continued to be followed up to 48 weeks. Thus, all-cause discontinuation during the study period occurred for 25 patients (9 in the efavirenz group and 16 in the nevirapine group; P = .093). Reasons for discontinuation of ART are shown in table 2. Two patients infected with hepatitis C virus had to discontinue nevirapine use because of grade 3 hepatitis. Five patients (3 in the efavirenz group and 2 in the nevirapine group) developed grade 2 or 3 skin reactions, but every patient tolerated the other NNRTI-based regimen after switching groups. Two patients died in the efavirenz group (one died of *Pseudomonas* pneumonia, and the other died of wasting syndrome), and 6 deaths occurred in the nevirapine group (1 patient died of *Escherichia coli* sepsis, 1 died of *Pneumocystis* pneumonia with respiratory failure, 1 died of gastrointestinal bleeding associated with Kaposi sarcoma, and 3 died of undetermined causes). No deaths were attributed to use of any drug.

Table 3 shows the proportion of patients who had plasma HIV-1 RNA levels <50 copies/mL after 48 weeks of ART in terms of both ITT analysis and OT analysis. Univariate and multivariate analysis of possible risk factors for treatment failure after 48 weeks are shown in table 4. Overall, there was a tendency of the association between week 6 C_{12} values for NNRTIs that were less than the recommended minimum levels and treatment failure, as found by ITT analysis at week 48 (P = .060); however, no correlation was found between these 2 factors in subgroup analysis of each NNRTI (P > .100). Multivariate analysis, however, revealed that patients who had C_{12} values

Table 3. Virological responses between the efavirenz and nevirapine treatment groups at week 48.

Analysis	Proportion of patients (%) who achieved and HIV-1 RNA level <50 copies/mL: Efavirenz group	Nevirapine group	OR (95% CI)	P
ITT analysis	52/71 (73.2)	51/71 (71.8)	0.932 (0.446–1.947)	>.99
OT analysis[a]	52/62 (83.9)	51/55 (92.7)	2.452 (0.722–8.323)	.164

NOTE. CI, confidence interval; HIV-1, human immunodeficiency virus type 1; ITT, intention-to-treat; OR, odds ratio; OT, on-treatment.

[a] Analysis excluded patients who were lost to follow-up, died, discontinued nonnucleoside reverse-transcriptase treatment because of adverse reactions, or transferred to another hospital.

Table 4. Univariate and multivariate analysis of possible risk factors for treatment failure after 48 weeks of antiretroviral therapy.

Possible risk factor	Treatment outcome at week 48, proportion of patients (%)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Success	Failure	OR (95% CI)	*P*	OR (95% CI)	*P*
C_{12} for NNRTIs less than the recommended level	9/103 (8.7)	7/32 (21.9)	2.924 (0.991–8.626)	.060	3.610 (1.046–12.453)	.042
Baseline body weight, <55 kg	31/103 (30.1)	21/39 (53.8)	2.710 (1.271–5.780)	.011	2.370 (1.017–5.525)	.046
Positive hepatitis C antibody test result	22/103 (21.4)	14/39 (35.9)	2.062 (0.920–4.608)	.087	2.000 (0.782–5.102)	.148
Receipt of efavirenz vs. nevirapine	52/103 (50.5)	19/39 (48.7)	0.932 (0.446–1.947)	>.99	1.655 (0.670–4.089)	.275
Baseline HIV-1 RNA level, <5.5 $\log_{10}$ copies/mL	76/103 (73.8)	34/39 (87.2)	2.415 (0.857–6.803)	.166	1.785 (0.594–5.367)	.302
Baseline $CD4^+$ cell count, <50 cells/mm^3	59/103 (57.3)	25/39 (64.1)	1.332 (0.622–2.849)	.567	1.012 (0.995–1.009)	.545
Baseline serum albumin level, <3 mg/L	14/103 (13.6)	10/39 (25.6)	2.192 (0.880–5.464)	.130	1.044 (0.633–1.727)	.863

NOTE. CI, confidence interval; C_{12}, concentration at 12 h after dosing; HIV-1, human immunodeficiency virus type 1; NNRTI, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; OR, odds ratio.

for NNRTIs that were less than the recommended minimum concentrations and those who had a baseline body weight <55 kilograms were 3.6 times and 2.4 times more likely, respectively, to develop treatment failure after 48 weeks of ART. The median $CD4^+$ cell count responses every 12 weeks after ART initiation are shown in figure 1. There were no differences in the mean alanine aminotransferase levels between the efavirenz and nevirapine groups at week 12 (38.8 vs. 37.6 U/L) or week 24 (49.3 vs. 37.9 U/L) of ART ($P > .05$).

The distributions of C_{12} values for efavirenz and nevirapine are shown in figure 2. The mean C_{12} values for efavirenz at weeks 6 and 12 were 4.27 ± 4.49 and 3.54 ± 3.78 mg/L, respectively. The mean C_{12} values for nevirapine at weeks 6 and 12 were 5.59 ± 3.48 and 5.6 ± 2.65 mg/L, respectively. The coefficient of variation, a measure of interpatient variability of drug concentrations within groups, was calculated for each group at weeks 6 and 12 of ART. For the efavirenz group, the coefficients of variation were 105% and 107% for weeks 6 and 12, respectively, whereas those for the nevirapine group were 62% and 47%, respectively. Thus, patients in the efavirenz group had 1.7–2.3-fold greater interpatient variability in C_{12} drug levels than did patients in the nevirapine group at weeks 6 to 12 of ART. At week 6 of ART, 3 (4.3%) of 70 patients in the efavirenz group and 13 (20.0%) of 65 patients in the nevirapine group had C_{12} drug levels less than the recommended minimum concentrations (odds ratio, 5.587; 95% confidence interval, 1.511–20.833; $P = .007$). At week 12 of ART, 2 (3.1%) of 64 patients in the efavirenz group and 13 (21.3%) of 61 patients in the nevirapine group had C_{12} values less than the recommended minimum concentrations (odds ratio, 8.396; 95% confidence interval, 1.808–38.993; $P = .002$).

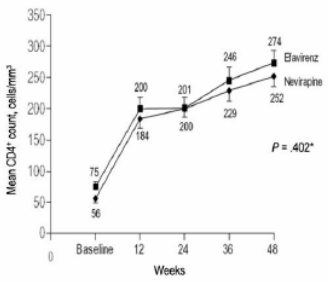


Figure 1. Mean $CD4^+$ cell counts for the efavirenz and nevirapine treatment groups, by on-treatment analysis. *P value for week 48 comparison.

DISCUSSION

Previous clinical and pharmacologic data suggest that comparable virologic, immunologic, and clinical outcomes are achieved with either efavirenz [15, 16] or nevirapine [17–19], given at standard doses, when used concurrently with rifampicin-containing anti-TB regimens. Contrary to some ART guidelines based on the results of nonrandomized trials, which support coadministration of rifampicin with NNRTI-based ART regimens [7, 10], we found that 48-week virologic and immunologic responses did not differ in patients who received standard doses of efavirenz-based ART versus those who received nevirapine-based ART. Nonetheless, low C_{12} NNRTI levels and low baseline body weights predicted all-cause treatment failure ($P = .042$ and $P = .046$, respectively) by binary logistic regression analysis. The other factors in the regression model included receipt of nevirapine, hepatitis C serologic findings, baseline $CD4^+$ cell count, baseline plasma HIV-1 RNA level, and serum albumin level, none of which was significantly associated with treatment failure. Previous reports involving HIV-1–infected patients who did not have TB noted that the risk of virologic failure increased when the C_{12} nevirapine level decreased to <3.4 mg/L and the C_{12} efavirenz level decreased to <1 mg/L [20, 21]. This study, however, is the first report to correlate plasma NNRTI concentrations with clinical outcomes

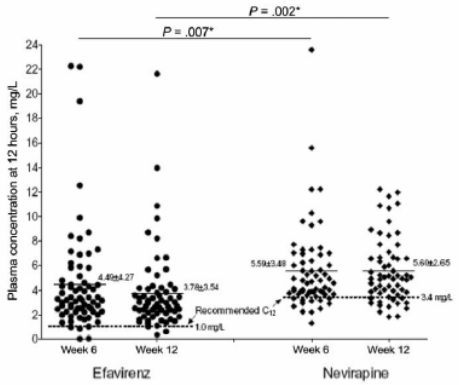


Figure 2. Distributions of concentrations at 12 h after dosing (C_{12}) for efavirenz and nevirapine after 6 and 12 weeks of antiretroviral therapy. *Comparison of percentages for patients who had C_{12} values for nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors that were less than the particular recommended levels.

during coadministration of rifampicin in a prospective, randomized study. Regarding the factor of low body weight: this association may be explained by the fact that malnutrition was associated with reduced survival among patients who commenced ART [22]. In addition, we found a trend toward increased mortality in patients with concurrent HIV-1 infection and TB patients who received nevirapine, compared with those who received efavirenz (8.5% vs. 2.8%). This is concordant with the recent data on HIV-1–monoinfected patients in the United States and southern Africa [23, 24].

Coadministration of rifampicin with either efavirenz or nevirapine may lead to the lower C_{12} NNRTI levels in some patients, increasing the risk of ART failure. Rifampicin is a potent inducer of CYP3A4, and it increases the expression of CYP2B6 [25]. The proportion of patients with C_{12} values for NNRTIs that were less than the recommend minimum concentration was greater among those receiving nevirapine-based ART, with one-fifth of patients in the nevirapine group having low C_{12} drug levels at both time points. This may be partly explained by the fact that nevirapine is metabolized by both isoenzymes 3A4 and 2B6, whereas efavirenz is mainly metabolized by cytochrome P450 isoenzyme 2B6 only. Thus, the effect of rifampicin on the metabolism of efavirenz may be less than its effect on nevirapine [26–28]. Long-term antiviral efficacy of ART that includes nevirapine (400 mg per day), therefore, may be considerably compromised when compared with standard-dose efavirenz–based ART. An observational study found a higher rate of ART failure among patients with TB who were treated with nevirapine, compared with patients who did not have TB; no difference, however, was found in the virologic response to efavirenz-based ART regimens [29]. The results from our study indicate that nevirapine-based regimens are associated with a greater risk of C_{12} values for NNRTIs that are less than the recommended minimum concentration; this may explain the findings of the previously reported observational study [29].

In patients with concurrent HIV-1 infection and TB who are taking rifampicin and initiating ART, a nevirapine-based regimen was associated with a higher risk of having a suboptimal C_{12} drug level than was as efavirenz-based regimen among patients who had mean body weights of 53 $\pm$ 9 kg. Because lower drug levels are strong predictors of treatment failure, efavirenz may be the better NNRTI for concomitant treatment of HIV-1–infected patients with TB who are also receiving rifampicin. Its higher cost and potential teratogenicity, however, are crucial barriers to public health implementation in many resource-constrained countries. This study provides clinical evidence of efficacy and safety to support the use of NNRTI-based ART among patients with TB who are receiving rifampicin, in agreement with treatment guidelines for HIV infection.

Although our multivariate analysis did significantly correlate all-cause treatment failure with reduced C_{12} NNRTI levels, no differences were observed between the treatment groups in terms of their immunologic and virologic outcomes specifically, because, if the difference was <20%, then our sample size was not sufficient to differentiate. Therefore, we have assumed that the higher rate of treatment failure in the nevirapine group was a consequence of those patients having a greater risk of suboptimal C_{12} levels, compared with patients in the efavirenz group. It is important to note that certain allotypes of CYP 2B6, such as *6 and *18, are relatively common among Asians,

and these are associated with reduced enzyme function, leading to a greater drug exposure of both NNRTI drugs [30–32]. Therefore, our results may not be applicable to other ethnic populations, which may differ in phenotype. As a final caveat, this study defined the cutoff minimal therapeutic concentration of nevirapine at 3.4 mg/L. Some studies demonstrate the risk of virologic failure is increased if the concentration is <3.1 mg/L instead [33]. Interestingly, 5 patients in our study had nevirapine levels in the range of 3.1–3.4 mg/L, and 3 (60%) of these patients developed treatment failure (2 developed virologic failure, and 1 was lost to follow-up). This figure is considered to be a high rate of failure and is the reason we defined the cutoff concentration at 3.4 mg/L. There might have been other factors that influence the requirement of a higher cutoff concentration other than drug interaction, such as compromised efficacy during the first few weeks of ART initiation or improved protein levels over time changing the pharmacokinetic. However, the overall results were almost similar when analysis used a cutoff point of 3.1 mg/L.

In conclusion, drug C_{12} levels for efavirenz (600 mg per day) are less compromised by concomitant treatment with rifampicin than are levels for nevirapine (400 mg per day) in patients with concurrent HIV-1 infection and TB who weigh <60 kg. Although efavirenz levels varied across a wide range, almost all patients had drug concentrations greater than the minimal recommended level. Importantly, low NNRTI drug exposure was found to be an important predictive factor for treatment failure after 48 weeks of ART. Therefore, our data suggest that ART that includes efavirenz (600 mg per day) should preferred over that which contains nevirapine (400 mg per day) for eligible patients in a setting where both are available. Nevirapine-based ART remains an acceptable option for pregnant women and for persons with restricted access to efavirenz. For both regimens, the important of strict adherence to medication dosing must be emphasized, to minimize the risk of treatment failure.

Acknowledgments

We wish to thank all patients who participated in this study, as well as Dr. Somsit Tansuphaswadikul, Samruay Nilkamhang, Samroui Kaewsaard, Phatchara Tunteerapat, and Putthiporn Limpanadusadee for study coordination and support. We also thank David M. Butler for his comments and help reviewing the manuscript.

