

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมประกอบด้วย
สตาวูดีน, ลามิวูดีน และเนวิราพิน ในขนาดคงที่ในการรักษาผู้ติดเชื้อ
เอชไอวีที่เป็นผู้ใหญ่



นายถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

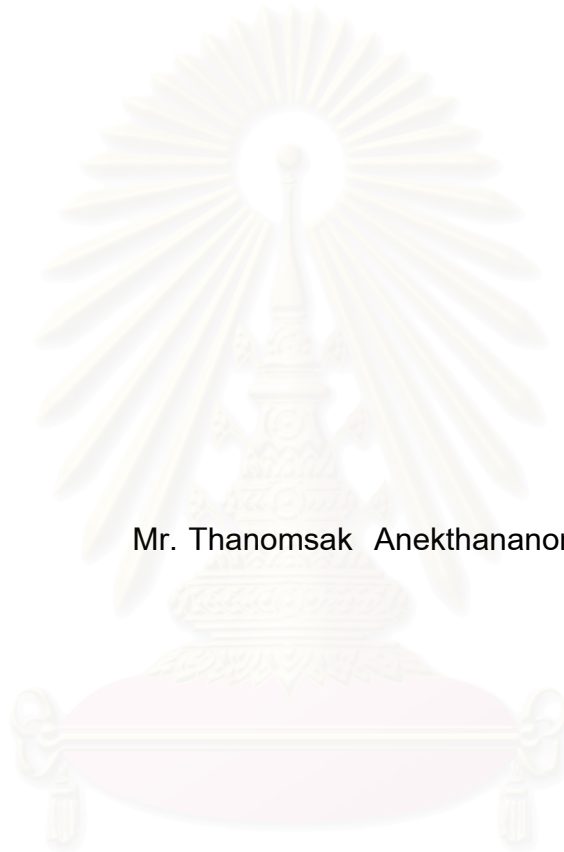
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN : 974-17-3696-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFICACY AND SAFETY OF FIXED-DOSE COMBINATION OF STAVUDINE
PLUS LAMIVUDINE PLUS NEVIRAPINE IN THE TREATMENT OF HIV INFECTION
IN ADULTS



Mr. Thanomsak Anekthananon

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Health Development

Faculty of Medicine
Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN : 974-17-3696-7

Copyright of Chulalongkorn University

Title The efficacy and safety of fixed-dose combination of stavudine plus
 lamivudine plus nevirapine in the treatment of HIV infection in adults
By Thanomsak Anekthananon
Field of study Health Development
Thesis Advisor Assistant Professor Manathip Osiri, M.D., M.Sc.
Thesis Co-advisor Professor Visanu Thamlikitkul, M.D., M.Sc.

Accepted by The Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in partial
fulfillment of requirement for Master's Degree

.....Dean of the Faculty of Medicine
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

Thesis Committee:

.....Chairman
(Professor Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D)

.....Thesis Advisor
(Assistant Professor Manathip Osiri, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Co-advisor
(Professor Visanu Thamlikitkul, M.D., M.Sc.)

.....Member
(Dr. Chulaluk Komoltri, DrPH)

ถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท์: การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมประกอบด้วย สตาเวอดีน, ลามิวูดีน และเนวิราพีน ในขนาดคงที่ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นผู้ใหญ่ (The efficacy and safety of fixed-dose combination of stavudine plus lamivudine plus nevirapine in the treatment of HIV infection in adults อาจารย์ที่ปรึกษา: ศ. นพ. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, พบ., วว.(อายุรศาสตร์ทั่วไป), วทม., อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ดร.จุฬาลักษณ์ โกมลตรี, 40 หน้า. ISBN : 974-17-3696-7

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมประกอบด้วย สตาเวอดีน, ลามิวูดีน และเนวิราพีน ในขนาดคงที่ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นผู้ใหญ่

รูปแบบการทดลอง: การทดลองทางคลินิกแบบเปิดในผู้ป่วยกลุ่มเดียว

สถานที่ทำการวิจัย: โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วย 102 รายได้รับการประเมินและตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้วได้รับยาเม็ดรวมสตาเวอดีน (30 มก. ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. หรือ 40 มก. ถ้าน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 60 กก.)/ลามิวูดีน (150 มก.)/เนวิราพีน (200) มก. รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า และยาเม็ดแยกสตาเวอดีน (30 มก. ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. หรือ 40 มก. ถ้าน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 60 กก.) 1 เม็ด, ลามิวูดีน (150 มก.) 1 เม็ด หลังอาหารเย็น ทุกวันเป็นเวลา 14 วันเพื่อประเมินผลข้างเคียงของยาเนวิราพีน แล้วเปลี่ยนเป็นยาเม็ดรวมสตาเวอดีน (30 มก. ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. หรือ 40 มก. ถ้าน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 60 กก.)/ลามิวูดีน (150 มก.)/เนวิราพีน (200) มก. รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า-เย็นต่อไปจนครบ 1 ปี ผู้ป่วยจะมาตรวจติดตามที่ 2, 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์เพื่อประเมินอาการทางคลินิกและผลข้างเคียง ผู้ป่วยได้รับการตรวจเม็ดเลือดขาว ซีดี 4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีที่ 12 สัปดาห์

ผลการศึกษา: ที่ 12 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย log เอชไอวีอาร์เอ็นเอลดลง $2.87(0.76) \log_{10}$ copies/ม.ล. ($P < 0.001$; 95% CI 2.70, 3.03) ผู้ป่วย 73 ราย (ร้อยละ 86.9) มีปริมาณเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 400 copies/ม.ล. โดยการวิเคราะห์แบบ on-treatment และ ร้อยละ 73.7 มีปริมาณเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 400 copies/ม.ล. โดยการวิเคราะห์แบบ intention to treat ผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 88.2) ที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวี $\leq 100,000$ copies/ม.ล. ก่อนได้รับยาวิจัย และผู้ป่วย 58 ราย (ร้อยละ 86.6) ที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวี $> 100,000$ copies/ม.ล. ก่อนได้รับยาวิจัยมีปริมาณเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 400 copies/ม.ล. ที่ 12 สัปดาห์โดยการวิเคราะห์แบบ on treatment ตามลำดับ ($P=0.856$) ผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 78.9) ที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวี $\leq 100,000$ copies/ม.ล. ก่อนได้รับยาวิจัย และผู้ป่วย 58 ราย (ร้อยละ 72.5) ที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวี $> 100,000$ copies/ม.ล. ก่อนได้รับยาวิจัยมีปริมาณเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 400 copies/ม.ล. ที่ 12 สัปดาห์โดยการวิเคราะห์แบบ intention to treat ตามลำดับ ($P=0.566$) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)ของเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่ 12 สัปดาห์เท่ากับ 131.6(83) เซลล์/ลบ.มม. (พิสัย 8-393) เม็ดเลือดขาวซีดี 4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 73.7(55.5) เซลล์/ลบ.มม. ($P < 0.001$) ผู้ป่วย ร้อยละ 12 เกิดผื่นหลังได้รับยาวิจัย พบการเกิดพิษต่อตับในร้อยละ 6 ของผู้ป่วย

สรุป: ยาเม็ดรวมสตาเวอดีน, ลามิวูดีนและเนวิราพีนเป็นยาที่ปลอดภัย ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีและมีประสิทธิผลในการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวซีดี 4 และลดปริมาณเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4475424330: MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: EFFICACY/ SAFETY/ STAVUDINE/ LAMIVUDINE/ NEVIRAPINE/ TREATMENT/ HIV INFECTION.

THANOMSAK ANEKTHANANON: THE EFFICACY AND SAFETY OF FIXED-DOSE COMBINATION OF STAVUDINE PLUS LAMIVUDINE PLUS NEVIRAPINE IN THE TREATMENT OF HIV INFECTION IN ADULTS. THESIS ADVISOR: PROF. VISANU THAMLIKITKUL, M.D., M.Sc., THESIS CO-ADVISOR: Dr. CHULALUK KOMOLTRI, DrPH. 40 pp. ISBN : 974-17-3696-7

Objective: To determine the efficacy and safety of the fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP in the treatment of antiretroviral naïve HIV-infected Thai adults.

Design: open label, single arm trial.

Setting: Siriraj hospital, which is the tertiary care center.

Method: A baseline clinical assessment and blood test was done on 102 antiretroviral naïve HIV-infected patients, who then received a fixed dose combination of d4T 30 mg (weight < 60 Kg) or 40 mg (weight ≥ 60 Kg)/3TC150 mg/NVP 200 mg po q am and separated antiretroviral drugs consisting of d4T 30 mg (weight < 60 Kg) or 40 mg (weight ≥ 60 Kg) po q pm + 3TC 150 mg po q pm for 2 weeks. A fixed dose combination of d4T 30 mg (weight < 60 Kg) or 40 mg (weight ≥ 60 Kg)/3TC/NVP twice daily thereafter for 52 weeks. The patients were scheduled for follow-up visits at 2, 4, 8, 12, 24, 36 and 52 weeks at which time they were assessed clinically and evaluated for adverse events. A CD4 cell count and HIV-RNA assay were done at 12 weeks.

Result: At week 12, the mean decrease in log HIV RNA was 2.87(0.76) log₁₀ copies/mL ($P < 0.001$; 95%CI 2.70,3.03). Seventy three patients (86.9%) had HIV RNA <400 copies/mL by on-treatment analysis and 73.7% had HIV RNA <400 copies/mL by intent-to-treat analysis. Fifteen patients (88.2%) with baseline HIV RNA ≤100,000 copies/mL and 58 patients (86.6%) with baseline HIV RNA > 100,000 copies/mL had viral load <400 copies/mL by on-treatment analysis ($P = 0.856$). Fifteen patients (78.9%) with baseline HIV RNA ≤100,000 copies/mL and 58 patients (72.5%) with baseline HIV RNA >100,000 copies/mL had viral load <400 copies/mL by intent-to-treat analysis ($P = 0.566$). The mean (SD) CD4 cell count at week 12 was 131.6(83.0) cells/mm³ (range 8-393). The mean (SD) increase in CD4 cell count from baseline was 73.7(55.5) cells/mm³ ($P < 0.001$). A total of 12% of the patients receiving d4T+3TC+NVP developed skin rashes. Hepatotoxicity was recognized in 6% of the patients.

