

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ที่มีและไม่มี การติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยใช้ pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับ ribavirin ในสถาบันบำราศนราดูร

Outcome of chronic hepatitis C treatment with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin in patients with and without HIV co-infection in resource-constrained setting

ศุภรัตน์ เข็มนาถ พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์) วว.
(อายุรศาสตร์ระบบทางเดินอาหาร)

Suparat Khemnark M.D., Dip. Board of Medicine,
Gastroenterology

บุญชัย ไควดิสัยบุรณะ พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์) วว.
(อายุรศาสตร์ระบบทางเดินอาหาร)

Boonchai kowadisaiburana M.D., Dip. Board
of Medicine, Gastroenterology

สุรศักดิ์ วิบูลชุติกุล พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์) วว.
(อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ)

Surasak Wiboonchutikul M.D., Dip. Board of Medicine,
Infectious disease

สถาบันบำราศนราดูร

Bamrasnaradura Infectious Disease Institute

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรักษาหายของไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังของ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับยา ribavirin โดยเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลังตั้งแต่ 1 มกราคม 2547 ถึง 31 ธันวาคม 2558 โดยผู้ป่วยทั้งหมด 111 ราย ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 51 ราย ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 60 ราย พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ แตกต่างกันคือ อายุ เพศและน้ำหนัก โดยอายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี คือ 40.4 ± 6.8 ปี และ 48.3 ± 9.1 ปี ตามลำดับ ($p < 0.05$) ผู้ป่วยเพศชายในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีมีจำนวนมากกว่า กลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี คิดเป็นร้อยละ 92.3 และ 71.7 ตามลำดับ ($p < 0.05$) น้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มติดเชื้อ เอชไอวีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 62.4 ± 10.0 กก. และ 67.6 ± 13.3 กก. ตามลำดับ ($p < 0.05$) และสายพันธุ์ ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนที่แตกต่างกัน โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี พบสายพันธุ์ ที่ 1 มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 51.0 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี พบสายพันธุ์ที่ 3 มากที่สุด คิดเป็น ร้อยละ 60.0 ($p < 0.05$) ผลการรักษาพบว่า RVR ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 33.3 และ 68.4 ($p < 0.05$) และอัตราการหาย (SVR) น้อยกว่าคือ ร้อยละ 66.7 เทียบกับ 81.7 ($p = 0.07$) และปัจจัยที่มีผลต่อ SVR หลังทำ multivariate analysis แล้วคือ การได้ EVR (adjust OR (95%CI) 109.14 (3.42-3482.52) สรุปอัตราการหายของไวรัสตับ อักเสบบีแบบเรื้อรังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับยา ribavirin แตกต่างกัน แม้ยังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่า กลุ่มที่ติดเชื้อ เอชไอวีร่วมด้วยจะมีอัตราการหายน้อยกว่า

Abstract

This retrospective cohort study was conducted to assess the therapeutic response chronic hepatitis C infection using pegylated interferon alpha 2a with ribavirin comparing HCV/HIV coinfecting patients and HCV infected patients without HIV co-infection. The total 111 patients were enrolled into the study during 1 Jan 2004 to 31 Dec 2015, 51 were HCV/HIV coinfecting patients and 60 were HCV patients without HIV co-infection. The two study groups were significantly different regarding age (40.4 ± 6.8 vs 48.3 ± 9.1 , $p < 0.05$), gender (male 92.3% vs 71.7%, $p < 0.05$), body weight (BW) at the beginning of treatment (62.4 ± 10.0 kg. vs 67.6 ± 13.3 kg., $p < 0.05$) and HCV genotype ($p < 0.05$) The study revealed that the SVR was lower among HCV/HIV coinfecting patients (61.3% vs 81.7%, $p = 0.07$), and the RVR was significantly lower compare to HCV patients without coinfection (33.3% vs 68.4%, $p < 0.05$). Multivariate analysis identified EVR as independent predictor of SVR

คำสำคัญ

การรักษาไวรัสตับอักเสบซี,
อัตราการหายในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวี/ไม่มีเอชไอวี

