

เปรียบเทียบผลการรักษาและการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน ในเลือดเปลี่ยนการรักษาด้วยยา Efavirenz เป็น Rilpivirine

ปิยนุช สมตน ภ.บ.

วรภัทรา สุธนันท์ ภ.บ.

สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

Efavirenz เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม Non-Nucleosides Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ซึ่งเป็นยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาท เช่น มึนงง ฝันร้าย และเมื่อใช้เป็นระยะเวลาหนึ่งจะพบอาการไม่พึงประสงค์ด้านเมตาบอลิก คือการเพิ่มขึ้นของระดับไขมัน ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด Rilpivirine เป็นยาในกลุ่ม NNRTIs เช่นเดียวกัน แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าทั้งด้านระบบประสาทและด้านเมตาบอลิก ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันหลังจากมีการเปลี่ยนยา Efavirenz เป็น Rilpivirine โดยทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยา Efavirenz เป็นยาสูตรมาตรฐานมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี และภายหลังเปลี่ยนมาใช้ยา Rilpivirine สามารถคงระดับ viral load < 20 copies/ml ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรง หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาต่อได้ ผลการศึกษา ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบก่อนและหลังใช้ยา Rilpivirine แนวโน้มลดลงทั้ง 4 รายการ พบว่าระดับไขมัน LDL-C ลดลง 15.87 mg/dl (95%CI: -24.57 to -7.17) ระดับ Triglyceride ลดลง 31.25 mg/dl (95%CI: -46.75 to -15.75) ระดับ Cholesterol ลดลง 27.27 mg/dl (95%CI: -38.74 to -15.81) และไขมัน HDL-C ลดลง 5.75 mg/dl (95%CI: -8.58 to -2.92) ผลของระดับไขมันลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ: ยา Efavirenz, ยา Rilpivirine, ระดับไขมันในเลือด

Efficacy and Lipid Profile Change after Switching from Efavirenz to Rilpivirine

Piyanuch Somton B. Pharm.

Worapathra Sutanun B. Pharm.

*Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute,
Department of Disease Control, Ministry of Public Health*

ABSTRACT

Efavirenz is Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) which is associated with central nervous system adverse events (e.g. confusion and nightmare). Long-term use of efavirenz is associated with lipid profile abnormalities. Both efavirenz and rilpivirine belong to the NNRTI class of antiretrovirals but the overall incidence of adverse events was lower in rilpivirine than efavirenz. The aim of this study was to compare change in lipid profiles after switched from efavirenz to rilpivirine. After switching treatment, lipid profile trend to decrease LDL-C 15.87 mg/dl (95%CI: -24.57 to -7.17), triglyceride 31.25 mg/dl (95%CI: -46.75 to -15.75), total cholesterol 27.27 mg/dl (95%CI: -38.74 to -15.81) and HDL-C 5.75 mg/dl (95%CI: -8.58 to -2.92). Lipid profile improved after switching regimen.

Key words: *Efavirenz, Rilpivirine, Lipid profile*

บทนำ

เอ็ดส์หรือกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Acquired Immunodeficiency Syndrome หรือ AIDS) เป็นโรคของระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus หรือ HIV) ทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง เสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส¹

ในปี พ.ศ. 2559 สถานการณ์ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลกมีประมาณ 36.7 ล้านคน และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ 1.8 ล้านคน สำหรับประเทศไทยพบผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ในปี พ.ศ.2558 จำนวน 6,400 คน ลดลงจากปี พ.ศ.2553 ร้อยละ 50 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสได้รับการรักษาด้วยยามากขึ้น² เนื่องจากมีโครงการของสำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และสำนักงานประกันสังคมที่ช่วยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถเข้าถึงยาได้ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุที่ยาวนานขึ้น นอกจากนี้พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีเสี่ยงต่อโรคหัวใจ และหลอดเลือดมากกว่าคนปกติ 2 เท่า^{3,4} และยาต้านไวรัสเอชไอวีสามารถนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เนื่องจากทำให้ไขมันในเลือดผิดปกติ จึงมีความจำเป็นต้องใช้ยาลดไขมัน ซึ่งมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม NNRTIs และ PIs ผลที่เกิดขึ้นอาจทำให้ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล

สถาบันบำราศนราดูรเป็นสถาบันที่มียุทธศาสตร์ด้านการติดตาม ประเมินผล และควบคุมโรคติดต่อ ซึ่งมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีเข้ามารับบริการต่อปีเป็นจำนวนมาก ยากลุ่ม Non-nucleosides reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เป็นยาในสูตรพื้นฐาน ซึ่งผู้ป่วยใช้เป็นตัวแรกเริ่มของการรักษา ประกอบด้วยยา 2 ชนิด คือ ยา Efavirenz และยา Rilpivirine

ด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาท ระบบจิตเวช และระดับไขมันในเลือดผิดปกติจากยา Efavirenz สำหรับยา Rilpivirine มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาทส่วนกลาง เช่น มึนศีรษะ

ฝันร้าย หรือ อาการไม่พึงประสงค์ด้านผิวหนัง เช่น ผื่น น้อยกว่ายา Efavirenz และผู้ติดเชื้อที่เริ่มยาครั้งแรกสามารถทนต่อยาได้มากกว่ากลุ่มที่เริ่มด้วยยา Efavirenz⁵ แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับระดับไขมันในเลือดหลังเปลี่ยนสูตรยาที่สถาบันบำราศนราดูร

ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยา Efavirenz แล้วมีการเปลี่ยนเป็นยา Rilpivirine เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ และการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดภายหลังการเปลี่ยนการรักษา โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสูตรการรักษาที่ได้รับร่วมกัน

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบกลุ่มเดียววัดผลก่อน และหลังการศึกษา โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียน โดยเลือกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Efavirenz เป็นยาสูตรมาตรฐานมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี และภายหลังเปลี่ยนมาใช้ยา Rilpivirine ติดต่อกันอย่างน้อย 1 ปี ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงสูตรการรักษาในระยะเวลาที่เก็บข้อมูลหรือเปลี่ยนยาลดไขมันที่ได้รับร่วมกันภายในระยะเวลาที่เก็บข้อมูลจะถูกคัดออกจากการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง แสดงด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ paired t-test ข้อมูลที่เป็นตัวแปรกลุ่ม แสดงด้วยจำนวน ร้อยละ และวิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ exact probability test โดยค่า p-value น้อยกว่า 0.05 หมายถึง ก่อนและหลังการศึกษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย ทั้งชนิด LDL-C, HDL-C, Triglyceride และ Total Cholesterol ที่เปลี่ยนแปลง แสดงด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 95% confidence interval และเนื่องจากใช้ข้อมูลระดับไขมันที่มีการวัดซ้ำ (Repeated Measurement) จึงวิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ multi-level Gaussian regression โดยค่า p-value น้อยกว่า 0.05 หมายถึง ก่อนและหลังการศึกษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

คุณลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ Efavirenz และมีการเปลี่ยนยา Rilpivirine ทั้งหมด 48 ราย เมื่อทบทวนข้อมูลการใช้ยา มีการคัดออกเนื่องจาก มีการเปลี่ยน/เพิ่มยาลดไขมันที่ใช้ร่วมกัน เปลี่ยนสูตรการรักษา และใช้ยา Efavirenz น้อยกว่า 1 ปี เหลือประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 39 ราย คุณลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาคือส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 66.7 (26 ราย) อายุเฉลี่ยเท่ากับ 47 มีค่า BMI เท่ากับ 22.3 พบว่ายาในกลุ่ม NRTIs ที่ใช้ร่วมกับ Efavirenz คือ 3TC+TDF ร้อยละ 20.5, TDF+FTC ร้อยละ 35.9, ABC+3TC ร้อยละ 30.8, AZT+3TC ร้อยละ 7.7, สูตรอื่นๆ คือ ATV/RTV ร้อยละ 5.1, ระดับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 copies/ml ร้อยละ 97.4,

มี 1 รายที่ระดับ viral load มากกว่า 20 copies/ml ก่อนเปลี่ยนยาเป็น Rilpivirine หลังจากเปลี่ยนยาไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับเชื้อไวรัส (Viral load < 20 copies/ml) อาการไม่พึงประสงค์หลังจากเปลี่ยนยาเป็น Rilpivirine ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรง หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาต่อได้ ก่อนทำเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมการศึกษามีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ต้องทานยาลดไขมันจำนวน 18 ราย ซึ่งเป็นการรักษาแบบใช้ยาลดไขมันกลุ่ม Statin อย่างเดียว ร้อยละ 72.2 (13 ราย) คือ Rosuvastatin ร้อยละ 22.2 (4 ราย), Atorvastatin ร้อยละ 33.3 (6 ราย) และ Simvastatin ร้อยละ 16.7 (3 ราย) ใช้ Fenofibrate อย่างเดียว ร้อยละ 5.55 (1 ราย) และใช้ยากกลุ่ม Statin ร่วมกับ fenofibrate คือ Rosuvastatin+Fenofibrate ร้อยละ 22 (4 ราย) ดังตารางที่ 1