Financial support. The Ministry of Public Health, Thailand; The Thailand Research Fund; and Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Palella FJ Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med **1998**; 338:853–60.
2. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. JAMA **1998**; 279:450–4.
3. Putong N, Pitisuttithum P, Supanaranond W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes. Southeast Asian J Trop Med Public Health **2002**; 33:346–51.
4. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis **1999**; 3:S231–79.
5. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr **2006**; 43:42–6.
6. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med **2002**; 162: 985–92.
7. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents. November **2008**. Available at http://AIDSinfo.nih.gov. Accessed 1 December 2008.
8. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr **2001**; 28:450–3.
9. Bartlett GB, Gallant JE. 2007 Medical management of HIV infection. Baltimore, MD: Johns Hopkins Health Publishing Business Group, **2007**.
10. Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, et al. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). HIV Med **2006**; 7:487–503.
11. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society–USA panel. JAMA **2008**; 300:555–70.
12. National Institute of Allergy and Infectious Disease. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. December **2004**. Available at: http://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/documents/DAIDS_AE_GradingTable_FinalDec2004.pdf.
13. Hollanders RM, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Burger DM, Wuis EW, Koopmans PP, Hekster YA. Determination of nevirapine, an HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl **2000**; 744:65–71.
14. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. Control Clin Trials **1998**; 19:589–601.
15. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. J Antimicrob Chemother **2006**; 58:1299–302.
16. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. AIDS **2006**; 20: 131–2.
17. Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. Antivir Ther **2008**; 13: 529–36.
18. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. Clin Infect Dis **2006**; 43:253–5.
19. Manosuthi W, Ruxrungtham K, Likanonsakul S, et al. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis **2007**; 44:141–4.
20. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS **2001**; 15: 71–5.
21. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevi-

rapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS **2001**; 15:1089–95.
22. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. HIV Med **2006**; 7:323–30.
23. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. AIDS **2007**; 21:1579–89.
24. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, et al. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. AIDS **2008**; 22:2117–25.
25. Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, Wilson JW, Romkes M. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. Clin Pharmacol Ther **2000**; 68:401–11.
26. Kashuba AD. Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection. Top HIV Med **2005**; 13:64–9.
27. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr **2003**; 34(Suppl 1):S8–14.
28. Joly V, Yeni P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [in French]. Ann Med Interne (Paris) **2000**; 151:260–7.
29. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. JAMA **2008**; 300:530–9.
30. Haas DW, Ribaudo HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. AIDS **2004**; 18:2391–400.
31. Rotger M, Colombo S, Furrer H, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. Pharmacogenet Genomics **2005**; 15:1–5.
32. Rotger M, Tegude H, Colombo S, et al. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. Clin Pharmacol Ther **2007**; 81:557–66.
33. Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, et al. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. AIDS Res Hum Retroviruses **2006**; 22:232–9.

ภาคผนวก
เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 2

EDITORIAL COMMENTARY

Efavirenz and Nevirapine Interactions with Rifampicin: Resolving the Dilemmas?

Umesh G. Lalloo
Nelson R. Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Congella, South Africa

(See the article by Manosuthi et al. on pages 1752–9)

Tuberculosis (TB) is the most common opportunistic infection in persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection, and the 2 diseases together represent a deadly duo [1]. The TB epidemic has been aggravated by the HIV epidemic, particularly in developing and resource-limited regions of the world. According to the World Health Organization (WHO), there were 9.2 million new cases and 14.2 million prevalent cases of TB globally in 2006 [2]. It is estimated that 1.2 million deaths in 2006 were attributable to TB. Globally, there were an estimated 709,000 new cases of TB among HIV-infected persons in 2006. Africa accounts for 85% of these cases, India accounts for 3.3%, Europe accounts for 1.8%, and other countries account for 9.4% [2]. The burden of TB is increasing in countries such as South Africa, where the rate of HIV infection is still very high. Currently, the incidence of TB is close to 1000 cases per 100,000 persons in South Africa [2]. It is comforting that emerging data support the hypothesis that coadministration of highly active antiretroviral treatment (HAART) to patients who are receiving treatment for active TB improves morbidity and mortality [3]. The question of early versus delayed introduction of HAART should be answered by the A5221 Study of the Adult AIDS Clinical Trials Group and the Cambodian Early vs. Late Introduction of Antiretrovirals (CAMELIA) Study [4]. Concurrent treatment of HIV infection in patients who are receiving anti-TB treatment is a top priority in countries with a high burden of HIV infection and TB burden. Therefore, it is important that HAART be prescribed to eligible patients receiving anti-TB treatment with confidence and safety.

Rifampicin forms the backbone of first line anti-TB treatment and has allowed for the use of short-course chemotherapy for TB even in HIV-infected patients. However, the drawback of rifampicin is that it is a potent inducer of cytochrome P450 CYP3A4, which, in turn, interferes with the metabolism of a number of antiretroviral drugs—notably, efavirenz, nevirapine and the protease inhibitors, and the recently developed CCR5-receptor antagonist maraviroc. Rifampicin also reduces the concentration of the integrase inhibitor raltegravir, although the recommended dosage of 400 mg twice per day appears to be adequate when raltegravir and rifampicin are coadministered; however, clinical experience with the combination of raltegravir and rifampicin is very limited [5]. The second-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) etravirine is a diarylpyrimidine derivative that was developed to overcome NNRTI-resistant variants that encode L100I, K103N, Y181C, Y188L, and G190A/S mutations [6]. Etravirine cannot be recommended for use with rifampicin, because rifampicin has been shown to significantly reduce the concentration of etravirine [6]. The NNRTI delavirdine is less potent than efavirenz and nevirapine and inhibits cytochrome P450; use of this agent is not recommended in patients receiving rifampicin [7].

The data for administration of protease inhibitors with rifampicin are also disappointing. Recent evidence has shown that administration of increased doses of lopinavir-ritonavir to healthy volunteers who were also taking rifampicin resulted in a high frequency of nausea, vomiting, and hepatitis [8]. Whether patients with HIV infection and active TB would experience similar levels of hepatotoxicity is unclear, but the data call for extreme caution. Ritonavir-boosted lopinavir may still be useful for young children who are taking rifampicin [9], and this strategy remains an option for adults in resource-limited settings. The clinical vigilance required when administering protease inhibitors is least available in these settings. Because of the lack of adequate data, the

Received 4 March 2009; accepted 4 March 2009; electronically published 13 May 2009.

Reprints or correspondence: Prof. Umesh G. Lalloo, Nelson R. Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Private Bag 7, Congella 4013, South Africa (lalloo@ukzn.ac.za).

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1760–2
© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4812-0021$15.00
DOI: 10.1086/599115

general recommendation is that protease inhibitors should be avoided for patients who are receiving rifampicin.

Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) are generally well tolerated, but HAART regimens that consist of NRTIs alone are inferior to NNRTI-based regimens [10], although NRTI-based regimens are currently recommended by the WHO in patients who cannot tolerate efavirenz or nevirapine. A controlled trial of a NRTI-based HAART regimen given concurrently with TB treatment is essential. The clinical dilemma also relates to patients who develop active TB while receiving protease inhibitor–based HAART regimens. The only options are the first-generation NNRTIs efavirenz and nevirapine. The jury is still out regarding whether higher doses of efavirenz are needed when it is administered with rifampicin and whether nevirapine is actually safe, given the risk of hepatotoxicity. Although higher doses of efavirenz could be used to overcome the reduced therapeutic concentrations that occur when it is given with rifampicin, potential increases in neuropsychiatric adverse effects and hepatotoxicity are a concern. In the event that efavirenz use is contraindicated for women who have been exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV, the options for HAART are limited. This is because nevirapine-based HAART regimens are contraindicated because of a high risk of resistance [11].

In the event of resistance to NNRTIs, the options are severely restricted. The alternative is to look for substitutes for rifampicin. The replacement candidates are rifapentine and rifabutin, which are rifamycins and which are less likely to cause induction of cytochrome P450. These drugs are prohibitively expensive, especially in resource-limited regions, where the need is greatest. Rifabutin is contraindicated in persons who are receiving ritonavir, which is a potent CYP3A inhibitor, because ritonavir may increase the levels of rifabutin up to 4 times, with attendant toxicity [12]. Alternatives to current NNRTIs (efavirenz and nevirapine) are also limited. There are no data to support replacement of rifampicin with moxifloxacin in anti-TB regimens. The Global Alliance for TB Drug Development has only elected to investigate replacement of ethambutol and isoniazid with moxifloxacin in its clinical drug development program, although there are data from short-term studies of humans that moxifloxacin is at least as potent as rifampicin in its bacteriocidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* [13, 14] . This remains an option that warrants attention by the Global Alliance for TB Drug Development.

The N_2R study by Manosuthi et al. [15] in this issue of *Clinical Infectious Diseases* is the first prospective, randomized clinical trial to have compared serum concentrations and the efficacy of efavirenz and nevirapine in patients receiving a standard anti-TB treatment regimen that contains rifampicin. This study has 3 important conclusions: (1) efavirenz, given at a standard dosage of 600 mg per day, is adequate for suppression of HIV, despite variation in blood concentrations of the drug; (2) nevirapine is effective in standard dosages of 400 mg per day, although efavirenz is superior; and (3) low drug concentrations and body weight <55 kg were predictive of HAART failure. The higher frequency of lower drug concentrations explained the trend toward a higher failure rate for nevirapine, compared with efavirenz. Presumably, lower body weight predicted more-advanced HIV infection and/or TB, as well as a higher mortality rate, but would not explain HAART failure. Although the objective of the N_2R study was to assess virologic outcomes, it would have been informative if the TB outcomes had been reported. This may well be the topic of a separate publication.

The N_2R study involved Thai patients; the question is whether these findings may be extrapolated to other population groups. The authors note that Asians have certain allotypes of CYP2B6 that predict higher concentrations of NNRTIs and account for the good outcomes without increase in dosage in persons who receive concomitant rifampicin treatment. A small study from South Africa also reported a good virologic response with a 600-mg daily dose of efavirenz [16]. A recent study found polymorphisms in CYP2B6 in African American persons [17]. This indicates that studies that involve different populations are required. Two large, ongoing studies of early versus deferred HAART in patients with TB–AIDS Clinical Trials Group study A5221, which is a multinational, and the CAMELIA study in Cambodia, which is a National Institutes of Health Comprehensive International Program for Research on AIDS (CIPRA) study—should resolve the issue of efficacy of efavirenz [4]. It is difficult to predict how many patients in these 2 studies will receive nevirapine.

In conclusion, when given at a standard dosage of 600 mg per day, efavirenz appears to be the NNRTI of choice for HAART for patients who are receiving rifampicin-based TB treatment. If efavirenz is contraindicated, then nevirapine (at a standard dosage of 400 mg per day) appears to suffice. We must await the results of the A5221 and CAMELIA trials for a definitive position on efavirenz. If NNRTIs cannot be used, then the options are severely restricted and may involve the cautious use of a ritonavir-boosted lopinavir based regimen. Substitution of rifabutin is an option where this drug is available. Currently, there is no suitable substitute for the rifamycins, although moxifloxacin is a potential candidate. In the absence of these options, one may have to opt to defer HAART until TB treatment has been completed, but there is a high mortality rate in the absence of HAART. The dilemmas are unresolved, and clinicians and scientists will continue to be challenged by the complexities of TB treatment and HAART. In the midst of all this, we should not lose sight of the humble goal of prevention as the most cost-effective strategy

to combat the deadly duo of TB and HIV infection.

Acknowledgments

Potential conflicts of interest. U.G.L.: no conflicts.

References

1. Lalloo UG, Pillay S. Managing tuberculosis and HIV in sub-Sahara Africa. Curr HIV/AIDS Rep **2008**; 5:132–9.
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. Geneva, Switzerland: WHO, **2008**.
3. Gandhi NR, Moll AP, Lalloo UG, et al. Integration of tuberculosis and HIV treatment in rural South Africa: the *Sizonq'oba* Study. J Acquir Immune Defic Syndr **2009**; 50:37–43.
4. Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC, et al. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. J Infect Dis **2007**; 196(Suppl 1):S46–51.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. 18 May **2008**. Available at: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/rifampin_therapy.htm. Accessed March 2009.
6. Dicks ED, Keating GM. Etravirine. Drugs **2008**; 68:2357–72.
7. Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, et al. Pharmacokinetic study of the interaction between rifampin and delavirdine mesylate. Clin Pharm Therap **1997**; 61:544–53.
8. Nijland HM, L'Homme RF, Rongen GA, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. AIDS **2008**; 22:931–5.
9. Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr **2008**; 47:566–9.
10. Gullick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med **2004**; 350: 1850–61.
11. Basson AE, NtsalaM, Martinson N, et al. Development of phenotypic HIV-1 drug resistance after exposure to single-dose nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr **2008**; 49: 538–43.
12. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med **2003**; 167: 603–62.
13. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin vs ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med **2006**; 174: 331–8.
14. Bonora S, Mondo A, Trentini L, et al. Moxifloxacin for the treatment of HIV-associated tuberculosis in patients with contraindications or intolerance to rifamycins. J Infect **2008**; 57: 78–81.
15. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor–based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N_2R study. Clin Infect Dis **2009**; 48:1752–9 (in this issue).
16. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo UG. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. J Antimicrob Chemother **2006**; 58:1299–302.
17. Haas DW, Gebretsadik T, Mayo G et al. Polymorphisms and pharmacokinetics after a single dose of nevirapine or efavirenz in African Americans. J Infect Dis **2009**; 199:872–80.

ภาคผนวก

เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 3 (uncorrected proof)

QAD 201905

CONCISE COMMUNICATION

Clinical case definition and manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome

Weerawat Manosuthi[a,b], Hong Van Tieu[c], Wiroj Mankatitham[a], Aroon Lueangniyomkul[a], Jintanat Ananworanich[d,e], Anchalee Avihingsanon[d], Umaporn Siangphoe[e], Sukonsri Klongugkara[a], Sirirat Likanonsakul[a], Unchana Thawornwan[a], Bussakorn Suntisuklappon[a], Somnuek Sungkanuparph[b], for the N2R Study Team

Background: The International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) recently published criteria for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) diagnosis. The performance of this definition and clinical manifestations of TB-IRIS were studied.