Conclusion: Fixed-dose combination of d4T+3TC+NVP is safe, well tolerated and effective in increasing CD4 cell counts and suppression of HIV RNA at 12 weeks in advanced HIV-infected patients in Thailand.

		Student's signature.....
Field of study	<u>Health Development</u>	Advisor's signature.....
Academic year	<u>2003</u>	Co-advisor's signature.....

Acknowledgements

The author is grateful to Professor Visanu Thamlikitkul for his academic advice, support and encouragement, and to Dr. Chulaluk Komoltri for her statistical advice. The author would like to thank the Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health for partial support of the HIV-RNA assay, the Faculty of Medicine Siriraj Hospital for partial support of the CD4 cell counts and the Government Pharmaceutical Organization for supplying the study medications.

This study is financially supported by The Thailand Research Fund and Infectious Diseases Association of Thailand.

The guidance and hospitality of all teachers in the Thai CERTC consortium during the author's study period has been invaluable and beyond verbal expression.

Finally, the author wishes to thank all of the patients who participated in this study.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Pages
ABSTRACT (Thai).....	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURE.....	x
CHAPTER 1	
Rational and background.....	1
CHAPTER 2	
Review of related literature.....	3
2.1 Literature search strategy.....	3
2.2 Literature review.....	3
CHAPTER 3	
Research methodology.....	10
3.1 Research questions.....	10
3.2 Research objectives.....	10
3.3 Hypothesis.....	11
3.4 Conceptual framework.....	11
3.5 Keywords.....	11
3.6 Operational definitions.....	12
3.7 Research design.....	12
3.8 Research method.....	12
3.9 Sample size.....	13
3.10 Randomization.....	14
3.11 Experimental maneuver.....	14
3.12 Outcome measurement.....	14
3.13 Data collection.....	15
3.14 Data analysis methods.....	15

	Pages
3.15 Ethical consideration.....	17
3.16 Limitation of the study.....	17
3.17 Expected benefit and application.....	18
3.18 Obstacles.....	18
CHAPTER 4	
Results	19
4.1 Demographic and baseline data.....	19
4.2 Primary outcome analysis.....	20
4.3 Secondary outcome analysis.....	22
CHAPTER 5	
5.1 Discussion.....	23
5.2 Conclusion.....	24
5.3 Recommendation.....	24
References.....	25
Appendices	30
Appendix 1 Patient information and informed consent form	31
Appendix 2 Case record forms	37
Vitae	40

LIST OF TABLES

ix

Table	Pages
1 The statistics used for outcome variables.....	16
2 Baseline demographics of 102 HIV-infected patients.....	19
3 Virological responses at week 12	20
4 Comparison of mean CD4 cell count at baseline and at week 12	22



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURE

x

Figure	Page
1 Virological responses at week 12 stratified by baseline HIV RNA	21



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 1

INTRODUCTION

Rationale and background

In the year 2000, nearly one million Thai people were infected with human immunodeficiency virus (HIV). Since the beginning of the epidemic, 289,000 Thais have died and almost 700,000 are currently living with HIV or Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). All those infected will fall ill due to the disruption of the immune system that occurs during the natural course of HIV infection.¹ Potent antiretroviral therapy can at least partially restore pathogen-specific immunity to recall antigen-specific immunity to recall antigens.² Memory CD4 cells increase early following treatment due to their redistribution from the lymphoid tissue into the circulation.³ The use of a combination of three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) or two NRTI plus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or protease inhibitor(s) has decreased HIV-1 replication to very low levels, leading to elevation in the CD4 cell count as well as to improved clinical outcomes. Treatment of HIV infection with a combination of three antiretroviral drugs is a cost-effective use of resources.⁴

The 2001 British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy and the US Department of Health and Human Services (DHHS) 2002 guidelines have recommended antiretroviral treatment for patients with serious/ recurrent HIV related illness, or AIDS, and HIV-infected patients with CD4 cell count $<200/\mu\text{L}$ regardless of the HIV RNA concentration.^{5,6} The optimal time to initiate antiretroviral therapy among asymptomatic patients with CD4 cell counts >200 cells/ mm^3 is unknown. One of the antiretroviral regimens recommended by the BHIVA guidelines included nevirapine (NVP) 200 mg twice a day in combination with 2 NRTIs. This concurred with the Infectious Disease Association of Thailand 2001 guidelines for HIV-infected adults. However, the 2002 US DHHS guidelines for the use of

antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents recommended 2 NRTIs plus nevirapine as an alternative regimen for the treatment of adults with HIV-1 infection. Currently the cost of antiretroviral drugs is much less than in the past, particularly the locally-produced formula. However, primarily because of economic limitations the majority of Thai HIV-infected adult patients do not have access to the antiretroviral treatment. The Thai Government Pharmaceutical Organization (GPO) has produced a new formulation of antiretroviral drugs i.e., a fixed-dose combination of 30 or 40 mg stavudine (d4T)/ 150 mg lamivudine (3TC)/ 200 mg nevirapine (NVP) which has been available in the market since March 2002. This new combination formula makes simple dosing (one tablet twice daily) feasible. According to Thai FDA regulations, this type of new drug formula has to go through various phases of clinical trials, with an exemption of the animal toxicity study phase. However, the Thai GPO has been granted the special privilege of not needing approval by the Thai FDA for any of its products. Therefore it is necessary to conduct a study documenting the efficacy and safety of this new formula. This prospective trial aimed to study the efficacy and safety of the fixed-dosed combination of d4T/3TC/NVP. If the new fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP is effective and safe, it may be offered to HIV-infected patients who are in the Universal Coverage Scheme.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 2

REVIEW OF RELATED LITERATURE

2.1 Literature search strategy:

The literature search strategy used to obtain the information for this review included the Pub-MED reference database as well as selections from the reference list of related articles, abstracts presented in academic conferences, and guidelines for antiretroviral therapy. The keywords are **stavudine**, **lamivudine**, **nevirapine**, and **HIV infection**. The literature search covered the time period 1985 – 2002.

2.2 Literature review

Observational cohorts have provided critical data regarding the prognostic influence of viral load and CD4 cell count in the absence of treatment. These data indicate a strong relationship between plasma HIV RNA levels and CD4 cell counts in terms of risk for progression to AIDS for untreated persons and provide potent support for the conclusion that therapy should be initiated before the CD4 cell count declines to <200 cells/mm³. Regarding CD4 cell count monitoring, the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) demonstrated that the 3-year risk for progression to AIDS was 38.5% among patients with 201-350 CD4 cells/mm³, compared with 14.3% for patients with CD4 cell count >350 cells/mm³. However, the short-term risk for progression also was related to the level of plasma HIV RNA, and the risk was relatively low for those persons with $<20,000$ copies/mL.⁷ Data from observational studies of HAART-treated cohorts also provide critical information to guide the use of antiretroviral therapy among asymptomatic patients.⁸⁻¹¹ A collaborative analysis of data from 13 cohort studies from Europe and North America demonstrates that among drug-naïve patients without AIDS-defining illness and a viral load $<100,000$ copies/mL, the 3-year probability of

progression to AIDS or death was 15.8% among those who initiated therapy with CD4 cell counts of 0-49 cells/mm³; 12.5% among those with CD4 cell counts of 50-99 cells/mm³; 9.3% among those with CD4 cell counts of 100-199 cells/mm³; 4.7% among those with CD4 cell counts of 200-349 cells/mm³; and 3.4% among those with CD4 cell counts of 350 cells/mm³ or higher.¹¹ These data indicate that the prognosis might be better for patients who initiate therapy at >200 cells/mm³; but risk after initiation of therapy does not vary considerably at >200 cells/mm³. Risk for progression also was related to plasma HIV RNA levels in this study. A substantial increase in risk for progression was evident among all patients with a viral load >100,000 copies/mL. In other cohort studies, an apparent benefit in terms of disease progression was reported among persons who began antiretroviral therapy when CD4 cell count were >350 cells/mm³ compared to those who deferred therapy.^{12,13}

Nevirapine (NVP) is a specific, non-competitive inhibitor of the reverse transcriptase enzyme of HIV-1. Other approved Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) being used for the treatment of HIV infection include delavirdine and efavirenz. The most important clinical adverse events associated with nevirapine are rash (16%) and hepatitis (8-28%).^{14,15} In an FTC-302 study, a high incidence of severe liver toxicity was observed (9.4%), especially in women (12% in women vs. 6% in men, p=0.05). Clinically these events were attributed to NVP in combination with stavudine (d4T) and blinded treatment medication. Liver enzymes in patients receiving NVP along with other antiretrovirals should be monitored closely, particularly during the first eight weeks.¹⁶ Women were more likely to discontinue NVP therapy because of a skin rash (risk ratio, 4.5; 95%CI, 1.9-10.5).¹⁷ A study of NVP treatment with an initial dose of 400 mg daily appeared intolerable. Forty-eight percent of the subjects developed a rash; 60% (28% of the total cohort of 21 patients) of them had to discontinue the drug.¹⁸ The benefit of a lead-in treatment period at a lower dose was suggested by the absence of rash in patients who received 400 mg/day after a prolonged prior dosing at 200 mg. Dose escalation to 400 mg/day from 200 mg/day for 2-4 weeks was tested in 92 patients; 18% developed a rash, and only 2% discontinued the drug.¹⁹ However, a case-control study of Stevens-Johnson syndrome (SJS), or toxic epidermal necrolysis, in HIV-infected patients showed that 15 of 18 cases had been exposed to nevirapine [odds

ratio, 62 (10.4; + ∞)] and all patients had received escalating doses. In 10 patients the reaction occurred with the initial dosage.²⁰ SJS has been reported in 0.3% of patients with nevirapine.²¹ Other commonly reported events include fever, nausea and headache. Severe and life-threatening skin reactions and hepatotoxicity, including fatal cases of each, have occurred in patients treated with nevirapine. Long-term follow-up of 125 antiretroviral-naïve HIV-positive patients treated with nevirapine revealed that 11 patients (9.0%) developed a rash thought to be related to NVP, of whom 4 permanently discontinued NVP.²²