Key words

treatment chronic hepatitis C,
SVR in HIV and non-HIV group

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบซีทำให้เกิดโรคตับอักเสบเรื้อรังที่หากไม่ได้รับการรักษาจะนำไปสู่ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับได้⁽¹⁾ ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีโดยรวมของประเทศไทยอยู่ที่ร้อยละ 2.1-2.2⁽²⁻³⁾ ในขณะที่ความชุกของไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ที่ร้อยละ 7.8-8.4⁽³⁻⁴⁾ การรักษาในอดีตที่ผ่านมาและปัจจุบันในหลายประเทศยังแนะนำให้ใช้ pegylated interferon alpha ร่วมกับยา ribavirin⁽⁵⁻⁶⁾ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลของการรักษาด้วยการเพิ่มยา กลุ่ม protease inhibitors โดยผลการรักษาดีขึ้นประมาณร้อยละ 10.0-15.0⁽⁷⁻⁸⁾

เป้าหมายของการรักษาไวรัสตับอักเสบซีคือการได้ sustained virological response (SVR)⁽⁵⁻⁶⁾ ซึ่งมีความหมายเท่ากับหายขาด ข้อมูลการศึกษาการรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา pegylated interferon alpha ร่วมกับ ribavirin พบว่า อัตราความสำเร็จที่ได้ SVR ในแต่ละเชื้อชาตินั้นไม่เท่ากัน⁽⁹⁾ โดยผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติเอเชียที่ได้รับการรักษาด้วย pegylated interferon alpha และ ribavirin จะได้ SVR ได้มากกว่าผู้ป่วยผิวขาวอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ (65% vs 45%, $p = 0.0047$)⁽¹⁰⁾ อันน่าจะสืบเนื่องมาจากสัดส่วนของสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบซี และพื้นฐานทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน⁽¹¹⁾ มีการศึกษาถึงอัตราการหายจากการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย หายประมาณร้อยละ 60.0-84.0⁽¹²⁻¹⁴⁾ และอัตราการหายเพียงร้อยละ 29.0-55.0 ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อ SVR นั้น หากสามารถทราบได้ก่อนจะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาตัดสินใจรักษาได้อย่างเหมาะสม ตัวอย่างของปัจจัยที่มีผลต่อ SVR ที่สามารถทราบได้ก่อนการรักษา ได้แก่ สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบซี โดยหากเป็นสายพันธุ์ที่ 2 หรือ 3 จะมีอัตราของ SVR มากกว่าสายพันธุ์อื่นๆ และยีนส์ IL28B⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ เป็นต้น หากเป็นปัจจัยระหว่างการรักษามีส่วนช่วยในการตัดสินใจว่าจะทำการรักษาต่อหรือหยุดการรักษา ซึ่งมีหลายการศึกษาพบข้อมูลแตกต่างกันไป แต่ส่วนใหญ่ที่เหมือนกันคือการได้ RVR^(20,24-25) เป็นตัวบอกว่า ผู้ป่วยจะได้ SVR ตามมา และประเด็นสำคัญอีก

ประเด็นคือ หากผู้ป่วยรักษาแล้วไม่ได้ EVR จะเป็นข้อมูลว่าเป็นกลุ่มไม่ตอบสนองต่อการรักษาเป็นต้น และควรหยุดการรักษาไว้แค่นี้

ตัวยาต้านไวรัสจากไวรัสซี นำไปสู่ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ หากไม่ได้รับการรักษามาตรฐานแม้ว่าปัจจุบันจะแนะนำให้รักษาด้วยยาตัวใหม่ DAA (Direct Activating Agents) และในปัจจุบันมีงานวิจัยเกี่ยวกับยาในกลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นในช่วง 3 ปีหลัง ผลการรักษาถือว่าดีขึ้นมากในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรัง รวมไปถึงผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ดี ยาในกลุ่มนี้ยังมีราคาค่อนข้างสูงและการเข้าถึงยาในประเทศไทยยังน้อยอยู่ การรักษาในประเทศไทยแนวทางฉบับปัจจุบันที่สามารถเบิกจ่ายในผู้ป่วยตามสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าและประกันสังคมยังคงเป็นยาในกลุ่ม pegylated interferon alpha ร่วมกับยา ribavirin อยู่