Methods: Antiretroviral therapy-naive HIV/TB Thai patients receiving antituberculous therapy were enrolled during 2006–2007 and prospectively followed through 24 weeks of antiretroviral therapy. All were defined as having paradoxical TB-IRIS if fulfilled 'study definition' by French 2004 and confirmed by an external reviewer. All were later compared by the classification using 'INSHI-2008'.

Results: Of 126 patients, median baseline CD4 cell count was 43 cells/μl and HIV-1 RNA was 5.9 $\log_{10}$. Seventy-three (58%) had extrapulmonary/disseminated TB. Twenty-two (18%) and 21 (17%) fulfilled TB-IRIS criteria by study definition and INSHI-2008 definition, respectively. Two (2%) were diagnosed by study definition only and one (1%) by INSHI-2008 definition only. Twenty (16%) were concordantly diagnosed by both definitions and 103 (82%) were consistently negative. Eighteen (82%) had worsening of a preexisting site, whereas four (18%) had TB-IRIS in a new location. Lymph node enlargement (73%) and fever (59%) were common in TB-IRIS. Sensitivity and specificity of INSHI-2008 was 91% (95% confidence interval = 72–98%) and 99% (95% confidence interval = 95–99.8%), respectively. Positive predictive value was 95% and negative predictive value was 98%. By multivariate analysis, factors predicting TB-IRIS were extrapulmonary TB (odds ratio = 8.63) and disseminated TB (odds ratio = 4.17).

[a]Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, [b]Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, [c]Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York, USA, [d]HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, and [e]South East Asia Research Collaboration with Hawaii, Bangkok, Thailand.

Correspondence to Weerawat Manosuthi, MD, Department of Medicine, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Tiwanon Road, Nonthaburi 11000, Thailand.

Tel: +66 2 5903408; fax: +66 2 5903411; e-mail: drweerawat@hotmail.com

Received: 11 March 2009; revised: 29 May 2009; accepted: 12 June 2009.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32832f7b59

ISSN 0269-9370 © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

QAD 201905

Conclusion: There was high concordance between the INSHI-2008 and French 2004 definition for TB-IRIS diagnosis in HIV/TB patients with relatively high rate of paradoxical TB-IRIS. This suggests that lack of HIV-1 RNA and CD4 cell count monitoring does not impede the ability to diagnose TB-IRIS.

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2009, **23**:000–000

Keywords: HIV, immune recovery, immune reconstitution inflammatory syndrome, Thailand, tuberculosis

Introduction

Various general immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) case definitions in HIV-infected patients had been published since 2004 [1–3]. However, a standardized clinical case definition for paradoxical tuberculosis-associated IRIS (TB-IRIS) primarily was lacking. The International Network for the Study of HIV-associated IRIS published criteria for paradoxical TB-IRIS and unmasking TB-IRIS diagnosis in 2008 (INSHI-2008 definition) [4] aimed for use in settings in which laboratory infrastructure is often limited. Briefly, INSHI case definition of IRIS includes diagnosis of TB, initial response to treatment, onset should be within 3 months of HAART initiation, and it should be combined with clinical criteria. To date, there has not been a validation of this consensus case definition yet. Therefore, the objective of this prospective study was to assess performance of INSHI-2008 definition and to study clinical manifestations of and predictive factors for paradoxical TB-IRIS among Thais coinfected with HIV-1 and TB in a clinical trial comparing pharmacokinetic measures between efavirenz and nevirapine, in patients who were receiving rifampicin [5].

Methods

Patients coinfected with HIV and TB who were receiving antituberculous therapy were enrolled between 2006 and 2007 and they were prospectively followed through 24 weeks after HAART. Inclusion criteria were HIV-infected individuals 18–60 years of age; active TB diagnosed by clinical features, positive acid-fast stain, and/or positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*; treated with an antituberculous regimen 4–16 weeks prior to enrollment; naive to HAART; and CD4 cell count less than 350 cells/μl. Exclusion criteria were serum transaminase more than five times of upper limit of normal range; serum creatinine more than 2 mg/dl; receiving a medication that has drug–drug interactions with nevirapine or efavirenz; receiving immunosuppressive drugs; pregnancy or lactation; and the culture results yielded nontuberculous mycobacteria. Directly observed therapies were implemented.

Extrapulmonary TB included TB that involved lymph node, pleura, gastrointestinal tract, or others. Disseminated TB is defined as military TB or TB that involved more than one organ or positive blood culture for *M. tuberculosis*. Tests other than CXR were performed when the clinical signs and symptoms suggested IRIS; they were not routinely done in all cases. The anti-TB regimen consisted of isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide for the first 2 months followed by isoniazid and rifampicin for the subsequent 4 months. All patients were started on stavudine, lamivudine, and either efavirenz 600 mg/day at bedtime or nevirapine 200 mg twice a day. Two definitions in the present study included 'study definition' and 'INSHI-2008 definition'. In terms of study definition, patients were classified as having definite TB-IRIS if they met two major criteria, or met criterion A of the major criteria and two minor criteria from a case definition previously described by French *et al.* [2] with confirmation by an independent external reviewer. Patients who did not meet all of the criteria for definite TB-IRIS but who were considered by the external reviewer to have clinical manifestations consistent with the syndrome were classified as having possible TB-IRIS. The cases were later compared by the classification using the INSHI-2008 consensus definition [4]. Clinical events at weeks 6, 12, and 24 and at time of TB-IRIS were recorded. All patients were instructed to report by phone call and present to the hospital for any atypical symptoms. Clinical assessment, including complete physical examination, laboratory, and radiological investigations, was performed to exclude alternative diagnoses. CD4 cell count by flow cytometry and plasma HIV-1 RNA using Roche Amplicor version 1.5 (Roche Diagnostics, Branchburg, New Jersey, USA) were assessed at baseline and every 12 weeks thereafter. Medication adherence was assessed by questionnaire.

All statistical analyses were performed using SAS software, version 9.1 (SAS Institute, Cary North Carolina, USA). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of INSHI-2008 definition compared with study definition were shown using Wilson score method. The chance-corrected proportional agreement (Kappa coefficient) was calculated. Student's *t*-test was used for analysis of continuous data with parametric distributions, whereas the Wilcoxon

CE: Swati; QAD/201905; Total nos of Pages: 5;
QAD 201905

rank sum test was used for analysis of nonparametric data. Categorical data were analyzed using χ^2 test. Possible predictive factors for TB-IRIS were evaluated with a logistic regression model by adjusting for confounding factors with P value less than 0.2 from univariate analysis. A two-sided α less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. The institutional ethics committees of Institute and the Thai Ministry of Public Health approved the study. All patients provided written, informed consent. This clinical trial is registered in the National Library of Medicine's registry under the registration number NCT00483054.

Results

Of 142 patients who were initially enrolled, 16 patients were excluded because the results of cultures revealed growth of nontuberculous mycobacteria in 12 patients and four were excluded due to other causes. The remaining 126 patients were included in the final analysis. The median [interquartile range (IQR)] age was 35 (31–42) years and 66% were men. A majority had TB confirmed either by acid-fast stain and/or culture as follows: 79 (62.7%) patients having a positive acid-fast stain and 66 (52.4%) having culture confirmation. Median (IQR) baseline CD4 cell count was 43 (23.0–92.0) cells/μl and median (IQR) HIV-1 RNA was 5.9 (5.5–6.0) $\log_{10}$ copies/ml. Fifty-three (42%) patients were diagnosed as having pulmonary TB, 45 (36%) had disseminated TB, and 28 (22%) had extrapulmonary. Median (IQR) time between antituberculous regimens and HAART initiation was 1.5 (1.2–2.3) months. Of 126 patients, 22 (18%) patients fulfilled TB-IRIS criteria by study definition. Sixteen of 22 patients had definite TB-IRIS and six of 22 patients had possible TB-IRIS. Of all, 21 (17%) patients fulfilled TB-IRIS criteria by INSHI-2008 definition. Table 1 shows percentages and 95% confidence intervals (CIs) of each value by INSHI-2008 definition. Common manifestations of TB-IRIS were as follows: 59% lymph node enlargement, 36% fever, 7.3% cough, 18% abdominal pain, and 18% headache. Eighteen (82%) patients had worsening of a preexisting site, whereas four (18%) had TB-IRIS in a new location. Median (IQR) time between HAART initiation and TB-IRIS development was 14 (9–23) days. Of 22 patients, 14, five, two, and one patients developed TB-IRIS after 2, 4, 6, and 8 weeks of HAART, respectively. By INSHI-2008 definition, 14, four, two, and one patients developed TB-IRIS after the corresponding weeks.

Regarding three patients with discordant TB-IRIS diagnosis, two patients who met criteria of 'study definition' but did not meet criteria of 'INSHI-2008' were one patient with smear-positive cervical lymphadenitis having no markedly recurrent lymphadenitis or other manifestation that met the major criteria of INSHI-2008 and another patient with smear-positive pulmonary TB who did not meet any major criteria of INSHI because of no clear documentation of node enlargement. One patient with disseminated TB met criteria of 'INSHI-2008' but did not meet criteria of 'study definition' because CD4 cell count decreased from baseline of less than 25 cells/μl and HIV-1 RNA decreased from baseline of less than 1 $\log_{10}$ copies/ml. AQ2

Median CD4 cell responses between patients who developed TB-IRIS vs. non-TB IRIS at baseline, week 12, and week 24 were 35 vs. 44 cells/μl, 174 vs. 156 cells/μl, 188 vs. 168 cells/μl, respectively (all $P > 0.05$). Median increase in CD4 cell count at week 12 from baseline (144 vs. 91 cells/μl) and at week 24 from baseline (137 vs. 118 cells/μl) between the corresponding groups were not different ($P > 0.05$). Plasma HIV-1 RNA was not different at three time points and decrease in plasma HIV-1 RNA from baseline between patients with and without TB-IRIS did not differ (all $P > 0.05$). Table 2 shows factors that predicted paradoxical TB-IRIS. Six patients died. All causes of death were not related to TB-IRIS.

Discussion

Overall, high concordance between the INSHI-2008 definition and the study definition by French-2004 for TB-IRIS diagnosis was beyond what would have been expected by chance (Kappa 0.918). Moreover, INSHI-2008 definition also had high performance with regard to

AQ3 **Table 1. Relationships among terms between two definitions by percentage and 95% confidence interval to diagnose paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in study.**

Definition	Study definition – fulfilled	Study definition – not fulfilled	
INSHI-2008 definition – fulfilled	20	1	Positive predictive value = 95% (77– 99%)
INSHI-2008 definition – not fulfilled	2	103	Negative predictive value = 98% (93– 99.5%)
	Sensitivity = 91% (72– 98%)	Specificity = 99% (95– 99.8%)	

Kappa coefficient between two definitions was 0.918 with P value of less than 0.001. Twenty (16%) were concordantly diagnosed by both definitions and 103 (82%) were consistently negative. Two (2%) were diagnosed by study definition only. INSHI, the International Network for the Study of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome.

CE: Swati; QAD/201905; Total Pgs: 5;

QAD 201905

Table 2. Univariate and multivariate analysis of factors predicting paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome by study definition vs. INSHI-2008 definition.

	Study definition				INSHI-2008 definition			
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
Factors	OR (95% CI)[a]	*P*	OR (95% CI)[a]	*P*	OR (95% CI)[a]	*P*	OR (95% CI)[a]	*P*
Sex								
Male	1.47 (0.53–4.09)	0.458	–		1.36 (0.49–3.80)	0.558	–	
Female	1		–		1		–	
Age (years)								
≤35	3.23 (1.17–8.92)	0.023	2.90 (0.99–8.50)	0.053	2.29 (0.85–6.12)	0.100	2.27 (0.75–6.83)	0.147
>35	1		1		1		1	
Baseline CD4 cell count (cells/μl)								
0–49	1.39 (0.05–3.74)	0.513	–		1.28 (0.47–3.46)	0.632	–	
50–199	1		–		1		–	
Baseline HIV-1 RNA (log_{10} copies/ml)								
≤5.9	1	0.380	–		1	0.115	1	0.932
>5.9	1.51 (0.60–3.81)		–		2.17 (0.83–5.67)		1.06 (0.27–4.19)	
Time from TB treatment to HAART (days)								
≤45	1.56 (0.61–3.97)	0.350	–		2.29 (0.85–6.12)	0.100	1.76 (0.59–5.26)	0.310
>45	1		–		1		1	
Site of tuberculosis								
Pulmonary only	1		1		1		1	
Extrapulmonary only	7.90 (1.93–2.30)	0.004	8.63 (1.99–37.50)	0.004	10.20 (1.99–52.24)	0.005	10.48 (1.95–56.28)	0.006
Both	4.76 (1.22–18.6)	0.025	4.17 (1.03–16.86)	0.045	8.25 (1.72–39.57)	0.008	5.94 (1.18–29.80)	0.031
CD4 cell count increased at week 12 from baseline (cells/μl)								
≤105	1	0.149	–		1	0.310	–	
>105	2.02 (0.78–5.26)		–		1.66 (0.62–4.41)		–	
CD4 cell count increased at week 24 from baseline (cells/μl)								
≤119	1	0.371	–		1	0.361	–	
>119	1.55 (0.60–4.01)		–		1.59 (0.59–4.29)		–	
Plasma HIV-1 RNA decreased at week 12 from baseline (log_{10} copies/ml)								
≤4.0	2.56 (0.99–6.59)	0.052	2.30 (0.83–6.38)	0.110	2.63 (0.98–7.02)	0.055	2.03 (0.51–8.07)	0.313
>4.0	1		1		1		1	
Plasma HIV-1 RNA decreased at week 24 from baseline (log_{10} copies/ml)								
≤4.0	2.04 (0.76–5.51)	0.158	–		2.21 (0.78–6.30)	0.137	–	
>4.0	1		–		1		–	
HAART regimens								
Nevirapine-based	1		–		1		–	
Efavirenz-based	1.04 (0.41–2.61)	0.935	–		1.08 (0.42–2.76)	0.873	–	

INSHI, the International Network for the Study of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome; TB, tuberculosis.
[a]OR, odds ratio and 95% CI, 95% confidence interval of odds ratio.

its sensitivity and specificity in these particular patients with high pretest probability. With low numbers of false-positive and false-negative cases, a case fulfilled INSHI-2008 definition is in itself INSHI-2008 definition good at diagnosis of paradoxical TB-IRIS. Nevertheless, the optimal monitoring should include CD4 cell count and HIV-1 RNA and these measurements should be assessed when considering the diagnosis of TB-IRIS. In case they are not available, the INSHI definition provides a reasonable alternative in establishing the diagnosis.