An open-label, prospective trial of combined stavudine, lamivudine, and nevirapine twice daily for the treatment of 25 antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients by Kasper et al found that 55% and 85% of the patients had HIV RNA below 400 copies/mL at 8-12 weeks and 21-32 weeks of treatment respectively.²³

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of zidovudine (AZT) + didanosine (ddI) + NVP (N=32) vs AZT + ddI (N=36) in antiretroviral-naïve HIV-infected patients by Florida et al demonstrated that 62.5% and 13% of patients in NVP+AZT+ddI arm and AZT+ddI arm respectively had HIV RNA below 400 copies/mL at 24 weeks and 37.5% vs 26.7% at 48 weeks.²⁴

The Atlantic study was a randomized, open-label trial comparing dual NRTI (didanosine + d4T) therapy with either NNRTI NVP, protease inhibitor Indinavir (IDV) or NRTI lamivudine (3TC) in 298 antiretroviral naïve HIV-1 infected patient. At week 48, the intent-to-treat analysis indicated that the proportion of participants with a viral load <50 copies/mL was 49, 49 and 40% for the NVP, IDV and 3TC groups, respectively, with no statistically significant differences.²⁵

Raffi et al reported an open-label, multicenter trial of d4T + ddI qd + either 200 mg NVP bid (N=60) or 400 mg NVP qd (N=40). Eighty seven percent (39/45) of the patients in the NVP bid arm had HIV RNA below 500 copies/mL at 52 weeks, compared to 78% (14/18) in the NVP qd arm. Eighty percent (8/10) of patients in NVP bid arm and 88% (7/8) in NVP qd arm with baseline viral loads >100,000 copies/mL had HIV RNA below 500 copies/mL after 52 weeks.²⁶

A randomized, open, multicenter study by Podzamczeri et al comparing combivir (AZT+3TC) with nelfinavir (NFV) or nevirapine (NVP) in 142 HIV-infected naive patients

showed that 63.2% (NFV group) vs. 75.7% (NVP group) had viral loads below 200 copies/mL at 24 weeks.²⁷

Katlama et al: A randomized, open-label study comparing d4T/ddI/3TC vs. d4T/ddI/NVP vs. d4T/ddI/IDV (indinavir) in HIV-1 infected antiretroviral naive patients which showed that 88% (76/99) of the d4T/ddI/3TC group, 88% (76/99) of d4T/ddI/NVP group and 87% (76/98) of d4T/ddI/IDV group had viral loads below 500 copies/mL at 24 weeks.²⁸

Guardiola et al: An open-label, randomized comparative study of d4T + ddI + IDV vs. d4T + ddI + NVP in the treatment of 50 HIV-infected naive patients. ITT analysis showed 70% of d4T/ddI/IDV arm and 71.3% of the d4T/ddI/NVP arm had HIV RNA below 200 copies/mL. No duration of time-elapsd at the analysis was given. The virologic improvement of the subgroups of patients with a high viral load was similar in both arms.²⁹

A meta-analysis of randomized controlled trials evaluated the effectiveness and tolerability of triple antiretroviral therapy regimens in HIV-infected patients, comparing the NNRTIs nevirapine or efavirenz combined with 2 NRTIs vs. 2 NRTIs vs. 2 NRTIs combined with one protease inhibitor (HAART). A significant virological response was observed in patients treated with NNRTIs (OR 3.6;95%CI,2.2-6.0), particularly in naïve patients (OR 7.4;95%CI,4.1-13.5). Five RCTs comparing 2 NRTIs and one NNRTI to HAART showed a slightly higher rate of virological response with the NNRTIs treatments (OR 1.6;95%CI,1.1-2.1), where as no difference was observed related to the progression of HIV disease.³⁰ Another meta-analysis of clinical trials involving triple combination therapy with dual NRTI and a protease inhibitor (PI) or an NNRTI or a third NRTI revealed that the overall estimated percentage of patients with plasma HIV RNA \leq 400 copies/mL at 24 weeks was 64% [95%CI, 60-67%]. The percentages of patients with plasma HIV RNA \leq 50 copies/mL at 48 weeks according to drug class were: PI triple, 46% (95%CI,41-52%); NNRTI triple, 51% (95%CI, 43-59%); NRTI triple, 45% (95%CI, 36-54%). In multivariable regression analysis, neither baseline plasma HIV RNA level and CD4 cell count nor treatment regimen predicted plasma HIV RNA \leq 50 copies/mL at week 48.³¹

Miguez-Burbano: 24 HIV+ drug users (12 men and 12 women) received nevirapine as part of their new HAART regimens. All were antiviral-experienced and compliant patients. Following one year of therapy, women had significantly higher CD4 counts (627.545 ± 272) than men (366.333 ± 263 , $p=0.02$) and the viral load was significantly lower in women than men ($p=0.05$). Moreover, a positive virological response was observed (<200) in 46% of the women but in only 16% of the men. Treatment was suspended in one woman due to severe hepatotoxicity; her data was not included.³²

A prospective, ongoing 104-week observational study was done to assess long-term efficacy, safety (with a focus on rash), and tolerability in 296 HIV-1 infected adults receiving various NVP-containing regimens. Pre-existing hepatitis was reported in 79 patients (42 type B, 24 type C, 13 type B+C). 108 were antiretroviral treatment-naïve. Data of 180 (270) patients were available at 52 (26) weeks. In these cases, the mean viral load decreased from 3,400 copies/mL to 60 copies/mL (week 26: 90 copies/mL). At baseline, 42 patients had a viral load below the limit of detection. During the treatment, 48% (until week 26: 43%) of the patients reached this detection limit. The mean CD4 count increased from 365 cells/ μ L to 460 cells/ μ L. In 16 patients (6%) rash was diagnosed, in 14 of those NVP was discontinued. The author concluded that the use of NVP is manageable, generally well tolerated and effective.³³

Messina et al evaluated 128 patients who received antiretroviral treatment with NVP. 57 patients (44.5%) were naïve. Thirty four patients (26.5%) completed the 64 weeks of treatment. Ten patients (7.8%) suffered from a severe allergic dermatitis associated with NVP, whereas 3 (2.34%) presented hepatic toxicity. In 8 cases (6.25%) the adherence to the treatment was bad. In 10 patients (7.8%), (naïve:2, experienced:8) there was therapeutic failure, whereas in 23 patients (67.65%), (naïve:16, experienced:7) the viral load was lower than 50 copies/mL at the end of the study.³⁴

Bersoff-Matcha SJ et al: retrospective cohort study of 176 HIV-infected adults who began an antiretroviral regimen containing either NVP (45 patients) or a PI (131 patients) at least 1 year prior to data collection and who had a viral load by PCR (Roche) of < 500 copies/mL after 6 months of treatment. Patients were followed for a mean of 15 months. The time until 50% of the regimens failed was 1.9 years. The hazard rate increased with

time. There was no significant difference in durability seen when NVP was compared with the other regimens. There was, however, a significant difference between genders, with women having longer durability than men.³⁵

Plasma HIV RNA levels and CD4 cell counts are, in general, independent predictors of clinical outcome. The CD4 cell count is a biological marker known to be prognostic for risk of opportunistic infections and death, and was commonly used in AIDS clinical trials as an efficacy end point, but ultimately it was found to have limited predictiveness for progression to AIDS and death. In more recent years, the level of plasma HIV RNA has been shown to be a better prognostic marker for clinical progression than the CD4 cell count in most but not all studies.³⁶ A prospective cohort study in 1604 HIV-infected men demonstrated that the plasma viral load was the single best predictor of progression to AIDS and death. The plasma viral load discriminated risk at all levels of CD4 cell counts and predicted their subsequent rate of decline. Five risk categories were defined by plasma HIV-1 RNA concentrations as follows: 1) 500 copies/mL or less, 2) 501–3,000 copies/mL, 3) 3,001–10,000 copies/mL, 4) 10,001–30,000 copies/mL, and 5) more than 30,000 copies/mL. Highly significant ($P < 0.001$) differences in the percentages of participants who progressed to AIDS within 6 years were seen in the five risk categories: 5.4%, 16.6%, 31.7%, 55.2%, and 80.0%, respectively.³⁷ A high baseline HIV-RNA level is associated with a higher risk of virologic failure whereas more advanced age is associated with immunologic failure.³⁸ In most patients, adherence to a regimen of potent antiretroviral agents should result in a large decrease ($\sim 1.0 \log_{10}$) in viral load by 2–8 weeks. The viral load should continue to decline over the following weeks and in most individuals becomes below detectable levels (currently defined as < 50 RNA copies/mL) by 16–20 weeks. The rate of viral load decline toward undetectable is affected by the baseline CD4 cell count, the initial viral load, potency of the regimen, adherence to the regimen, prior exposure to antiretroviral agents, and the presence of any opportunistic infections. Current US guidelines for changing therapy are based on measurements of plasma HIV-1 RNA concentrations 4 or 8 weeks after the start of treatment with cut-off points of 0.75 or $1.00 \log_{10}$, respectively.⁶ When taken concomitantly with nevirapine, rifampicin results in a 37%

decrease in the level of nevirapine. It is recommended not to take rifampicin with nevirapine.⁶

Stavudine (d4T) is a thymidine analog. It appears to be an important cause of side effects due to mitochondrial toxicity, causing lactic acidosis with hepatic steatosis, peripheral neuropathy, pancreatitis, and fat atrophy. The frequency of pancreatitis, peripheral neuropathy, and lactic acidosis appears to be increased when d4T is combined with didanosine (ddI). Lactic acidosis and hepatic steatosis is a potential life-threatening side effect. Patients present with nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, and dyspnea. The frequency of peripheral neuropathy is 5-15% but as high as 24% in some trials. Other clinical side effects are infrequent and include headache, gastrointestinal intolerance with diarrhea or esophageal ulcers.³⁹

Lamivudine (3TC) is a nucleoside analog. It has minimal toxicity. Infrequent side effects include headache, nausea, diarrhea, abdominal pain, and insomnia. Pancreatitis has been noted in 15% of pediatric patients given 3TC.⁴⁰



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 3

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research questions:

3.1.1 Primary research questions

1. Is the fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP effective for the treatment of HIV infection in adults in terms of HIV RNA reduction to below 400 copies/mL at 12 weeks from baseline?
2. What is the prevalence of side effects from the new antiretroviral preparation through 12 weeks of therapy?

