

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

สูตรที่สองในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการรักษาล้มเหลวจากยาสูตรแรก

: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองในผู้ป่วยที่มีความล้มเหลวจากยาสูตรแรกเปรียบเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีมาตรฐานของสูตรที่สองตามแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลก (lopinavir/ritonavir (LPV/r)+2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (2NRTIs)) วิธีการ: การศึกษานี้ใช้การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย ทำการสืบค้นงานวิจัย ชนิดการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม จากฐานข้อมูล Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinicaltrial.gov และ The International Clinical trials Registry Platform โดยสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลถึงเดือนธันวาคม 2563 ผลการวิจัย: มีการศึกษาที่ถูกคัดเข้า 7 ฉบับ ผู้ป่วยทั้งหมด 3,819 ราย โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากยาต้านไวรัสสูตรแรกซึ่งเป็นสูตร non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) based ระยะเวลาในการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ในเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัย มีกลุ่มควบคุมเป็นสูตรยามาตรฐานที่เป็นสูตรที่สอง (2NRTIs+boosted protease inhibitors (bPIs)) พบว่า สูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สองที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ 2NRTIs+dolutegravir (DTG) มีประสิทธิผลในการกดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด มากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นสูตรที่สอง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.14, 95% CI 1.04 -1.26 และ RR 1.20, 95% CI 1.10 – 1.31 ตามลำดับ) ในด้านอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร สูตร 2NRTIs+DTG นี้มีความปลอดภัยมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.25, 95% CI 0.13 – 0.48) สรุป: ปัจจุบันตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2563/ 2564 นั้นได้แนะนำให้ใช้ยาสูตร TDF+3TC/ FTC+DTG ในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัสครั้งแรก แต่ทั้งนี้ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ใช้สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรกที่ไม่ใช่สูตร DTG ดังนั้นการวิจัยในครั้งนี้จึงเป็นประโยชน์ในการเป็นแนวทางเลือกสูตรยาสูตรที่สองกลุ่มใหม่ที่มีทั้งทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์ เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 6 ของโลก จากรายงานสถานการณ์เอดส์ทั่วโลกของโครงการโรคเอดส์แห่งสหประชาชาติ (1) พบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก 38 ล้านราย เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่จำนวน 1.7 ล้านราย คิดเป็นอุบัติการณ์การติดเชื้อร้อยละ 0.22 ต่อประชากร 1,000 ราย และพบว่ามีผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์จำนวน 690,000 รายในปี 2563 (1) ศูนย์รวบรวมข้อมูลสารสนเทศด้านเอชไอวีประเทศไทย รายงานสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีสะสมจากสถานบริการทั้งภาครัฐและเอกชนตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2562 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน 2563 ว่ามีจำนวนรวมทั้งสิ้น 493,135 ราย ผู้ที่ทราบสถานะการติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอยู่ 347,231 ราย เสียชีวิตแล้ว 73,327 ราย ผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 1,000 copies/ml อยู่ 239,840 ราย (ร้อยละ 48.64) และผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 50 copies/ml อยู่ 228,017 ราย (ร้อยละ 46.24) จากการประมาณจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีโดยใช้แบบจำลอง Thailand Spectrum-AIDS Epidemic Model (AEM) คาดประมาณว่า ในปี พ.ศ. 2563 จะมีผู้ติดเชื้อรายใหม่ทั้งสิ้น 4,855 ราย เฉลี่ยวันละ 13 ราย โดยพบความชุกของโรคมามากในกลุ่มผู้ใหญ่อายุ 15–49 ปี (ร้อยละ 80 - 95)

หากไม่มีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีหรือไม่มีการควบคุมและรณรงค์อย่างจริงจังอาจส่งผลให้มีแนวโน้มการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น (2) ทำให้เกิดผลกระทบต่องานครอบครัวและชุมชน ผู้ป่วยโรคเอดส์จึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลและต้องรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี เพื่อป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสและการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร (3) การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในประเทศไทย และการพัฒนาองค์ความรู้ด้านการดูแลรักษาโรคเอดส์ ได้มีการพัฒนามาเป็นลำดับอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้ส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์มีโอกาสเข้าถึงยาอย่างถ้วนหน้า

ปัจจุบันยังไม่มียารักษาโรคเอดส์ให้หายขาดได้ ทำได้เพียงยับยั้งไม่ให้ไวรัสเอชไอวีเพิ่มจำนวนมากขึ้น และรักษาโรคติดเชื้อแทรกซ้อนซึ่งไม่ค่อยได้ผลนัก เพราะผู้ติดเชื้อขาดภูมิคุ้มกันและมักเสียชีวิตเนื่องจากโรคติดเชื้อดังกล่าว (2) แนวทางการ

ตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี พ.ศ. 2560 แนะนำการเริ่มยาด้วยสูตร non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)-based regimen ซึ่งประกอบด้วยยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ตัวร่วมกับ NNRTIs 1 ตัว จากการศึกษาการใช้ยา NRTIs ร่วมกัน 2 ตัว (double therapy) พบว่าให้ผลในการชะลอการลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และการเกิดอาการที่บ่งชี้ว่าเป็นเอดส์และการเสียชีวิตได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว ปัจจุบันพบว่าการใช้ยาร่วมกันถึง 3 ตัว ที่เรียกว่า ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy, HAART) มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณเชื้อเอชไอวีและลดการพัฒนาไปเป็นเอดส์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้ดีที่สุด (4) ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้นมากโดยสามารถลดปริมาณไวรัสในร่างกายได้เป็นอย่างดี ทำให้ผู้ป่วยโรคนี้มีภูมิคุ้มกันที่ดี เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสน้อยลง และมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น (5-6) ลดอัตราการเสียชีวิต (7-8) ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่ม integrase inhibitor based regimen ที่เพิ่มมากขึ้นในต่างประเทศ เนื่องจากเป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถกดเชื้อไวรัสได้ดีในกลุ่มที่ล้มเหลวจากสูตรยาแรก (9) สามารถเพิ่มอายุขัยของผู้ป่วย และช่วยลดจำนวนเม็ดยาที่ทานต่อวันเมื่อเทียบกับสูตรที่สองที่เป็นสูตรมาตรฐาน boosted protease inhibitors (bPIs) based ซึ่งเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา อีกทั้งผลข้างเคียงของยาน้อยกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs และได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีขององค์การอนามัยโลก ประเทศสหรัฐอเมริกา รวมถึงทวีปยุโรป และตามการวิเคราะห์คาดการณ์ในปี 2015 - 2025 ในกลุ่มประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง (10) ที่แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม Integrase inhibitors-based regimen เป็นทั้งสูตรยาหลักและสูตรยาที่สอง ในประเทศไทยเองตาม Thai National Guidelines for HIV/AIDS Treatment 2020 ที่มีการประชุมเมื่อต้นเดือนสิงหาคม 2563 นั้น มีการนำยา dolutegravir (DTG) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม integrase inhibitors มาเป็นทั้งยาสูตรแรกและยาสูตรที่สองเมื่อมีการล้มเหลวจากสูตร NNRTIs based (สูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีมาตรฐานสูตรแรกที่ใช้ในปัจจุบัน ตาม Thai HIV guideline 2017) แทน bPIs based regimen (สูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีมาตรฐานสูตรที่สองที่ใช้ในปัจจุบัน ตาม Thai HIV guideline 2017) ปัจจุบัน ประเทศไทยได้มีการนำยากกลุ่ม integrase inhibitors ได้แก่ ยา raltegravir และยา dolutegravir เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ 2563 โดยอยู่ในบัญชี จ (2)

ตามการวิเคราะห์คาดการณ์ในปี 2015 - 2025 ในกลุ่มประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง (10) พบว่ามีแนวโน้มของการเปลี่ยนมาใช้ยาสูตรที่สองหรือสามมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง คาดการณ์จากในปี 2015 เท่ากับร้อยละ 4.2 เป็นร้อยละ 14.5 ในปี 2025 หรือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการใช้ยาสูตรที่สองมีเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ โดยยากกลุ่ม integrase inhibitor มีสัดส่วนที่มีการเลือกใช้มากขึ้น และกลุ่ม bPIs based มีการเลือกใช้น้อยลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สอง การศึกษาในประเทศไทยพบแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของการเปลี่ยนไปใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (11) ในช่วงปี 2008 - 2014 มีอัตราการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์สะสมในการเปลี่ยนสูตรยาอยู่ที่ร้อยละ 4 ภายใน 1 ปี เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 12 ในปี 2 และร้อยละ 20 ในปี 3 หลังจากเริ่มยาด้านไวรัสเอชไอวี

Kanters และคณะในปี 2017 รวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการล้มเหลวจากยาสูตรแรก (NNRTIs based) จากฐานข้อมูลต่าง ๆ ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลปี ค.ศ 1996 - 2016 พบว่ามีทั้งหมด 8 การศึกษา (RCT 6 การศึกษา, retrospective cohort 1 การศึกษา และ prospective cohort 1 การศึกษา) รวมตัวอย่างทั้งสิ้น 4,778 คนซึ่งอยู่ใน 5 ทวีป (ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง) ผลการศึกษาภาพรวม พบว่ายาสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (bPIs based) ยังดีที่สุดในเรื่องของประสิทธิภาพในการกดเชื้อไวรัสให้น้อยกว่า 50 copies/ml (12) แต่ยังไม่มีการเปรียบเทียบยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองในกลุ่ม integrase inhibitors (โดยเฉพาะ DTG) ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่กำลังเข้ามามีบทบาททั้งในไทยและต่างประเทศ ว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากกว่าสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองสูตรอื่น ๆ หรือไม่ เมื่อตรวจสอบงานวิจัยใน PROSPERO/COCHRANE/Lancet HIV ยังไม่พบงานวิจัยที่เปรียบเทียบยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่มียา DTG นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ค้นหาการศึกษาที่เปรียบเทียบยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่มีเพิ่มเติมหลังจากการศึกษาของ Kanters และคณะ พบว่ามี node ของการศึกษาคู่ยาเพิ่มเติมอีก ซึ่งมีการศึกษาในกลุ่มยา integrase inhibitors และ Fusion inhibitor ด้วยและจำนวนตัวอย่างรวมประมาณ 1,000 ราย จึงคาดว่าน่าจะมีข้อมูลในการเปลี่ยนแปลงหลักฐาน