Two patients were diagnosed by study definition only. Interestingly, these differences were mainly due to the patients not developing obvious focal inflammation at the initial site of TB or even another new inflammatory anatomic site except exaggerated high fever after excluding other causes. However, exaggerated inflammatory reaction, that is, marked fever, is considered to be a major criterion in the study definition based on French-2004. Patients with TB-IRIS might present with high fever and subtle focal inflammatory reaction. Therefore, patients in this category may be missed when INSHI-2008 definition is applied. On the other hand, one patient was diagnosed with paradoxical TB-IRIS by INSHI-2008 only. This can be explained by the immunological and virological responses not meeting study definition. Another observation was that no IRIS cases occurred beyond 2 months of HAART initiation. Paradoxical TB-IRIS after 3 months has been infrequently reported so far [6,7]. Hence, inclusion of a timeframe of the first 3 months of HAART, which corresponds to the period of rapid immune recovery [8], is reasonable. Moreover, the results derived from INSHI-2008 are also consistent with findings from study definition in terms of risk factor identification and the strength of association.

The IRIS rate in this cohort is similar to that of other reports from resource-constrained countries, which

CE: Swati; QAD/201905; Total nos of Pages: 5;
QAD 201905

ranged from 8–13% [6,7,9] compared with 17–43% from the resource-rich countries [10–14]. The median time between HAART initiation and TB-IRIS development was 2 weeks. This number corresponds to those in other reports [10,13,14], but it is slightly higher than that in our own previous report [7]. The explainable reason is the earlier initiation of HAART in this study. A number of risk factors associated with TB-IRIS have been identified previously [4]. The present study demonstrated that 'extrapulmonary TB' and 'disseminated TB' were independently associated with TB-IRIS with the odds ratio of 4–9. This finding is consistent with previous report [7] and may reflect a high pathogen load. Finally, none of the patients in the study died from IRIS event. To date, death has been reported infrequently [4,6,7,11,15].

A number of limitations should be acknowledged. First, the performance of definition can change if the population tested is dramatically different from ours. Second, this study incorporated study definition based upon the French-2004 criteria and the decision of an independent external reviewer. Further study may apply different standard criteria to appraise INSHI-2008. Third, our sample size may not be enough to detect some previous documented risk factors. Ultimately, current treatment guidelines support the coadministration of rifampicin with efavirenz-based over nevirapine-based regimens because of lesser drug–drug interactions and high efficacy. However, the difference of HAART regimen was not found to be associated with TB-IRIS.

In resource-constrained countries, physicians treat advanced HIV-infected patients with TB in the setting of limited laboratory capacity. Herein, we demonstrated the validity of a recently published clinical case definition to define paradoxical TB-IRIS. This suggests that lack of laboratory tools does not impede the ability to diagnose TB-IRIS.

Acknowledgement

The authors wish to thank all the patients in the study as well as Dr Preecha Tantanathip, Dr Achara Chaovavanich, Dr Somsit Tansuphaswadikul, Dr Palakorn Srinithiwat, Supeda Thongyen, Samruay Nilkamhang, Phatchara Tunteerapat, Putthiporn Limpanadusadee, Samroui Kaewsaard, and all other staff in Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute for their support and assistance in conducting the study. This study was funded by a grant from the Ministry of Public Health, Thailand; The Thailand Research fund (TRF); and Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Thailand.

All authors declare no conflicts.

References

1. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. **Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; **10**:946–953.
2. French MA, Price P, Stone SF. **Immune restoration disease after antiretroviral therapy.** *AIDS* 2004; **18**:1615–1627.
3. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. **Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions.** *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**:167–170.
4. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, *et al.* **Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings.** *Lancet Infect Dis* 2008; **8**:516–523.
5. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Luengniyomkul A, Mankatitham W, Tansuphaswadikul S, Prasithsirikul W, Ruxrungtham K. **A randomized control trial of two nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin.** Abstract of the *48th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the 46th annual meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA)*. Washington DC 2008; H-1237.
6. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. **Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa.** *AIDS* 2007; **21**:335–341.
7. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. **Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **43**:42–46.
8. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. **Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals.** *Lancet Infect Dis* 2005; **5**:361–373.
9. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, Solomon S, Yepthomi HT, Balakrishnan P, Flanigan TP. **Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **37**:1574–1576.
10. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, Lipman MC. **Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection.** *Thorax* 2004; **59**:704–707.
11. Burman W, Weis S, Vernon A, Khan A, Benator D, Jones B, *et al.* **Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; **11**:1282–1289.
12. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. **Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis.** *Antivir Ther* 2005; **10**:417–422.
13. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. **Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**:157–161.
14. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, *et al.* **Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis* 2004; **39**:1709–1712.
15. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. **Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study.** *AIDS* 2008; **22**:601–610.

ภาคผนวก
เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 4

Title:

Body Weight Cutoff for Daily Dosage of Efavirenz and 60-week Efficacy of Efavirenz-based Regimen in Co-infected HIV and Tuberculosis Patients Receiving Rifampicin

Short running head title:

Efavirenz dosage

Key words:

Efavirenz, rifampicin, drug interaction, HIV, tuberculosis, Thailand

Authors:

Weerawat Manosuthi,[1,2]* Somnuek Sungkanuparph,[2] Preecha Tantanathip,[2] Wiroj Mankatitham,[2] Aroon Lueangniyomkul,[2] Supeda Thongyen,[2] Boonchuay Eampokarap,[2] Sumonmal Uttayamakul,[2] Pawita Suwanvattana,[2] Samroui Kaewsaard,[2] Kiat Ruxrungtham,[3] for the N_2R Study Team

[1] Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, 11000, 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, Bangkok, Thailand

*Corresponding author:

Weerawat Manosuthi, M.D.

Department of Medicine, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute,

Tiwanon Road, Nonthaburi, 11000, Thailand.

Tel. 66-2-5903408 Fax. 66-2-5903411

Email. drweerawat@hotmail.com

Abstract word count = 247 words

Text word count = 2731 words

Abstract

Identifying factors predictive of efavirenz concentration and supportive evidence for a definitive dose recommendation of efavirenz during rifampicin co-administration are needed. HIV/tuberculosis patients receiving rifampicin-containing antituberculous regimen were enrolled during 2006-2007 and followed through 60 weeks. All were initiated treatment with efavirenz 600 mg/day+stavudine/lamivudine. Fasting efavirenz concentrations at 12 hours after dosing (C_{12}) by HPLC assay, CD4, plasma HIV-1 RNA and ALT were monitored. Seventy-one patients with 65% male and mean±SD body weight 53±10 kilograms were enrolled. Mean±SD CD4 was 75±68 cells/μL. Means±SD C_{12} efavirenz at week 6, 12, and after rifampicin discontinuation were 4.5±4.3, 3.8±3.5 and 3.5±2.7 mg/L, respectively. By body weight stratification (35-45, 46-55, 56-65 and >66 kilograms), means C_{12} efavirenz were 7.6, 4.1, 2.4 and 1.8 mg/L, respectively. By correlation analysis, high body weight was associated with low C_{12} efavirenz at week 6 and 12 (*P*=0.003, r=-0.255). With regression prediction line, C_{12} efavirenz at 1 mg/L intercepted at mean (95%CI) body weight of 57.5 (54.9-60.1) kilograms. By multivariate analysis, low C_{12} efavirenz at week 6 (*P*=0.028) and week 12 (*P*=0.020) was associated with high body weight. At 60 weeks, 81.9% patients achieved HIV-1 RNA <50 copies/mL and mean±SD CD4 was 341±213 cells/μL. In summary, a standard dose of efavirenz-based regimen is appropriate for patients who had body weight less than or equal to 60 kilograms while receiving rifampicin. Long-term antiviral efficacy is favorable. The further study needs to explore the appropriate escalating daily efavirenz dosage for patients with body weight higher than 60 kilograms.

Background

Tuberculosis is one of the most common opportunistic infections among HIV-infected patients, and it is their leading cause of death (14). Substantial reduction in mortality is achieved among people co-infected with HIV and tuberculosis who were initiated highly active antiretroviral therapy (HAART) in both resource-rich and resource-constrained countries (6, 16, 30). However, the issue of drug-drug interactions between rifampicin and antiretroviral agents, especially non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and protease inhibitors raises concerns. Rifampicin is an essential drug for treatment of tuberculosis and is a potent inducer of cytochrome P450 enzymes in the liver (3), resulting in markedly reduced

plasma concentrations of protease inhibitors (1). Although rifampicin has a lesser effect on efavirenz concentration than on nevirapine concentration (4, 15, 21, 23), subtherapeutic efavirenz exposure can still occur when co-administered with rifampicin, leading to subsequent treatment failure on a NNRTI-based regimen (3). Conversely, concentrations above the therapeutic range increase the risk of drug-related toxicity, such as neuropsychiatric side effects and hepatotoxicity (22). The target minimum mid-dosing plasma efavirenz level has been described at 1 mg/L (1). To date, the body weight cutoff for standard daily dosage of efavirenz has not been well established. Evidences for the recommendation of efavirenz dosing adjustment when rifampicin is co-administered are needed.

N_2R was a randomized, clinical trial comparing the clinical efficacy of two NNRTI-based HAART regimens (efavirenz-based vs. nevirapine-based regimen) for patients co-infected with HIV and tuberculosis who received rifampicin-based antituberculous therapy (20). A secondary objective was to assess body weight as a cutoff for selecting the daily dosage of efavirenz by (1) examining the relationship between efavirenz concentration at 12 hours (C_{12}) after dosing and body weight in patients receiving rifampicin and (2) identifying baseline clinical characteristics affecting C_{12} efavirenz and elevated transaminase enzyme during co-administration of efavirenz and rifampicin. The study also aimed to compare mean C_{12} efavirenz between before and after rifampicin discontinuation.

Materials and methods

Patients co-infected with HIV and tuberculosis who were receiving rifampicin-containing anti-tuberculous therapy were enrolled between 2006 and 2007, and they were followed through 60 weeks after HAART initiation. Inclusion criteria were: (1) HIV-infected individuals 18-60 years of age, (2) active tuberculosis diagnosed by clinical features, positive acid-fast stain and/or positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*, (3) treated with a rifampicin-containing antituberculous regimen 4 -16 weeks prior to enrollment, (4) naïve to HAART and (5) CD4 cell count <350 cells/μL. Exclusion criteria were: (1) serum aspartate aminotransferase (AST) and serum alanine aminotransferase (ALT) >5 times of upper limit of normal range, (2) serum creatinine >2 mg/dL (3) receiving a medication that has drug-drug

interactions with nevirapine or efavirenz, (4) receiving immunosuppressive drugs and (5) pregnancy or lactation. All patients were started on twice daily stavudine (30 mg for body weight $\leq$60 kilograms and 40 mg for weight >60 kilograms), lamivudine (150 mg), and efavirenz 600 mg/day at bed time with irrespective of baseline patients' body weight. The dosage of rifampicin was 450 mg/day if body weight $\leq$50 kilograms and 600 mg/day for body weight >50 kilograms. The antituberculous regimen was isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide for the first two months followed by isoniazid and rifampicin for the subsequent four to seven months.

Fasting C_{12} efavirenz was measured using a validated high performance liquid chromatopraphy assay at three time points; week 6, week 12, and 6-12 weeks after rifampicin discontinuation. This assay was developed at the Department of Clinical Pharmacology at the University Medical Centre Nijmegen, The Netherlands. The sample peak heights were processed by ChromQuest Software version 4.1. CD4 cell count by flow cytometry, plasma HIV-1 RNA using Roche Amplicor® version 1.5 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, U.S.A.), and alanine aminotransferase (ALT) enzyme were assessed at baseline and every 12 weeks thereafter through 60 weeks. Clinical evaluation and medication adherence were assessed by questionnaire at every visit. The proportion of patients who achieved plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL after 60 weeks of HAART was analyzed by intention-to-treat (ITT) and on-treatment (OT) analysis. ITT population included enrolled subjects who received at least one dose of ART. Loss to follow-up, death or discontinuation of study drug was considered to be treatment failures. OT analysis included all patients' records on 60 weeks of HAART and analyzed by excluded patients who lost to follow-up, died, discontinued NNRTIs due to adverse reactions and transfer to another hospital.