3.1.2 Secondary research question

What is the mean change of the CD4 cell counts at 12 weeks from baseline?

3.2 Objectives:

Primary Objectives

1. To determine the efficacy of the fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP in the treatment of antiretroviral naïve HIV-infected adults in terms of HIV RNA reduction to below 400 copies/mL at 12 weeks from baseline.
2. To determine the proportion of side effects through 12 weeks of therapy for the fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP

Secondary Objective

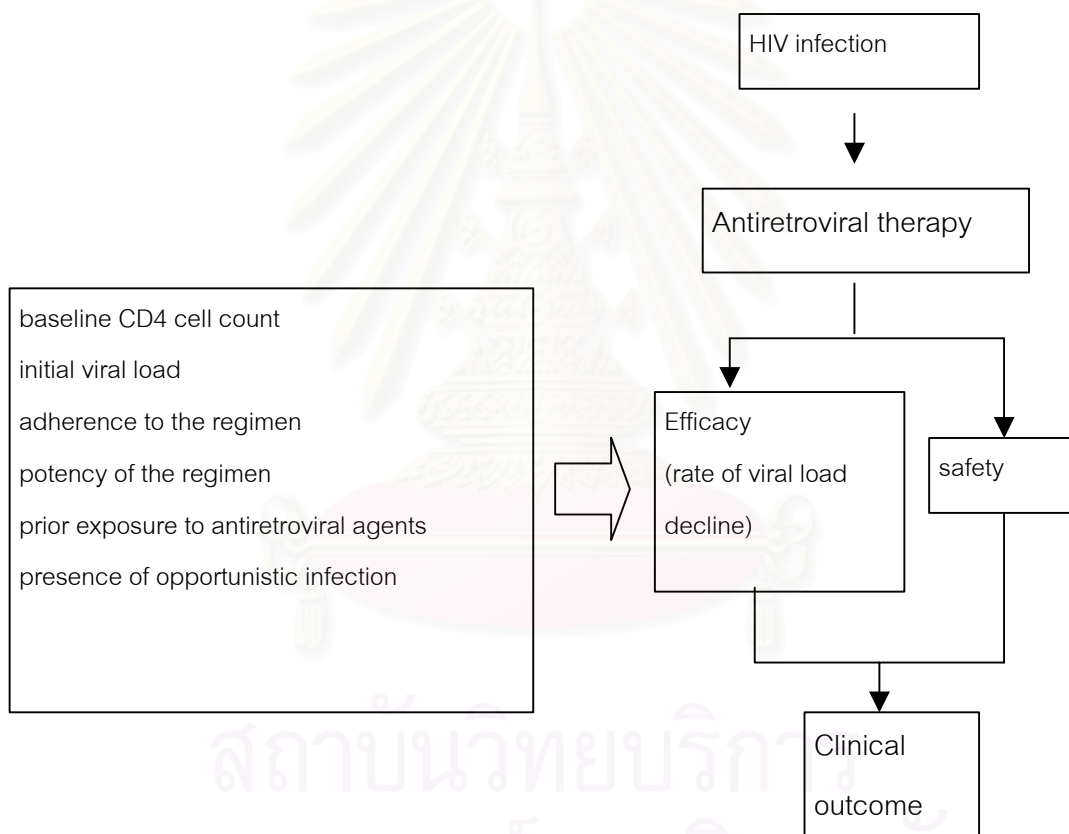
To determine the mean change of CD4 cell counts at 12 weeks from baseline.

3.3 Hypothesis:

Research hypothesis

Hypothesis: The fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP is safe and effective for the treatment of HIV infection in adults.

3.4 Conceptual framework:



3.5 Keywords: Efficacy, Safety, Fixed-dose combination, Stavudine, Lamivudine, Nevirapine, Treatment, HIV infection

3.6 Operational definition:

Side effects : a severe rash, hepatotoxicity, or other side effects leading to withdrawal from the study.

- **Hepatotoxicity** : defined as serum SGOT and/or SGPT ≥ 3 x of baseline
- **Rash** : diffuse erythematous macular or maculopapular cutaneous eruption, urticaria, angioedema, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.

3.7 Research design:

This study had been carried out as an open label single arm study.

3.8 Research method

3.8.1 Population

Target population

Adult HIV-infected patients

Study population

Adult HIV-infected patients who attended the HIV-clinic at Siriraj Hospital and agreed to participate, giving written informed consent.

Inclusion criteria

1. ≥ 18 years of age
2. had laboratory evidence of HIV infection i.e., positive anti-HIV by ELISA or other tests
3. had a CD4 count $< 200/\mu\text{L}$ within 30 days prior to enrollment
4. have had no prior exposure to antiretroviral agents

Exclusion criteria

1. taking rifampicin at time of screening
2. serum creatinine $\geq 1.5\text{X}$ ULN

3. serum total bilirubin $\geq 2X$ ULN
4. serum SGOT and/or SGPT $\geq 2X$ ULN
5. pregnant or lactating women

3.9 Sample size:

Sample size calculation is based on 95% confidence interval of true proportion

(π)

2-sided 95% confidence interval for $\pi = P \pm Z_{\alpha} PQ/n$

$$\text{Thus, } n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2}$$

For efficacy outcome:

P= Estimated proportion of response in the treated group at 12 weeks = 0.55²³

Q= 1-P = 0.45

α = type I error = 0.05 (two-tailed), $Z_{\alpha} = 1.96$

d = acceptable error = 0.11

n = 79

It was expected that the dropout rate would be 15%, therefore number of patients to be recruited was 84/0.80 or 92.

For safety outcome:

P= Estimated proportion of side effect in the treated group through 12 weeks = 0.20

Q= 1- P = 0.80

α = type I error = 0.05 (two-tailed), $Z_{\alpha} = 1.96$

d = acceptable error = 0.09

n = 76

It was expected that the dropout rate would be 15%, therefore number of patients to be recruited was approximately 89.

To have adequate sample size for both efficacy and safety outcome, a larger sample size of 100 patients was chosen for the study.

3.10 Randomization:

None

3.11 Experimental maneuver

Eligible patients had baseline clinical assessment and blood drawn for complete blood count, fasting blood sugar, electrolytes, SGOT, SGPT, total bilirubin, creatinine, cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, CD4 (determined by flow cytometry), HIV RNA (Roche Amplicor Monitor Standard Assay; lower limit of detection, 400 HIV RNA copies/mL) before the initiation of study drugs. Because the majority of previous studies of antiretroviral efficacy used an HIV RNA assay with a lower limit of detection, 400 copies/mL, a similar HIV RNA assay was used for this study. The patients who were enrolled for the study received a fixed dose combination of d4T 30 mg (weight < 60 Kg) or 40 mg (weight \geq 60 Kg)/3TC150 mg/NVP 200 mg po q am and separated antiretroviral drugs consisting of d4T 30 mg (weight < 60 Kg) or 40 mg (weight \geq 60 Kg) po q pm + 3TC 150 mg po q pm for 2 weeks and then a fixed dose combination of d4T 30 mg (weight < 60 Kg) or 40 mg (weight \geq 60 Kg)/3TC/NVP twice daily thereafter to complete 52 weeks. The dosage of stavudine was adjusted according to the patient's current weight at each follow-up visit.

The patients received prophylaxis for opportunistic infections and other standard care accordingly. The patients had follow-up visits at 2, 4, 8, 12, 24, 36 and 52 weeks, at which time they were assessed clinically and evaluated for adverse events. Complete blood count, fasting blood sugar, electrolytes, liver function tests, BUN, and creatinine were determined at 2, 8, 12, and 52 weeks. Blood tests for cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, CD4 cell count and HIV-RNA assay were done at 12 and 52 weeks. Other laboratory tests were performed when clinically indicated. The data analysis was performed week 12.

3.12 Outcomes measurement:

The following variables were measured:

3.12.1 Demographic and baseline variables

- Age (years)
- Gender
- CD4 cell count (cells/mm³)
- HIV RNA (copies/mL)

3.12.2 Outcome variables

- CD4 cell count at 12 weeks
- HIV RNA and log₁₀ HIV RNA at 12 weeks
- Proportion of patients with hepatotoxicity
- Proportion of patients with drug related skin rashes
- Other significant side effects or events leading to withdrawal from the study.

3.13 Data collection

The data was collected in a case record form.

3.14 Data analysis methods:

3.14.1 Demographic and baseline variables

Demographic and baseline variables are presented as range, mean, standard deviation, median, or proportions as appropriate.

3.14.2 Outcomes variables

The outcome variables were described using appropriate statistics (Table 1).