ข้อมูลเชิงประจักษ์ได้ ซึ่งสามารถนำผลลัพธ์ของการศึกษาในครั้งนี้ไปประยุกต์ใช้เพิ่มเติมหรือเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับใช้อ้างอิงต่อไปได้

ผู้วิจัยจึงศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สอง โดยใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หอคอย (systematic review and network meta-analysis) เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถใช้เปรียบเทียบผลของวิธีการรักษาหรือทางเลือกต่าง ๆ ที่สนใจพร้อม ๆ กันได้ อีกทั้งยังเป็นวิธีการศึกษาที่ช่วยจัดลำดับทางเลือกเพื่อใช้ตัดสินใจเลือกสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย พร้อมทั้งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ของการเลือกยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองดังกล่าว

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยจากงานวิจัยทางคลินิกที่เป็น การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial: RCT) ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเลือกยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สอง ในผู้ป่วยกลุ่มผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ซึ่งมีความล้มเหลวจากการใช้ยาสูตรแรก การศึกษาี้ดแนทางทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบตาม Cochrane Collaboration Framework Guidelines (13) และ รายงานผลการศึกษาดำเนินการของ PRISMA statement (14) โดยมีการลงทะเบียนโปรโตคอลของการศึกษาในเว็บไซต์ PROSPERO มีรหัสโปรโตคอลคือ CRD 42021239629

การสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นฐานข้อมูลระดับนานาชาติ ได้แก่ Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, The International Clinical trials Registry Platform (ICTRP) โดยใช้คำสำคัญ (key words) หรือคำค้นทางการแพทย์ (medical subject headings; MeSH) ตามชื่อยา ภาวะโรค และรูปแบบการศึกษาที่สนใจ ได้แก่ “HIV”, “AIDS”, “experience antiretroviral therapy”, “treatment failure”, “fail*”, “highly active antiretroviral therapy”, “antiretroviral therapy”, “antiretroviral drug”, “second-line antiretroviral drug”, “alternative antiretroviral therapy”, “except third/fourth-line therapy” โดยใช้คำเชื่อม และ/หรือ (and/or) การสืบค้นรายงานการวิจัยทำในช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนธันวาคม ปีค.ศ. 2020 โดยไม่มีการจำกัดด้านภาษา

เกณฑ์ในการคัดเข้างานวิจัย คือ เป็นงานวิจัยแบบ RCT ที่ศึกษาในด้านประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยของยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีความล้มเหลวจากยาสูตรแรก เปรียบเทียบกับยาสูตรมาตรฐานของยาสูตรที่สอง เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน และมีการล้มเหลวอย่างน้อย 1 ครั้ง เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา คือ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีครั้งแรก การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้มีความล้มเหลวจากการรักษา การศึกษาที่เป็นสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สามหรือสี่

ผู้วิจัย 2 คน (นิจวรรณ และ ธีราพร) คัดเลือกงานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดงานวิจัยเข้าและคัดออกที่กำหนดไว้ อย่างเป็นอิสระต่อกัน ทั้งนี้เพื่อตรวจสอบซึ่งกัน หากความเห็นไม่ตรงกันจะมีการปรึกษาร่วมกันในที่วิจัยและให้ผู้วิจัยที่ 3 (พีรวัฒน์ หรือ ณรร) เป็นผู้ตัดสิน ส่วนงานวิจัยที่ไม่มีการรายงานผลการศึกษา หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ หรือไม่สามารถติดต่อผู้พิมพ์เพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมได้ จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพ

ผู้วิจัย 2 คน (นิจวรรณ และ ธีราพร) คัดย่อหรือสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษา อย่างเป็นอิสระต่อกันโดยใช้แบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของกลุ่ม Cochrane เพื่อให้ได้ข้อมูลในรูปแบบเดียวกัน ข้อมูลสำคัญที่พิจารณา คือ 1) ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชื่อผู้วิจัย สถาบันและประเทศที่ทำการวิจัย ปีที่พิมพ์ 2) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่าง ได้แก่ ลักษณะและจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม สัดส่วนเพศ อายุเฉลี่ย การวินิจฉัยโรค 3) ข้อมูลด้านมาตรการในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบงานวิจัย ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลา การให้ยา และ 4) ผลลัพธ์งานวิจัย ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์ ระยะเวลาในการประเมินผลทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง รวมทั้งผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษา หากไม่เป็นไป

ตามเกณฑ์จะพิจารณาคัดออกพร้อมระบุเหตุผล ในขั้นตอนนี้ดำเนินการโดยใช้โปรแกรมจัดการบรรณานุกรมและการอ้างอิง EndNote X9

เมื่อได้งานวิจัยที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา ผู้วิจัย 2 คน (นิจวรรณ และ ชีราพร) ประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เลือกมา โดยใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Risk of Bias The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias ROB version 2.0 (15) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 5 ประเด็น ได้แก่ อคติที่เกิดจากกระบวนการสุ่ม อคติเนื่องจากการเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ให้ อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป อคติในการวัดผลลัพธ์ และอคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา ความเสี่ยงในการเกิดอคติในภาพรวมแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ “ต่ำ” (ผลการประเมินในทุกประเด็น จัดเป็น “ความเสี่ยงต่ำ”) “ยังพบข้อสงสัย” (ผลการประเมิน พบอย่างน้อย 1 ประเด็นที่จัดเป็น “ยังพบข้อสงสัย”) และ “สูง” (ผลการประเมินอย่างน้อย 1 ประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงสูง” หรือผลการประเมินมากกว่า 1 ประเด็นจัดเป็น “ยังพบข้อสงสัย”) ซึ่งหากมีการประเมินแล้วได้ผลต่างกัน จะมีการทวนสอบกันในประเด็นนั้น และมีผู้วิจัยที่ 3 (พีระวัฒน์ หรือ ณรร) เป็นผู้ตัดสิน

ผลลัพธ์และการวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษาพิจารณาผลลัพธ์ที่ระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 48 สัปดาห์ (16) ในเรื่องประสิทธิภาพตามเกณฑ์ World Health Organization 2019 (17), DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines (18), European AIDS Clinical Society (19) และในเรื่องความปลอดภัยตามเกณฑ์ Division of AIDS (20) เช่น ด้านประสิทธิภาพในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีให้น้อยกว่า 400 หรือ 50 copies/ml การเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยระดับ CD4 การตายเนื่องจากภาวะความเจ็บป่วยจากโรคเอดส์ ด้านความปลอดภัย เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง, อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น การรวมผลการวิเคราะห์ (pooled estimate) ในส่วนของผลลัพธ์ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องแสดงในรูป weighted mean difference (WMD) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (confidence interval; 95%CI) ส่วนข้อมูลผลลัพธ์ที่เป็นตัวแปรกลุ่ม (dichotomous data หรือ binary data) จะรวมผลการวิเคราะห์และรายงานในรูปแบบ relative risk (RR) การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้ตัวแบบสุ่ม (random-effects model หรือ DerSimonian-Laird model) (21)

การวิเคราะห์หลัก คือ การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมหรือที่เรียกว่า “การวิเคราะห์ห่อภิมาณ” การทดสอบความต่างแบบ (heterogeneity) ใช้สถิติ chi-square และ I^2 statistic (percentage of inconsistency index) ค่า I^2 อยู่ในรูปร้อยละ ถ้ามีค่ามากแสดงว่ามีความต่างแบบหรือไม่สอดคล้องกันมาก หากพบความต่างแบบกันปานกลางถึงมาก เช่น ค่า I^2 มากกว่าร้อยละ 50 (22) ผู้วิจัยจะหาปัจจัยที่มีผลต่อความต่างแบบและวิเคราะห์ย่อยตามปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อความต่างแบบของการศึกษา นอกจากนี้ยังมีการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ด้วย funnel plots (23) การวิเคราะห์ความไวทำโดยทดลองตั้งงานวิจัยที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูงจากการวิเคราะห์ ได้แก่ การตัดการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างน้อยกว่า 25 percentiles การตัดการศึกษาในกลุ่มประเทศรายได้สูง และการตัดการศึกษาที่ตัวอย่างที่มีระดับ CD4 ที่น้อยกว่า 100 cells/mm³

การวิเคราะห์รองคือการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย (mixed treatment comparison: MTC) ที่คำนวณผลสัมพัทธ์ (relative effect) ของทางเลือกต่าง ๆ ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่าง ๆ ซึ่งจะมีการรวมหลักฐานทางตรง (direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) เข้าด้วยกันเพื่อตรวจสอบสมมติฐานความคล้ายคลึงกัน (similarity or transitivity assumption) ของลักษณะการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างมาตรการต่าง ๆ โดยพิจารณาจากลักษณะของประชากร การวัดผลลัพธ์ รวมถึงคุณภาพการศึกษา และปัจจัยที่มีผลทำให้ผลการศึกษามีความแตกต่างกัน (effect modifier) ว่ามีการกระจายที่เท่าเทียมกันหรือไม่ระหว่างการศึกษาต่าง ๆ ที่อยู่ในเครือข่าย (24)

การประเมินความต่างแบบจากผลของแต่ละการศึกษาค้นได้จาก forest plot และค่าทางสถิติ โดยเครื่องมือทางสถิติที่นิยมใช้มากที่สุดในการทดสอบความต่างแบบ คือ Cochrane chi-square หรือที่เรียกว่า Q test การทดสอบความต่างแบบนี้กำหนดสมมติฐานว่า การศึกษาทุกฉบับตอบคำถามวิจัยเดียวกันและวัดขนาดอิทธิพลเดียวกัน โดย P ที่น้อยกว่า 0.05 บ่งชี้ว่า ความต่างแบบนั้นมีมากจนมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ Q test มีข้อจำกัดสำคัญ คือ การมีกำลังทางสถิติที่ต่ำ (poor statistical power) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่จำนวนการศึกษาน้อย ซึ่งในงานวิจัยครั้งนี้มีจำนวนการศึกษาน้อย จึงกำหนดเกณฑ์นัยสำคัญทาง

สถิติที่ 0.10 (25) ร่วมกับการพิจารณาค่า I^2 คือ ดัชนีความไม่สอดคล้องของผลการศึกษานี้เนื่องมาจากมีความไม่เป็นเอกพันธ์หรือความต่างแบบ เป็นสถิติที่ใช้อธิบายปริมาณของความแปรปรวน รายงานผลเป็นค่าร้อยละ มีค่าตั้งแต่ 0-100