All analyses were performed using SPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mean±standard deviation (SD) and frequencies (%) were used to describe patients' characteristics and laboratory measures. Pearson's correlations were used to study the relationships between C_{12} efavirenz and body weight. Possible predictive factors for C_{12} efavirenz were evaluated with a linear regression model by adjusting for confounding factors, i.e. age, baseline body weight, serum creatinine, serum ALT and gender (substituted gender as body weight for another model). All factors were examined as continuous variables. Possible predictive factors for elevated serum ALT at week 12 were evaluated with a linear regression model by adjusting for confounding factors, i.e. hepatitis B surface antigen,

hepatitis C antibody, baseline serum ALT, body weight at week 12 and C_{12} efavirenz at week 12. The factors of hepatitis B surface antigen and hepatitis C antibody were examined as dichotomous variables and the remaining factors were examined as continuous variables. The beta value and its 95% confidence interval (CI) were estimated. Paired t-test was used to compare C_{12} efavirenz and serum ALT between time points. Fisher's exact test were used to compare the proportion of patients with C_{12} efavirenz <1 mg/L between time points and to compare rates of all-cause treatment failure between patients with C_{12} efavirenz <1 mg/L and $\geq$ 1 mg/L. Inter- and Intra-patient variability was expressed as coefficient of variation (CV%). The institutional ethics committees of Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute and the Thai Ministry of Public Health approved the study. All patients provided written, informed consent prior to enrollment. This clinical trial is registered in the National Library of Medicine's registry (www.clinicaltrials.gov) under the registration number NCT00483054.

Results

Seventy-one patients were enrolled, 65% of whom were male and mean±SD baseline body weight was 53±10 kilograms. Mean±SD baseline CD4 cell count was 75±68 cells/μL, median (IQR) log plasma HIV-1 RNA was 5.8 (5.6-5.8) and mean±SD serum ALT was 29±18 U/L. Six (8.5%) patients had positive hepatitis B surface antigen and 18 (25.4%) had positive hepatitis C antibody. Mean±SD body weight increased at week 6 (54±9 kilograms, *P*=0.003) from baseline and at week 12 (57±9 kilograms, *P*<0.001) from baseline. Means$\pm$SD C_{12} efavirenz at week 6, week 12, and after rifampicin discontinuation were 4.5±4.3 mg/L, 3.8±3.5 mg/L, and 3.5±2.7 mg/L, respectively (Figure 1). After stratification into four groups by body weight at week 6 (35-45, 46-55, 56-65 and >66 kilograms), mean C_{12} efavirenz were 7.6 mg/L, 4.1 mg/L, 2.4 mg/L, and 1.8 mg/L, respectively. Three of 70 (4.3%), 2 of 64 (3.1%), and 2 of 60 (3.3%) patients had, respectively, C_{12} efavirenz <1 mg/L at week 6, week 12, and after rifampcin discontinuation, respectively (*P*>0.05). Twenty-four (34.3%), 16 (25.0%), and 14 (23.3%) patients had C_{12} efavirenz >4 mg/L at the corresponding periods (*P*>0.05). High inter-patient variability at week 6 (CV 105%), week 12 (CV 107%) and after rifampicin discontinuation (CV 77%) as well as high intra-patient variability between week 6 and 12 (CV 136%) were observed in C_{12} efavirenz.

Figure 2A shows the relationship between C_{12} efavirenz at week 6 and week 12 and body weight. By correlation analysis, there appears to be a relationship between high body

weight and low combined C_{12} efavirenz at week 6 and 12 (*P*=0.003, r=-0.255). Conversely, plotting regression prediction line by defining C_{12} efavirenz as a independent variable, C_{12} efavirenz at 1 mg/L intercepted body weight at a mean of 57.5 (95% confidence interval: 54.9-60.1) kilograms. The same trends were found at week 6 (*P*=0.033, r=-0.257) and week 12 (*P*=0.058, r=-0.234); and also found in C_{12} efavirenz at week 6, week 12, and after rifampicin discontinuation as shown in Figure 2B (*P*=0.001, r=-0.239). In the separate multivariate analysis model at each time point, low C_{12} efavirenz at week 6 and week 12 were associated with higher body weights (*P*=0.028) as shown in Table 1. This correlation was not significant (*P*=0.244) after discontinuation of rifampicin.

By ITT and OT analysis at 60 weeks, 70.4% (50 of 71) and 81.9% (50 of 61) of patients achieved plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL, respectively. The mean±SD CD4 cell count was 341±213 cells/μL. Two of 3 (66.7%) patients with C_{12} efavirenz <1 mg/L at week 6 and 18 of 67 (16.9%) patients with C_{12} efavirenz $\geq$1 mg/L at week 6 developed treatment failure at week 60. Mean±SD serum ALT level increased at week 12 (38±32 U/L) from baseline (*P*=0.046, paired t-test). At 12 weeks, 2 patients and no patients developed grade III liver toxicity (5-10 folds above upper normal limit) and grade IV liver toxicity, respectively. Univariate and multivariate analysis of predictive factors for serum ALT at week 12 are summarized in Table 2. The factor ‘positive hepatitis B surface antigen’ was a strong predictive factor for high serum ALT level during concurrent efavirenz and rifampicin administration (*P*=0.005). There were few adverse drug effects: 3 (4.2%) patients developed grade II or grade III cutaneous reactions that lead to discontinuation of efavirenz after the first three months of HAART, and none of them developed Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. No patients discontinued efavirenz because of neuropsychiatric problems attributable to efavirenz.

Discussion

The range of acceptable plasma concentrations at 12 hours for efavirenz is currently proposed to be 1-4 mg/L (1). The emergence of efavirenz-associated resistant mutations is likely facilitated by prolonged exposure to subtherapeutic drug concentrations. Efavirenz has a low genetic barrier to resistance; in fact, a single mutation results in high-level resistance not to only efavirenz but to nevirapine as well (11). Therefore, maintaining an adequate drug concentration is very important for achieving long-term virological suppression.

To date, clinical trials evaluating weight-based cutoffs for efavirenz dosing during co-administration of rifampicin are limited, and additional data for patients with higher body weights are needed (4, 7, 15, 17, 18, 21, 23). The optimal efavirenz dosage when coadministered with rifampicin is still debated. According to the current US Department of Health and Human Services (DHHS) guidelines (1), experts recommend starting efavirenz dose of 600 mg/day and monitoring for virological response, and for patients weighting >60 kilograms, they would consider increasing the dose to 800 mg/day. The British HIV Association (BHIVA) treatment guidelines recommend using 50 kilograms as the cutoff for increasing the efavirenz dosage (8). World Health Organization guidelines for the resource-limited settings, on the other hand, recommend using efavirenz at 600 mg/day only (32). In the present study, almost one-third (31%) of patients had body weights of equal or greater than 60 kilograms during drug monitoring. Nevertheless, most patients (95%) achieved efavirenz concentrations above the minimum recommended level of 1 mg/L. Efavirenz concentrations at week 12 decreased approximately 16% relative to week 6 as patients gained an average of 3 kilograms of weight but this decrease did not change the percentage of patients with C_{12} <1 mg/L. Interestingly, upon graphing the regression prediction line, an efavirenz concentration of 1 mg/L intercepted mean body weight at 60 kilograms at the upper limit of 95% confidence interval. Therefore, increasing efavirenz dosing, practically to 800 mg/day, in patient weighting >60 kilograms to compensate for the effect of rifampicin coadministration may be considered. However, long-term closed follow-up among patients with high body weight is needed.

Efavirenz concentrations persistently decreased from 25% to 46% for every 10 kilograms increase in body weight. In addition, by both univariate and multivariate analyses for the model of week 6 and week 12, the factor ‘high body weight’ was found to be an important predictive factor for low drug concentration (P <0.05). These models did not include ‘gender’ because this parameter had highly positively correlated with ‘body weight’ (P <0.001). However, gender was not found to be associated with efavirenz concentration in the separate multivariate model (data not shown). Some previous studies were not able to demonstrate the effect of this factor (5, 7, 12). A cross sectional study from the Liverpool therapeutic drug monitoring registry showed that body weight was an independent predictive factor for plasma efavirenz concentration (29). Furthermore, marked inter-patient and intra-patient variability were observed in this study during concurrent use of both drugs, and the consistency of this

trend over time was found. The previous studies showed low intra-patient variability in patient receiving efavirenz alone (22). This may be explained by the extensive difference of genetic polymorphism that influences CYP2B6 enzyme expression (13). Although efavirienz 600 mg/day is associated with high inter-patient variability of drug concentrations, treatment efficacy and toxicity outcomes remain favorable. However, complex pharmacokinetic interaction should be further studied.

Another observation arise from this study is that efavirenz concentration was not increased after discontinuation of rifampcin when compare to the period of concomitant administration of efavirenz and rifampicin as it had been revealed from nevirapine-based HAART (19). This finding corresponds with a previous study that monitored minimum concentration ($C_{min)}$ of efavirenz in 19 African patients (7). This may due to the fact that rifampicin is a potent CYP3A4 inducer, and it increases the expression of CYP2B6 (2), while efavirenz is mainly metabolized by CYP2B6 (31). Therefore, efavirenz is compromised in a small extent. In addition, increase in body weights over time result in decreasing efavirenz concentration as mentioned. Thus, this effect could lower or counterbalance with increasing efavirenz concentration of the withdrawal pharmacokinetic interaction. Given these reasons, the sample size may not be large enough to detect this small difference of increase in drug concentration. With regard to liver toxicity, antiretroviral therapy for HIV and immune reconstitution-associated hepatitis B virus reactivation may result in liver damage (28). In the present study, Patients with positive hepatitis B surface antigen, but not patients with high C_{12} efavirenz, were more likely to develop high serum ALT at week 12. Likewise, all patients in our study tolerated efavirenz well despite over one-fourth of them having had efavirenz concentrations above 4 mg/L. In contrast, African patients experienced high rates of neuropsychiatric effects (7).

A number of limitations should be acknowledged. First, this study collected C_{12} instead of C_{min} as a pharmacokinetic parameter to assess drug exposure. A number of studies attempted to demonstrate the ability of C_{12} to predict clinical efficacy and adverse reaction (9, 22). Likewise, C_{min} is not a practical pharmacokinetic measure since efavirenz is normally taken at before bedtime. Second, there are no studies that clearly show therapeutic drug monitoring improved patients' clinical outcome. In addition, high variation of drug level measurement, particularly single measurement, has been shown and multiple determinations would be required (24). This is a reason that why we monitored plasma drug level for 3 time

points. Third, genetic differences in the metabolism of efavirenz play roles on drug exposure and toxicity, a persons with the polymorphisms CYP2B6 516G>T had higher efavirenz concentrations (10, 25, 27). The frequency of this allele ranges from 15% in Asians up to 50% in Africans (10, 27). However, our further genotypic study of allele is undertaken. Thus, our results may not be completely applicable to ethnic group with different polymorphisms. In addition, the correlation between body weight and C_{12} efavirenz still showed the same trend after the outlier of C_{12} efavirenz was excluded. Nonetheless, this is the first clinical trial reporting the effect of efavirenz dosage adjustments during concomitant administration of rifampicin and correlating it with clinical outcome in patients co-infected with HIV and tuberculosis. Ultimately, as previous studies demonstrated that many factors contribute to pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs, including biological factor (e.g., gender, age and pregnancy), environmental factor (e.g., drug-drug interactions and food) and genetic issue (26). Herein, we did study and analyze potential clinical factors that may influence drug concentration, included gender, body weight, food intake, liver function, concomitant drugs, and ethnicity.

A standard dose of efavirenz-based regimen is appropriate for co-infected HIV and tuberculosis patients who had body weight less than 60 kilograms while receiving rifampicin. In the clinical practice, especially in the resource-constrained countries, therapeutic drug monitoring is not feasible. A weight-based cutoff for efavirenz dosing is a practical therapeutic approach. However, further study needs to explore the appropriate escalating daily efavirenz dosage in the patients with higher body weight. In addition, issue of ethnic, pharmacogenetic difference as well as the appropriate time to commence HAART should be taken into account.

Acknowledgments

This study was funded by a grant from (1) The Thailand Research fund (TRF), (2) the Ministry of Public Health, Thailand and (3) Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Thailand.

The authors wish to thank all patients in the study as well as Dr. Achara Chaovavanich, Dr. Somsit Tansuphaswadikul, Samruay Nilkamhang, Phatchara Tunteerapat, Putthiporn Limpanadusadee, and all other staff in Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute for their support and assistance in conducting the study. We also acknowledge David M Butler for his comments and help reviewing the manuscript.

Potential conflicts of interest

All authors declare no conflicts.

References

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. U. S. Department of Health and Human Services (DHHS). November, 2008. Available at http://AIDSinfo.nih.gov.
2. **Branch, R. A., A. Adedoyin, R. F. Frye, J. W. Wilson, and M. Romkes.** 2000. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. Clin Pharmacol Ther **68:**401-11.
3. **Breen, R. A., L. Swaden, J. Ballinger, and M. C. Lipman.** 2006. Tuberculosis and HIV co-infection: a practical therapeutic approach. Drugs **66:**2299-308.
4. **Brennan-Benson, P., R. Lyus, T. Harrison, M. Pakianathan, and D. Macallan.** 2005. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. AIDS **19:**1541-3.
5. **Csajka, C., C. Marzolini, K. Fattinger, L. A. Decosterd, J. Fellay, A. Telenti, J. Biollaz, and T. Buclin.** 2003. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Pharmacol Ther **73:**20-30.
6. **Dean, G. L., S. G. Edwards, N. J. Ives, G. Matthews, E. F. Fox, L. Navaratne, M. Fisher, G. P. Taylor, R. Miller, C. B. Taylor, A. de Ruiter, and A. L. Pozniak.** 2002. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS **16:**75-83.
7. **Friedland, G., S. Khoo, C. Jack, and U. Lalloo.** 2006. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. J Antimicrob Chemother **58:**1299-302.
8. **Gazzard, B., A. J. Bernard, M. Boffito, D. Churchill, S. Edwards, N. Fisher, A. M. Geretti, M. Johnson, C. Leen, B. Peters, A. Pozniak, J. Ross, J. Walsh, E. Wilkins, and M. Youle.** 2006. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). HIV Med **7:**487-503.
9. **Gonzalez de Requena, D., O. Gallego, A. Corral, I. Jimenez-Nacher, and V. Soriano.** 2004. Higher efavirenz concentrations determine the response to viruses carrying non-nucleoside reverse transcriptase resistance mutations. AIDS **18:**2091-4.