Table 1: The statistics used for outcome variables

Variables	Statistics
1. CD4 cell count at week 12 (cells/mm ³)	Range, mean, S.D., median
2. Change of CD4 cell counts from baseline (cells/mm ³)	Paired t-test
3. Mean HIV RNA at week 12 (copies/mL)	Range, mean, S.D.
4. Mean log HIV RNA at week 12 (log ₁₀ copies/mL)	Range, mean, S.D.
5. Mean change in log HIV RNA from baseline (log ₁₀ copies/mL)	Mean, S.D.
6. Proportion of patients with HIV RNA < 400 copies/mL at week 12	Proportion
7. Proportion of patients with AST and/or ALT ≥ 3 x ULN	Proportion
8. Proportion of patients with rash	Proportion

Differences are considered significant if P-value < 0.05.

The efficacy analysis was performed using both “intention to treat” (ITT) and “on treatment” (OT) approaches. The ITT population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug. In the ITT analysis, patients were considered as treatment failures if they experienced either virological failure (viral load of ≥ 400 copies/mL) at week 12 or a premature discontinuation of study treatment. The OT analysis includes all patients for whom data were available at week 12. Statistical tests were two-tailed with significant level taken at 0.05. The SPSS version 10 program was used for data analysis.

3.15 Ethical Consideration:

The research proposal was approved by the Institutional Review Board on Human Research of the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University.

The details of the study were explained clearly to the patients. Written informed consent was obtained from all patients.

Each of the antiretroviral drugs in the combination has been used to treat HIV-infected patients worldwide; their side effects are expected and mostly manageable. Any patients who developed serious side effects such as severe rash, hepatotoxicity, neuropathy etc, were withdrawn from the study and treated appropriately. Consequently the potential for the enrolled AIDS patients to benefit from antiretroviral treatment was expected to be much greater than the potential for them to be harmed by the treatment in this study.

3.16 Limitation of this study:

This study was an open label, single arm clinical trial, so there was no comparison with other antiretroviral regimens. However, the measured outcomes of change of CD4 cell counts from baseline and virological response (HIV RNA suppressible to < 400 copies/mL) would enable us to draw conclusions regarding the efficacy of the regimen. Regarding the side effects of the study drugs, we considered only common and potentially serious side effects (i.e., severe rashes and hepatotoxicity). The long term side effects such as lactic acidemia/acidosis and lipodystrophy were not included in the outcome measurements. Certain rare but life-threatening side effects, such as Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis were not expected to be seen in this study because the sample size was too small to demonstrate those side effects. In addition, this study was not designed to evaluate the patients' adherence to the treatment. The study was initiated in April 2002 and the last group of patients were enrolled in November 2002, so the CD4 cell count and HIV RNA at week 52 are not yet available for all the patients. The analysis presented in this study was for the data through week 12 only. This study is on-going and the

laboratory results from the last group will be available in November 2003 for final analysis.

The generalizability of the study results was limited to adult HIV-infected patients only. We do not know if these drugs are effective and safe in pregnant women or children. The majority of HIV-infected patients who were seen at Siriraj hospital had advanced disease and potential drug intolerance, which may have resulted in treatment failure.

3.17 Expected benefit and application:

The efficacy and safety of the new fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP has been demonstrated. This new formula can be recommended for the initial treatment of antiretroviral naïve HIV-infected patients in Thailand and should be considered for use under the Universal Coverage Scheme.

3.18 Obstacles:

All of the patients were not enrolled at the same time, hence the laboratory results at week 52 are not completely available for analysis. Further follow-up is needed.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 4

RESULTS

4.1 Demographic and baseline data

One hundred and two adult HIV-infected patients who received medical care at Siriraj Hospital were enrolled in the study during April to November 2002. The baseline demographics of the patients enrolled are shown in Table 2.

Table 2: Baseline demographics of 102 HIV-infected patients

Characteristic	n	Mean (S.D.)	Range	Median (P ₅ -P ₉₅)
Age (years)	102	33.8 (6.8)	21-53	
Sex				
Male	54 (53%)			
CD4 cell count (cells/mm ³)	102	57.6 (57.6)	0-191	38.5 (1.2-1.7)
HIV RNA (copies/mL)	99	338,867 (249,385)	<400 - >750,000	265,933 (33,628 - >750,000)
≤ 100,000	20 (19.4)			
>100,000	79 (80.6)			
log HIV RNA (copies/mL)	99	5.35 (0.51)	<2.6 - >5.88	5.42 (4.53 - >5.88)

4.2 Primary outcome analysis

4.2.1 Efficacy of treatment as measured by proportion of patients with HIV RNA < 400 copies/mL at week 12

Eighty four patients were available for follow-up at week 12. The mean change in \log_{10} HIV RNA was 2.87(0.76) \log_{10} copies/mL ($P<0.001$; 95%CI 2.70,3.03). Seventy three patients (86.9%) had HIV RNA <400 copies/mL by on-treatment analysis (95%CI 78.1%,92.5%) and 73.7% had HIV RNA <400 copies/mL by intent-to-treat analysis (95%CI 64.3%, 81.4%) (Table 3) When stratified by baseline HIV RNA, 15 patients (88.2%) with baseline HIV RNA $\leq 100,000$ copies/mL and 58 patients (86.6%) with baseline HIV RNA > 100,000 copies/mL had a viral load <400 copies/mL at week 12 by on-treatment analysis ($P=0.856$; 95%CI -21.7%,14.9%). (Table 3, Figure 1) Fifteen patients (78.9%) with baseline HIV RNA $\leq 100,000$ copies/mL and 58 patients (72.5%) with baseline HIV RNA >100,000 copies/mL had a viral load <400 copies/mL at week 12 by intent-to-treat analysis ($P=0.566$; 95%CI -27.3%,12.4%). (Table 3, Figure 1)

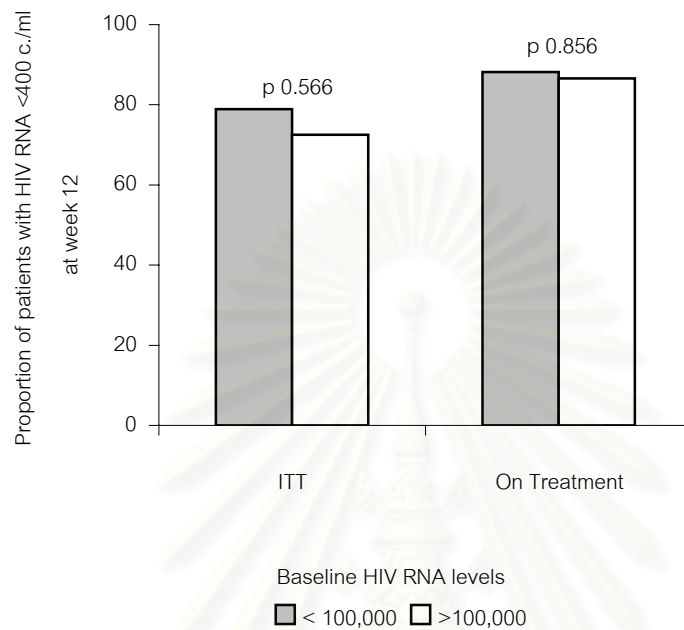
Table 3: Virological responses at week 12[†]

	HIV RNA <400 copies/mL at week 12				<i>P</i> -value
	Overall	Baseline HIV RNA $\leq 100,000$ c./mL	Baseline HIV RNA >100,000 c./mL	95% CI for difference	
ITT*	73.7%(73/99)	78.9%(15/19)	72.5%(58/80)	(-27.3%,12.4%)	0.566
OT*	86.9%(73/84)	88.2%(15/17)	86.6%(58/67)	(-21.7%,14.9%)	0.856

* ITT= intent-to-treat-analysis, OT=on treatment analysis

[†] Comparison of virological response between two groups with different baseline HIV RNA

Figure 1. Virological responses at week 12 stratified by baseline HIV RNA



4.2.3 Proportion of significant side effects

During the first 12 weeks, 15 patients (14.7%) were withdrawn from the study due to adverse events :

8 patients developed skin rashes without other associated adverse events (Rash was probably attributable to trimethoprim/sulfamethoxazole in 1 patient).

3 patients developed fever with skin rashes.

6 patients developed hepatotoxicity (4 patients had severe hepatotoxicity with elevation of AST and/or ALT greater than 5 times of upper limit of normal (ULN) and 1 with AST and/or ALT > 3x ULN; 1 had both rash and hepatotoxicity).

1 patient who developed severe hepatotoxicity also had severe peripheral neuropathy; the latter was likely attributable to stavudine.

1 patient had severe hyponatremia with seizure possibly from SIADH.

A total of 12% had rashes after receiving d4T+3TC+NVP. The incidence of hepatotoxicity was 6%. One of 6 patients with hepatotoxicity was able to continue using the study drugs.

The last group of patients has not yet completed the 52-week study period. Two patients developed pulmonary mycobacterial infection (1 with *M. tuberculosis*, the other with probable nontuberculous mycobacteria) following HAART, resulting from immune reconstitution. Both patients have remained in the study.

There were 6 patients were not available for follow-up.

