



แบบสรุปผู้บริหาร (Executive Summary)

1. รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย/แผนงานวิจัย

ชื่อแผนงานวิจัย

“ลักษณะสำคัญทางคลินิกและปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง”

ชื่อโครงการวิจัยภายใต้แผนงานวิจัย

โครงการวิจัยย่อยที่ 1

(ภาษาไทย) การศึกษาความสำคัญทางคลินิกของอินเตอร์ลิวคิน 28 บีในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

(ภาษาอังกฤษ) Clinical significances of interleukin28B in HIV-and hepatitis C co-infected Thai patients

โครงการวิจัยย่อยที่ 2

(ภาษาไทย) ผลการรักษาระยะยาวของผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ติดตามการรักษาในโครงการ HIV-NAT 006 cohort

(ภาษาอังกฤษ) Long term outcome of Hepatitis B in Thai HIV/Hepatitis B co-infected Patients who have followed –up in HIV-NAT 006 cohort

1.2 ชื่อคณะผู้ดำเนินการวิจัย

รายนามคณะผู้วิจัย

ผู้อำนวยการแผนงาน

แพทย์หญิงอัญชลี อวิหิงสานนท์

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และ ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่าง ไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์

เพื่อการศึกษาวิจัย ทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT), ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

104 ถนนราชดำริ ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หมายเลขโทรศัพท์ 081-341-4644, 02-652-3040 และ 02-256-4152 โทรสาร 02-252-5779

E-mail: anchalee.a@hivnat.org

ผู้ร่วมงานวิจัย

1. **รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์**
ภาควิชา ชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 0-2256-4482 , 0-2252-4986
E-mail pisittkvn@yahoo.com
2. **ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิรัช เหมอนันต์วัช**
ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่าง ไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์
เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT),
ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย 104 ถนนราชดำริ ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
หมายเลขโทรศัพท์ 081-830-7467, 02-652-3040 และ 02-256-4152
E-mail wirach.m@hivnat.org
3. **รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจินตนาถ อันนัตวรณิชย์**
ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่าง ไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์
เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT),
ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย 104 ถนนราชดำริ ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
หมายเลขโทรศัพท์ 081-341-4644, 02-652-3040 และ 02-256-4152
E-mail jintanat.a@hivnat.org

ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

1. **ศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รักรุ่งธรรม (Kiat Ruxrungtham, M.D.)**
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 0-2256-4579, 0-2256-4152
E-mail rkiat@chula.ac.th
2. **ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ**
ภาควิชาภูมิศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 0-2256-4482 , 0-2252-4986
E-mail yong.p@chula.ac.th

1.3 งบประมาณและระยะเวลาทำวิจัย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประจำปี 2554 จำนวนเงิน 2,486,000 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 18 เดือน เริ่มทำการวิจัยเมื่อ 5 กันยายน 2554

รายงานผลการดำเนินงานของแผนงานวิจัย ตั้งแต่ 5 กันยายน 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2555

2. สรุปแผนงานวิจัย (แยกเป็นโครงการวิจัย 2 โครงการวิจัย) ได้ดังนี้

ความสำคัญที่มาของปัญหาในการวิจัย

ปัจจุบัน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมีอายุยืนยาวขึ้นทำให้พบภาวะที่เกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่จากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคเอดส์เองหรือ ที่เรียกว่า non serious AIDS events เพิ่มขึ้น ภาวะนี้รวมถึง โรคตับ โดยเฉพาะผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมกับการติดเชื้อเอชไอวีได้สูงถึง 8-10% และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมกับการติดเชื้อเอชไอวีได้ 7-9% ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือ ไวรัสตับอักเสบบีในคนที่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยพบว่าการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบีซีมีแนวโน้มจะกลายเป็นตับอักเสบริ้ร้งและตับแข็งได้มากขึ้นและเร็วขึ้นกว่าในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างชัดเจน ซึ่งจะมีโอกาสกลายเป็นมะเร็งตับได้ประมาณ 1-10% ต่อปี และจะทำให้เกิดภาวะตับทำงานล้มเหลวตามมาหลังจากพบภาวะตับแข็ง นอกจากนี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงสูง 2-4 เท่าในการเกิดตับอักเสบล้างจากให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

การรักษาการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยเช่นไวรัสตับอักเสบบีหรือซี มีความสำคัญต่อการลดการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับ การกระจายเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และลดการเกิดตับอักเสบล้างจากยาต้านไวรัสเอชไอวี

โครงการวิจัยที่ 1 : การศึกษาความสำคัญทางคลินิกของยีนอินเตอร์ลิวคิน 28 ปีในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