10. **Haas, D. W., L. M. Smeaton, R. W. Shafer, G. K. Robbins, G. D. Morse, L. Labbe, G. R. Wilkinson, D. B. Clifford, R. T. D'Aquila, V. De Gruttola, R. B. Pollard, T. C. Merigan, M. S. Hirsch, A. L. George, Jr., J. P. Donahue, and R. B. Kim.** 2005. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. J Infect Dis **192:**1931-42.

11. **Hirsch, M. S., H. F. Gunthard, J. M. Schapiro, F. Brun-Vezinet, B. Clotet, S. M. Hammer, V. A. Johnson, D. R. Kuritzkes, J. W. Mellors, D. Pillay, P. G. Yeni, D. M. Jacobsen, and D. D. Richman.** 2008. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Clin Infect Dis **47:**266-85.

12. **Kappelhoff, B. S., F. van Leth, T. R. MacGregor, J. Lange, J. H. Beijnen, and A. D. Huitema.** 2005. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. Antivir Ther **10:**145-55.

13. **Lang, T., K. Klein, J. Fischer, A. K. Nussler, P. Neuhaus, U. Hofmann, M. Eichelbaum, M. Schwab, and U. M. Zanger.** 2001. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. Pharmacogenetics **11:**399-415.

14. **Lawn, S. D., A. D. Harries, X. Anglaret, L. Myer, and R. Wood.** 2008. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. AIDS **22:**1897-908.

15. **Lopez-Cortes, L. F., R. Ruiz-Valderas, P. Viciana, A. Alarcon-Gonzalez, J. Gomez-Mateos, E. Leon-Jimenez, M. Sarasanacenta, Y. Lopez-Pua, and J. Pachon.** 2002. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Pharmacokinet **41:**681-90.

16. **Manosuthi, W., S. Chottanapand, S. Thongyen, A. Chaovavanich, and S. Sungkanuparph.** 2006. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr **43:**42-6.

17. **Manosuthi, W., S. Kiertiburanakul, S. Sungkanuparph, K. Ruxrungtham, A. Vibhagool, S. Rattanasiri, and A. Thakkinstian.** 2006. Efavirenz 600 mg/day versus

efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. AIDS **20:**131-2.

18. **Manosuthi, W., W. Mankatitham, A. Lueangniyomkul, S. Chimsuntorn, and S. Sungkanuparph.** 2008. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. HIV Med **9:**294-9.
19. **Manosuthi, W., K. Ruxrungtham, S. Likanonsakul, W. Prasithsirikul, Y. Inthong, T. Phoorisri, and S. Sungkanuparph.** 2007. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis **44:**141-4.
20. **Manosuthi, W., S. Sungkanuparph, A. Luengniyomkul, W. Mankatitham, S. Tansuphaswadikul, W. Prasithsirikul, and K. Ruxrungtham.** 2008. Presented at the Abstract of the 48th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the 46th annual meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), Washington DC; H-1237.
21. **Manosuthi, W., S. Sungkanuparph, A. Thakkinstian, A. Vibhagool, S. Kiertiburanakul, S. Rattanasiri, W. Prasithsirikul, J. Sankote, A. Mahanontharit, and K. Ruxrungtham.** 2005. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. AIDS **19:**1481-6.
22. **Marzolini, C., A. Telenti, L. A. Decosterd, G. Greub, J. Biollaz, and T. Buclin.** 2001. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS **15:**71-5.
23. **Matteelli, A., M. Regazzi, P. Villani, G. De Iaco, M. Cusato, A. C. Carvalho, S. Caligaris, L. Tomasoni, M. Manfrin, S. Capone, and G. Carosi.** 2007. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. Curr HIV Res **5:**349-53.
24. **Nettles, R. E., T. L. Kieffer, T. Parsons, J. Johnson, J. Cofrancesco, Jr., J. E. Gallant, K. A. Carson, R. F. Siliciano, and C. Flexner.** 2006. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. Clin Infect Dis **42:**1189-96.

25. **Ramachandran, G., A. K. Hemanth Kumar, S. Rajasekaran, P. Kumar, K. Ramesh, S. Anitha, G. Narendran, P. Menon, C. Gomathi, and S. Swaminathan.** 2009. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampicin co-administration influence steady state pharmacokinetics of efavirenz in HIV-infected patients in south India. Antimicrob Agents Chemother.

26. **Rotger, M., C. Csajka, and A. Telenti.** 2006. Genetic, ethnic, and gender differences in the pharmacokinetics of antiretroviral agents. Curr HIV/AIDS Rep **3:**118-25.

27. **Rotger, M., H. Tegude, S. Colombo, M. Cavassini, H. Furrer, L. Decosterd, J. Blievernicht, T. Saussele, H. F. Gunthard, M. Schwab, M. Eichelbaum, A. Telenti, and U. M. Zanger.** 2007. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. Clin Pharmacol Ther **81:**557-66.

28. **Shire, N. J., and K. E. Sherman.** 2005. Management of HBV/HIV-coinfected Patients. Semin Liver Dis **25 Suppl 1:**48-57.

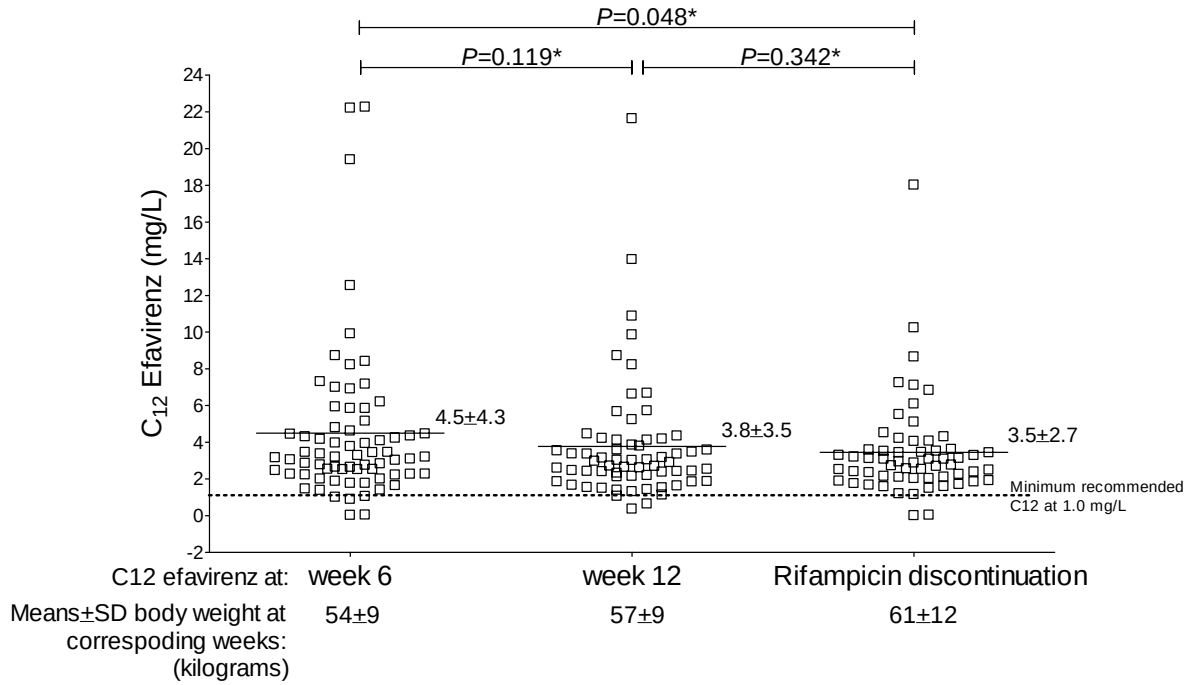
29. **Stohr, W., D. Back, D. Dunn, C. Sabin, A. Winston, R. Gilson, D. Pillay, T. Hill, J. Ainsworth, A. Pozniak, C. Leen, L. Bansi, M. Fisher, C. Orkin, J. Anderson, M. Johnson, P. Easterbrook, S. Gibbons, and S. Khoo.** 2008. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. Antivir Ther **13:**675-85.

30. **Velasco, M., V. Castilla, J. Sanz, G. Gaspar, E. Condes, C. Barros, M. Cervero, R. Torres, and C. Guijarro.** 2009. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr **50:**148-152.

31. **Ward, B. A., J. C. Gorski, D. R. Jones, S. D. Hall, D. A. Flockhart, and Z. Desta.** 2003. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. J Pharmacol Exp Ther **306:**287-300.

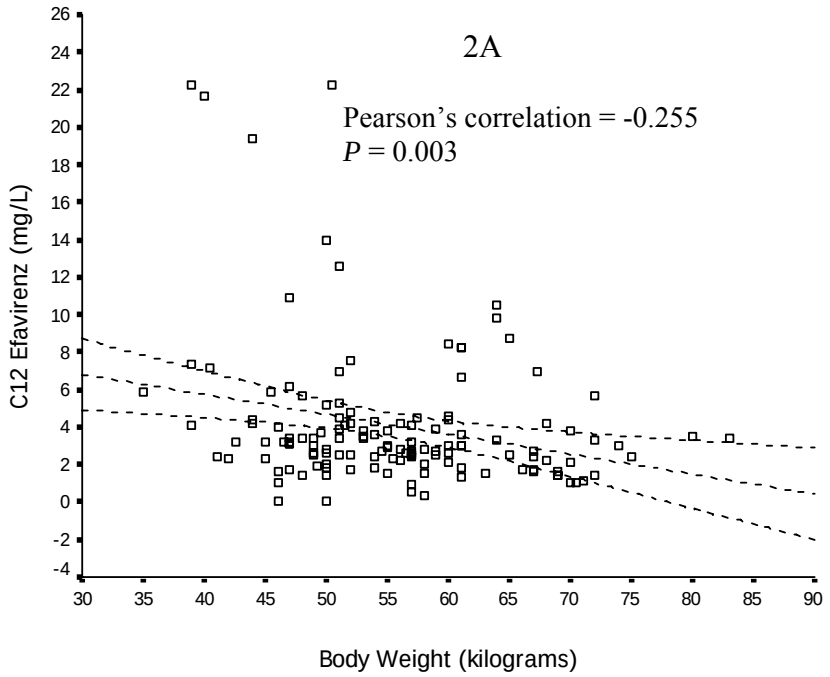
32. **WHO.** 2006 revision. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access: Towards universal access. Geneva: World Heath Organization; 2006 revsion. Available at http://www.who.int/hiv.

Figure 1. Distributions of C_{12} efavirenz after 6 and 12 weeks of HAART (concurrently receiving efavirenz and rifampicin) and after rifampicin discontinuation



*P value compared means C_{12} efavirenz between each time point by repeated measurement analysis

Figure 2. Relationship between body weight at timing of concentration and pooled C_{12} efavirenz at week 6 and 12 (receiving efavirenz and rifampicin) (2A); and at week 6, 12, and after rifampicin discontinuation (2B). Broken lines represent regression prediction and 95 percent confidence intervals for the mean. Unfilled dot represents C_{12} at week 6 and week 12; and filled dot represents C_{12} at after rifampicin discontinuation.



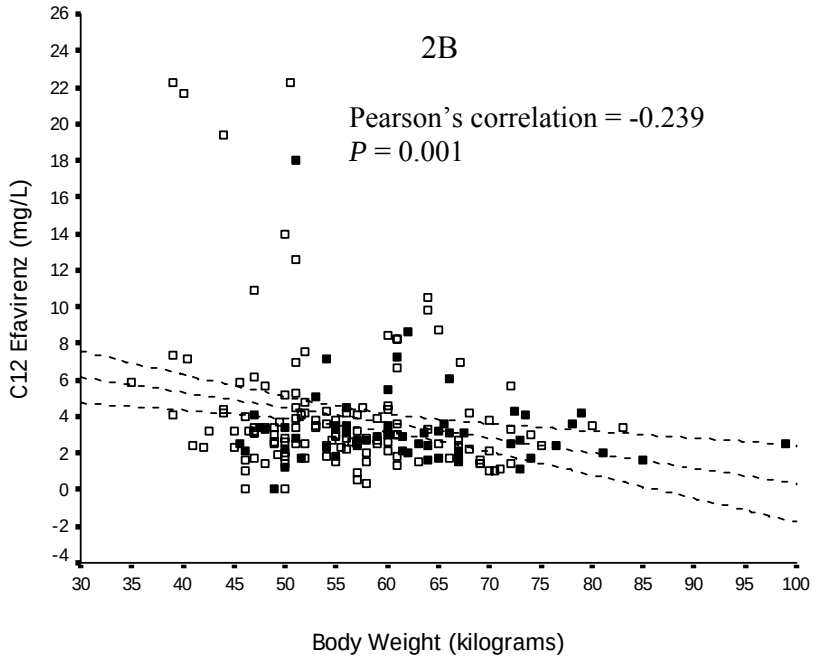


Table 1. Summary of multivariate analysis of efavirenz concentration and patients' parameters at week 6 and week 12

Parameters	C_{12} efavienz at week 6			C_{12} efavienz at week12		
	Beta	**95% CI***	***P* value**	**Beta**	**95% CI***	***P* value**
Body weight at week	-0.289	-.254 to - 0.015	0.028	-0.310	-0.207 to -0.019	0.020
Baseline serum creatinine	0.122	-3.988 to 10.284	0.381	0.192	-0.006 to 0.049	0.125
Age	-0.095	-0.183 to 0.081	0.440	0.176	-0.030 to 0.175	0.162
Serum ALT at week	-0.008	-0.006 to 0.005	0.947	0.103	-3.388 to 7.821	0.432