4.3 Secondary outcome analysis

4.3.1 Mean change of CD4 cell count at week 12 from baseline

At week 12, the mean CD4 cell count was 131.6 (83.0) cells/mm³ (range 8-393). The mean change in the CD4 cell count from baseline was 73.7 (55.5) cells/mm³ ($P < 0.001$; 95% CI 61.66%, 85.7%). (Table 4)

Table 4: Comparison of mean CD4 cell count at baseline and at week 12 (n=84)

CD4 cell count (cells/mm ³)	Mean (SD)	95%CI	<i>P</i> -value [†]
Baseline	57.95 (56.02)		
Week 12	131.65 (83.04)		
Change from baseline	73.70 (55.50)	(61.66, 85.75)	<0.001

[†] Paired t-test

CHAPTER 5

DISCUSSION, CONCLUSION, AND RECOMMENDATION

5.1 Discussion

Overall virological responses (success rate) at week 12 (HIV RNA <400 copies/mL) were 86.9 and 73.7% by on-treatment and intent-to-treat analysis respectively. When taking the baseline HIV RNA (low or high) into account, there was no significant difference in the success rate between patients with low ($\leq 100,000$ copies/mL) or high ($> 100,000$ copies/mL) baseline HIV RNA. The success rate at week 12 in this study was higher than the study of Kasper et al which found that only 55% of their patients had HIV RNA below 400 copies/mL at 8-12 week. A total of 25 patients in the latter study had a mean baseline CD4 cell count of 259 cells/mm³ compared to 58 cells/mm³ in this study, and a mean viral load of 160,000 copies/mL compared to 338,867 copies/mL in this study.²³ In general, the HIV-infected patients who seek medical care at Siriraj hospital are of extremely low socioeconomic status and have advanced HIV disease when compared to those seen at other health care facilities. We are waiting for the results of the CD4 cell counts and HIV RNA levels at 52 weeks for comparison with a 2NN study which was a head-to-head study comparing nevirapine and efavirenz. The 2NN study randomized 220 and 387 antiretroviral naïve HIV-infected patients to receive nevirapine 400 mg once daily and nevirapine 200 mg twice daily respectively together with d4T and 3TC. The results were analyzed at week 48.⁴¹

The incidence of rash leading to withdrawal from the study was 12% in our study compared to 6.6% in another study.⁴² However the overall incidence of rash related to nevirapine was reported to be 15-20%.⁴³ The overall incidence of hepatotoxicity was 6% but severe hepatotoxicity (AST and or ALT $> 5x$ ULN) was found to be 5%, compared to

8-21% in other studies.⁴⁴ The study period was too short to demonstrate the long term side effects, particularly lactic acidemia/acidosis and lipodystrophy.

Although this study was a noncomparative trial, it demonstrated the non-inferiority or possible superiority of the fixed-dose combination of d4T+3TC+NVP for the treatment of antiretroviral naïve HIV-infected patients at week 12 when compared to a previous study using the same antiretroviral drugs.²³ Additionally, our patients had more advanced disease, i.e., lower mean baseline CD4 cell counts and higher mean baseline HIV RNA. The study drugs were well tolerated over the study period and the adverse effects were comparable to those reported in previous studies. Long term efficacy and safety of this drug combination should be studied.

5.2 Conclusion

The preliminary 12-week results from this study demonstrated that in the short term, the fixed-dose combination of d4T+3TC+NVP was safe, well tolerated and effective in increasing CD4 cell counts and in the suppression of HIV RNA in advanced HIV-infected patients in Thailand . However, a longer term study should be done to assess the long term side effects and the durability of the effectiveness of this drug.

5.3 Recommendation

The fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine may be recommended for the initial treatment of HIV infection in individuals for whom antiretroviral therapy is indicated. This study should be continued through week 52 for complete results. A longer term efficacy and safety study of this drug should be pursued, and if feasible, compared with that of other antiretroviral regimens.

REFERENCES

1. National Guidelines for The Clinical Management of HIV in Children and Adult, sixth edition, Ministry of Public Health Thailand. (n.d.).
2. Autran B, Carcelain G, Tubiana. Effects of antiretroviral therapy on immune reconstitution. In: Conference record of the sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Jan 31- Feb 4, 1999. [Abstract S44].
3. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M et al. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest* 1999;103:1391-8.
4. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel D, Cohen CJ, Seage GR et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001;334:824-31.
5. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy July 27, 2001.
6. Department of Health and Human Services/Henry J. Kaiser Family Foundation Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 4, 2002. Available from: <http://www.hivatis.org>. [2002, Feb 15]
7. Phair JP, Mellors JW, Detels R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:2455-9.
8. Hogg RS, Yip B, Chan KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
9. Chen R, Westfall A, Cloud G et al. Long-term survival after initiation of antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001. (Abstract 341).
10. Sterling TR, Chaisson RE, Bartlett JG, Moore RD. CD4⁺ lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. 8th

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001.
(Abstract 519).

11. Egger M. Art Cohort Collaboration. Progression of HIV-1 infected drug-naïve patients starting potent antiretroviral therapy: multicohort analysis of 12,040 patients. 41st ICAAC. Chicago, IL. 2001. (Abstract LB-18).
12. Kaplan J, Hanson DL, Karon J et al. Early initiation of combination antiretroviral therapy (ART): Does it affect clinical outcome? 13th International AIDS Conference. Durban, South Africa. 2000. (Abstract LbPeB7051).
13. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. and the Swiss HIV Cohort Study. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV and CD4 counts $>350/\text{mm}^3$. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001. (Abstract LB-6).
14. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Morroft A, Cruceta A et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:1261-8.
15. Orenstein R, LeGall-Salmon E. HIV treatment-associated hepatitis. AIDS Reader 1999;9:339-46.
16. Bartlett J. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. In: Conference record of the eighth conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Feb 4-8, 2001. [Abstract 19].
17. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, van Der Horst C, Hamrick Jr HJ, Powderly WG et al. Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis 2001;32:124-9.
18. Havir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, Murphy R, Erice A, Spector SA et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1995;171:537-45.
19. Cheeseman SH, Murphy RL, Sagg MS, Havlir D. Safety of high dose nevirapine (NVP) after 200 mg/d lead-in. In: Conference record of the IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress (Berlin). London: Wellcome Foundation, 1993.[Abstract 262109].

20. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15:1843-8.
21. Moyle G. The emerging roles of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy. *Drugs* 2001;61:19-26.
22. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naïve HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:462-5.
23. Kasper R. Early results of combined stavudine, lamivudine, and nevirapine: a twice daily, well-tolerated, protease inhibitor-sparing regimen for the treatment of HIV-1 infection. In: Conference record of the fifth conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Feb 1-5, 1998 [Abstract 696].
24. Floridia M, Bucciardini R, Ricciardulli D, Fragola V, Pirillo MF, Weimer LE et al. A randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naive patients with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:11-9.
25. Squires K. The Atlantic study: a randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen: final 48 week data. In: Conference record of the XIII International AIDS conference, Durban, Jul 9-14, 2000. [Abstract LbPp7046].
26. Raffi F. D4T + qd ddl + nevirapine (bid or qd) in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 1-year results of the VIRGO study. In: Conference record of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, Sep 26-29, 1999. [Abstract 1978].
27. Podzamczeri D, Ferrer E, Consigloi E, Gatell JM, Perez P, Perez JL et al. A randomized, open multicenter trial comparing combivir plus nelfinavir or nevirapine in HIV-infected naive patients (the combine study). In: Conference record of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Sep 17-20, 2000. [Abstract 694].

28. Katlama C, Murphy R, Johnson V, Squires K, Horban A, Gatell J et al. The Atlantic study: a randomized open-label study comparing two protease inhibitors (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen. In: Conference record of the sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Jan 31- Feb 4, 1999. [Abstract 18].
29. Guardiola J, Domingo P, Gurgui M, Vazquez G. An open-label, randomized, comparative study of stavudine (d4T) + didanosine (ddI) + indinavir versus d4T + ddI + nevirapine in treatment of HIVinfected naive patients. In: Conference record of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Sep 17-20, 2000. [Abstract 539].
30. Torre D, Tamnini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. HIV Clin Trials 2001;2:113-21.
31. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. AIDS 2001;15:1369-77.
32. Miguez-Burbano M, Castillo G, Rodriguez A, Lecusay R, Campa A, Shor-Posner G. Gender specific differences related to nevirapine treatment in HIV-1 infected drug users. In: Conference record of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina, Jul 8-11,2001. [Abstract378].
33. Eskoetter H, Kaliebe T, Rasokat H, Mielenz H. Long-term efficacy, tolerability of nevirapine (NVP)-containing regimens, interim analysis of an observational study in HIV-1 infected adults. In: Conference record of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina, Jul 8-11,2001. [Abstract431].
34. Messina OG, Bases O, Rueda HJ, Monticheli A, Uriburu A. Experience with nevirapine in combined treatments. In: Conference record of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina, Jul 8-11,2001. [Abstract432].
35. Bersoff-Matcha SJ, Mcconkey SJ, Wohl DA, Merrill D, Tilley A, Mundy LM. A retrospective cohort study of the durability of antiretroviral therapy using

- nevirapine versus antiretroviral therapy using protease inhibitors. In: Conference record of the 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, Oct 25-28, 2001. [Abstract 693].
36. Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *JAMA* 2001;285:777-84.
 37. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
 38. Marimoutou C, Chêne G, Mercié P, Neau D, Farbos S, Morlat P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4⁺ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:161-7.
 39. Bartlett JG, Gallant JE. Management of opportunistic infections in patients with HIV infection. In: 2001-2002 medical management of HIV infection. 2001-2002 ed. Baltimore: H&N Printing & Graphics, 2001. P. 279.
 40. Bartlett JG, Gallant JE. Management of opportunistic infections in patients with HIV infection. In: 2001-2002 medical management of HIV infection. 2001-2002 ed. Baltimore: H&N Printing & Graphics, 2001. P. 238.
 41. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 176.
 42. Pollard RB, Robinson P, Dransfield K. Safety profile of nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Ther* 1998;20:1071-1092.
 43. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997,11(Suppl A):S157-64.
 44. Pulido F, Torralba M. NNRTI hepatotoxicity: efavirenz versus nevirapine. *J HIV Ther* 2002;7(Suppl 2):S3-9.



APPENDICES

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX 1

Informed Consent Form and Patient Information

หนังสือยินยอมโดยได้รับการอธิบายบอกกล่าว

(Informed Consent Form)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อาศัยอยู่บ้านเลขที่.....

ถนน.....ตำบล.....อำเภอ.....

จังหวัด.....โทรศัพท์..... โทรสาร.....

ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง The efficacy and safety of fixed-dose combination of stavudine plus lamivudine plus nevirapine in the treatment of HIV infection in adults

(ภาษาไทย) การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมประกอบด้วย สตาวูดีน, ลามิวูดีน และเนวีราพีน ในขนาดคงที่ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นผู้ใหญ่

โดยข้าพเจ้าได้รับทราบเกี่ยวกับรายละเอียดของโครงการดังต่อไปนี้

ชื่อผู้วิจัย: น.พ.ถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท์, ศาสตราจารย์ น.พ.สุรพล สุวรรณกุล, น.พ.วินัย

รัตนสุวรรณ, น.พ.วิชัย เตชะสาธิต, นพ. อนุวัฒน์ กิระสุนทรพงษ์

สถานที่วิจัย: ห้อง 447 ตึกผู้ป่วยนอกชั้น 4 ร.พ.ศิริราช

ผู้สนับสนุนการวิจัย: องค์การเภสัชกรรม และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ความเป็นมาของโครงการ

ใน พ.ศ.2543 มีผู้ป่วยไทยประมาณหนึ่งล้านคนติดเชื้อเอชไอวี ตั้งแต่เริ่มมีการระบาดของโรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ในประเทศไทยมีผู้ป่วยเสียชีวิตไปแล้ว 289,000 คน และอีกประมาณ 700,000 คนยังมีชีวิตอยู่ ผู้ป่วยเหล่านี้ถ้าไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีจะล้มป่วยเนื่องจากภูมิคุ้มกันบกพร่องและเสียชีวิตในที่สุด การให้ยาต้านเอชไอวีหลายตัวร่วมกัน เช่น ยากลุ่มนิวคลีโอไซด์รีเวอร์สทรานสคริปเทส อินฮิบิเตอร์ ร่วมกับ ยากลุ่มน็อนนิวคลีโอไซด์รีเวอร์สทรานสคริปเทส อินฮิบิเตอร์ หรือ โปรตีเอส อินฮิบิเตอร์ จะลดการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีลงมาก ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวซีดีสี่เพิ่มจำนวนขึ้น และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ในปัจจุบันแม้ว่าราคายาต้านเอชไอวีถูกลงมาก แต่ผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว เหตุผลสำคัญคือผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเศรษฐกิจฐานะยากจน ทำให้ไม่สามารถซื้อยาต้านเอชไอวีได้

องค์การเภสัชกรรม ประเทศไทยได้เตรียมที่จะผลิตยาเม็ดรวมประกอบด้วยยาสตาวูดีนขนาด 30 หรือ 40 มก./ยาลามิวูดีน 150 มก./ยานิวีราพีน 200 มก. ภายใต้นโยบายประกันสุขภาพถ้วนหน้าของรัฐบาล ยาที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมนี้สามารถออกจำหน่ายได้เมื่อผลิตเสร็จ ซึ่งคาดว่าจะแล้วเสร็จและออกวางจำหน่ายกลางปี พ.ศ. 2545 ยาเม็ดรวมชนิดใหม่นี้ช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการรักษามากขึ้นเนื่องจากราคาถูกลงและอาจจะอยู่ในโครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และยังรับประทานยาจำนวนเม็ดลดลงและเพียงวันละ 2 ครั้ง ซึ่งน่าจะทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาสะดวกขึ้น ยานี้จะมีราคาถูกลงพอที่รัฐบาลอาจจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายได้และช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานยาจำนวนเม็ดลดลงและเพียงวันละ 2 ครั้ง ซึ่งน่าจะทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอมากขึ้น อย่างไรก็ตามยานี้จัดเป็นสูตร (formulation) ใหม่ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมใหม่นี้ในทางคลินิก ซึ่งการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมใหม่นี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของของยาเม็ดรวมประกอบด้วย สตาวูดีน, ลามิวูดีน และนิวีราพีนในขนาดคงที่ในการลดระดับไวรัสเอชไอวีและศึกษาอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงของยาเม็ดรวมและศึกษาอัตราความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดังกล่าวด้วย

ยาเม็ดรวมชนิดใหม่นี้ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมภายใต้ นโยบายประกันสุขภาพถ้วนหน้าของรัฐบาล คาดว่ายาเม็ดรวมดังกล่าวจะผลิตแล้วเสร็จและนำออกใช้ได้ประมาณกลางปี พ.ศ. 2545 โดยยานี้จะมีราคาถูกลงพอที่รัฐบาลอาจจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายได้และช่วยให้ผู้ป่วยรับยาทั่วถึงและผู้ป่วยรับประทานยาจำนวนเม็ดลดลงและเพียงวันละ 2 ครั้ง ซึ่งน่าจะทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอมากขึ้น เนื่องจากยาที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมนี้สามารถออกจำหน่ายได้เมื่อผลิตเสร็จ และเป็นยาสูตร (formulation) ใหม่ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมใหม่นี้ในทางคลินิก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเม็ดรวมใหม่นี้ หากผลการวิจัยพบว่ายาดังกล่าวได้ผลและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ก็จะทำให้ผู้บริหารและผู้ป่วยมั่นใจว่ายาดังกล่าวนี้ปลอดภัยและมีประสิทธิผลในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย

ขั้นตอนการทำวิจัย

ผู้ป่วยที่สนใจจะเข้าร่วมในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเนื่องจากไม่สามารถรับภาระค่าใช้จ่ายของยานี้ได้จะได้รับคำอธิบายถึงขั้นตอนการวิจัย วิธีการวิจัย และผลดีผลเสียที่อาจจะเกิดขึ้น หากผู้ป่วยยินดีเข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับยาเม็ดรวม รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า และยาแยก (สตาวูดีน และลามิวูดีน) อย่างละ 1 เม็ด รับประทานหลังอาหารเย็น นาน 2 สัปดาห์ และจะได้รับยาเม็ดรวม 1 เม็ด เข้า-เย็นต่อไปจนครบ 1 ปี ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา

ป้องกันโรคติดเชื้ออวยโอกาสตามข้อบ่งชี้และได้รับการรักษาอื่น ๆ ตามมาตรฐาน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในโครงการทุกรายจะได้รับการประเมินอาการ การตรวจร่างกาย และการตรวจเลือดครั้งละ 20-30 ซีซี (4-6 ซ้อนชา) เพื่อตรวจการทำงานของตับ ไต ตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ และปริมาณของเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นระยะเวลา 1 ปีที่อยู่ในระหว่างการทดลองโดยผู้ป่วยไม่ต้องเสียเงินค่ายาต้านไวรัสเอชไอวีและค่าตรวจใดๆ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บเลือดของผู้ป่วยไว้สำหรับตรวจหาระดับของยาในเลือดและการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีด้วย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (รวมทั้งค่าใช้จ่าย, ค่าชดเชย)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้จะได้รับยาต้านเอชไอวี ซึ่งจะช่วยให้จำนวนไวรัสเอชไอวีลดลงได้และทำให้ภูมิคุ้มกันมีโอกาสรักษาฟื้นตัว และผู้ป่วยแข็งแรงขึ้น มีการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีและเนวีราพินร่วมกันพบว่าร้อยละ 55 และร้อยละ 85 ของผู้ป่วยมีระดับไวรัสเอชไอวีลดลงถึงระดับต่ำกว่า 400 ตัวต่อลบ.มม. ที่ 8-12 สัปดาห์และ 21-32 สัปดาห์ตามลำดับ ผลที่ได้จากการวิจัยนี้จะทำให้ทราบความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยรายอื่นๆ และนำไปสู่การพิจารณาการให้ยาดังกล่าวในโครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายอื่นมีโอกาสได้รับยาต้านเอชไอวีมากขึ้น ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจระดับเซลล์เม็ดเลือดขาวซีดีสี่และไวรัสเอชไอวีในระยะคัดเลือด และจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัยตลอด 52 สัปดาห์โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ความเสี่ยงหรือผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น

ผลข้างเคียงของสตาเวอดีน ได้แก่ เส้นประสาทอักเสบ, ตับอ่อนอักเสบ, ภาวะกรดแลคติกคั่งในเลือด ซึ่งอาจรุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิต, แก้มตบและเห็นเส้นเลือดดำที่แขนขาชัดเจนขึ้นเนื่องจากไขมันใต้ผิวหนังลดลง ซึ่งอาจพบได้หลังผู้ป่วยรับประทานยาติดต่อกันเกิน 1 ปี

ผลข้างเคียงของ ลามิวูดีนพบน้อยมาก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน

ผลข้างเคียงของ เนวีราพิน ได้แก่ ผื่นพบได้ถึงร้อยละ 16 บางรายผื่นรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตก็มีรายงานไว้ ระดับเอ็นไซม์ตับขึ้นสูงได้ถึงร้อยละ 12.5 แต่ส่วนใหญ่ไม่มีอาการและกลับเป็นปกติหลังหยุดยา

ความเสี่ยงจากการเจาะเลือด ได้แก่ อาการเจ็บ มีเลือดออกและรอยช้ำบริเวณที่แทงเข็ม

หญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตรไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ได้ เนื่องจากอาจเกิดอันตรายที่ยังไม่ทราบแก่ทารกในครรภ์หรือบุตรที่รับประทานนมแม่ได้

แนวทางป้องกัน/แก้ไขความเสี่ยงหรือการแก้ไขผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น

ผู้ป่วยจะได้รับการสอบถามประวัติและตรวจร่างกายจากแพทย์ ตรวจเลือด (complete blood count) เอ็นไซม์ตับ เกล็ดแร่ การทำงานของไต ระดับไขมันในเลือด จำนวนเซลล์ซีดีสี่

ปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดก่อนเข้าร่วมการวิจัย และตรวจเลือด (complete blood count) เอนไซม์ตับ กลีโกลิ การทำงานของไตที่ 2, 8, 12 และ 52 สัปดาห์เพื่อติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด และตรวจปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ และไวรัสเอชไอวีในเลือดที่สัปดาห์ที่ 12 และ 52 ผู้ป่วยจะต้องมาพบแพทย์ประมาณ 12 ครั้งเพื่อรับยาและประเมินผลการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการบอกกล่าวเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ทั้งหมด ตลอดจนคำแนะนำให้รายงานแพทย์ผู้วิจัยทันทีเมื่อผู้ป่วยมีอาการดังกล่าว