งานวิจัยครั้งนี้ประเมินดัชนีความไม่สอดคล้องของผลการศึกษานี้เนื่องมาจากมีความไม่เป็นเอกพันธ์หรือความต่างแบบ (I^2) โดยใช้โปรแกรม STRATA version 16.0 วิเคราะห์ pairwise meta-analysis และรวมผลการวิเคราะห์ เมื่อประเมินทั้งโมเดลคงที่ (fixed effects model) และโมเดลแบบสุ่ม (random effects model) พบว่ามีค่า I^2 มีค่ามากกว่าร้อยละ 25 ในผลลัพธ์หลักทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สอง เมื่อพบค่าความต่างแบบ ต้องพิจารณาถึงสาเหตุของการเกิดความต่างแบบนั้น เช่น การวิเคราะห์กลุ่มย่อย ซึ่งงานวิจัยนี้ไม่สามารถทำได้เนื่องจากมีจำนวนการศึกษาที่น้อย

การนำเสนอผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (25) มีดังนี้ 1) network map แสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด โดยใช้รูปแบบเครือข่ายของทางเลือกที่มีอยู่จากหลักฐานทางตรงเชื่อมต่อกัน แล้วนำเสนอและสรุปอยู่ในกราฟเดียวกัน 2) league table เป็นตารางที่แสดงค่าผลสัมพัทธ์ของการเปรียบเทียบในแต่ละคู่เปรียบเทียบในผลลัพธ์ทางเลือกต่าง ๆ ที่ศึกษา 3) forest plot เป็นลักษณะภาพแสดงผลรวมของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย เพื่อให้ดูได้ชัดเจนมากขึ้น โดยเปรียบเทียบกับสูตรยากลุ่มควบคุม 4) surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) เป็นการรายงานผลการจัดลำดับความน่าจะเป็นของการเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด โดยรายงานเป็นร้อยละของพื้นที่ใต้กราฟการจัดลำดับสะสม (cumulative ranking curve)

การประเมินคุณภาพหลักฐานเชิงประจักษ์ในการศึกษานี้รายงานผลตามแนวทางปฏิบัติทางคลินิก เนื่องจากให้ความสำคัญกับคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการในแต่ละข้อคำถามทางคลินิกตามแนวทาง Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) ได้แก่ ความไม่ถูกต้อง (imprecision) ความไม่สอดคล้องกัน (inconsistency) ความไม่ชัดเจน (indirectness) และอคติจากการตีพิมพ์ (26)

ผลการวิจัย

การศึกษาที่สืบค้นได้

ผลการสืบค้นข้อมูลพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 7,740 ฉบับ การศึกษาที่มีความซ้ำซ้อนกันหรือเป็นการศึกษาเดียวกันจำนวน 1,715 ฉบับ หลังจากประเมินชื่อเรื่อง มีงานวิจัยที่ถูกคัดออกจำนวน 5,985 ฉบับ และมีงานวิจัยที่ผ่านการประเมินชื่อเรื่องจำนวน 40 ฉบับที่นำมาประเมินงานวิจัยฉบับเต็ม งานวิจัยที่ถูกคัดออกส่วนใหญ่ไม่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการรักษาล้มเหลวจากยาสูตรแรก เหตุผลอื่น ๆ ที่คัดการศึกษาออก เช่น เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในเกณฑ์กลุ่มที่สนใจศึกษา การศึกษาที่มีการวัดผลลัพธ์ที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ในงานวิจัยครั้งนี้ หรือการศึกษานั้นยังคงมีการดำเนินการอยู่

จากนั้นนำการศึกษาจำนวน 9 ฉบับเข้าสู่การประเมิน qualitative synthesis (systematic review) คัดออกจำนวน 2 ฉบับเนื่องจากมี 1 ฉบับที่มีวิธีการศึกษาเหมือนกันแต่ระยะเวลาในการติดตามผลที่ต่อเนื่อง (EARNEST Trial) และ 1 ฉบับที่ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่างที่ล้มเหลวจากยาสูตรแรกทั้งหมด (27) เหลือจำนวนการศึกษาที่นำเข้าการประเมินอภิมานเครือข่ายจำนวน 7 ฉบับ ซึ่งมีจำนวนตัวอย่างรวมทั้ง 3,819 ราย ดังรูปที่ 1

ลักษณะทั่วไปของการศึกษาที่นำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบแสดงในตารางที่ 1 การศึกษาที่นำเข้ามาวิเคราะห์ทั้งหมด 7 ฉบับนั้นทำในทวีป/ประเทศต่างๆ ที่มีรายได้ที่จัดตาม economies by per capita GNI in 2012 ดังนี้ ทำในกลุ่มประเทศที่มีรายได้หลากหลายทั้งรายได้สูง ปานกลางและต่ำ มีจำนวน 2 ฉบับ (28-29) รวมจำนวนตัวอย่าง 1,168 ราย (คิดเป็นร้อยละ 30 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด) และอีก 5 ฉบับ (30-34) เป็นกลุ่มประเทศรายได้ปานกลาง จำนวน 2 ฉบับ (30-31) รวมจำนวนตัวอย่าง 408 ราย (คิดเป็นร้อยละ 11 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด) และกลุ่มประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง จำนวน 3 ฉบับ (32-34) รวมจำนวนตัวอย่าง 2,243 ราย (คิดเป็นร้อยละ 59 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด) ซึ่งพบว่า การศึกษาส่วนใหญ่ที่นำเข้ามาวิเคราะห์นั้นทำในตัวอย่างจากกลุ่มประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง

กลุ่มตัวอย่างที่นำเข้าการศึกษาทั้งหมดเป็นกลุ่มอายุวัยผู้ใหญ่ อายุมากกว่า 18 ปี (อายุเฉลี่ย 38.15 ปี) เพศหญิง (เฉลี่ยร้อยละ 47.05) ได้รับยาสูตรแรกเป็นกลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตร NNRTIs based (คิดเป็นร้อยละ 100) ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาต้านไวรัสสูตรแรกประมาณ 37.32 เดือนหรือ 3.11 ปี และมีการประเมินในส่วนของความร่วมมือในการรับประทานยา (adherence) คิดเป็นร้อยละ 100 ของการศึกษา



รูปที่ 1. ผลการคัดเลือกการศึกษาที่นำเข้าการวิเคราะห์ห้กิมานแบบเครือข่าย (PRISMA Flow)

ตารางที่ 1. สรุปลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างของแต่ละการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ผล

ชื่อผู้แต่ง/การศึกษา	ปี	สูตรยาต้านไวรัส สูตรที่สอง	จำนวน ตัวอย่าง (คน)	อายุ (ปี) ¹	เพศหญิง (ร้อยละ)	ระยะเวลาการ ได้รับยาสูตรแรก (เดือน)	ระดับ CD4 ที่ เริ่มยาต้าน ไวรัส, Cells/ μ L	ระดับ viral load ที่ เริ่มยาต้านไวรัส, Log10 Copies/ml	วิธีการวัดความ ร่วมมือในการทานยา
Aboud M./DAWNING	2019	2NRTIs+DTG	312	37.5 (9.1)	37.2	21.6 (12.1-57.73)	125.89(3.16)	4.2 (0.9)	Morisky Medication
		2NRTIs+LPV/r	315	38.7 (9.4)	33	22.7 (11.25-49.88)	158.49(2.51)	4.2(0.9)	Adherence Scale
Bunupuradah T./HIV STAR	2012	LPV/r mono	100	36.8 (6.8)	32.6	21.6 (13.2 - 48)	194 (123)	4.1 (0.6)	การรายงานด้วยตัวผู้ป่วย
		TDF+3TC+LPV/r	100	38.2 (6.9)	51.5	27.6 (14.4 - 48)	211 (134)	4.1 (0.6)	visual analogue scale
Bin Su./TALENT	2020	ABT+LPV/r	106	40.1(11.3)	26.5	25.9 (11.2-50.4)	239.5 (184.6)	3.8 (1.0)	การรายงานด้วยตัวผู้ป่วย
		2NRTIs+LPV/r	102	39.6(11.1)	27.2	31.1 (10.7-66.1)	233.7 (162.1)	3.8 (1.0)	visual analogue scale
Ciaffi L./2LADY group	2015	ABC+ddl+LPV/r	145	38 (33-47)	72	52 (37-68)	195 (100-288)	4.6 (4.1-5.1)	แบบสอบถามและการนับ
		TDF+FTC+DRV/r	154	36 (32-45)	69	45 (32-69)	153 (81-261)	4.5 (4.0-5.1)	เม็ดยา
		TDF+FTC+LPV/r	152	38(34-45)	74	50 (31-68)	199 (99-318)	4.4 (4.0-5.0)	
EARNEST	2014	PIs +RAL	433	37 (30-43)	61	48 (34.8-66)	70 (27-142)	4.87 (4.4-5.3)	แบบสอบถามและการนับ
		PIs_mono + RAL induction	418	38 (32-44)	51	46.8 (31.2-64.8)	70 (33-149)	4.85 (4.33-5.32)	เม็ดยา
		2NRTIs+LPV/r	426	37 (31-43)	62	48 (33.6-64.8)	72 (29-143)	4.83 (4.3-5.25)	
La Rosa./SELECT ACTG	2016	LPV/r+RAL	260	39 (34-44)	51.9	49.2 (26.4-75.6)	178 (170)	4.6 (0.8)	การรายงานผลด้วยตัว
A5273 Study Group		2NRTIs+LPV/r	255	38 (33-43)	49.6	48 (26.4-72)	182 (160)	4.5 (0.9)	ผู้ป่วยเอง
SECOND-LINE Study	2013	LPV/r+RAL	270	38.4 (31.9-44.4)	47.4	42(24 - 68.54)	190 (104 -307)	4.2 (3.6-4.8)	การรายงานผลด้วยตัว
Group		2NRTIs+LPV/r	271	38.5 (32.9-44.6)	42.4	39.6 (21.6 - 64.8)	189 (80-289)	4.3 (3.7-4.9)	ผู้ป่วยเอง

1: ค่าเฉลี่ย (SD) หรือ มัธยฐาน (พิสัยของควอไทล์ หรือ interquartile range (IQR)) โดย IQR จะระบุเป็นช่วง

ในภาพรวมเมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย CD4 ของกลุ่มตัวอย่างพบว่า ระดับ CD4 ที่เริ่มยาด้านไวรัสเอชไอวีเท่ากับ 171.97 cell/mm³ มีการศึกษา 1 ฉบับ (16) ที่มีค่าเฉลี่ยของระดับ CD4 ณ เวลาเริ่มต้นยาด้านไวรัสเอชไอวี น้อยกว่า 100 cell/mm³ โดยมีจำนวนตัวอย่าง 1,277 ราย (คิดเป็นร้อยละ 33 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด) และ 1 ฉบับ (30) ที่มีค่าเฉลี่ยของระดับ CD4 ณ เวลาเริ่มต้นยาด้านไวรัสเอชไอวี มากกว่า 200 cell/mm³ โดยมีจำนวนตัวอย่าง 208 ราย (คิดเป็นร้อยละ 5.44 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด) และที่เหลืออีก 5 ฉบับ (28-29, 31-32, 33) ที่มีค่าเฉลี่ยของระดับ CD4 ขณะเริ่มต้นยาด้านไวรัสเอชไอวี น้อยกว่า 200 cell/mm³ โดยมีจำนวนตัวอย่าง 2,344 ราย (คิดเป็นร้อยละ 61.11 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด)

ในภาพรวมเมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย viral load ขณะที่เริ่มยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สอง พบว่าอยู่ที่ log 4.32 (log10 copies/ml) หรือ 20,893 copies/ml เมื่อพิจารณาสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ viral load มากกว่า 100,000 copies/ml พบว่า มีการศึกษา 1 ฉบับ (31) ที่มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10, การศึกษา 4 ฉบับ (28-32) ที่มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 10 – 30 และการศึกษา 2 ฉบับ (16,33) ที่มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากกว่าร้อยละ 30

ส่วนใหญ่ในภาพรวมพบว่า กลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์มีภาวะ virological failure (คิดเป็นร้อยละ 100) การศึกษา 5 ฉบับ (16, 29, 31-33) ไม่ได้ระบุตัวยาในกลุ่ม NRTIs ที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อน จึงต้องมีการพิจารณาช่วงเวลาการศึกษาร่วมกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาด้านมาก่อน ยุคของการเริ่มใช้ยาแต่ละตัวในกลุ่ม NRTIs และยีนที่มีการกลายพันธุ์จากการที่ล้มเหลวจากยาสูตรแรก เพื่อนำมาพิจารณาว่ายาสูตรที่สองในกลุ่ม NRTIs ควรเป็นยาในกลุ่มใดจึงจะเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย จากงานวิจัยที่รวบรวมได้ มีการใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองทั้งหมด 6 สูตรยา โดยเปรียบเทียบกับยาสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน คือ 2NRTIs + bPIs ระยะเวลาในการศึกษาผลทั้งหมดอยู่ที่ 48 สัปดาห์ แต่มีการศึกษาของ EARNEST (16) ที่ศึกษาความปลอดภัยในสัปดาห์ที่ 96 และศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาในสัปดาห์ที่ 48 และผู้วิจัยจัดกลุ่มยาโดยใช้อักษรย่อแทนตามเกณฑ์ WHO guideline (17) ดังแสดงในตารางที่ 2

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดอคติ

การประเมินการศึกษาทั้งหมด 7 ฉบับด้วย Cochrane risk of bias 2.0 tool พบว่า 3 ฉบับ (28, 31-32) มีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง นั่นคือ ความเสี่ยงต่อการเกิดอคติสูงอย่างน้อย 1 โดเมนหลัก คือ โดเมนที่ 1 (อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม) จำนวน 2 ฉบับ (28, 32) และโดเมนที่ 2 (อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง) จำนวน 1 ฉบับ (31) งานวิจัย 4 ฉบับ (16, 29-30, 33) มีผลประเมินเป็นความเสี่ยงในการเกิดอคติไม่ชัดเจน (some concern risk of bias) นั่นคือ มีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติไม่ชัดเจนอย่างน้อย 1 โดเมนหลัก ส่วนมากพบในโดเมนที่ 2 (อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง) ผลการประเมินคุณภาพการศึกษาทั้งหมดสรุปอยู่ในรูปที่ 2

ผลการสังเคราะห์และการวิเคราะห์ข้อมูลของประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการรักษาล้มเหลวจากยาสูตรแรก ดังนี้

ผลด้านประสิทธิผลทางคลินิก

ผลของยาต่อการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีให้อยู่ในระดับที่น้อยกว่า 400 copies/ml ในสัปดาห์ที่ 48 ในการศึกษา 5 ฉบับ (16, 28, 30-31,33) ซึ่งมีสูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองทั้งหมด 5 สูตร เปรียบเทียบกับสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) แสดงดังรูปที่ 3 สูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองที่ดีที่สุดคือ สูตรยา 2NRTIs+DTG (RR= 1.14; 95%CI 1.04 -1.25; P= 0.005) โดยพบผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองที่ด้อยที่สุด คือ สูตรยา bPIsmono+ RALinduction (RR= 0.87; 95%CI 0.79– 0.96; P= 0.004)

ผลการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีให้อยู่ในระดับที่น้อยกว่า 50 copies/ml ในสัปดาห์ที่ 48 ในการศึกษา 6 ฉบับ (16, 28-32) ซึ่งมีสูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองทั้งหมด 6 สูตร เปรียบเทียบกับสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) แสดงดังรูปที่ 4 สูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองที่ดีที่สุดคือ สูตรยา 2NRTIs+DTG (RR = 1.20; 95%CI 1.10 -1.31; P <0.001) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนสูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองที่ด้อยที่สุดคือ สูตรยา bPIsmono และ bPIsmono+RALinduction

ตารางที่ 2, รายละเอียดของกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ผล

ชื่อผู้แต่ง/การศึกษา	ปี	สูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สอง	จำนวนตัวอย่าง (คน)	รายละเอียดของยาต้านไวรัสสูตรที่สอง	รหัสยาต้านไวรัสสูตรที่สอง
Aboud M./DAWNING	2019	2NRTIs+DTG	312	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ DTG 50 mg วันละ 1 ครั้ง	2NRTIs+DTG
		2NRTIs+LPV/r	315	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs
Bunupuradah T./HIV STAR	2012	LPV/r mono	100	LPV/r alone 400/100 วันละ 2 ครั้ง	bPIs
		TDF+3TC+LPV/r	100	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs
Bin Su./TALENT	2020	ABT+LPV/r	106	LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง + ABT 320 mg วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 3 วันและตามด้วย การหยดเข้าหลอดเลือดดำทุกสัปดาห์	ABT+bPIs
		2NRTIs+LPV/r	102	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs
Ciaffi L./2LADY group	2015	ABC+ddl+LPV/r	145	ABC 600 mg วันละ 1 ครั้ง/ddl 250-400 mg based on BW วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r 200/50 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง(NRTIs lack data in RLS)	nr_2NRTIs+bPIs
		TDF+FTC+DRV/r	154	TDF/FTC(truvada วันละ 1 ครั้ง) + DRV/r 800mg or 400 mg 2 เม็ด.(new gen. Pls once-daily dose)	2NRTIs+bPIs
		TDF+FTC+LPV/r	152	TDF/FTC (truvada วันละ 1 ครั้ง)+ LPV/r200/50 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs
EARNEST	2014	PIs +RAL	433	LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง + RAL 400 mg วันละ 2 ครั้ง	RAL+bPIs
		PIs_mono + RAL induction	418	LPV/r monotherapy 400/100 วันละ 2 ครั้ง (RAL induction 12 wk.)	ind_RAL+bPIs
		2NRTIs+LPV/r	426	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs
La Rosa./SELECT	2016	LPV/r+RAL	260	LPV/r 400/100 วันละ 2 ครั้ง + RAL 400 mg วันละ 2 ครั้ง	RAL+bPIs
ACTG A5273 Study Group		2NRTIs+LPV/r	255	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r400/100 วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs
SECOND-LINE Study Group	2013	LPV/r+RAL	270	LPV/r 800/200 or 400/100 วันละ 2 ครั้ง + RAL 400 mg วันละ 2 ครั้ง	RAL+bPIs
		2NRTIs+LPV/r	271	TDF 300 mg วันละ 1 ครั้ง+ 3TC 300mg วันละ 1 ครั้ง+ LPV/r 800/200 หรือ 400/100 วันละ 2 ครั้ง	2NRTIs+bPIs

ชื่อผู้แต่ง/การศึกษา	โดเมนที่ 1	โดเมนที่ 2	โดเมนที่ 3	โดเมนที่ 4	โดเมนที่ 5	สรุปผลการประเมิน
Bunupuradah et al.	+	-	+	+	+	-
SECOND LINE study	+	!	+	+	+	!
EARNEST Trial	+	!	+	+	+	!
Ciaffi et al.	-	!	+	+	+	-
La Rosa et al.	+	!	+	+	+	!
Aboud et al.	-	+	+	+	+	-
Bin et al.	+	!	+	+	+	!

รูปที่ 2. ผลของการประเมิน Risk of bias ในแต่ละการศึกษา

+ ความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ
 ! ความเสี่ยงในการเกิดอคติไม่ชัดเจน
 - ความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง

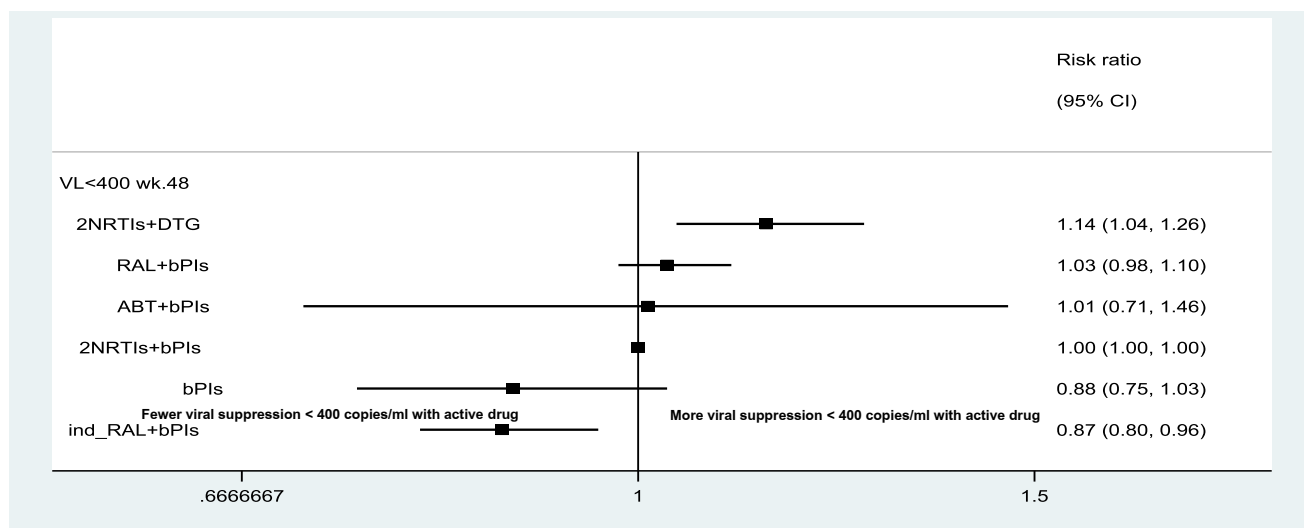
หมายเหตุ: โดเมนที่ 1 = อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม (randomization)