95%CI = 95% confidence interval of beta value

Table 2. Summary of univariate and multivariate analysis of predictive factors for serum ALT at week 12

Parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Beta	**95% CI***	***P* value**	**Beta**	**95% CI***	***P* value**
Positive hepatitis B surface antigen	-0.282	-124.222 to -10.584	0.021	-0.364	-146.423 to -27.477	0.005
Baseline serum ALT	0.188	-0.206 to 1.597	0.128	0.208	-0.113 to 1.668	0.086
Positive hepatitis C antibody	-0.089	-48.420 to 22.827	0.476	-0.181	-62.439 to 9.078	0.141
Body weight at week 12	0.058	-1.340 to 2.150	0.645	0.164	-0.630 to 2.932	0.201
C_{12} efavirenz at week 12	0.059	-2.042 to 3.321	0.636	0.129	-1.297 to 4.064	0.306

95%CI = 95% confidence interval of beta value

ภาคผนวก

เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 5

A Randomized Control Trial of Two Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-based Regimens in HIV-infected Patients Receiving Rifampicin

Weerawat Manosuthi[1,2], Somnuek Sungkanuparph[3], Aroon Luengniyomkul[1], Wiroj Mankatitham[1], Somsit Tansuphaswadikul[1], Wisit Prasithsirikul[1], Kiat Ruxrungtham[3], N2R Study Team (Contact: kiweerawat@yahoo.com)
[1]Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, [2]Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, [3]The HIV Netherlands-Australia-Thailand (HIV-NAT) Research Collaboration, Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, Thailand

SUMMARY

Background: The comparative efficacy and safety between efavirenz (EFV) and nevirapine (NVP)-based antiretroviral therapy (ART) among HIV/tuberculosis (TB) patients receiving rifampicin (RIF) has not been established.
Methods: A randomized control trial was conducted in HIV/TB patients receiving RIF-containing anti-TB regimen during 2006-2007. Patients were randomized to receive EFV 600 mg/day+d4T/3TC (EFV group) or NVP 400 mg/day+d4T/3TC (NVP group). EFV and NVP concentrations at 12 hours after dosing (C12) were monitored at week 6 and 12. CD4, HIV-1 RNA and ALT were assessed every 12 weeks after ART.
Results: A total of 142 patients (mean±SD age, 37±9 years; 67% male) were enrolled. Mean±SD baseline CD4 was 65±63 cells/mm3 and median (IQR) log HIV-1 RNA was 5.8 (5.5-6.0). Median duration from TB to ART was 1.4 months. Seventy-two patients were in each group. Baseline characteristics were not different between two groups (P>0.05). By ITT analysis at 24 weeks, 83.1% (59/71) patients and 81.7% (58/71) patients achieved HIV-1 RNA <50 copies/mL in the corresponding groups (P=1.000, OR=0.907, 95%CI=0.382-2.154). At week 24, mean CD4 was 218 cells/mm3 in EFV group and 196 cells/mm3 in NVP group (P=0.377). At week 12, 3.1% (2/64) in EFV group and 21.3% (13/61) patients in NVP group had C12 lesser than the recommended minimum levels (P= 0.002, OR=8.396, 95%CI=1.808-38.993). By binary logistic regression, treatment group and C12 were not associated with HIV-1 RNA >50 copies/mL at week 24 (P>0.05). Four (5.6%) and 3 (4.2%) in the corresponding groups discontinued ART due to adverse reactions (P=0.681).
Conclusions: For HIV/TB co-infected patients who receive RIF, 600 mg EFV-based ART and 400 mg NVP-based ART are similar in term of 24-week efficacy and safety. A long-term study is needed and is undertaken.

INTRODUCTION

TB is a common opportunistic infection among HIV-infected individuals, particularly in many resource-limited countries. Co-administration of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based ART and antituberculous therapy may be complicated by overlapping toxicities, skin reactions and liver toxicities, as well as drug-drug interactions. RIF is a potent inducer of cytochrome P450 enzymes, which metabolize NNRTI drugs.

Primary objective: To compare efficacy between EFV-based and NVP-based ART in HIV-infected patients who were receiving RIF for the treatment of TB.

Secondary objective: To compare NNRTI-related adverse reactions and to study plasma levels of NNRTIs

METHODS

An open labeled randomized control trial was conducted in all HIV-infected patients diagnosed with TB between December 2006 and October 2007 in Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute. Inclusion criteria were as follow.

1. HIV-infected patients 18-60 years of age
2. Diagnosed with TB by clinical feature and/or +ve acid fast stain and/or +ve culture
3. Receiving RIF-based anti-TB regimens at least 4 weeks but not exceed 4 months
4. Naïve to antiretroviral treatment 5. Signed inform consent

Exclusion criteria:
1. AST or ALT value >5 UNL 2. Serum creatinine >2 mg/dl
3. Pregnancy/lactation 4. Receiving immunosuppressive drugs
5. Receiving any drugs that have drug interactions with EFV and NVP

All were randomized to receive either EFV 600 mg/day + stavudine + lamivudine or NVP 400 mg/day + stavudine + lamivudine. Plasma HIV-1 RNA, CD4, liver enzymes were studied at baseline and every 12 weeks after ART initiation. Plasma NNRTI concentrations at 12 hours after dosing were performed after 6 weeks and 12 weeks of ART using HPLC assays.

RESULTS

Baseline characteristics between the 2 groups are shown in Table1. There were no differences between the 2 groups (P>0.05).

Table 1. Baseline characteristics between EFV group and NVP group

Characteristics	EFV group n = 71	NVP group n = 71	P value
Male gender	46 (64.8%)	49 (69.0%)	0.722
Age, years, mean±SD	36.7 ± 8.0	38.0 ± 9.0	0.108
Body weight, Kgs, mean±SD	52.9 ± 9.8	53.4 ± 9.4	0.755
Body mass index, mean±SD	19.8 ± 2.8	20.3 ± 3.1	0.337
Site of TB			0.478
Lung	45 (63.4%)	41 (57.7%)	
Cervical lymph node	13 (18.3%)	18 (22.5%)	
Disseminated TB	12 (16.9%)	12 (16.9%)	
Meninges	0	2 (2.8%)	
Colon	1 (1.4%)	0	
Time from TB diagnosis to initiate ART, months, ,median (IQR)	1.4 (1.2-2.0)	1.7 (1.1-2.6)	0.653
Laboratory parameters			
CD4 count, cells/mm³, mean±SD	74.8 ± 68.2	66.8 ± 67.3	0.578
Percentage of CD4, %, mean±SD	7.3 ± 5.3	6.8 ± 6.1	0.158
Plasma HIV-1 RNA, copies/ml, median (IQR)	826000 (372000-1000000)	680000 (307000-1000000)	0.157
Log plasma HIV-1 RNA, Log copies/ml	5.75 (5.57-6.79)	5.75 (5.49-5.79)	0.362
Hemoglobin, g/dl, mean±SD	10.8 ± 1.7	10.8 ± 1.8	0.879
Serum ALP, mg/dl, mean±SD	152.3 ± 112.2	167.0 ± 157.0	0.522
Alanine aminotransferase, U/L, mean±SD	28.8 ± 17.8	31.7 ± 24.6	0.434
Albumin, mg/dl, mean±SD	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.7	0.349
Total bilirubin, mg/dl, mean±SD	0.61 ± 0.48		0.289
Serum creatinine, mg/dl, mean±SD	0.67 ± 0.18	0.70 ± 0.19	0.238
Hepatitis B virus antigen	6 (8.5%)	2 (2.8%)	0.275
Hepatitis C antibody	18 (25.4%)	18 (25.4%)	1.000
Serum Lactate, mmol/L, mean±SD	1.24 ± 0.47	1.25 ± 0.52	0.987
Total cholesterol, mg/dl, mean±SD	191.02 ± 29.37	184.63 ± 36.69	0.998
LDL-cholesterol, mg/dl, mean±SD	101.85 ± 29.92	105.68 ± 33.20	0.475
HDL-cholesterol, mg/dl, mean±SD	52.44 ± 49.00	49.00 ± 18.66	0.349
Triglyceride, mg/dl, mean±SD	146.85 ± 77.75	140.42 ± 49.21	0.820

The distributions of plasma EFV and NVP levels are shown in Figure 1. Based on recommended levels for wild type virus at 12 hours of EFV is >1 mg/L and of NVP is >3.4 mg/L; 3.1% (2 of 64) in EFV group and 21.3% (13 of 61) patients in NVP group had C12 lesser than the recommended minimum levels at week 12 (P= 0.002, OR=8.396 95%CI=1.808-38.993). Table 2 showed clinical outcomes and reasons of drug discontinuation after 24 weeks of ART. Immunological, virological responses and other laboratory results are shown in Table 3.

CONCLUSION

Both 600 mg EFV–based and 400 mg NVP-based ARTs were tolerable and effective when coadministered with RIF-containing anti-TB regimen in HIV-infected patients with average body weight of 53 kilograms after 24 weeks of ART. However, almost one-forth of patients concurrently received NVP and RIF had C12 NVP less than the recommended therapeutic level. Thus, additional studies of long-term outcome is needed and undertaken.

Figure 1. Plasma NNRTI concentrations at 12 hours after dosing (C12)

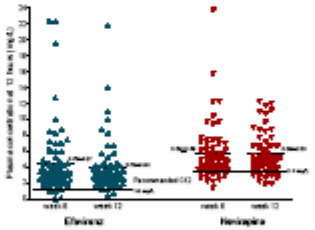


Table 2. Clinical outcomes and reasons of drug discontinuation after 24 weeks of ART

Outcomes	EFV group (n=71)	NVP group (n=71)
Continued the study regimen and plasma HIV-1 RNA <50 copies/ml	59 (83.1%)	57 (80.3%)
Continued the study regimen but plasma HIV-1 RNA >50 copies/ml at week 24	4 (5.6%)	2 (2.8%)
Lost to follow-up	2 (2.8%)	2 (2.8%)
Died	2 (2.8%)	4 (5.6%)
NNRTI-related skin rashes	4 (5.6%)	2 (2.8%)
NNRTI-related hepatitis	0	1 (1.4%)
Transfer to the other hospital	0	1 (1.4%)

Table 3. Treatment responses and laboratory results after 24 weeks of ART

Parameters	EFV group (n = 58)	NVP group (n = 58)	P value
CD4 count, cells/mm³, mean±SD	201 ± 135	200 ± 107	0.964
Percentage of CD4, %, mean±SD	12.6 ± 7.4	13.4 ± 6.1	0.540
Patients achieved HIV-1 RNA <50 copies/ml (OTT*)	59 / 63 (93.7%)	58 / 59 (98.3%)	0.681
Patients achieved HIV-1 RNA <50 copies/ml (ITT**)	59 / 71 (83.1%)	58 / 71 (81.7%)	1.000
Serum alkaline phosphatase, mg/dl, mean±SD	136.1 ± 156.8	82.4 ± 25.3	0.012
Alanine aminotransferase, U/L, mean±SD	49.3 ± 67.1	37.9 ± 31.2	0.248
Total bilirubin, mg/dl, mean±SD	0.59 ± 0.29	0.72 ± 0.55	0.103
Hemoglobin, g/dl, mean±SD	12.9 ± 2.1	12.7 ± 1.8	0.572
Body weight, Kgs, mean±SD	53.4 ± 10.3	51.0 ± 10.3	0.405

*Undetectable plasma viral load at the first patient visit after 24 weeks of ART. **Patients' viral load values included all available patients in the intention-to-treat analysis.

Acknowledgement: This study was supported by a grant from (1) the Ministry of Public Health, Thailand, (2) The Thailand Research fund (TRF) and (3) Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute.

ภาคผนวก

เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 6

TUPEB125

Body Weight Cutoff for Daily Dosage of Efavirenz and 60-week Efficacy of Efavirenz-based Regimen in Co-infected HIV and Tuberculosis Patients Receiving Rifampicin

Weerawat Manosuthi[1,2], Somnuek Sungkanuparph[2], Preecha Tantanathip[2], Wiroj Mankatitham[2], Aroon Lueangniyomkul[2] Supeda Thongyen[2], Boonchuay Eampokarap[2], Sumonmal Uttayamakul[2], Pawita Suwanvattana[2] Samroui Kaewsaard[2], Kiat Ruxrungtham[3], for the N2R Study Team

[1]Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Thailand
[2]Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
[3]The HIV Netherlands-Australia-Thailand (HIV-NAT) Research Collaboration, Thai Red Cross AIDS Research Centre, Thailand

BACKGROUND

To date, the body weight cutoff for standard daily dosage of efavirenz among people co-infected with HIV and tuberculosis and receiving rifampicin has not been well established. Evidences for the recommendation of efavirenz dosing adjustment when rifampicin is co-administered are needed.

OBJECTIVES

To assess body weight as a cutoff for selecting the daily dosage of efavirenz by (1) examining the relationship between efavirenz concentration at 12 hours (C12) after dosing and body weight in patients receiving rifampicin and (2) identifying baseline clinical characteristics affecting C12 efavirenz and elevated transaminase enzyme during co-administration of efavirenz and rifampicin.

METHODS

Patients co-infected with HIV and tuberculosis who were receiving anti-tuberculous therapy were enrolled between 2006 and 2007, and they were prospectively followed through 60 weeks after HAART.

Inclusion criteria were:
(1) HIV-infected individuals 18-60 years of age,
(2) active TB diagnosed by clinical features, positive acid-fast stain and/or positive culture for *M. tuberculosis*,
(3) treated with an antituberculous regimen 4 -16 weeks,
(4) naïve to HAART, and (5) CD4 count <350 cells/µL.