ข้อมูลการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วย pegylated interferon alpha ร่วมกับยา ribavirin ในประเทศไทยมีน้อย และไม่มีความชัดเจนต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย การศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลการตอบสนองต่อการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วย pegylated interferon alpha ร่วมกับยา ribavirin ของผู้ป่วยไทย เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเวชปฏิบัติของประเทศต่อไป

วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยดำเนินการเก็บข้อมูล ณ สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 จนถึง พ.ศ. 2558 โดยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันบำราศนราดูร

กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นโรคไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับ ribavirin ทั้งกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยในสถาบันบำราศนราดูร เกณฑ์การคัดเลือกคือ

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับ ribavirin ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี และเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีร่วมด้วย และผู้ป่วยที่ทนผลข้างเคียงของยาที่ใช้รักษาไม่ได้ และหยุดการรักษาก่อนจะมีการประเมินว่า ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ สำหรับผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะนำข้อมูลมาใช้ และผู้ป่วยจะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non responder)

ขั้นตอนการดำเนินงานสืบค้นจากประวัติการได้รับยา pegylated interferon alpha 2a จากห้องยาของสถาบันบำราศนราดูร เริ่มตั้งแต่ที่มีการนำเข้ายามาปี พ.ศ. 2547 คัดแยกผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังออกจากนั้นทำการค้นแฟ้ม เก็บข้อมูลเพศ อายุ (นับวันที่เริ่มการรักษา) น้ำหนัก (ก่อนเริ่มทำการรักษา) วันที่เริ่มรักษา ผลเลือดก่อนการรักษา ทั้งชนิดของไวรัสตับอักเสบซี ปริมาณไวรัสเบื้องต้น รวมไปถึงผลเลือดพื้นฐานอื่น ๆ ที่ได้รับการเจาะไว้ด้วย ปริมาณยาที่ได้รับ และหากมีการปรับเปลี่ยนปริมาณยา จะมีการเก็บข้อมูลไว้ด้วย รวมไปถึงหากผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย จะมีการบันทึกข้อมูลเรื่องยาต้านไวรัส และระดับ CD4 และ HIV viral load ก่อนการรักษาไว้ด้วย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักคือ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรักษาหายของไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรัง โดยประเมินจากการตรวจไม่พบไวรัสในเลือด หลังจบการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์ เรียกว่า sustain virological response (SVR) ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย

วัตถุประสงค์รอง คือ

1. หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการหายของไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรัง
2. ศึกษาการตอบสนองของไวรัสในระยะเวลาต่างๆ คือ RVR (rapid virological response) หมายถึง การตรวจไม่พบไวรัสในเลือด ตั้งแต่เริ่มรักษาได้ 4 สัปดาห์, EVR (early virological response) หมายถึง

การตรวจไม่พบไวรัสตับอักเสบบีในเลือด, EOTR (end of treatment response) หมายถึง การตรวจไม่พบไวรัสตับอักเสบบีตอนสิ้นสุดการรักษา (48 สัปดาห์หลังเริ่มรักษา ยกเว้นในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดที่ 2, 3 ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี รักษา 24 สัปดาห์) non-responder หมายถึง ไม่ตอบสนองหลังได้รับการรักษาไป 12 สัปดาห์ หรือยังคงตรวจพบไวรัสที่ 24 สัปดาห์ หลังจากเริ่มรักษา และ relapse หมายถึง ตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี หลังจากสิ้นสุดการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

วิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องของผู้ป่วยที่ได้และไม่ได้ SVR และกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยการใช้ student t-test หรือ Mann-Whitney U test รายงานโดยใช้ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) และค่า interquartile range ซึ่งขึ้นกับการกระจายตัวของข้อมูล (distribution) นั้น ๆ วิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรไม่ต่อเนื่องของผู้ป่วยที่ได้และไม่ได้ SVR และกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยการใช้ chi-square และ Fisher exact test วิเคราะห์หาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง (associated factors) กับการได้ SVR โดยใช้ logistic regression model ระดับนัยสำคัญทางสถิติ กำหนดค่า p น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วย ยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับ ribavirin ที่สถาบันบำราศตั้งแต่ พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2558 ที่เข้า