โดเมนที่ 2 = อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง (intervention)

โดเมนที่ 3 = อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป (missing outcome)

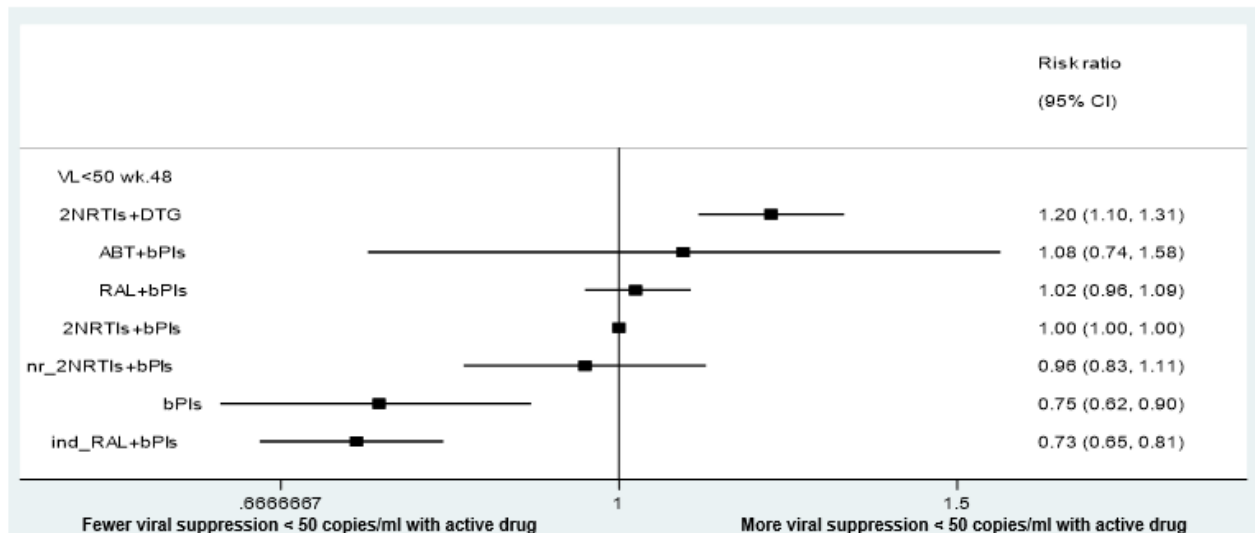
โดเมนที่ 4 = อคติเนื่องจากการวัดข้อมูลของผลลัพธ์ (measurement of outcome)

โดเมนที่ 5 = อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา (reported result)



รูปที่ 3. Forest Plot ของประสิทธิผลในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 400 copies/ml ในสัปดาห์ที่ 48

หมายเหตุ: VL= viral load, NRTIs= nucleoside reverse transcriptase inhibitors, DTG= dolutegravir, RAL= raltegravir, bPIs= boosted protease inhibitor, ABT= abuvirtide, ind_RAL= induction raltegravir

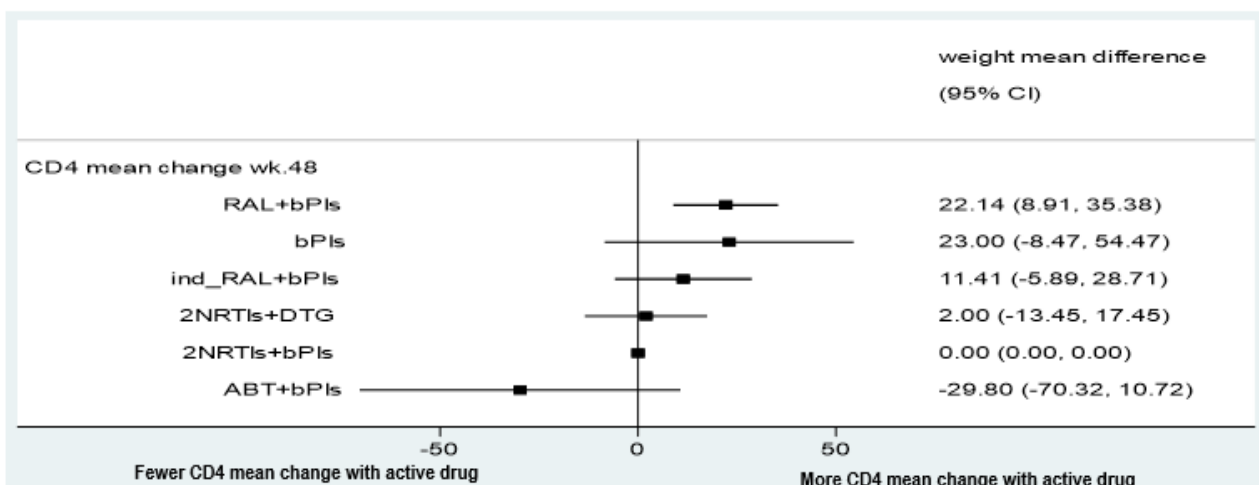


รูปที่ 4. Forest Plot ของประสิทธิผลในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 50 copies/ml ในสัปดาห์ที่ 48

หมายเหตุ: VL= viral load, NRTIs= nucleoside reverse transcriptase inhibitors, DTG= dolutegravir, RAL= raltegravir, bPIs= boosted protease inhibitor, ABT= albuviride, ind_RAL= induction raltegravir, nr_2NRTIs= not recommended nucleoside reverse transcriptase inhibitors

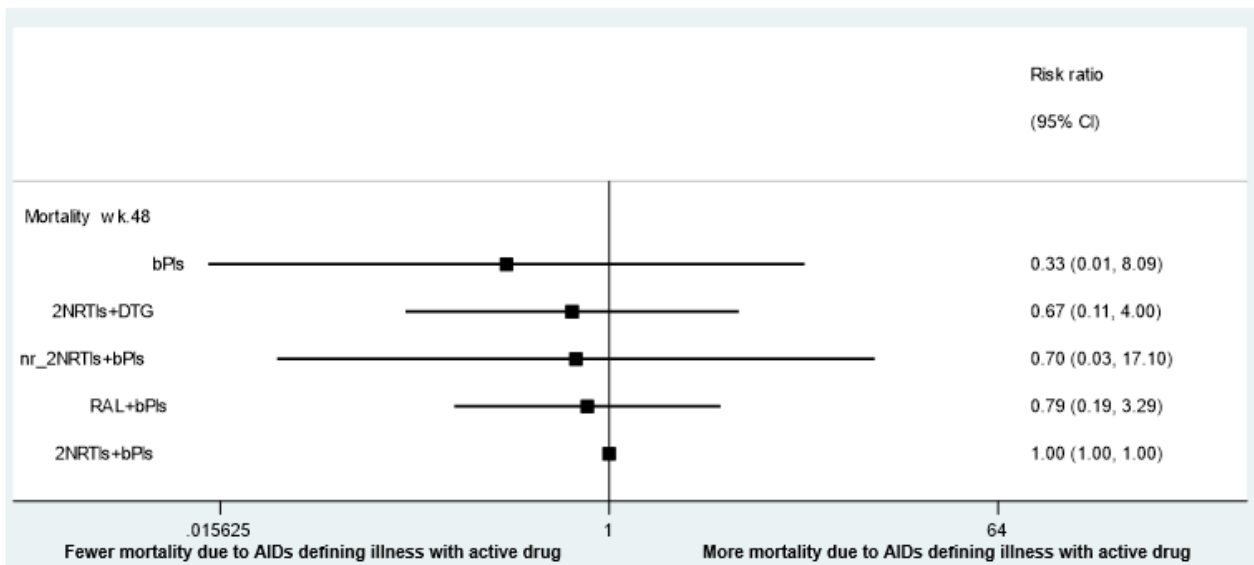
(RR = 0.75; 95%CI 0.62 – 0.90; P= 0.003 และ RR = 0.73; 95%CI 0.65 – 0.81; P<0.001 ตามลำดับ (ซึ่งมีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการเพิ่มค่าเฉลี่ยของระดับ CD4 ในสัปดาห์ที่ 48 ในการศึกษา 6 ฉบับ (16, 28-31, 33) ซึ่งมีสูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองทั้งหมด 5 สูตร เปรียบเทียบกับสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) แสดงดังรูปที่ 5 พบว่าสูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองที่ดีที่สุดคือ สูตรยา bPIs+RAL (LPV/r+RAL) (WMD= 22.14; 95%CI 8.91 – 35.38; P = 0.001) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สูตรยาด้านไวรัสสูตรที่สองอื่น ๆ ที่นำเข้ามาวิเคราะห์ผลในงานวิจัยครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกัน



รูปที่ 5. Forest Plot ของประสิทธิผลด้านการเพิ่มระดับ CD4 ในสัปดาห์ที่ 48

หมายเหตุ: NRTIs= nucleoside reverse transcriptase inhibitors, DTG= dolutegravir, RAL= raltegravir, bPIs= boosted protease inhibitor, ABT= albuviride, ind_RAL= induction raltegravir, nr_2NRTIs= not recommended nucleoside reverse transcriptase inhibitors



รูปที่ 6. forest plot ของประสิทธิผลด้านอัตราการตาย (อัตราการตายจากภาวะที่เกี่ยวกับเอดส์) ในสัปดาห์ที่ 48