รายละเอียดและขั้นตอนที่ผู้ร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการปฏิบัติ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาที่มีคุณสมบัติครบถ้วนและสมัครใจจะได้รับยาเม็ดรวมสเตวูดีน (30 ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. หรือ 40 มก. ถ้าน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 60 กก.)/ลามิวูดีน (150 มก.)/เนวิราพิน (200 มก.) รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า และยาเม็ดแยกสเตวูดีน (30 ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. หรือ 40 มก. ถ้าน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 60 กก.) 1 เม็ด, ลามิวูดีน (150 มก.) 1 เม็ด หลังอาหารเย็นทุกวันเป็นเวลา 14 วัน เพื่อประเมินผลข้างเคียงของเนวิราพิน แล้วเปลี่ยนเป็นยาเม็ดรวมสเตวูดีน (30 ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. หรือ 40 มก. ถ้าน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 60 กก.)/ลามิวูดีน (150 มก.)/เนวิราพิน (200 มก.) รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า- เย็นต่อไปจนครบ 1 ปี

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสตามข้อบ่งชี้และได้รับการรักษาอื่นๆ ตามมาตรฐาน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในโครงการทุกรายจะได้รับการประเมินอาการ การตรวจร่างกาย และการตรวจเลือดก่อนเข้าร่วมโครงการ ที่ 2, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์โดยผู้ป่วยไม่ต้องเสียเงินค่ายาต้านไวรัสเอชไอวีและค่าตรวจใดๆตามที่ระบุไว้ในโครงการ

ในการเข้าร่วมการวิจัยนี้ผู้ป่วยจะได้รับการช้ประวัติ ตรวจร่างกายเมื่อเริ่มการศึกษาและทุกครั้งที่มาติดตามผลการรักษาที่ 2, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ (หรือถี่กว่านั้นสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาผลข้างเคียงจากยา) ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดจำนวน 5 ครั้ง (ก่อนเริ่มการศึกษา และสัปดาห์ที่ 2, 8, 12, 52) ครั้งละ 20-30 ซีซี (4-6 ชั่วโมง) เพื่อตรวจนับเม็ดเลือด การทำงานของตับ การทำงานของไต น้ำตาลในเลือด กลีโกลิ ไขมันในเลือด จำนวนเซลล์ซีดี 4 และปริมาณไวรัสเมื่อเริ่มการศึกษา และที่สัปดาห์ที่ 12 และ 52 ตรวจนับเม็ดเลือด การทำงานของตับ การทำงานของไต น้ำตาลในเลือด กลีโกลิ ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 8 หลังรักษา และอาจจะเจาะเลือดเพิ่มเติมในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ เช่น เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา ผู้วิจัยจะเก็บเลือดส่วนหนึ่งของผู้ป่วยไว้สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มเติมคือตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีและระดับยาในเลือด ผู้ป่วยจะต้องมาพบผู้วิจัยทั้งหมดในช่วงของการวิจัยประมาณ 12 ครั้งเพื่อรับยาและประเมินผล (หรือถี่กว่านั้นสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาผลข้างเคียงจาก

ยา) ผู้ป่วยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือดตามที่ระบุในโครงการวิจัยนี้ ตลอดระยะเวลาที่อยู่ในโครงการวิจัย เชื้อเอชไอวีเพิ่มเติม คือการตรวจหาการติดเชื้อของเชื้อเอชไอวีหากมีข้อบ่งชี้ด้วย

การติดต่อกับผู้ป่วยในกรณีที่มีปัญหา (ตลอด 24 ชั่วโมง)

ผู้ร่วมโครงการวิจัยสามารถติดต่อกับผู้วิจัยเพื่อให้คำอธิบาย หรือช่วยเหลือดูแลเมื่อผู้เข้าร่วมโครงการมีข้อสงสัยหรือเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัยได้โดยติดต่อกับน.พ.ถนอมศักดิ์

อเนกธนานนท์, ศาสตราจารย์นายแพทย์สุรพล สุวรรณกุล, น.พ.วินัย รัตนสุวรรณ หรือ น.พ.วิชัย เตชะสาธิต ที่ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โทร. 02-419-7284 หรือ 02-4198388 หรือ นพ. อนุวัฒน์ กิระสุนทรพงษ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โทร. 02-419-7783 หรือที่โทรศัพท์หมายเลข 09-880-9418 (น.พ.ถนอมศักดิ์ อเนก-ธนานนท์) หรือวิทยุติดตามตัวหมายเลข 162 เรียก 134999 (น.พ.วินัย รัตนสุวรรณ) หรือวิทยุติดตามตัวหมายเลข 1144 เรียก 579310 (น.พ.วิชัย เตชะสาธิต) หรือที่โทรศัพท์หมายเลข 01-870-8279 (นพ. อนุวัฒน์ กิระสุนทรพงษ์)

หากข้าพเจ้าได้รับผลข้างเคียงหรืออุบัติเหตุไม่พึงประสงค์หรือภัยอันตรายจากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการปฏิบัติ/การชดเชยดังนี้

หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาที่วิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราชตามความเหมาะสมโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายและไม่มีการจ่ายเงินชดเชย

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ข้าพเจ้าทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะของดการเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า โดยการงดการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อารได้รับบริการหรือการรักษาที่ข้าพเจ้าจะได้รับแต่ประการใด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อมูลของโครงการข้างต้น ตลอดจนข้อดี ข้อเสีย ที่จะได้รับจากการเข้าร่วมโครงการในครั้งนี้และข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการดังกล่าว โดยขอให้ผู้วิจัยงดการเปิดเผยชื่อ ประวัติ ตลอดจนข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับข้าพเจ้า แก่ผู้อื่นได้รับทราบ

ลงชื่อ.....ผู้ให้ความยินยอม/ผู้แทน

() โดยชอบธรรม (ระบุความเกี่ยวข้อง)

วันที่.....

ลงชื่อ.....พยาน

()

วันที่.....

ลงชื่อ.....พยาน

()

วันที่.....

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้ทำวิจัย

(.....)

วันที่.....



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX 2
CASE RECORD FORM

CRF: Project GPO-ARV

Baseline

page 1

Subject Initials & Number : -

Demographic

Visit Date:.....

Date of birth:.....

Gender: M F

Address :

Phone #.....

Eligibility criteria

Inclusion

Yes

No

1. ≥ 18 years of age

2. CD4 cell count $< 200/\mu\text{L}$ within previous 30 days

3. antiretroviral naïve

4. Signed informed consent

Exclusion

1. currently taking rifampicin

2. serum creatinine ≥ 2.5 mg/dL

3. total bilirubin ≥ 2.4 mg/dL

4. SGOT/SGPT ≥ 80 IU/L

5. Pregnant or lactating woman

General medical history

History of HIV-related or AIDS-defining illness

Current medications

Clinical symptoms

Physical examination:

page 2

T _____°C, P _____/min, BP _____mmHg, Wt _____Kg

Skin: _____

HEENT: _____

Lungs: _____ Heart: _____

Abdomen: _____

Lymphadenopathy: _____

Vibration: _____ Pin prick: _____

Laboratory tests :

CD4 cell count...../μL (date obtained.....)

HIV RNA /mL ,.....log₁₀ (Date obtained.....)

CBC: H/H...../.....WBC..... /cumm., N.....%, platelets.....

Total bili....., SGOT....., SGPT.....

Na....., K....., Cl....., HCO₃....., BUN.....,

Creatinine....., FBS....., Chol....., TG....., HDL.....

Drug dispensing for this visit :

d4Tmg #caps

3TCmg #tabs

GPOvir.....mg #tabs

Administer first dose on

Other Drugs :.....

.....
.....
.....

Next appointment date.....

Investigator Signature:..... Date

CRF: Project GPO-ARV Follow Up Subject Initials & Number : -

Week..... Visit Date:.....

Since last visit has the patient had any symptoms, diagnosis, or problem? Yes No

Since last visit has the patient had any concomitant therapy ? Yes No

Physical examination:

T _____°C, P _____/min, BP _____ mmHg, Wt _____ Kg

Skin: _____

Vibration: _____

Pin prick: _____

Other abnormalities: _____

Laboratory:

CD4 cell count...../μL (date obtained.....)

HIV RNA/mL ,.....log₁₀ (Date obtained.....)

CBC: H/H...../.....WBC...../cumm., N.....%, platelets.....

Total bili....., SGOT....., SGPT.....

Na....., K....., Cl....., HCO₃....., BUN.....,

Creatinine....., FBS....., Chol....., TG....., HDL.....

Compliance : Complete Incomplete

Drug Return # of caps/tabs returned

d4Tmg

3TCmg

GPOvir mg

Reasons and dates for any dosing interruptions:

Drug dispensing for this visit

GPOvirmg # tabs

Others :.....

General comments

Next appointment date

Investigator signature:..... *Date:*.....

VITAE

Dr. Thanomsak Anekthananon was born on October 15, 1960 in Bangkok, Thailand. He received the Doctor of Medicine Diploma from the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University in 1985, Diplomate Thai Board of Internal Medicine from the same institution in 1991, Diplomate American Board of Internal Medicine in 1996 and Diplomate American Board of Infectious Disease in 1998.

In June 2001, Dr. Anekthananon admitted into the Master's degree program in Health Development in Thai-CERTC, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, as funded by Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University. During this course, he conducted a clinical trial titled "The efficacy and safety of fixed-dose combination of stavudine plus lamivudine plus nevirapine in the treatment of HIV infection in adults".

Currently, he is an assistant professor in the Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย