

RESPONSE TO NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR (NNRTI)-BASED ANTIRETROVIRAL REGIMENS IN POSTPARTUM WOMEN WHO EXPOSED TO ZIDOVUDINE (AZT) AND SINGLE-DOSE NEVIRAPINE (SD-NVP) OR HIGHLY ACTIVE ANTI-RETROVIRAL THERAPY (HAART) DURING PREGNANCY FROM MTCT-PLUS PROGRAMS, THAILAND

THIDARAT JUPIMAI 5037224 SIEP/M

M.Sc. (EPIDEMIOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: WICHAI TECHASATHIT, M.D.(HONS), M.P.H., Cert.Clinical, NITTAYA PHANUPHAK PUNGPAPONG, M.D. (HONS), THAI BOARD OF DERMATOLOGY, SUNEI SIRIVICHAYAKUL, Ph.D.(MEDICAL MICROBIOLOGY), STEPHEN KERR, Ph.D.(PHARMACOLOGY)

ABSTRACT

Objective & Method: This is a retrospective observational cohort study aimed at comparing the treatment efficacy of NNRTI-based regimens between HIV-1 infected women exposed to either AZT and sdNVP, or HAART during pregnancy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT), and subsequently starting NNRTI-based HAART according to WHO guidelines with more than 12 months follow-up in the MTCT-Plus Program, Thailand. Samples were collected at four time-points; 4-8 weeks after delivery, at HAART initiation, 6 months after HAART initiation, and 12 months after HAART initiation. The samples were tested for HIV RNA and genotypic resistance if HIV RNA was >1,000 copies/mL.

Results: 52 postpartum women with available HIV RNA results at 12 months of HAART were enrolled; 27 received AZT and sdNVP (sdNVPgr), and 25 received NNRTI-based HAART (HAARTgr) for PMTCT. Median CD4 counts at HAART initiation were 181(148-209) and 185 (146-215) cells/mm³ in sdNVPgr and HAARTgr, respectively. Patients in the HAARTgr initiated HAART earlier after delivery than patients in the sdNVPgr: median (IQR) 14.3(8.8-19.9) vs 31.13(23.83 -40.93) months, respectively ($p < 0.001$). After 12 months of HAART, all patients in the sdNVPgr were virologically suppressed. Twenty-one patients (84%) in the HAARTgr were virologically suppressed. There were 3 virologic failures, in which at least three of the following mutations were identified at the time of failure: M184V, K103N, T69N, Y181I, T215Y, K65R, Y115F, Y181C, and G190A. None of the 3 cases had mutations detected at 4-8 weeks after delivery or at HAART initiation.

Conclusion: The efficacy of NNRTI-based HAART at 12 months was good in postpartum women exposed to sdNVP or HAART for PMTCT. NNRTI mutations after sdNVP were found, while no mutation was found in HAARTgr using standard genotypic resistance assay. Ultrasensitive assays may help to detect minor resistance mutations when initiating HAART in postpartum women with previous exposure to PMTCT regimens.

KEY WORDS: NEVIRAPINE RESISTANCE/SINGLE-DOSE NEVIRAPINE/
POSTPARTUM WOMEN/ NNRTI-BASED REGIMENS

78 pages

ผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่ประกอบด้วยยอนินิวคลีโอไซริเวอรัสทรานสคริปเตสอินฮิบิเตอร์ในหญิงหลังคลอดที่เคยได้รับยาต้านไวรัสซิดูวูดีนร่วมกับเนวีราปีนครั้งเดียวขณะคลอด หรือได้รับยาต้านไวรัสสูตร 3 ตัวขณะตั้งครรภ์ ในโครงการ “คืนชีวิตให้พ่อแม่เพื่อลูกน้อยที่ปลอดภัย (MTCT-Plus) ประเทศไทย

RESPONSE TO NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR (NNRTI)-BASED ANTIRETROVIRAL REGIMENS IN POSTPARTUM WOMEN WHO EXPOSED TO ZIDOVUDINE (AZT) AND SINGLE-DOSE NEVIRAPINE (SD-NVP) OR HIGHLY ACTIVE ANTI-RETROVIRAL THERAPY (HAART) DURING PREGNANCY FROM MTCT-PLUS PROGRAMS, THAILAND

ธิดารัตน์ จุฬิมาย 5037224 SIEP/M

วท.ม. (วิทยาการระบาด)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: วิชัย เศษะสาธิต, M.D. (HONS), M.P.H., Cert. Clinical, นิตยา ภาณุภาค พึ่งพาพงศ์, M.D. (HONS), THAI BOARD OF DERMATOLOGY, สุณี ศิริวิชัยกุล, Ph.D. (MEDICAL MICROBIOLOGY), สตีเฟน เคอร์, Ph.D. (PHARMACOLOGY)

บทคัดย่อ

การศึกษาย้อนหลังในหญิงติดเชื้อเอชไอวีหลังคลอดที่เคยได้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกที่ได้อายูซิดูวูดีน (AZT) ร่วมกับยานิวราปีนครั้งเดียว (sdNVP) ขณะคลอดหรือได้ยาต้านไวรัสสูตร 3 ตัวที่มียากลุ่มนินิวคลีโอไซริเวอรัสทรานสคริปเตสอินฮิบิเตอร์ร่วมด้วย (NNRTI-based HAART) ขณะตั้งครรภ์และได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร NNRTI-based HAART ตามเกณฑ์การรักษาขององค์การอนามัยโลกมานานกว่า 12 เดือน เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร NNRTI-based HAART ในหญิงทั้งสองกลุ่ม โดยส่งตรวจตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ ณ เวลา 4-8 สัปดาห์หลังคลอด วันเริ่มยาเดือนที่ 6 และ 12 หลังเริ่มยาต้านไวรัสเพื่อตรวจหาเชื้อไวรัสและตรวจเชื้อดื้อยาในกรณีที่มีไวรัสในเลือด >1,000 copies/mL

หญิงหลังคลอด 52 คนเข้าเกณฑ์การศึกษาเคยได้ยา AZT และ sdNVP ขณะคลอด (กลุ่ม sdNVP) 27 คนและได้ยาต้านไวรัสสูตร NNRTI-based HAART ขณะตั้งครรภ์ (กลุ่ม HAART) 25 คน ค่าเฉลี่ย CD4 วันเริ่มยา (IQR) เป็น 181 (148-209) และ 185 (146-215) cells/mm³ ในกลุ่ม sdNVP และกลุ่ม HAART ตามลำดับ กลุ่ม HAART เริ่มยาต้านไวรัสหลังคลอดเร็วกว่ากลุ่ม sdNVP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยระยะเวลาหลังคลอดถึงวันเริ่มยาต้านไวรัส (IQR) เป็น 14(9-20) และ 31(24-41) เดือน ตามลำดับ ($p < 0.0001$) กลุ่ม sdNVP ทุกคนและกลุ่ม HAART 21 คน (84%) มีปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด <50 copies/mL ที่เดือน 12 หลังเริ่มยาต้านไวรัส 3 คนในกลุ่ม HAART พบการรักษาล้มเหลวและพบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยากลุ่ม NNRTI อย่างน้อย 3 ตำแหน่งดังนี้ M184V, K103N, T69N, Y181I, T215Y, K65R, Y115F, Y181C, และ G190A ทั้ง 3 คนไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนที่ 4-8 สัปดาห์หลังคลอด และวันเริ่มยาต้านไวรัส

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร NNRTI-based HAART ในหญิงหลังคลอดทั้งที่เคยได้ยา AZT และ sdNVP ขณะคลอด หรือเคยได้ยาต้านสูตร NNRTI-based HAART ขณะตั้งครรภ์ ณ เวลา 12 เดือนมีประสิทธิผลดี พบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยากลุ่ม NNRTI หลังคลอดในกลุ่มที่ได้ sdNVP ขณะคลอดในขณะที่ตรวจไม่พบในกลุ่มที่ได้ยาต้านไวรัสสูตร NNRTI-based HAART ขณะตั้งครรภ์ด้วยวิธี standard genotypic resistance assay การตรวจเชื้อดื้อยาด้วยวิธี Ultrasensitive assays ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสในหญิงหลังคลอดที่เคยได้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกจะช่วยให้สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยาได้มากขึ้น