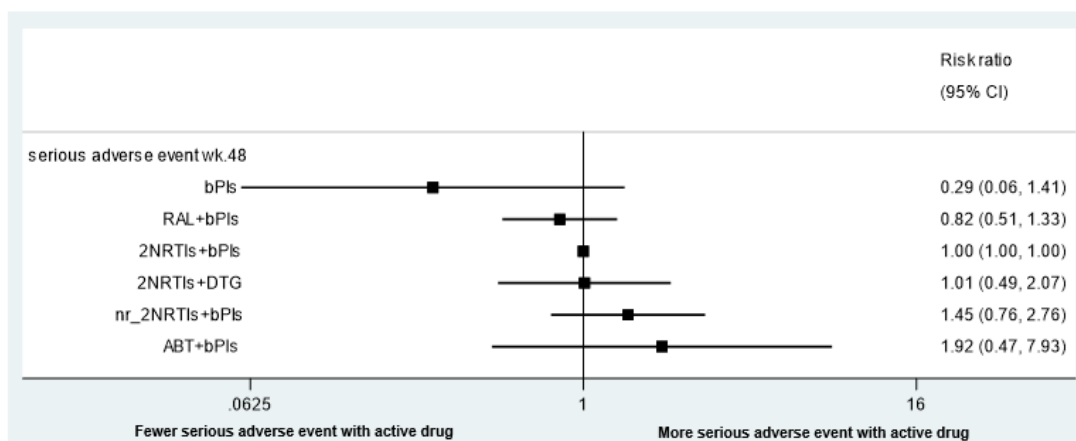
หมายเหตุ: NRTIs= nucleoside reverse transcriptase inhibitors, DTG= dolutegravir, RAL= raltegravir, bPIs= boosted protease inhibitor, nr_2NRTIs= not recommended nucleoside reverse transcriptase inhibitors

ผลการศึกษ้อัตราการตายจากภาวะที่เกี่ยวกับเอดส์ในสัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษา 5 ฉบับ (16, 28-29, 31-32) ซึ่งมีสูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สองทั้งหมด 4 สูตร เปรียบเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) แสดงดังรูปที่ 6 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน

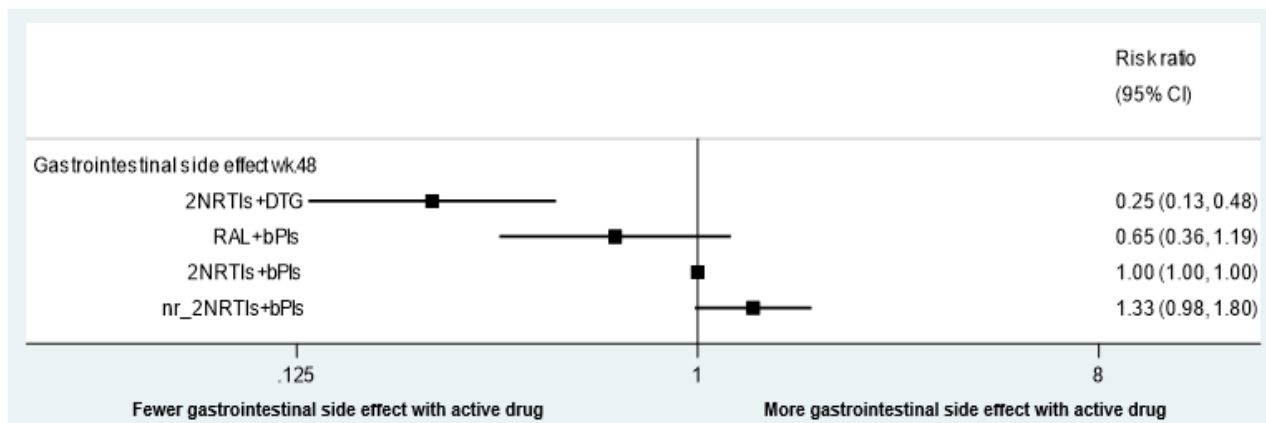
ผลด้านความปลอดภัย

ผลการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงในสัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษา 6 ฉบับ (16, 28-32) ซึ่งมีสูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สองทั้งหมด 5 สูตร เปรียบเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) แสดงดังรูปที่ 7 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน

การรายงานผลการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารในสัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษา 4 ฉบับ (16, 28-29, 32) ซึ่งมีสูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สองทั้งหมด 3 สูตร เปรียบเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) แสดงดังรูปที่ 8 พบว่า สูตรยา 2NRTIs+DTG มี RR=0.25 (95%CI 0.13–0.48; P<0.001)



รูปที่ 7. forest plot ของความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ในสัปดาห์ที่ 48



รูปที่ 8. forest plot ของความปลอดภัยด้านการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารในสัปดาห์ที่ 48

หมายเหตุ: NRTIs= nucleoside reverse transcriptase inhibitors, DTG= dolutegravir, RAL= raltegravir, bPIs= boosted protease inhibitor, nr_2NRTIs= not recommended nucleoside reverse transcriptase inhibitors

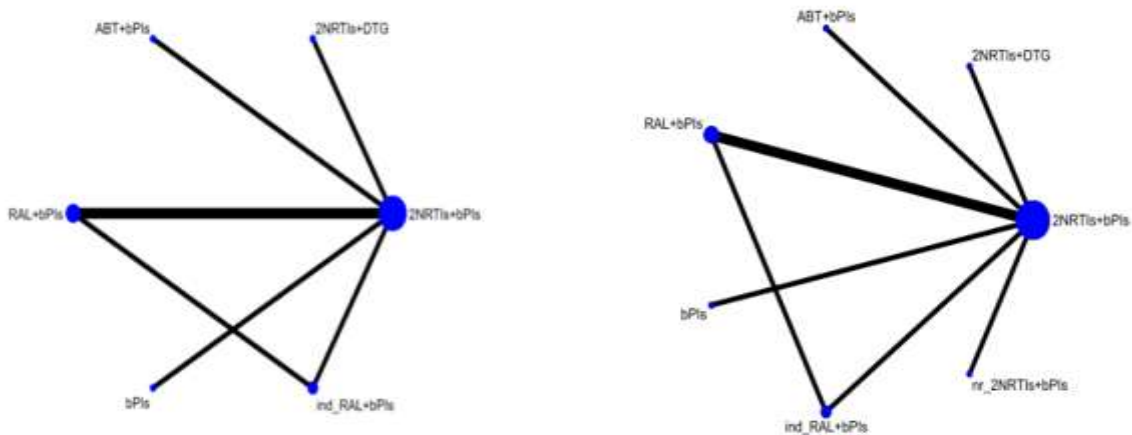
ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สองอื่น ๆ ที่นำเข้ามาวิเคราะห์ผล ไม่แตกต่างกันจาก 2NRTIs+LPV/r

สำหรับความปลอดภัยในด้านอื่น ๆ เช่น การเกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine transferase ค่าเฉลี่ยการลดลงของการทำงานของไต (eGFR) ในสัปดาห์ที่ 48 พบว่า สูตรยาที่นำมาเปรียบเทียบไม่พบความแตกต่างกัน

นอกจากนี้ การรายงานผล (ขอยกตัวอย่างเฉพาะผลลัพธ์หลักของประสิทธิภาพในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 400 และ 50 copies/ml) ยังสามารถแสดงด้วย network map ซึ่งบ่งบอกความสัมพันธ์ในเชิงเครือข่ายของสูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สอง (รูปที่ 9)

การวิเคราะห์ความไว

การวิเคราะห์ความไวในผลลัพธ์หลัก (primary outcome) เมื่อเปรียบเทียบกับ 2NRTIs+bPIs เป็นการหา effect sizes (risk ratio) และ rank order (SUCRA ranks) ในการวิเคราะห์หลัก (standard analysis) และการวิเคราะห์เฉพาะบางการศึกษา ดังนี้ 1) การวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมากกว่า 25 percentile (หรือ 206 คน) พบว่าตัดการศึกษาออกทั้งหมด 1 ฉบับ (31) 2) การวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาที่มีกลุ่มประชากรส่วนใหญ่อยู่ในประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง พบว่าตัดการศึกษาออกทั้งหมด 2 ฉบับ (28-29) เป็นกลุ่มประเทศรายได้สูง 3) การวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาที่ประชากรส่วนใหญ่มีระดับ



รูปที่ 9. ข้อมูลผลลัพธ์แสดงการเชื่อมต่อข้อมูล (network map) ของการกดเชื้อไวรัสเอชไอวี

CD4 อยู่ในช่วง $100 - 200 \text{ cell/mm}^3$ พบว่าตัดการศึกษา ออกทั้งหมด 1 ฉบับ (16) ซึ่งเป็นผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 33 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่นำเข้าการศึกษา ผลการวิเคราะห์ความไวพบว่า มีการเรียงลำดับคู่ยาตามสูตรยาเช่นเดิมเมื่อพิจารณาตาม SUCRA rank

การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วยวิธี funnel plot พบว่า ไม่สามารถประเมินได้ ซึ่งอาจเกิดจากการเปรียบเทียบยาต้านไวรัสสูตรที่สองที่ศึกษาส่วนใหญ่พบในรายงานเพียง 1 ฉบับ (due to most of the comparisons included only one study) จึงไม่สามารถหาอคติจากการตีพิมพ์ได้

การประเมินคุณภาพหลักฐานงานวิจัย (GRADE)

ในการพิจารณาแนวทางปฏิบัติทางคลินิกให้ความสำคัญกับคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการในแต่ละข้อคำถามทางคลินิกตามแนวทาง Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) มากกว่าการประเมินคุณภาพของแต่ละการศึกษา เกณฑ์ในการประเมินมีหลายประเด็น เช่น ความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง ความไม่สอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม การเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรักษาโดยอ้อม ความแม่นยำ และอคติจากการตีพิมพ์ การประเมินในงานวิจัยนี้พบว่า คุณภาพของหลักฐานโดยตรงสำหรับผลลัพธ์ทั้งหมดส่วนใหญ่จัดอยู่ในระดับต่ำถึงต่ำมาก

ในส่วนของความไม่สอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม (inconsistency) การวิจัยนี้มีการวิเคราะห์ในภาพรวมไม่พบความต่างแบบทางสถิติ (global inconsistency) แต่งานวิจัยครั้งนี้มีจำนวนการศึกษาน้อยและขนาดตัวอย่างในแต่ละการศึกษามีจำนวนไม่มาก จึงทำให้การทดสอบ chi-square มีอำนาจในการจำแนกต่ำ และไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้จะกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ 0.10 ก็ตาม (25) จึงไม่สามารถใช้เป็นเครื่องยืนยันได้ว่าการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์นั้นไม่มีความต่างแบบกันจริง ดังนั้นจึงมีการประเมินความต่างแบบจากค่า I^2 (percentage of inconsistency index) การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบจับคู่ (pairwise meta-analysis) พบว่าในภาพรวมมีการเกิดความต่างแบบ (heterogeneity) ในทุกผลลัพธ์ แต่ไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$) จึงสรุปได้ว่า มีความต่างแบบในทางสถิติ เมื่อพิจารณาความต่างแบบทางคลินิก พบว่า ลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษาของ EARNEST มีระดับ CD4 ที่เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ คือ มีระดับที่น้อยกว่า 100 cell/mm^3 แต่ระดับ CD4 อาจมีความแตกต่างกันได้ เนื่องจากระดับ CD4 ที่เปลี่ยนแปลงนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย และระดับ CD4 ถือเป็น prognosis marker ในการพิจารณาปัจจัยในการเกิดภาวะเอดส์หรือการตายซึ่งเป็นผลลัพธ์ในระยะยาว (34) การพิจารณาผลการรักษาที่สำคัญควรติดตามระดับ viral load เพื่อทราบถึง

ประสิทธิผลของการรักษา (35) จึงกล่าวได้ว่า งานวิจัยครั้งนี้มี transitivity หรือความคล้ายคลึงกันของลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่นำเข้ามาศึกษา

ในประเด็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาโดยอ้อม (indirectness) งานวิจัยนี้มีการเปรียบเทียบที่เป็น direct evidence เพียง 1 การศึกษา คือ EARNEST จึงทำให้การเปรียบเทียบสูตร RAL+bPIs vs. ind_RAL +bPIs vs. 2NRTIs+bPIs มีผลการประเมินที่เป็นคุณภาพระดับปานกลาง แต่มีเพียง 1 การศึกษา ผลส่วนใหญ่จึงเป็น คุณภาพระดับต่ำถึงต่ำมากนั่นเอง

การอภิปรายผล

จากการทบทวนวรรณกรรมในช่วงที่ผ่านมา พบว่า มีงานวิจัยของต่างประเทศ (12) ซึ่งคล้ายคลึงกับงานวิจัยครั้งนี้ งานวิจัยดังกล่าวรวบรวมการศึกษาทั้งการศึกษา RCT การศึกษาไปข้างหน้า (prospective) และ การศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (retrospective cohort study) จำนวน 12 ฉบับ (8 การศึกษา) แต่การวิจัยครั้งนี้รวบรวมเฉพาะการศึกษาแบบ RCT 9 ฉบับ (7 การศึกษา) โดยมีการศึกษาที่เพิ่มเติมจากเดิม จำนวน 2 ฉบับ: DAWNING และ TALENT study เมื่อทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า การศึกษาของ Chetchotisakd (27) มีการนำกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้เกิดความล้มเหลวจากการรักษาเข้ามาวิเคราะห์ผลด้วย อีกทั้งกลุ่มควบคุมใช้สูตรยา IDV/r+2NRTIs ที่มีความเป็นพิษสูงและเกิดอาการข้างเคียงได้มาก (36) จึงไม่ได้นำมาใช้ในการวิเคราะห์ผลภูมิคุ้มกันเชื้อไวรัส ในการศึกษา Kanfers และคณะ พบว่า สำหรับผลลัพธ์หลักในเรื่องประสิทธิผลการลดระดับเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด สูตรยา bPIs monotherapy มีความด้อยกว่ายาสูตรอื่น ๆ และสูตรยา bPIs+RAL ไม่ได้ด้อยไปกว่าสูตรยาต้านไวรัสสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (odds ratio= 1.09; 95%CI= 0.88 -1.35) สำหรับผลในด้านอัตราการตายที่เกี่ยวกับเอดส์ นั้นยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน

ผลการวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันเชื้อไวรัสเอชไอวีของการศึกษานี้บ่งชี้ว่า สูตรยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุดในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวี คือ 2NRTIs+DTG เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ที่พบว่ายา DTG ประสิทธิภาพในการกดเชื้อไวรัสไม่ด้อยไปกว่า (non-inferior) หรือเหนือกว่า (superior) และมีสัดส่วนในการเกิดการรักษาที่ล้มเหลวที่ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่ม integrase inhibitor (37-38) หรือกลุ่ม NNRTI (39) หรือ bPIs (40-41) ในด้านการเพิ่มค่าเฉลี่ยของระดับ CD4 พบว่า สูตรยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด คือ bPIs+RAL (LPV/r+RAL) เมื่อเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน (2NRTIs+LPV/r) ซึ่งขัดแย้งกับลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่มีการใช้สูตร RAL+bPIs เมื่อพิจารณาจากค่าระดับ CD4 ที่กลุ่มตัวอย่างมีการใช้สูตรยานี้ในการศึกษา 3 ฉบับ (16, 29, 33) τ_{ijk} ส่วนใหญ่มีระดับ CD4 ที่น้อยกว่า 100 cells/mm³ ซึ่งระดับ CD4 ที่น้อยกว่า 100 cells/mm³ จะเพิ่มอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสและการตายได้ (42) อีกทั้งหากระดับ CD4 เบื้องต้นมีค่าค่อนข้างต่ำ การเพิ่มขึ้นของระดับ CD4 จะเพิ่มขึ้นในอัตราที่น้อยด้วย (43)

ในประเด็นอัตราการตายจากภาวะเนื่องจากโรคเอดส์ ภาพรวมไม่มีสูตรยาใดที่มีความแตกต่างกัน ซึ่งขัดแย้งกับข้อมูลทางคลินิกที่ว่า การให้ยาสูตร LPV/r mono สามารถกดเชื้อไวรัสเอชไอวีให้น้อยกว่า 50 copies/ml ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตร 3 ตัว (31) ระดับเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดที่สูงมีผลเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วยได้ (34) ผู้วิจัยคาดว่า ผลวิจัยเกิดจากการที่ตัวอย่างในการศึกษาที่มีการใช้สูตร LPV/r monotherapy (31) ที่มีระดับ viral load มากกว่า 100,000 copies/ml มีจำนวนที่น้อยกว่าการศึกษานอื่น ๆ ระดับ viral load ที่มากกว่า 100,000 copies/ml บ่งบอกถึงการทำนายการรักษาที่ไม่ดีและเพิ่มอัตราการตายหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี (42)

ผลการวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันเชื้อไวรัสเอชไอวีของการศึกษานี้ในด้านความปลอดภัยและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงพบว่า ในภาพรวมไม่มีสูตรยาใดที่มีความแตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในอดีตที่พบว่า bPIs (LPV/r) มีตัวยาเพียง 1 ตัว อาการข้างเคียงจึงเกิดได้น้อย และอาการข้างเคียงส่วนใหญ่ที่พบมักเป็นอาการในระบบทางเดินอาหารและไม่รุนแรง (20) ในประเด็นอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารพบว่า สูตรยาที่ดีที่สุดคือ 2NRTIs+DTG เนื่องจากยา DTG มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยมากเมื่อเทียบกับยาสูตร bPIs (LPV/r) (20) ในประเด็นการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine aminotransferase พบว่า ในภาพรวมไม่มีสูตรยาใดที่มีความแตกต่าง ซึ่งขัดแย้งกับข้อมูลเชิงคลินิกที่ว่ายา ABT ไม่มีข้อมูลในการทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง แต่พบเพียงระดับน้อย (mild level) ซึ่งไม่มีอาการที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ

เอนไซม์ alanine aminotransferase (44) แต่สอดคล้องกับข้อมูลเชิงคลินิกที่พบว่า ยา LPV/r มีความสัมพันธ์ในการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ในตับได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน และมีอัตราการเกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ในระดับสูงหากมีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย (45) สำหรับประเด็นการลดลงของการทำงานของไต (eGFR) ภาพรวมไม่มีสูตรยาใดที่มีความแตกต่าง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า ยาในกลุ่ม integrase inhibitor ทุกตัวมีกลไกในการเกิดการยับยั้งการหลั่งของ creatinine โดยไม่ได้มีการลดลงของการทำงานของไต (46)

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดอคติของแต่ละการศึกษาที่คัดเข้ามาในงานวิจัยครั้งนี้ ใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0 tool พบว่า การศึกษา 3 ฉบับ (28,31-32) มีผลประเมินเป็นความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง นั่นคือ ความเสี่ยงต่อการเกิดอคติสูงอย่างน้อย 1 หัวข้อหลัก โดยเป็นประเด็นตามโดเมนที่ 1 (อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม: ไม่มีการปกปิดการจัดเข้ากลุ่มจนกระทั่งผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกนำเข้ามาและได้รับสิ่งทดลองแล้ว) จำนวน 2 ฉบับ (28,32) และประเด็นในโดเมนที่ 2 (อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง) จำนวน 1 ฉบับ (31) การศึกษาที่เหลือมีผลประเมินเป็นความเสี่ยงในการเกิดอคติไม่ชัดเจน ซึ่งอาจมีความต่างกันกับการศึกษาของ Kanter และคณะ ที่พบว่า รายงาน 6 ฉบับมีผลการประเมินเป็นความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง เนื่องจากการใช้เกณฑ์การประเมินที่ต่างต่างกัน (13)

นอกจากนี้ยังมีการตรวจสอบผลการรักษาสัมพันธ์ระหว่างแต่ละคู่เปรียบเทียบโดยตรงที่ควรมีความคล้ายคลึงกัน (transitivity/similarity) ทั้งทางด้านรูปแบบการศึกษาและลักษณะของผู้ป่วย ตลอดจนปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลทำให้การศึกษานั้นดีขึ้นหรือแย่ลง (effect modifier) ในแต่ละคู่ยาที่เปรียบเทียบกัน ว่ามีความสอดคล้องหรือคล้ายคลึงกันทั้งหมดหรือไม่ เพื่อตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของผลการรักษา (25) พบว่า ในงานวิจัยครั้งนี้ ปัจจัย/ ตัวแปรที่นำมาพิจารณา คือ อายุ ระดับ viral load ที่เริ่มได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี และระดับ CD4 ที่เริ่มได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี (47) จากการพิจารณาภาพรวมพบว่า ปัจจัยที่นำมาศึกษานั้นมีความคล้ายคลึงกันหรือสอดคล้องกันเช่นเดียวกับการศึกษาของ Kanter และคณะ ยกเว้นในเรื่องระดับ CD4 ในการศึกษาของ EARNEST (16) ที่มีระดับ CD4 ที่แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ แต่ระดับ CD4 ที่เปลี่ยนแปลงนั้นขึ้นอยู่กับหลากหลายปัจจัย และระดับ CD4 ถือเป็นปัจจัยที่พยากรณ์การเกิดภาวะเอดส์หรือการตายซึ่งเป็นผลลัพธ์ในระยะยาว (34) การพิจารณาผลการรักษาที่สำคัญควรติดตามระดับ viral load เพื่อทราบถึงประสิทธิผลของการรักษา (35)

การศึกษานี้มีข้อดี คือ เป็นการศึกษาต่อเนื่องจากการศึกษาเดิม โดยเพิ่มกลุ่มยา integrase inhibitor ซึ่งเป็นกลุ่มยาด้านไวรัสเริ่มใช้มากขึ้นทั้งเป็นสูตรแรกและสูตรที่สอง มีการรวบรวมงานวิจัย การประเมินคุณภาพงานวิจัย การ ประเมินอคติ และมีการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับงานวิจัยอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ครอบคลุมสิ่งที่ต้องการศึกษาและเพื่อตรวจสอบคุณภาพของการทบทวนวรรณกรรม และทราบความเห็นเพิ่มเติมจากผู้เชี่ยวชาญ ทำให้สามารถนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์ได้กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความจำเพาะเจาะจงตามเกณฑ์มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการประยุกต์ใช้การวิเคราะห์หอคอยเพื่อเปรียบเทียบผลของยาต้านไวรัสสูตรที่สองกับการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความล้มเหลวจากการใช้ยาสูตรแรกว่า สูตรยาใดมีประสิทธิผลและความปลอดภัยสูงสุด ทำให้ง่ายต่อการบุคลากรทางการแพทย์ในการนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ต้องคำนึง คือ การวิเคราะห์หอคอยมีจำนวนการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์จำนวนน้อย และจำนวนผู้ป่วยในบางการศึกษายังค่อนข้างมีปริมาณน้อย ในอนาคต ควรนำการศึกษานอกเหนือจากรูปแบบ RCT มาวิเคราะห์ร่วมด้วยเพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น และเพิ่มความน่าเชื่อถือของหลักฐานทางวิชาการในแต่ละผลลัพธ์ อีกทั้งงานวิจัยที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่มีการศึกษาระยะสั้นที่สัปดาห์ที่ 48 ทำให้การขยายผลระยะยาวทำได้ยาก โดยเฉพาะการรวบรวมผลในด้านความปลอดภัย ควรมีการเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาเพื่อให้การนำผลการศึกษามาใช้มีความมั่นใจในความปลอดภัยของยามากยิ่งขึ้น จากผลการประเมินพบว่า การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์มีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติที่สูงและไม่สามารถประเมินอคติจากการตีพิมพ์ได้ การวิจัยในอนาคตควรเพิ่มรวบรวมการศึกษาใหม่เพิ่มเติมที่มีคุณภาพดีหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติที่ต่ำ และได้จำนวนผู้ป่วยของแต่ละการศึกษาที่เพิ่มมากขึ้น เพื่อให้สามารถประเมินอคติจากการตีพิมพ์ได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ควรมีการศึกษาในมุมมองอื่น ๆ ได้แก่ ด้านเศรษฐศาสตร์ เช่น การเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล และด้านคุณภาพชีวิต เป็นต้น

สรุป

ยาสูตรที่สองสำหรับผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรก ที่มีประสิทธิผลดีที่สุดในส่วนของผู้ป่วยหลัก หรือการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีให้น้อยกว่า 400 หรือ 50 copies/ml ที่เวลา 48 สัปดาห์ คือ สูตรยา 2NRTIs+DTG เมื่อพิจารณาจากผลลัพธ์รองหรือการเพิ่มขึ้นของระดับ CD4 ยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุดคือสูตรยา RAL+bPis ซึ่งขัดแย้งกันกับผลการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด อย่างไรก็ตาม ในการพิจารณาประสิทธิผลในการรักษา ผลลัพธ์หลักที่สำคัญคือ ระดับไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด ส่วนในเรื่องของความปลอดภัยในด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันกับยาต้านไวรัสสูตรที่สองที่เป็นมาตรฐาน การศึกษาในประเด็นอัตราการตายจากภาวะการตายที่เกี่ยวกับเอดส์นั้นพบว่า กลุ่มที่ได้รับสูตรยาที่มี DTG ไม่พบอุบัติการณ์การตายหลังใช้ยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ และยายังมีประสิทธิผลในการกดเชื้อไวรัสหลังการรักษาด้วย จึงเห็นว่าควรเลือกสูตร 2NRTIs+DTG

แม้ว่าในปัจจุบัน แนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2563/ 2564 แนะนำให้ใช้ยาสูตร TDF+3TC/ FTC+DTG ในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัสครั้งแรกแล้ว แต่ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนมากที่กำลังใช้สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรกที่ไม่ใช่สูตร DTG ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในครั้งนี้จึงเป็นประโยชน์สำหรับเป็นแนวทางการเลือกสูตรยาสูตรที่สองกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ดีกว่าสูตรมาตรฐานของยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองตามนโยบายการรักษาขององค์การอนามัยโลก และเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยที่มีความล้มเหลวจากสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรก

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยคามอนุเคราะห์จากมูลนิธิอาจารย์เกษม ปังศรีวงศ์ ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยในระดับบัณฑิตศึกษา และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี คณะจารย์ทุกท่านที่ให้ความรู้ ให้คำแนะนำแก่ผู้วิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Wall KM, Rogers E, Stephenson R. Meeting the mark by 2020: country progress toward FP2020 and UNAIDS HIV targets. BMJ Sex Reprod Health 2020; 46: 85-87.
2. World Health Organization. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector progress report [online]. 2021 [cited Mar 10, 2021]. Available from: [www. WHO.int/ hiv/data/en/](http://www.WHO.int/hiv/data/en/).
3. Newcomer SF. Response to the HIV epidemic: perspectives from a retired NIH project officer. J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 82 Suppl 2: S88-S90.
4. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. N Engl J Med 1997; 336: 1531-32.
5. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.
6. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Sendi WR, Rickenbach M, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005; 366: 378-84.
7. Krentz HB, Kliever G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. HIV Med 2005; 6: 99-106.
8. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhau A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. AIDS (London, England) 2002; 16: 1663-71.

9. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING). *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 253-64.
10. Gupta A, Juneja S, Vitoria M, Habiya Mbere V, Nguimfack BD, Doherty M, et al. Projected uptake of new antiretroviral (ARV) medicines in adults in low-and middle-income countries: a forecast analysis 2015-2025. *PLOS One* 2016; 11: e0164619.
11. Teeraananchai S, Bunupuradah T, Puthanakit T, Kerr SJ, Ruxrungtham K, Chaivooth S, et al. First-line antiretroviral treatment outcomes and durability in HIV-infected children treated through the universal coverage health program in Thailand. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2017; 75: 219-25.
12. Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017; 4: e433-e441.
13. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (Updated March 2011): Cochrane Collaboration [on line]. 2011 [cited Mar 10, 2021]. Available from: www.cochrane-handbook.org.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–9.
15. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB2.0) [online]. 2019 [cited Sep 28, 2021]. Available from: sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool.
16. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014; 371: 234-47.
17. World Health Organization. Update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019.
18. The DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-Infected adults and adolescents [online]. 2006 [cited Sep 28, 2021]. Available from: clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL05042006050.pdf
19. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* 2020; 21: 617-24.
20. Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, version 2.0 [online]. 2017 [cited Sep 28, 2021]. Available from sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool.
21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177-88.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
23. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Ruxton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 676-80.

24. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012; 3: 80-97.
25. Dhippayom T. Basic systematic review for health care professionals. Bangkok: Chulalongkorn University Press, 2017.
26. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
27. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Mootsikapun P, Kiertiburanakul S, Anekthananon T, Bowonwatanuwong C, et al. Efficacy and tolerability of a double boosted protease inhibitor (lopinavir + saquinavir/ ritonavir) regimen in HIV-infected patients who failed treatment with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 2007; 8: 529-35.
28. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir - boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 253-64.
29. SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381: 2091-9.
30. Wu H, Yao C, Su B, Lu H, Sun Y, Wang M, et al. Efficacy and safety of long acting HIV fusion inhibitor albuvertide in antiretroviral-experienced adults with HIV-1: interim 48 week results from the randomized, controlled, phase 3 trial, non-inferiority TALENT Study. *Chin Med J* 2020; 133: 2919-27.
31. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: The HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012; 17: 1351-61.
32. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo A, le Moing V, Eymard-Duvernay S, Izard S, et al. Efficacy and safety of three second-line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. *AIDS* 2015; 29: 1473-81.
33. La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, Wallis CL, Zheng L, Kim P, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2016; 3: e247-58.
34. Mellors JW, Muñoz 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.
35. Jourdain G, Le Coeur S, Ngo-Giang-Huong N, Traisathit P, Cressey TR, Fregonese F, et al. Switching HIV treatment in adults based on CD4 count versus viral load monitoring: a randomized, non-inferiority trial in Thailand. *PLoS medicine* 2013; 10: e1001494.
36. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H, Gastaut JA, et al. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 374-7.

37. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382: 700-8.
38. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381: 735-43.
39. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369: 1807-18.
40. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in anti- retroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMIN GO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383: 2222-31.
41. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV* 2017; 4: e536-46.
42. Wood E, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JS. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 407-14.
43. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, Fisher M, Kirk O, Blaxhult A, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the Euro SIDA study. *HIV Med* 2003; 4: 255-62.
44. Zhang H, Jin R, Yao C, Zhang T, Wang M, Xia W, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. *AIDS Res Ther* 2016; 13: 8. doi: 10.1186/s12981-016-0091-1.
45. Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A, Viganò P, Bini T, Landonio S, et al. Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. *HIV Med* 2004; 5: 334-43.
46. Marcelin AG, Grude M, Charpentier C, Bellecave P, Le Guen L, Pallier C, et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naïve and-experienced patients. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1368-75.
47. Ssempijja V, Nakigozi G, Chang L, Gray R, Wawer M, Ndyababo A, et al. Rates of switching to second-line antiretroviral therapy and impact of delayed switching on immunologic, virologic, and mortality outcomes among HIV-infected adults with virologic failure in Rakai, Uganda. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 582. doi: 10.1186/s12879-017-2680-6.