

บทคัดย่อ

ยาทีโนโฟเวียร์ (Tenofovir, TDF) เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกๆ เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีมากในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งในผู้ที่เริ่มยาครั้งแรกหรือผู้ที่เคยดื้อยามาก่อน แต่ยังคงขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยระยะยาวทางไตและระดับยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยคนไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษานี้ประกอบด้วยการศึกษาย่อย 4 การศึกษา ได้แก่

1. การศึกษาความปลอดภัยทางด้านไตของยาทีโนโฟเวียร์ โดยดูการทำงานของ proximal tubular เช่น ตรวจน้ำตาล ฟอสเฟต ยูริกแอซิด โปรตีนโดยประเมินจากการตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ทั้งหมด 1,391 ราย แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้ยา TDF เป็นยาตัวแรก (TDF based HAART) กลุ่มที่เริ่มต้นด้วยยาอื่นและเปลี่ยนมาเป็น TDF เพราะดื้อยาหรือเพราะผลข้างเคียง (TDF switching) และกลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF เลย (non-TDF) โดยกลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF มีผู้ป่วยที่เคยกินยา indinavir มาก่อนถึง 40% เมื่อดูความปลอดภัยทางด้านไต ถ้าดูจากการลดลงของ eGFR (eGFR ลดลงมากกว่า 25% จาก baseline หรือ $<60 \text{ cc/min/1.73m}^2$) ในทั้งกลุ่มที่ได้ยา TDF ตั้งแต่แรกหรือได้ตอนหลังจะต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ TDF โดยพบว่า มี incidence rate ของการเกิด renal insufficiency ประมาณ 1.9 per 100 person year of follow up และ 2.4 per 100 person year of follow up ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ 6.9 per 100 person year of follow up ในกลุ่มที่ไม่ได้ TDF โดยพบว่า ทั้ง 3 กลุ่มเริ่มเกิด renal insufficiency เมื่อใช้ยาด้านมาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 1.2 ปี 1.8 ปี และ 1.4 ปี ตามลำดับ กลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิด renal insufficiency ได้แก่อายุ > 35 ปี (1.76 เท่า) เคยได้ยา indinavir มาก่อน (3.68 เท่า) เป็นความดันโลหิตสูงร่วมด้วย (1.61 เท่า) หรือมี CD4 ก่อนเริ่มกินยาด้าน ต่ำกว่า $200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ (1.77 เท่า) การได้ TDF ให้ผลตรงข้ามคือ เกิด renal insufficiency น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ แต่ถ้าตัดคนที่เคยได้ indinavir ออกผลต่อการเกิด renal insufficiency ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้ TDF ซึ่งข้อมูลนี้แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่า การให้ยา TDF มีผลต่อการทำงานของไตมากกว่า และน้ำหนักตัวน้อย จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น การที่กลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF ใน cohort นี้เกิดการลดลงของการทำงานของไตมากกว่า คงเป็นเพราะมี selection bias เพราะเลือกให้ TDF ในผู้ป่วยที่มี eGFR สูงกว่า $70 \text{ ml/min/1.73m}^2$ และเสี่ยงการให้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น เป็นโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน อายุมาก เป็นต้น นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบว่าถึง แม้ ณ เวลาที่เริ่มยาด้านกลุ่มที่ได้ TDF มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและความดันโลหิตสูงก็ไม่ต่างกับกลุ่ม non TDF แต่หลังจากใช้ยาด้านมาแล้ว กลุ่มที่ได้ non TDF จะมีผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและความดันโลหิตสูงมากกว่าอย่างชัดเจน ซึ่งอาจจะเป็นข้อดีของการใช้ยา TDF ที่ทำให้ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ metabolic complication เมื่อเทียบกับการใช้ยากกลุ่มที่ได้ thymidine analogue เช่น AZT, d4T ส่วนการเกิด subclinical renal tubular dysfunction (PRTD) ในอาสาสมัครจำนวน 696 รายที่ได้เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ได้ยา TDF เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาด้านไม่มี TDF (non TDF based HAART) พบว่ามีถึง 29% และ 16% ตามลำดับที่มีภาวะ fraction tubular reabsorption of phosphate < 3 และ subclinical renal tubular dysfunction ตามลำดับ ทั้งกลุ่มที่ได้ TDF และไม่ได้ TDF ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการเกิด subclinical renal tubular dysfunction แต่กลุ่มที่ได้ TDF มีระดับ uric acid ในเลือด และการขับ uric acid ในปัสสาวะ สูงกว่าอย่างชัดเจน