เกณฑ์จำนวน 111 ราย โดยเป็นกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 51 ราย ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 60 ราย โดยมีข้อมูลพื้นฐานดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า ปัจจัยที่แตกต่างกันคือ อายุ เพศและน้ำหนัก โดยอายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีคือ 40.4 ± 6.8 ปี และ 48.3 ± 9.1 ปี ตามลำดับ ($p < 0.05$) ผู้ป่วยเพศชายในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีมีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี คิดเป็นร้อยละ 92.3 และ 71.7 ตามลำดับ ($p < 0.05$) น้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มติดเชื้อเอชไอวีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 62.4 ± 10.0 และ 67.6 ± 13.3 ตามลำดับ ($p < 0.05$) และ สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี ($p < 0.05$) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย พบสายพันธุ์ที่ 1 เป็นสัดส่วนที่มากที่สุดคือ ร้อยละ 51.0 รองลงมาคือสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 29.4 และสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี พบสายพันธุ์ที่ 3 เป็นสัดส่วนที่มากที่สุดคือ ร้อยละ 60.0 รองลงมาคือสายพันธุ์ที่ 1 ร้อยละ 26.7

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยทุกรายได้รับยาต้านไวรัส สูตรยาส่วนใหญ่คือ TDF, 3TC, EFV ร้อยละ 33.3 และ TDF+3TC+NVP ร้อยละ 25.5 มีระดับ CD4 เฉลี่ย 451 ± 28.4 cells/UI ส่วนใหญ่ตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือด ยกเว้น 2 ราย โดยพบ 33 copies และ 175 copies ผลตรวจอัลตราซาวด์ก่อนการรักษาของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะปกติหรือพบว่า เนื้อตับหยาบ (increase parenchymal echo) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในอัตราที่ใกล้เคียงกัน แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี พบอัตราของไขมันเกาะตับมากกว่า (ร้อยละ 20.0 เทียบกับ 3.9)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristic	กลุ่มผู้ป่วย ที่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมด้วย (51 ราย)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ เอชไอวีร่วมด้วย (60 ราย)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	40.4 (6.8)	48.3 (9.1)	<0.05
เพศชาย คน (ร้อยละ)	48 (94.1)	43 (71.7)	<0.05
น้ำหนักเฉลี่ย (กก.)	62.6 (10.3)	67.6 (13.3)	<0.05
ปริมาณเฉลี่ยไวรัสตับอักเสบบี log ₁₀ IU/ml	6.4 (0.9)	6.3 (0.9)	0.38
จำนวนผู้ป่วยที่ปริมาณไวรัส >600,000 IU/ml (ร้อยละ)	37 (73.0)	38 (63.3)	0.32
สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ)			<0.05
สายพันธุ์ 1	26 (51.0)	16 (26.7)	
สายพันธุ์ 3	15 (29.4)	36 (60.0)	
สายพันธุ์ 6	10 (19.6)	8 (13.3)	
ค่าเฉลี่ย AST, IU/l	82.2 (67.9)	71.8 (52.3)	0.37
ค่าเฉลี่ย ALT, IU/l	103.9 (67.9)	89.3 (70.6)	0.27
ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดขาว x10 ³ cells/ μ l	5,876.0 (2316.0)	6,293.0 (2019.0)	0.31
ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเลือด	40.7 (4.8)	40.6 (5.0)	0.94
ค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด x10 ³ cells/ μ l	214 (79.3)	192 (70.9)	0.13
ค่าเฉลี่ย INR	1.04 (0.1)	1.09 (0.2)	0.21
ค่าเฉลี่ย ALP, IU/l	114.1 (37.2)	81.2 (31.2)	<0.05
ผลอัลตราซาวด์ก่อนรักษา (ร้อยละ)			0.06
ตับหยาบ	17 (38.6)	18 (31.0)	
ตับแข็ง	8 (18.2)	7 (12.1)	
ปกติ	17 (38.6)	21 (36.2)	
ไขมันเกาะตับ	2 (4.5)	12 (20.7)	