All patients were started on twice daily stavudine (30 mg for body weight ≤60 kilograms and 40 mg for weight >60 kilograms), lamivudine (150 mg), and efavirenz 600 mg/day at bed time with irrespective of baseline patients' weight. The dosage of rifampicin was 450 mg/day if body weight ≤50 kgs and 600 mg/day for body weight >50 kgs.

Fasting C12 efavirenz was measured using a validated high performance liquid chromatopraphy assay at three time points; week 6, week 12, and 6-12 weeks after rifampicin discontinuation.

RESULTS

Seventy-one patients were enrolled, 65% of whom were male and mean±SD baseline body weight was 53±10 kilograms. Mean±SD baseline CD4 cell count was 75±68 cells/µL, median (IQR) log plasma HIV-1 RNA was 5.8 (5.6-5.8) and mean±SD serum ALT was 29±18 U/L. Six (8.5%) patients had positive HBsAg and 18 (25.4%) had positive hepatitis C antibody. Mean±SD body weight increased at week 6 (54±9 kilograms, *P*=0.003) from baseline and at week 12 (57±9 kilograms, *P*<0.001) from baseline.

Figure 1 showed the distributions of C12 efavirenz at each time point. After stratification into four groups by body weight at week 6 (35-45, 46-55, 56-65 and >66 kilograms), mean C12 efavirenz were 7.6 mg/L, 4.1 mg/L, 2.4 mg/L, and 1.8 mg/L, respectively.

High inter-patient variability at week 6 (CV 105%), week 12 (CV 107%) and after rifampicin discontinuation (CV 77%) as well as high intra-patient variability between week 6 and 12 (CV 136%) were observed in C12 efavirenz.

Figure 2A shows the relationship between C12 efavirenz and body weight. Conversely, plotting regression prediction line by defining C12 efavirenz as a independent variable, C12 efavirenz at 1 mg/L intercepted body weight at a mean of 57.5 (95% confidence interval: 54.9-60.1) kilograms.

By ITT and OT analysis at 60 weeks, 70.4% (50 of 71) and 81.9% (50 of 61) of patients achieved plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL, respectively. The mean±SD CD4 cell count was 341±213 cells/µL.

Figure 1. Distributions of C12 efavirenz after 6 and 12 weeks of HAART (concurrently receiving efavirenz and rifampicin) and after rifampicin discontinuation

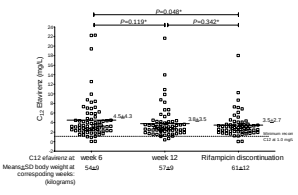


Figure 2. Relationship between body weight at timing of concentration and pooled C12 efavirenz at week 6 and 12 (receiving efavirenz and rifampicin) (2A); and at week 6, 12, and after rifampicin discontinuation (2B). Unfilled dot represents C12 at week 6 and week 12; and filled dot represents C12 at after rifampicin discontinuation.

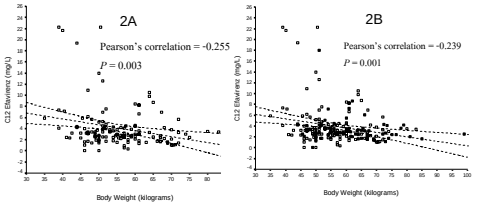


Table 1. Multivariate analysis of efavirenz concentration and patients' parameters at week 6 and week 12

Parameters	C_{12} efavienz at week 6			C_{12} efavienz at week12		
	Beta	95% CI*	*P*	Beta	95% CI*	*P*
Body weight at week	-0.289	-.254 to - 0.015	0.028	-0.310	-0.207 to -0.019	0.020
Baseline serum creatinine	0.122	-3.988 to 10.284	0.381	0.192	-0.006 to 0.049	0.125
Age	-0.095	-0.183 to 0.081	0.440	0.176	-0.030 to 0.175	0.162
Serum ALT at week	-0.008	-0.006 to 0.005	0.947	0.103	-3.388 to 7.821	0.432

Table 2. Univariate and multivariate analysis of predictive factors for serum ALT at week 12

Parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Beta	95% CI*	*P*	Beta	95% CI*	*P*
Positive hepatitis B surface antigen	-0.282	-124.222 to -10.584	0.021	-0.364	-146.423 to -27.477	0.005
Baseline serum ALT	0.188	-0.206 to 1.597	0.128	0.208	-0.113 to 1.668	0.086
Positive hepatitis C antibody	-0.089	-48.420 to 22.827	0.476	-0.181	-62.439 to 9.078	0.141
Body weight at week 12	0.058	-1.340 to 2.150	0.645	0.164	-0.630 to 2.932	0.201
C_{12} efavirenz at week 12	0.059	-2.042 to 3.321	0.636	0.129	-1.297 to 4.064	0.306

CONCLUSIONS

A standard dose of efavirenz-based regimen is appropriate for co-infected HIV and tuberculosis patients who had body weight <60 kilograms while receiving rifampicin. In the clinical practice, especially in the resource-constrained countries, therapeutic drug monitoring is not feasible. A weight-based cutoff for efavirenz dosing is a practical therapeutic approach. However, further study needs to explore the appropriate escalating daily efavirenz dosage in the patients with higher body weight. In addition, issue of ethnic, pharmacogenetic difference as well as the appropriate time to commence HAART should be taken into account

This study was funded by a grant from (1) The Thailand Research fund (TRF), (2) the Ministry of Public Health, Thailand and (3) Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Thailand.

ภาคผนวก

เอกสารแนบท้ายฉบับที่ 7

Clinical Case Definition and Manifestations of Paradoxical Tuberculosis (TB) Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

TUPEB158

Weerawat Manosuthi[a,b], Hong Van Tieu[c], Wiroj Mankatitham[a], Aroon [a], Jintanat Ananworanichd[e], Anchalee Avihingsanon[d], Umaporn Siangphoe[e], Sukonsri Klongugkara[a], Unchana Thawornwan[a], Bussakorn Suntisuklappon[a], Somnuek Sungkanuparph[b], for the N2R Study Team

[a] Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Thailand; [b] Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand; [c] Columbia University College of Physicians and Surgeons, USA; [d] HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, Thailand; [e] South East Asia Research Collaboration with Hawaii, Thailand

BACKGROUND

Recently, the International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) published criteria for paradoxical TB-IRIS and unmasking TB-IRIS diagnosis in 2008 (INSHI 2008 definition) aimed for use in resource-constrained settings where laboratory infrastructure is often limited. To date, there has not been a validation of this consensus case definition yet.

OBJECTIVES

The objective of this prospective study was to assess performance of INSHI 2008 definition and to study clinical manifestations of and predictive factors for paradoxical TB-IRIS in Thais co-infected with HIV-1 and tuberculosis.

METHODS

Patients co-infected with HIV and tuberculosis who were receiving anti-tuberculous therapy were enrolled between 2006 and 2007, and they were prospectively followed through 24 weeks after HAART.

Inclusion criteria were:
(1) HIV-infected individuals 18-60 years of age,
(2) active TB diagnosed by clinical features, positive acid-fast stain and/or positive culture for *M. tuberculosis*,
(3) treated with an antituberculous regimen 4 -16 weeks prior to enrollment,
(4) naïve to HAART, and (5) CD4 count <350 cells/μL.

Two definitions in the present study included 'study definition' and 'INSHI-2008 definition'.

In terms of study definition, patients were classified as having definite TB-IRIS if they met two major criteria, or met criterion A of the major criteria and 2 minor criteria from a case definition previously described by French, et al [French A 2004] with confirmation by an independent external reviewer.

Patients who did not meet all of the criteria for definite TB-IRIS but who were considered by the external reviewer to have clinical manifestations consistent with the syndrome were classified as having possible TB-IRIS. The cases were later compared to the classification using the INSHI-2008 consensus definition [Meintjes G 2008].

RESULTS

The remaining 126 patients were included in the final analysis. The median (IQR) age was 35 (31-42) years, and 66% were male. Median (IQR) baseline CD4 was 43 (23.0-92.0) cells/μL and median (IQR) HIV-1 RNA was 5.9 (5.5-6.0) log10 copies/mL. Fifty-three (42%) patients were diagnosed as having pulmonary tuberculosis, 45 (36%) had disseminated tuberculosis and 28 (22%) had extrapulmonary. Median (IQR) time between anti-tuberculous regimens and HAART initiation was 1.5 (1.2-2.3) months.

Common manifestations of TB-IRIS were: 73% lymph node enlargement, 59% fever, 36% cough, 18% abdominal pain, and 18% headache. Eighteen (82%) patients had worsening of a pre-existing site, while 4 (18%) had TB-IRIS in a new location.

Median (IQR) time between HAART initiation and TB-IRIS development was 14 (9 - 18) days. Of 22 patients, 14, 5, 2 and 1 patients developed TB-IRIS after 2, 4, 6 and 8 weeks of HAART, respectively. By INSHI-2008 definition, 14, 4, 2 and 1 patients developed TB-IRIS after the corresponding weeks.

Table 2 shows factors which predicted paradoxical TB-IRIS. Six patients died. All causes of death were not related to TB-IRIS.

Regarding 3 patients with discordant TB-IRIS diagnosis, 2 patients who met criteria of 'Study Definition' but did not meet criteria of 'INSHI-2008' were one patient with smear-positive cervical lymphadenitis had no markedly recurrent lymphadenitis or other manifestation that met the major criteria of INSHI-2008 and another patient with smear-positive pulmonary tuberculosis did not meet any major criteria of INSHI because no clear documentation of node enlargement.

One patient with disseminated tuberculosis met criteria of 'INSHI-2008' but did not meet criteria of 'Study Definition' because CD4 decreased from baseline of <25 cells/μL and HIV-1 RNA decreased of < 1 log10 copies/mL.

Table 1. Relationships among terms between two definitions by percentage and 95% CI to diagnose paradoxical TB IRIS

Definition	Study Definition - fulfilled	Study Definition - not fulfilled	
INSHI 2008 Definition - fulfilled	20 (15.9%)	1 (0.8%)	Positive predictive value = 95% (77% - 99%)
INSHI 2008 Definition - not fulfilled	2 (1.6%)	103 (81.7%)	Negative predictive value = 98% (93 - 99.5%)
	Sensitivity = 91% (72% - 98%)	Specificity = 99% (95% - 99.8%)	

Kappa coefficient between 2 definitions was 0.918 with *P* value of <0.001.

Table 2. Univariate and multivariate analysis of factors predicting paradoxical TB-IRIS by study definition *vs.* INSHI 2008 definition

Factors	Study Definition				INSHI 2008 Definition			
	Univariate		Multivariate		Univariate analysis		Multivariate	
	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*
Gender		0.458				0.558		
Male	1.47 (0.53-4.09)		-		1.36 (0.49-3.80)		-	
Female	1		-		1		-	
Age, years		0.023		0.053		0.100		0.147
≤ 35	3.23 (1.17-8.92)		2.90 (0.99-8.50)		2.29 (0.85-6.12)		2.27 (0.75-6.83)	
> 35	1		1		1		1	
Baseline CD4, cells/μL		0.513				0.632		
0 – 49	1.39 (0.05-3.74)		-		1.28 (0.47-3.46)		-	
50 – 199	1		-		1		-	
Baseline HIV RNA,$\log_{10}$ copies/mL		0.380				0.115		0.932
≤ 5.9	1		-		1		1	
> 5.9	1.51 (0.60-3.81)		-		2.17 (0.83-5.67)		1.06 (0.27-4.19)	
Time from TB treatment to HAART, days		0.350				0.100		0.310
≤ 45	1.56 (0.61-3.97)		-		2.29 (0.85-6.12)		1.76 (0.59-5.26)	
> 45	1		-		1		1	

Table 2 (continue)

Factors	Study Definition				INSHI 2008 Definition			
	Univariate analysis		Multivariate		Univariate analysis		Multivariate	
	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*
Site of TB								
Pulmonary only	1		1		1		1	
Extra-pulmonary	7.90 (1.93-2.30)	0.004	8.63 (1.99-37.50)	0.004	10.20 (1.99-52.24)	0.005	10.48 (1.95-56.28)	0.006
Both	4.76 (1.22-18.6)	0.025	4.17 (1.03-16.86)	0.045	8.25 (1.72-39.57)	0.008	5.94 (1.18-29.80)	0.031
CD4 increased at week 12 from baseline, cells/μL		0.149				0.310		
≤ 105	1		-		1		-	
> 105	2.02 (0.78-5.26)		-		1.66 (0.62-4.41)		-	
CD4 increased at week 24 from baseline, cells/μL		0.371				0.361		
≤ 119	1		-		1		-	
> 119	1.55 (0.60-4.01)		-		1.59 (0.59-4.29)		-	
Plasma HIV-1 RNA decreased at week 12 from baseline, $\log_{10}$ copies/mL		0.052		0.110		0.055		0.313
≤ 4.0	2.56 (0.99-6.59)		2.30 (0.83-6.38)		2.63 (0.98-7.02)		2.03 (0.51-8.07)	
> 4.0	1		1		1		1	
Plasma HIV-1 RNA decreased at week 24 from baseline, $\log_{10}$ copies/mL		0.158				0.137		
≤ 4.0	2.04 (0.76-5.51)		-		2.21 (0.78-6.30)		-	
> 4.0	1		-		1		-	
HAART regimens		0.935				0.873		
Nevirapine-based	1		-		1		-	
Efavirenz-based	1.04 (0.41-2.61)		-		1.08 (0.42-2.76)		-	

CONCLUSIONS

In resource-constrained countries, physicians treat advanced HIV-infected patients with tuberculosis in the setting of limited laboratory capacity. Herein, we demonstrated the validity of a recently published clinical case definition to define paradoxical TB-IRIS. This suggests that lack of laboratory tools does not impede the ability to diagnose TB-IRIS.

This study was funded by a grant from (1) the Ministry of Public Health, Thailand , (2) The Thailand Research fund (TRF) and (3) Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Thailand.