2. เกสซ์จลนศาสตร์ของยาทีโนโฟเวียร์ดำเนินการในอาสาสมัครผู้ติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่มียาด้านไวรัสชนิดที่มี TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTI (efavirenz) จำนวน 14 ราย และ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา tenofovir ร่วมกับยาด้านไวรัสกลุ่ม ritonavir-boosted PI จำนวน 33 ราย ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการตรวจทางด้านเภสัชจลนศาสตร์จำนวน 1 ครั้ง ณ เวลา ก่อนกินยา ($t=0$) และหลังกินยา ณ ชั่วโมงที่ 1.0, 2.0,

4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.00 และ 24.0 รวม 9 ครั้ง วิเคราะห์ระดับยาด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) จากการศึกษาพบว่า ระดับยา TDF เมื่อให้ TDF ร่วมกับ boosted PI หรือ NNRTI ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและ eGFR by MDRD with Thai racial factor $<90\text{ mL/min/1.73m}^2$, RTV AUC₀₋₂₄ และการใช้ยา TDF มานานกว่า 2 ปี ที่มีผลต่อระดับ AUC₀₋₂₄ ของยา TDF แต่ถ้าเปรียบเทียบกับ lopinavir/ritonavir จะมีระดับยา TDF สูงกว่าการให้คู่กับ efavirenz ซึ่งยา lopinavir/ritonavir เป็นยา boosted protease inhibitor ที่ใช้ร่วมกับ TDF มากที่สุด อย่างไรก็ตามคงต้อง monitor การทำงานของไตเพื่อดู TDF related renal toxicity ในคนไข้กลุ่มนี้ต่อไป และนอกจากนั้นเมื่อดูระดับยาในคนที่การทำงานของไตต่ำ (30-50 cc/min) การให้ tenofovir ขนาดครึ่งเม็ด หรือให้ 1 เม็ด วันเว้นวัน ให้ระดับยาไม่ต่างกัน แต่ในคนที่ได้คู่กับ LPV/r มีค่าระดับยาสูงกว่าอย่างชัดเจนและสูงกว่าชาวตะวันตก

3. ระดับยาทีโนโฟเวียร์ในอาสาสมัครผู้ติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ จำนวน 351 ราย พบว่า อาสาสมัครที่ได้รับการเจาะเลือดแบบ mid dose (11-13 hr post dose) ค่าเฉลี่ยของระดับยาอยู่ที่ 0.136 (IQR 0.11-0.17) mg/L ซึ่งมีระดับตามที่แนะนำ (ค่า TDF mid dose ควรเป็น 0.16 mg/L และค่า C_{min} (24hr post dose) ควรเป็น 0.05 mg/L) และระดับยาสูงกว่า 0.16 mg/L มีความสัมพันธ์กับการเกิด subclinical tubular dysfunction ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา TDF $> 0.16\text{ mg/ml}$ ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อยกว่า $< 55\text{ kg}$ มีความเสี่ยง 2.32 เท่า chronic HCV 2.64 เท่า, eGFR $< 90\text{ mL/min/1.73m}^2$ 2.66 เท่า, lopinavir/ritonavir 2.47 เท่า และ PRTD 2.08 เท่า ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรจะมีระบบเฝ้าระวังการเกิด renal tubular dysfunction เช่น การตรวจปัสสาวะว่ามี proteinuria, glycosuria, การตรวจ phosphate ในปัสสาวะ เป็นต้น ในคนที่มี eGFR $< 60\text{ mL/min/1.73m}^2$ ก็ควรจะมีการปรับขนาดยา TDF

4. การตรวจด้านพันธุศาสตร์โดยดูจาก polymorphism ของ *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10* และ *SLC22A6* ในคนไข้ 400 คน พบความถี่ของ allele frequencies ของ *ABCC2* -24C>T; 1249G>A; 3563T>A; 3972C>T, *ABCC4* 3463A>G; 4131T>G, *ABCC10* 526G>A and 2759T>C เป็นดังนี้ตามลำดับ 21.8%, 7.8%, 0.1%, 24.9%, 19.8%, 49.2%, 51% และ 7.1% แต่ไม่พบ polymorphism ของ *SLC22A6* 728G>A ซึ่งข้อมูลที่พบจะเหมือนกับคนเอเชีย นอกจากนี้ polymorphism ของ *ABCC2* -24C>T (genotype CC), และ *ABCC10* 2759 T>C (genotype CC or C/T) มีความสัมพันธ์กับการเกิด tubular dysfunction และ *ABCC4* 4131T>G (genotype TG or GG) สัมพันธ์กับระดับยา tenofovir

คำสำคัญ (keyword) ของการวิจัย

เอชไอวี, ยาต้านไวรัสเอชไอวี, เภสัชจลนศาสตร์, การทำงานของไตผิดปกติ, ยาทีโนโฟเวียร์, (HIV, Anti-retroviral drug, Pharmacokinetic, Tenofovir, tubular dysfunction, renal insufficiency)

Abstract

Tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir, TDF) is a preferred NRTI in HIV-infected adult for both ARV naïve and ARV experience/resistance. However, long term renal safety and tenofovir plasma concentrations in HIV-infected Thai population is largely unknown.