ยาที่ใช้ในการรักษาคือ pegylated interferon alpha 2 a ปริมาณเริ่มต้น 180 ไมโครกรัม โดยระยะเวลาในการรักษาในกลุ่มเอชไอวีส่วนใหญ่คือ 48 สัปดาห์ (ร้อยละ 78.4) มี 4 ราย ที่ได้ยา 72 สัปดาห์ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่รักษา 24 สัปดาห์ เพราะ

ตารางที่ 2 ผลการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

การตอบสนอง (ร้อยละ)	กลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมด้วย	กลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมด้วย	p-value
RVR	36.6 (15/41)	68.4 (26/38)	<0.05
EVR	79.2 (38/48)	82.9 (34/41)	0.65
EOTR	78.4 (40/51)	91.7 (55/60)	<0.05
NR	21.6 (11/51)	8.3 (5/60)	<0.05
SVR	66.7 (34/51)	81.7 (49/60)	0.07
Relapse	15.0 (6/40)	10.9 (6/55)	0.55

ตารางที่ 2 แสดงให้เห็นถึงผลการรักษาโดยการตรวจปริมาณไวรัสในระยะเวลาต่าง ๆ ดังได้กล่าวไว้ในข้างต้นพบว่า RVR ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 36.6 และ 68.4 ($p < 0.05$) และอัตราการหาย (SVR) น้อยกว่าคือ ร้อยละ 66.7 เทียบกับ 81.7 ($p = 0.07$) สำหรับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย มากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ร้อยละ 21.6 เทียบกับ 8.3 ($p < 0.05$)

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อ SVR ถ้าพิจารณาจาก univariate analysis ดังตารางที่ 3 จะพบว่า มีหลายปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งน้ำหนักของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา (crude OR (95% CI) 1.08 (1.03-1.12)) สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี 1

(สายพันธุ์ 1 เทียบกับไม่ใช่สายพันธุ์ 1) (crude OR (95% CI) 0.22 (0.09-0.55)) สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี 3 (สายพันธุ์ 3 เทียบกับไม่ใช่สายพันธุ์ 3) (crude OR (95% CI) 4.34 (1.60-11.81)) ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนการรักษา ($< 600,000$ IU/ml เทียบกับ $> 600,000$ IU/ml) (crude OR (95% CI) 3.77 (1.20-11.86)) การได้ RVR (crude OR (95% CI) 9.21 (2.41-35.19)) การได้ EVR (crude OR (95% CI) 46.5 (9.21-234.86)) และอัตราชานด์ก่อนเริ่มรักษา (ตับเริ่มหยาบและตับแข็ง) (crude OR (95% CI) 0.33 (0.13-0.86)) แต่เมื่อตัดปัจจัยตัวกวนโดยการทำการ multivariate analysis พบว่า มีปัจจัยเดียวคือ การได้ EVR มีผลต่อการรักษาหาย (SVR) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjust OR (95% CI) 109.14 (3.42-3482.52))

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อ SVR (คำนวณโดย univariate analysis)

ปัจจัย	หน่วย	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjust OR (95% CI)	p-value
อายุ	ต่อปี	1.00 (0.95-1.05)	0.97	0.99 (0.88-1.14)	0.99
เพศ	ชายหรือหญิง	0.91 (0.30-2.76)	0.87	6.36 (0.27-151.06)	0.25
น้ำหนัก	ต่อ 1 กก	1.08 (1.03-1.12)	< 0.05	1.06 (0.94-1.19)	0.36
การติดเชื้อเอชไอวี	HIV or no HIV	0.45 (0.19-1.08)	0.07	0.15 (0.01-3.58)	0.24
ไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 1	Genotype 1 or non 1	0.22 (0.09-0.55)	< 0.05	0.71 (0.03-15.49)	0.83
ไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 3	Genotype 3 or non 3	4.34 (1.60-11.81)	< 0.05	0.55 (0.02-13.09)	0.71
ปริมาณไวรัสตับอักเสบบี	$< 600,000$ or $> 600,000$	3.77 (1.20-11.86)	< 0.05	0.23 (0.01-4.52)	0.33
ปริมาณไวรัสตับอักเสบบี	log	1.39 (0.84-2.31)	0.20		
ค่าเฉลี่ย ALT	ต่อ 1 IU/l	1.00 (0.99-1.01)	0.87		
ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเลือด	ร้อยละ	0.99 (0.91-1.08)	0.85		
ปริมาณเม็ดเลือดขาว		1.00 (1.00-1.00)	0.04	1.00 (1.00-1.00)	0.18
ค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด		1.00 (1.00-1.00)	0.22		
RVR (rapid virological response)	yes or no	9.21 (2.41-35.19)	< 0.05	7.45 (0.37-148.65)	0.19
EVR (early virological response)	yes or no	46.5 (9.21-234.86)	< 0.05	109.14 (3.42-3482.52)	< 0.05
ผลอัตราชานด์	ตับหยาบและตับแข็งเทียบกับอื่น ๆ	0.33 (0.13-0.86)	< 0.05	0.02 (0.00-1.36)	0.07

ตารางที่ 4 ผลการรักษาไวรัสตับอักเสบบีแยกตามสายพันธุ์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	สายพันธุ์ที่ 1			สายพันธุ์ที่ 1			สายพันธุ์ที่ 1		
	HIV	Non-HIV	p-value	HIV	Non-HIV	p-value	HIV	Non-HIV	p-value
RVR	5/22 (22.7)	3/8 (37.5)	0.64	7/12 (58.5)	19/25 (76.0)	0.44	3/7 (42.9)	4/5 (80.0)	0.29
EVR	16/24 (66.7)	11/16 (68.8)	0.89	14/14 (100)	18/19 (94.7)	1.0	8/10 (80.0)	5/6 (83.3)	0.70
EOTR	18/26 (69.2)	12/16 (75.0)	0.74	14/15 (93.3)	36/36 (100)	0.29	8/10 (80.0)	7/8 (87.5)	0.59
NR	8/26 (30.8)	4/16 (25.0)	0.69	1/15 (6.7)	-	0.29	2/10 (20.0)	1/8 (12.5)	0.59
SVR	15/26 (57.7)	9/16 (56.2)	0.93	12/15 (80.0)	33/36 (91.7)	0.34	7/10 (70.0)	7/8 (87.5)	0.59
Relapse	3/18 (16.7)	3/12 (25.0)	0.66	2/14 (14.3)	3/36 (8.3)	0.61	1/8 (12.5)	0/7 (0.0)	0.53

ผลการศึกษาหากแยกดูในแต่ละสายพันธุ์เพื่อศึกษา SVR ผลดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ในสายพันธุ์ที่ 1 มีอัตราการได้ SVR ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม สำหรับสายพันธุ์ที่ 3 และสายพันธุ์ที่ 6 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการได้ SVR มากกว่า

สำหรับผลข้างเคียงจากการได้รับการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับ ribavirin นั้นพบว่า เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวี คิดเป็นร้อยละ 37.3 และ 36.7 ตามลำดับ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 19.6 และ 3.3 ตามลำดับ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 15.7 และ 15 ตามลำดับ

วิจารณ์

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยจะได้ SVR อยู่ค่อนข้างน้อยคือ ร้อยละ 29.0-55.0 (14-17) ตามที่กล่าวข้างต้น มีการศึกษาล่าสุดที่เป็น RCT trial เปรียบการรักษา pegylated interferon alpha 2a และ 2b พบว่า SVR ไม่ต่างกันประมาณร้อยละ 46.0 และ 42.0 ตามลำดับ⁽²¹⁾ เปรียบกับการศึกษานี้คือ ไม่แบ่งตามสายพันธุ์ได้ SVR ร้อยละ 66.7 ซึ่งถือว่า ค่อนข้างสูงเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้

และจากการศึกษานี้พบว่า ในสายพันธุ์ที่ 1 แม้กลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีจะได้ RVR น้อยกว่า (ร้อยละ 22.7 เทียบกับ ร้อยละ 37.5) แต่ได้ SVR มากถึงร้อยละ 57.7 เทียบกับ 56.2 ในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งถือว่าผลการรักษาไม่ต่างกันในกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวี และมากกว่าการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา โดยในการศึกษาในอดีตพบว่า สายพันธุ์ที่ 1 ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย SVR น้อยมาก ส่วนใหญ่น้อยกว่าร้อยละ 30.0⁽²¹⁻²²⁾ บางการศึกษาที่ถ้าผู้ป่วยตั้งต้นปริมาณไวรัส น้อยอาจได้ SVR มากขึ้น แต่ในการศึกษานี้ไวรัสตั้งต้นของผู้ป่วยสายพันธุ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีจำนวนมากกว่า 600,000 IU/ml ถึงร้อยละ 84.6 ซึ่งหากดูสาเหตุที่การตอบสนองการรักษาในสถาบันบำบัดโรคได้ผลที่ดี อาจเกิดจากผู้ป่วยทุกรายที่ติดเชื้อเอชไอวีได้รับยาต้านไวรัสทั้งหมด อีกเหตุผลหนึ่งอาจมาจากเคยมีการศึกษาการตรวจเลือดผู้ป่วยในเอเชียที่มีประเทศไทยรวมอยู่ในการศึกษานั้นจะพบว่า คนไทยมี IL28B คือ CC type มาก⁽²³⁾ ซึ่งยีนส์นี้ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา pegylated interferon alpha 2a

หากดูจากข้อมูลพื้นฐานที่มี อายุ เพศและน้ำหนักของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่มีความแตกต่างกันนั้นพบว่า การศึกษาเดิมถ้าอายุมากและเป็นเพศชาย โอกาส

มีพังผืดในตับมากกว่า อาจทำให้โอกาสหายยากกว่านั้น แต่การศึกษานี้กลุ่มเอชไอวีนั้นอายุน้อยกว่าแม้จะมีเพศชายมากกว่า ดังนั้นเพื่อตัดปัจจัยกวนนี้จึงใช้ทั้งอายุ เพศและน้ำหนัก มาวิเคราะห์พร้อมใน multivariate analysis แล้วพบว่า ทั้งสองปัจจัยไม่มีผลต่ออัตราการหายของไวรัสตับอักเสบบี

จากการศึกษาที่ผ่านมา มีทั้งแบบไปข้างหน้า และย้อนหลังพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ SVR ในหลายงานวิจัยคือ RVR^(20,24-25) และอีกประเด็นคือ หากผู้ป่วยรักษา และไม่ได้รับ EVR โอกาสที่จะหาย SVR จะน้อยมาก ดังนั้นการรักษาแล้วไม่ได้ EVR จึงถือเป็นมีข้อมูลมาในหลายการศึกษาว่า ควรหยุดยาและถือว่า เป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ในทางกลับกันจากการศึกษานี้ ปัจจัยที่มีผลมากที่สุดที่ทำให้ผู้ป่วยได้ SVR คือ การได้ EVR

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้มีผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้มีการเจาะเลือดที่ 4 สัปดาห์ และหรือ 12 สัปดาห์หลังการรักษา เนื่องจากการรักษาในบางสายพันธุ์ เช่น สายพันธุ์ที่ 3 การรักษา มีระยะเวลาสั้นเพียง 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ทำให้บางรายอาจประเมินการรักษาครั้งแรกตอน 4 สัปดาห์ และเมื่อพบว่า ไม่พบไวรัสในเลือดแล้วไม่ได้ประเมินที่ 12 สัปดาห์อีก และมีบางกลุ่มมีการประเมินครั้งแรกตอน 12 สัปดาห์หลังจากเริ่ม เพื่อนำมาพิจารณาเพียงแค่ว่า ต้องหยุดการรักษา เพราะไม่ตอบสนอง หรือตอบสนองดีรักษาต่อให้จบการรักษาได้ แต่อย่างไรก็ดีพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ได้รับการประเมิน RVR และ EVR มากกว่าร้อยละ 80.0 คือ ร้อยละ 80.4 และ 94.1 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ได้รับการประเมินมากกว่าร้อยละ 60.0 แต่ถ้าดูเฉพาะกลุ่มบางสายพันธุ์ โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่รักษายาก เช่น สายพันธุ์ที่ 1 พบว่า มีการประเมิน EVR ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย คิดเป็นร้อยละ 92.3 และ 100 ตามลำดับ

ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในปัจจุบันนี้ หลายประเทศได้มีการใช้ยาใหม่กลุ่ม DAA (Direct Activating Agents) โดยพบว่า อัตราการการหายดีกว่า ยาในอดีตมาก ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ทั้งติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย SVR มากกว่าร้อยละ 90.0⁽²⁶⁾

สรุป

เนื่องจากปัจจุบันในประเทศไทยเริ่มมีการนำยาตัวใหม่เข้ามาใช้ แต่สำหรับในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ ยังไม่มียากลับใหม่ และผู้ป่วยยังไม่มีสิทธิในการเบิกจ่ายยาใหม่ได้ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา pegylated interferon alpha 2a ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อและติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ยังได้ผลดีมากในไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ที่ 3 โดยได้ SVR ถึง ร้อยละ 91.7 และ 80 ตามลำดับ และถึงแม้สายพันธุ์ที่ 1 การตอบสนองยังไม่ดีมากนักแต่ถือว่า ผลที่ได้ดีกว่า การศึกษาที่เคยมีมาในอดีต โดยได้ SVR ร้อยละ 56.2 และ 57.7 ตามลำดับ และถ้าดูภาพรวมในทุกสายพันธุ์ พบว่า SVR ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมากกว่าคือ ร้อยละ 81.7 เทียบกับ 66.7

เอกสารอ้างอิง

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
2. Sunanchaikam S, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Thammaphompilas P, Warinsathien P, et al. Seroepidemiology and genotypes of hepatitis C virus in Thailand. Asian Pac J Allergy Immunol 2007;25:175-82.
3. Jatapai A, Nelson KE, Chuenchitra T, Kana K, Eiumtrakul S, Sunantarod E, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among young Thai men. Am J Trop Med Hyg 2010;83:433-9.

4. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Atamasirikul K, Aumkhyan A, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:1349-54.
5. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:336-45.
6. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, Bowden S, Chow WC, Chutaputti A, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroen Hepatol* 2007;22:615-33.
7. Ferenci P. Reponse guided therapy in patients with chronic hepatitis C - yesterday, today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:463-9.
8. Hofmann WP, Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:257-64.
9. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, Lapeer MG, Lawitz EJ. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med* 2004;117:163-8.
10. Missiha S, Heathcote J, Arenovich T, Khan K. Impact of asian race on response to combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2181-8.
11. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol* 2006;12:5532-5.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribarin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
13. Hadziyannis DJ, Sette H, Jr Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
14. Liu B, Cai WP, Hu FY, Xu M, Lan Y, Tang XP. Differential response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C and HIV/HCV co-infected patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2013;21:829-33
15. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Eng J Med* 2004;351:438-50.
16. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-48.
17. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18:27-36.

18. Diago M, Castellano G, García-Samaniego J, Pérez C, Fernández I, Romero M, et al. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55:374-9.
19. Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM, et al. Interferon (IFN) -gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2006;194:895-903
20. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:69-75
21. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009;49:22-31.
22. Tural C, Galeras JA, Planas R, Coll S, Sirera G, Giménez D, et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2008;13:1047-55.
23. N. Durier, K. Ruxrungtham, A. Avihingsanon, N.V. Kinh, B.V. Huy, E. Yuniastuti, et al. Hepatitis C virus RNA and genotype, IL28B genotype, and liver fibrosis scores in a regional cohort of HIV-infected HCV-exposed patients under routine HIV care in Asia. In 20th International AIDS Conference: AIDS 2014; 20-25 July 2014; Melbourne, Australia
24. Mira JA, Valera-Bestard B, Arizcorreta-Yarza A, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, Santos I, et al. Rapid virological response at week 4 predicts response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/HCV-coinfected patient. *Antivir Ther* 2007;12:523-9.
25. Bruno G, Fasano M, Saracino A, Volpe A, Bartolomeo N, Ladisa N, et al. Real life experience in treatment of HIV-1/HCV-coinfected patients with pegylated interferon alpha and ribavirin: predictors of SVR. *New Microbiol* 2015;38:21-7.
26. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med* 2017;18:284-91.