วัตถุประสงค์หลักของโครงการวิจัยที่ 1

1.เพื่อศึกษาความชุกและความสำคัญของ HCV genotypes และยีนอินเตอร์ลิวคิน 28 ปี ในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียว

วัตถุประสงค์รองของโครงการวิจัยที่ 1

1.เพื่อศึกษาการดำเนินโรคโดยดูจาก fibrosis score จากการทำ Fibroscan

วิธีการดำเนินงานของโครงการวิจัยที่ 1

โครงการนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 130 คนจาก HIV-NAT ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย โรงพยาบาลตากสิน และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 331 คนจากโรงพยาบาลจุฬาฯ โดยมีการตรวจสอบสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี ปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด ยีน IL-28B ระดับวิตามินดี และการเกิดพังผืดในตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน และได้แบ่งระยะของพังผืดในตับได้ดังนี้ ระยะแรก (Metavir F0-F1) เป็นระยะที่มีค่า stiffness น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.1 kPa ระยะที่ 2 หรือระยะปานกลาง (F2) เป็นระยะที่มีค่า stiffness ระหว่าง 7.2-9.4 kPa ระยะที่ 3 หรือระยะรุนแรง (F3) เป็นระยะที่มีค่า stiffness ระหว่าง 9.5-14 kPa และระยะสุดท้าย (F4) หรือ โรคตับแข็ง ที่มีค่า stiffness มากกว่า 14 kPa สำหรับการประเมินการขาดวิตามินดีนั้น มีดังนี้ หากพบค่าของ 25 hydroxy vitamin D [25 (OH) D] เท่ากับ 20-30 ng/ml แสดงว่า บุคคลนั้นๆ มีระดับวิตามินดีไม่พอ แต่หากค่า 25 hydroxy vitamin D [25 (OH) D] น้อยกว่า 20 ng/ml แสดงว่า บุคคลนั้นๆ มีภาวะขาดวิตามินดี การตรวจประเมินปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือดทำได้โดยวิธี real-time PCR assay (Abbott ค่าต่ำสุดที่ตรวจได้คือ น้อยกว่า 12 copies/ml) มีการตรวจสอบสายพันธุ์ด้วย reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) of the 5'UTR และ phylogenetic analysis และตรวจ IL-28B gene โดยใช้เครื่อง TaqMan real-time PCR (ที่ตำแหน่ง rs8099917 and rs12979860)

ผลการศึกษาวิจัยของโครงการวิจัยที่ 1

ผู้ป่วยรวมทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นชาย (70%) และ ใช้สารเสพติดแบบเข้าเส้น (35%) และอายุเฉลี่ยเท่ากับ 43 ปี รูปแบบการกระจายตัวของ HCV genotype (GT) มีดังนี้ GT3 47%, GT1 34%, และ GT6 17% ความชุกของการขาดวิตามินดีเท่ากับ 62.3% เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีสัดส่วนของการใช้สารเสพติดแบบเข้าเส้นที่สูงกว่า คือเท่ากับ 62% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 24% สัดส่วนของชายรักชาย (MSM) ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเทียบกับชายรักชายที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวเท่ากับ 13% และ 0% สัดส่วนของคู่อภิเษกเพศที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเทียบกับคู่อภิเษกเพศที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวเท่ากับ 19% และ 1.6% ตามลำดับ ในส่วนของยีนอินเตอร์ลิวคิน 28 บี พบว่า 91% เป็น major allele (TT) ของตำแหน่ง rs 8099917 และ 87% เป็น major allele (CC) ของตำแหน่ง rs 12979860 โดยรวมพบว่า 86% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและมีค่าเฉลี่ยของ CD 4 เท่ากับ 494 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และ 78% มี HIV-RNA < 50 copies/ml ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียวที่ได้ตรวจความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน พบว่ามีระยะต่างๆ ดังนี้ ระยะแรกเท่ากับ 56.5% ระยะที่ 2 หรือระยะปานกลางเท่ากับ 18.4% ระยะที่ 3 หรือระยะรุนแรงเท่ากับ 12.4% และระยะสุดท้ายหรือตับแข็งเท่ากับ 12.7% ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอาการในระยะต่างๆ ดังนี้ ระยะแรกเท่ากับ 30.6% ระยะที่ 2 หรือระยะปานกลางเท่ากับ 27.8% ระยะที่ 3 หรือระยะรุนแรงเท่ากับ 17.6% และระยะสุดท้ายหรือตับแข็งเท่ากับ 24.1% ตามลำดับ ไวรัสตับอักเสบบี GT6 มีปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือดสูงกว่าสายพันธุ์ 1 หรือ 3 แต่มีระดับการเกิดเยื่อพังผืดในตับและมีค่าเอนไซม์ตับ ALT ต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ GT 3 และ GT 1 การหาปัจจัยที่เชื่อมโยงกับการเกิดตับแข็งที่วิเคราะห์โดย multivariate analysis พบว่าตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดเยื่อพังผืดในตับระดับปานกลางขึ้นไปได้แก่การติดเชื้อเอชไอวี (OR 2.67, 95% confidence interval (95%CI) 1.20-5.93), ค่า fibrosis marker: Fib 4 score > 1.45 (OR 6.30, 95%CI 2.70-14.74) และระดับวิตามินดีไม่