This study composes of 4 sub-studies;

1. Long term renal toxicity of TDF in 1,391 HIV-infected adults which was determined by renal insufficiency (eGFR declining >25% or < 60 ml/min/1.73m²) Subjects or proximal tubular dysfunction (PRTD). Patients were divided in to 3 groups (TDF at first ARV: TDF based HAART, TDF switching after using other ARV: TDF switching, and non TDF groups). In non TDF group, 40% of them had past indinavir exposure. The incidence of renal insufficiency (95%CI) for overall cohort, TDF based HAART, TDF switching and non TDF were 1.9 (1.3-3.1), 2.4 (1.9-3.1) and 6.9 (5.8-8.3) per 100 person year of follow up, respectively. The median time for developing renal insufficiency was 1.2 years, 1.8 years and 1.4 years, respectively. In multivariate analysis, factors associated with renal insufficiency were older than > 35 yrs(Hazard ratio: 1.76 (95% Confidential interval : CI 1.26-2.45), p<0.001, indinavir exposure 3.68 (2.73-4.96) , p<0.001, Baseline CD4 < 200 cells/μL: 1.77 (1.32-2.38), p <0.001; being hypertension 1.161 (1.14-2.28) ; p<0.007. In this cohort, subclinical proximal renal dysfunction was found as high as 16% for non TDF and 29% for TDF group. There was no statistically significant between TDF and non TDF.

2. Intensive pharmacokinetic study in 48 HIV-infected adults using TDF with efavirenz, darunavir/ritonavir, Lopinavir/ritonavir, and Atazanavir/ritonavir. Blood (pre-dose, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours after taking ARVs). PK parameters were analysed using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method. We found that there were no statistically significant between using TDF with boosted PI or NNRTI. However, patients with lopinavir/ritonavir had higher tenofovir concentrations compared to efavirenz. Only eGFR by MDRD with Thai racial factor <90ml/min/1.73m² , RTV AUC₀₋₂₄ and duration of TDF longer than 2 years has influenced on AUC₀₋₂₄ of TDF. In TDF with boosted PI, the lower eGRF, the higher TDF plasma concentration was observed. In addition, in patients with low renal clearance (30-50 ml/min), TDF can be administered as 1 pill alternate day or half pill every day. Furthermore, Thai patients using TDF with lopinavir/ritonavir had greater tenofovir concentrations than the Caucasian

3. Therapeutic drug monitoring of tenofovir in 351 HIV-infected adults. The median mid dose tenofovir plasma concentrations were 0.136 (IQR 0.11-0.17) mg/L (Target TDF mid dose plasmaconcentration is 0.16 mg/L and target C_{min} (24 hr post dose) is 0.05 mg/L). In this sub-study, TDF concentrations >0.16 mg/L was associated with subclinical tubular dysfunction (PRTD). Low body weight <55 kg, chronic hepatitis C, PRTD, boosted lopinavir and low eGFR<90 ml/min/1.73m² were associated with high TDF plasma concentrations >0.16 mg/L.

4. Pharmacogenomic study of tenofovir; Nine single nucleotide polymorphisms (SNPs) including *ABCC2* -24C>T; 1249G>A; 3563T>A; 3972C>T, *ABCC4* 3463A>G; 4131T>G, *ABCC10* 526G>A; 2759T>C and *SLC22A6* 728G>A were investigated. The genotyping was performed by Taqman allelic discrimination assays with fluorogenic probes. The allele frequencies of *ABCC2* -24C>T; 1249G>A; 3563T>A; 3972C>T, *ABCC4* 3463A>G; 4131T>G, *ABCC10* 526G>A and 2759T>C in this population were 21.8%, 7.8%, 0.1%, 24.9%, 19.8%, 49.2%, 51% and 7.1%, respectively. The polymorphism of *SLC22A6* 728G>A was not found in this population. The prevalence of the polymorphisms examined in this study was similar to those observed in Asian populations. Additionally, polymorphism of *ABCC2* -24C>T (genotype CC), and *ABCC10* 2759 T>C (genotype CC or C/T) were significantly associated with proximal renal tubular dysfunction. Furthermore, *ABCC4* 4131T>G variant (genotype TG or GG) were independently associated with higher tenofovir plasma concentrations.

Key words: Tenofovir, efficacy and safety, renal toxicity, proximal tubular dysfunction, pharmacogenomic, tenofovir plasma concentrations