

แบบสรุปผู้บริหาร
[Executive Summary]

1. รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

1.1 ชื่อเรื่อง

(ภาษาไทย) การติดตามประสิทธิผลระยะยาวของแนวทางการรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสแบบเริ่มยาเร็วและแบบชะลอในประเทศไทยเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาระดับชาติ

(ภาษาอังกฤษ) Long term efficiency in HIV-infected children who received early versus deferred antiretroviral treatment strategies to further improve the Thai national pediatric treatment guidelines

1.2 ชื่อคณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการ

ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์ประพันธ์ ฐานุภาค

หน่วยงานที่สังกัด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (ฮิฟแนท) ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย, ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

หมายเลขโทรศัพท์ 02-6523040 และ 081-9180530 โทรสาร 02-2525779 email ppraphan@chula.ac.th

1.3 งบประมาณและระยะเวลาทำวิจัย

ได้รับงบประมาณ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2552 งบประมาณที่ได้รับ 1,800,000 บาท

ระยะเวลาทำวิจัย ตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2552 ถึงเดือน พฤษภาคม 2553

และ ได้รับงบประมาณ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2553 งบประมาณที่ได้รับ 3,024,000 บาท

ระยะเวลาทำวิจัย ตั้งแต่เดือน ตุลาคม 2553 ถึงเดือน ตุลาคม 2554

2. สรุปโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามประสิทธิผลผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสระยะยาวในปีที่ 4-6 ในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มยาต้านไวรัส อีกทั้งเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในระยะยาวของแนวการรักษา 2 แบบเริ่มยาเร็วและแบบชะลอ เนื่องด้วยทางผู้วิจัยและคณะ ได้ดำเนิน “โครงการวิจัยพรีคิก” ซึ่งเป็นโครงการวิจัยที่มีวัตถุประสงค์เพื่อหาแนวทางในการเริ่มรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีอย่างเหมาะสม โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาโดยการเริ่มให้ยาต้านไวรัสเมื่อเด็กมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำปานกลาง (ระดับซีดีสี่อยู่ระหว่าง 15-24%) หรือ เริ่มให้ยาเมื่อเด็กมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำมาก (ระดับซีดีสี่ต่ำกว่า 15) ซึ่งถือเป็นโครงการวิจัยแรกของโลกที่เป็นโครงการวิจัยแบบสุ่ม (randomized clinical trial) เพื่อตอบคำถามวิจัยที่สำคัญในกลุ่มเด็กติดเชื้อเอชไอวี แต่เนื่องจาก การรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีเป็นการรักษาที่ต่อเนื่องระยะยาวตลอดชีวิต การวิจัยต่อเนื่องเพื่อติดตามประสิทธิผลระยะยาวนานขึ้นจะให้ข้อมูลเชิงการวางแผนนโยบายและแนวทางการรักษาของประเทศและอาจรวมถึงขององค์การอนามัยโลกได้

ผลการศึกษาโครงการวิจัยพรีดิกซึ่งเป็นการติดตามเด็กติดเชื้อเอชไอวีในช่วง 3 ปีแรกซึ่งได้ทุนวิจัยจากสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกา ได้นำเสนอในงานประชุมวิชาการ 6th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011, Rome, Italy) ในระหว่างวันที่ 18-21 กรกฎาคม 2554 พบว่า การชะลอการเริ่มยาต้านไวรัสในเด็กไทยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่มีอาการเจ็บป่วยไม่มาก โดยการติดตามอาการทางคลินิก และวัดระดับภูมิคุ้มกันซีดีสี่ทุก 3 เดือน แล้วจึงเริ่มยาต้านไวรัส เมื่อซีดีสี่ลดต่ำกว่าร้อยละ 15 พบว่ามีเด็กเจ็บป่วยจากเอดส์เพียง 3 ราย จาก 150 ราย คิดเป็นอัตราการรอดชีวิตและไม่ป่วยจากเอดส์ (3-year AIDS free survival) ร้อยละ 98.7 ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มเริ่มยาต้านไวรัสเมื่อภูมิคุ้มกันอยู่ระหว่างร้อยละ 15-24 ที่มี 3-year AIDS free survival ร้อยละ 97.9 จากการประเมินเรื่องพัฒนาการทางด้านระบบประสาทพบว่าเด็กติดเชื้อเอชไอวีมีพัฒนาการช้ากว่าเด็กกลุ่มควบคุมที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งนี้เด็กที่อยู่ในกลุ่มเริ่มยาต้านไวรัสเมื่อภูมิคุ้มกันซีดีสี่อยู่ระหว่าง 15-24 (เริ่มยาเร็ว) และเด็กที่เริ่มยาต้านไวรัสเมื่อภูมิคุ้มกันต่ำกว่า 15 (เริ่มยาแบบชลอ) มีพัฒนาการทางด้านระบบประสาทไม่แตกต่างกัน

ผลการศึกษาในการติดตามเด็กในช่วงปีที่ 4-5 ในปี พ.ศ. 2552-2554 ภายใต้ทุนสนับสนุนจากคณะกรรมการวิจัยแห่งชาตินั้น ทางผู้วิจัยได้รับอาสาสมัครเข้าโครงการรวมทั้งสิ้น 170 ราย คิดเป็นร้อยละ 95 ของเป้าหมายที่ตั้งไว้ และติดตามอาสาสมัครทุก 6 เดือน โดยมีอัตราการติดตาม (retention rate) คิดเป็นร้อยละ 100 พบว่าเมื่อติดตามเด็กกลุ่มชะลอเริ่มยาต้านไวรัสไปในระยะยาว พบว่าอัตราการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกันที่เวลา 3 ปี ของการได้รับยาต้านไวรัสไม่แตกต่างกันจากกลุ่มที่เริ่มยาต้านไวรัสทันที (CD4 15-24%) ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญที่สนับสนุนแนวทางการเริ่มยาต้านไวรัสแบบชะลอ

ทำให้สรุปได้ว่า ในการรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ผ่านพ้นวัยขวบปีแรกโดยยังไม่มีอาการเจ็บป่วย ไม่จำเป็นต้องเริ่มยาต้านไวรัสทันที สามารถติดตามการดำเนินโรค และ ระดับภูมิคุ้มกันซีดีสี่อย่างใกล้ชิด และเริ่มให้การรักษาเมื่อภูมิคุ้มกันซีดีสี่ลดลงต่ำกว่าร้อยละ 15 ได้อย่างปลอดภัย โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเจ็บป่วยรุนแรงด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส มีการฟื้นตัวของระดับภูมิคุ้มกันซีดีสี่อยู่ในเกณฑ์ดี และพบว่าพัฒนาการทางด้านระบบประสาทและระดับสติปัญญาไม่แตกต่างจากการเริ่มยาต้านไวรัสเมื่อระดับภูมิคุ้มกันซีดีสี่อยู่ระหว่างร้อยละ 15-24

3.บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (Abstract)

การติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ทั่วโลกมีเด็กติดเชื้อเอชไอวี 2.1 ล้านคน สำหรับในประเทศไทยมีเด็กติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 20,000 ราย การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันดีขึ้น และลดอัตราการเสียชีวิตลงได้มาก อย่างไรก็ตามการรักษายังเป็นการรักษาต่อเนื่องตลอดชีวิต ดังนั้นข้อมูลประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงระยะยาวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมีความสำคัญอย่างมากในการนำไปพัฒนาแนวทางการรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีอย่างเป็นระบบ

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในระยะยาวปีที่ 4-6 ของเด็กติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งเป็นโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาว 3 ปี ต่อจากโครงการวิจัยพรีดิกซึ่งเป็นโครงการวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตและปลอดเอดส์ (3-year AIDS free survival) ระหว่างการเริ่มยาต้านไวรัสเมื่อ

ภูมิคุ้มกันซีดีสี่อยู่ระหว่าง 15-24% และ เมื่อภูมิคุ้มกันซีดีสี่ต่ำกว่า 15% ข้อมูลจากโครงการวิจัยพรีดิคพบว่าอัตราการรอดชีวิตและไม่มีอาการของเอดส์ (AIDS-free survival) ณ 3 ปี ในกลุ่มเด็กที่เริ่มยาต้านไวรัสเมื่อ CD4 อยู่ระหว่าง 15-24% เป็นร้อยละ 97.9 และกลุ่มที่ติดตามค่า CD4 ทุก 3 เดือน และเริ่มยาต้านเมื่อ CD4 ต่ำกว่าร้อยละ 15 เป็นร้อยละ 98.7 ($p=0.6$) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการตรวจพัฒนาการทางระบบประสาทด้าน cognitive function ที่ 144 สัปดาห์ ของการเริ่มยาทั้งสองแบบไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าการเจริญเติบโตในด้านส่วนสูง นั้น พบว่าเด็กในกลุ่มที่เริ่มยาต้านไวรัสเมื่อซีดีสี่อยู่ระหว่าง 15-24% มีค่าเฉลี่ยของส่วนสูงมากกว่าในกลุ่มที่เริ่มยาเมื่อซีดีสี่ต่ำกว่า 15% ($p=0.04$)