ตาราง 1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาคือข้อมูลทั่วไป จำนวน (%)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (%)
เพศ	
หญิง	13 (33.3)
ชาย	26 (66.7)
อายุ (mean±SD)	47±11.6
BMI (mean±SD)	22.3±2.9
NRTIs Backbone	
3TC+TDF	8 (20.5)
FTC+TDF	14 (35.9)
AZT+3TC	3 (7.7)
ABC+3TC	12 (30.8)
ATV/rtv	2 (5.1)
Viral load	
<20 copies/ml	38 (97.4)
>20 copies/ml	1 (2.6)
ภาวะไขมันในเลือดสูง	
ไม่มี	21 (53.9)
มี	18 (46.1)
ยาลดไขมันที่ได้รับ	
Statins	
Simvastatin	3 (16.7)
Atorvastatin	6 (33.3)
Rosuvastatin	4 (22.2)
Fibrates	
Fenofibrate	1 (5.6)
Statins + Fibrates	
Rosuvastatin + Fenofibrate	4 (22.2)

ระดับไขมันในเลือด

ผลของระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบก่อน และ หลังใช้ยา Rilpivirine พบว่าระดับ LDL-C เฉลี่ยก่อนเปลี่ยน เป็นยา Rilpivirine เท่ากับ 139.9 ± 51.4 หลังจากเปลี่ยน ยาค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C ลดลงเท่ากับ 124.0 ± 52.2 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -24.57 to -7.17, $p < 0.001$) ระดับ Triglyceride ก่อนเปลี่ยนยา เท่ากับ 177.9 ± 125.3 หลังเปลี่ยนไปใช้ยา Rilpivirine ตาราง 2 แสดงระดับไขมันในเลือดของผู้เข้าร่วมการศึกษา

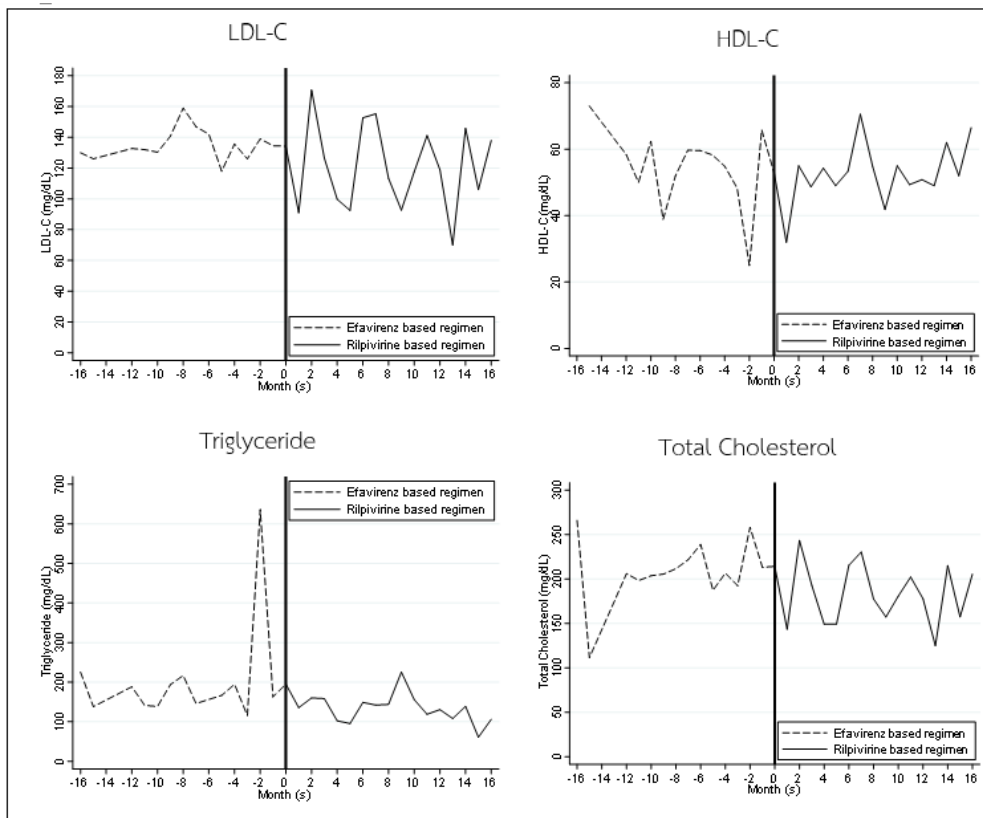
ชนิดไขมัน	ก่อนเปลี่ยนยา	หลังเปลี่ยนยา	Mean diff	95 %CI	p-value
LDL-C	139.9 ± 51.4	124.0 ± 52.2	-15.87	-24.57 to -7.17	<0.001
TG	177.9 ± 125.3	146.6 ± 127.9	-31.25	-46.75 to -15.75	<0.001
TC	211.0 ± 63.0	183.7 ± 63.5	-27.27	-38.74 to -15.81	<0.001
HDL-C	57.1 ± 24.4	51.3 ± 24.9	-5.75	-8.58 to -2.92	<0.001