ในการศึกษาโครงการต่อเนื่องปีที่ 4-5 ซึ่งติดตามเด็กต่อเนื่องจำนวน 170 ราย มีค่ามัธยฐานอายุ 10 ปี โดยเป็นเด็กที่ได้รับยาต้านไวรัส ในระหว่าง CD4 15-24% จำนวน 83 ราย และและในกลุ่มชะลอเริ่มยาต้านไวรัส จำนวน 87 ราย โดยมี 45 ราย ที่เริ่มยาต้านไวรัสแล้ว และ 42 ราย ที่ยังไม่เริ่มยาต้านไวรัส ทั้งนี้เด็กทั้ง 2 กลุ่มมีการฟื้นตัวของระดับภูมิคุ้มกันซีดีสี่สู่ระดับปกติได้ โดยในกลุ่มที่เริ่มยาต้านไวรัสช้า ใช้เวลาในการฟื้นตัวนานกว่า ในระหว่างการติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี มีเด็กที่มีการรักษาล้มเหลว ต้องปรับสูตรยาต้านไวรัส ในกลุ่มเริ่มยาเร็ว 8 จาก 83 ราย (ร้อยละ 9.6) และ กลุ่มเริ่มยาช้า 5 จาก 87 ราย (ร้อยละ 5.7) ตามลำดับ ($p=0.40$) ในกลุ่มที่เริ่มยาเร็วมีอัตราการเปลี่ยนยาเป็นสูตรคือยา 2.65 ครั้ง ต่อ 100 person-year (95% CI 1.32-5.29) ซึ่งมากกว่าในกลุ่มที่เริ่มยาแบบชะลอ ซึ่งมีอัตราการเปลี่ยนยาคือ 1.53 ครั้งต่อ 100 person year (95%CI 0.63-3.66) ทั้งนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test 0.37) สำหรับผลด้านไขมันในเลือด พบว่าหลังจากได้รับยาต้านไวรัส เด็กมีค่าคลอเลสเตอรอลสูงกว่าก่อนเริ่มยา แต่ทั้งนี้ไขมัน HDL คลอเลสเตอรอลซึ่งเป็นไขมันดีก็มีค่าสูงขึ้นด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในระยะยาว

โดยรวมพบว่าประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในระยะยาวของเด็กติดเชื้อเอชไอวีมีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัย โดยพบว่าเมื่อเปรียบเทียบการเริ่มยาต้านไวรัสเมื่อภูมิคุ้มกัน CD4 15-24%กับ เมื่อ CD4 < 15% ไม่แตกต่างกันในด้านอัตราการรอดชีวิต การฟื้นตัวของภูมิคุ้มกัน แต่มีแนวโน้มเด็กในกลุ่มเริ่มยาเร็วจะมีความสูงมากกว่า และมีโอกาสเกิดเชื้อค็อกแซดยาต้านไวรัสที่สูงกว่า

คำสำคัญ (Key words)

การติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก (pediatric HIV infection), ยาต้านไวรัส (antiretroviral therapy), การดำเนินโรค (natural history), ผลการรักษาระยะยาว (long-term outcome)

Abstract

Globally, there are estimated 2.1 million perinatally HIV-infected children, of which 20,000 children are in Thailand. Antiretroviral therapy restores immunity, which lead to significant reduction in morbidity and mortality. However, the treatment is a life long treatment that has consequence on long term toxicity. Therefore, the data on

longterm outcome of HIV-infected children received antiretroviral therapy is urgently needed to guide the clinical practice.

The objective of the study is to assess the long term outcome at year 4-5 of HIV-infected children who participate in the PREDICT study. The PREDICT study is the randomized clinical trial to compare the 144 week AIDS-free survival among HIV-infected children in Thailand and Cambodia between immediate treatment when CD4 between 15-24% and deferred treatment when CD4 < 15%. The result of the PREDICT study showed no statistically significant difference in AIDS-free survival between immediate arm (97.9%) and deferred arm (98.7%), $p=0.6$. There are also no different in neurocognitive function at week 144 between children in immediate arm and deferred arm. However height gain from baseline is significantly higher among children in the immediate arm ($p=0.04$)

In the long term cohort (year 4-5) included data of 170 HIV-infected Thai children with median age of 10 years, 83 children in the immediate arm and 87 children (45 children received antiretroviral therapy and 42 children not start antiretroviral therapy due to high CD4%). The immunologic CD4 restoration, is similar between group, however the children in the deferred arm take longer time to reach target CD4. For antiretroviral response, there are 8 children in immediate arm (9.6%) who developed HIV drug resistance comparing to 5 children in the deferred arm (5.7%), $p=0.40$. In the immediate arm the rate of change to second-line regimen is 2.65 per 100 person year (95% CI 1.32-5.29) comparing to the rate of 1.53(95% CI 0.63-3.66) in the deferred arm (log rank test $p=0.37$). For dyslipidemia, there are a trend of higher total cholesterol and higher HDL-cholesterol after treatment with antiretroviral drug, of which the effect to cardiovascular risk is unknown.

Overall, the long term safety and efficacy of antiretroviral drug is good. There is no significant different in morbidity, mortality and immune recovery among children in the immediate and deferred group, however, there is a trend of higher rate of drug resistance development and also more height gain in immediate group.

Key words

Pediatric HIV infection, Antiretroviral therapy, Natural history, Long-term outcome