อาการไม่พึงประสงค์

จากการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนของผู้เข้าร่วม การศึกษา ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ระดับ

ลดลงเท่ากับ 146.6 ± 127.9 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (95%CI: -46.75 to -15.75, $p < 0.001$) ระดับ Total Cholesterol ก่อนเปลี่ยนยา 211.0 ± 63.0 หลัง เปลี่ยนยา 183.7 ± 63.5 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -38.74 to -15.81, $p < 0.001$) และไขมัน HDL-C ก่อนเปลี่ยนยา 57.1 ± 24.4 หลังเปลี่ยนยา 51.3 ± 24.9 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -8.58 to -2.92, $p < 0.001$) ดังตารางที่ 2

รุนแรง หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา ต่อได้ ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังเปลี่ยนยา Rilpivirine

อภิปรายผล

Rilpivirine เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs ตัวล่าสุดที่ถูกแนะนำให้เริ่มใช้ในการรักษาโรค AIDS สำหรับผู้ติดเชื้อ HIV รายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับยามาก่อน การใช้ในผู้ติดเชื้อที่มี viral load น้อยกว่า 100,000 copies/ml จะตอบสนองต่อการลดระดับ viral load ได้ดี จากการศึกษาค้นคว้า ECHO and THRIVE ที่ศึกษาการใช้ Rilpivirine เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Efavirenz พบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการลดระดับ viral load และเมื่อติดตามผู้ป่วยไปที่ 96 สัปดาห์ ประสิทธิภาพ ไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยที่ใช้ Efavirenz และสามารถตอบสนองต่อการลดระดับไวรัสได้ดีกว่า⁶ ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ นอกจากนี้การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่เคยใช้สูตรที่มี Efavirenz เมื่อเปลี่ยนมาใช้ Rilpivirine พบว่าระดับ viral load ก่อนเริ่มการศึกษา และหลังจากติดตามไป 48 สัปดาห์ สามารถคงระดับที่น้อยกว่า 50 copies/ml ได้⁷ ในการศึกษาเมื่อเปลี่ยนมาใช้ Rilpivirine มี 1 รายที่ก่อนเปลี่ยนยา ระดับ viral load มากกว่า 20 copies/ml เมื่อทำการติดตามหลังเปลี่ยนยาพบว่าระดับ viral load น้อยกว่า 20 copies/ml

ผลต่อระดับไขมันในผู้ป่วยที่เริ่ม Rilpivirine เป็นครั้งแรกเมื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน ถึงสัปดาห์ที่ 96 พบว่ากลุ่มที่ใช้ Rilpivirine เกิด Hyperlipidemia น้อยกว่า 5 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Efavirenz⁸ เช่นเดียวกับการเปลี่ยนสูตรการรักษามาใช้ Rilpivirine ในกลุ่มที่เคยได้รับ Efavirenz มาก่อนพบว่า เมื่อเปลี่ยนติดตามหลังเปลี่ยนสูตรยาที่สัปดาห์ที่ 24 มีการลดลงของระดับไขมันอย่างมีนัยสำคัญยกเว้น Triglyceride และ Cholesterol มีการลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁹ ในศึกษานี้หลังจากมีการติดตาม หลังมีการเปลี่ยนสูตรมาใช้ Rilpivirine เมื่อติดตามไป อย่างน้อย 48 สัปดาห์ พบว่าระดับไขมันของผู้เข้าร่วม การศึกษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง Total Cholesterol, Triglyceride, LDL-C และ HDL-C อาจเป็นเพราะ ผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนเพียง 39 ราย ทำให้ผลการ

ศึกษาไม่แตกต่างกัน เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ ที่มี การเปลี่ยนสูตรยาอื่น เช่น Nevirapine, Protease inhibitors ใช้เป็น Rilpivirine พบว่าระดับไขมันในเลือด ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งหมด^{10, 11} ผลของระดับไขมันใน การศึกษานี้ไม่ได้เกิดมาจากผลของยาลดไขมันหรือยา สูตรพื้นฐาน (back bone) ที่ใช้ร่วมกัน เนื่องจากผู้เข้าร่วม การศึกษานี้ไม่มีการเปลี่ยนยาลดไขมัน และยาสูตร พื้นฐานที่ใช้

สำหรับการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูล ย้อนหลังจึงไม่มีอคติเรื่องการปฏิบัติตัวในชีวิตประจำวัน ของผู้เข้าร่วมการศึกษา แต่มีข้อจำกัดเรื่องช่วงเวลาการ ติดตามระดับไขมันเลือด เนื่องจากผู้เข้าร่วมการศึกษามี การตรวจวัดระดับไขมันที่ระยะเวลาแตกต่างกันไป จึงทำให้ผลที่ได้ค่อนข้างคลุมเครือหลังเปลี่ยนยา นอกจากนี้ ยังพบกลุ่มที่มีการเปลี่ยนจากการใช้ยาในกลุ่ม Protease inhibitors เป็น Rilpivirine จำนวนหนึ่ง ซึ่งอาจนำมา ศึกษาถึงประสิทธิภาพ และการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน ในเลือดครั้งถัดไป

สรุปผล

การเปลี่ยนแปลงการรักษาด้วยยา Efavirenz เป็น Rilpivirine ไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับ viral load ยังคงต่ำกว่า 20 copies/ml ซึ่งเป็นเป้าหมายของการรักษาผู้ติดเชื้อ เอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ และไม่พบรายงานอาการไม่พึง ประสงค์ระดับรุนแรง หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วย ไม่สามารถชดเชยได้ นอกจากนี้การเปลี่ยนมาใช้ Rilpivirine อาจจะเป็นประโยชน์สำหรับผู้ที่ได้รับ Efavirenz มาก่อนและมีภาวะไขมันในเลือดสูงหรือมี อาการข้างเคียงต่อจิตและประสาท Rilpivirine มีผลทำให้ ระดับไขมันในเลือดลดลง ซึ่งส่งผลให้ลดความเสี่ยง ในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ เอชไอวี และยังมีผลข้างเคียงต่ออาการจิตและประสาท น้อยกว่า Efavirenz

เอกสารอ้างอิง

1. Fauci AS, Folkers GK, Lane HC. Human Immuno-deficiency Virus Disease: AIDS and related disorders. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. NY: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1215-85.
2. UNAIDS. Coverage of people receiving ART 2017. [internet]. 2017 [cited 2018 Feb 10]. 9 p. Available from: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/thailand>
3. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/ tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acq Immun Def Synd* 2006; 43(1): 42-6.
4. Paula AA, Falcão MCN, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther* 2013; 10(1): 32. doi: 10.1186/1742-6405-10-32. PMID: 24330597.
5. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acq Immun Def Synd* 2012; 60(1): 33-42.
6. Behrens G, Rijnders B, Nelson M, Orkin C, Cohen C, Mills A, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA $\leq$ 100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care ST* 2014; 28(4): 168-75. doi: 10.1089/apc.2013.0310. PMID: 24660840.
7. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013; 14(5): 216-23.
8. Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naïve, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3): 425-34. doi: 10.1093/cid/ciu234. PMID: 24729492.
9. Thamrongwonglert P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Mootsikapun P. Improvement of lipid profiles when switching from efavirenz to rilpivirine in HIV-infected patients with dyslipidemia. *HIV Clin Trials* 2016; 17(1): 12-6.
10. Troya J, Ryan P, Ribera E, Podzamczar D, Hontanón V, Terrón JA, et al. Abacavir/Lamivudine plus Rilpivirine Is an Effective and Safe Strategy for HIV-1 Suppressed Patients: 48 Week Results of the SIMRIKI Retrospective Study. *PloS One* 2016; 11(10): e0164455. doi: 10.1371/journal.pone.0164455. PMID: 27727331.
11. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, Madeddu G, Menzaghi B, Squillace N, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 357. doi: 10.1186/s12879-018-3268-5. PMID: 30064371.