เพียงพอ (OR 2.48, 95%CI 1.09-5.67) ส่วน genotype 6 มีผลตรงข้ามคือมีผลต่อการเกิดเยื่อพังผืดในระดับปานกลางต่ำกว่าสายพันธุ์อื่น (OR 0.17, 95%CI 0.05-0.65)

องค์ความรู้ใหม่ที่ได้จากโครงการนี้คือ การพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในคนไทยมี IL-28B polymorphism ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาสูงถึง 90% การเกิด significant liver fibrosis ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาสูงถึง 70% ในผู้ป่วย HIV/HCV การเกิด hepatotoxicity ตามหลังการให้ยาต้านเอชไอวีในผู้ป่วย HIV/HCV > HIV/HBV > HIV mono การพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีกลุ่ม MSM และ heterosexual risk ที่ไม่ใช่ยาเสพติด การพบภาวะขาดวิตามินดีสูงถึง 70% และมีผลต่อการเกิด advanced liverfibrosis ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ แสดงว่า ผู้ป่วยคนไทยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่จะมีตัวแปรที่บ่งชี้ว่าจะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีมาก ได้แก่ สายพันธุ์ HCV genotype 3 ยีน IL-28B เป็นชนิด major allele (CC) สำหรับตำแหน่ง rs 12979860 และมีเมื่อประเมินร่วมกับการตรวจเยื่อพังผืดในระดับพบว่า 70% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ 40% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียวมีข้อบ่งชี้ในการรักษาเพื่อลดการเกิดเยื่อพังผืดจนกลายเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ นอกจากนั้นค่า Fib4 score ที่มากกว่า 1.45 และภาวะการขาดวิตามินดี เป็นตัวแปรอิสระที่ช่วยทำนายการเกิดโรคตับแข็ง ซึ่งในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีควรจะมีการประเมินระดับวิตามินดีในเลือด ถ้าพบว่าระดับไม่เพียงพอก็ควรจะมีการให้วิตามินดี เพราะการขาดวิตามินดีมีผลหลายอย่างรวมทั้งในด้านกระดูกและการเกิดเยื่อพังผืดในตับ เนื่องจากยาที่รักษามีราคาสูงและผลข้างเคียงมาก ควรจะมีการเลือกกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดีก่อน จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มี liver fibrosis >7.5kPa, HCV genotype 3, ยีน IL-28B เป็นชนิด major allele (CC) สำหรับตำแหน่ง rs 12979860 เป็นกลุ่มที่ควรจะได้รับ การรักษา ก่อน และในกลุ่มที่ตอบสนองดีร่วมกับมี HCV RNA ลดลงเร็วมากที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษาควรจะมีการวิจัยต่อว่ากลุ่มนี้สามารถให้การรักษาด้วย pegylated interferon/ribavirin ระยะสั้นลงได้หรือไม่ เพื่อจะได้ประหยัดและลดผลข้างเคียง

เนื่องจากการรักษาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งอาศัยอยู่ใน cytoplasm ของ cells ทำให้มีโอกาสรักษาให้หายขาดได้ แต่ถ้าไม่รักษาจะทำให้เกิดตับแข็ง มะเร็งตับ โดยเฉพาะใน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยจะทำให้ ตับแข็ง มะเร็งตับเป็นเร็วและเป็นมากขึ้น ซึ่งจากการศึกษานี้ก็พบว่าผู้ป่วย HIV/HCV จำนวน 24% ในกลุ่ม HIV/HCV มีภาวะตับแข็งแล้ว เมื่อเทียบกับ 12% ในกลุ่ม HCV mono ซึ่งข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มี significant liver fibrosis (fibrosis score >7.2kPa) ควรได้รับการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี HCV genotype non 1 และ มี IL-28B major allele นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่มี advanced liver fibrosis ควรจะมีการคัดกรอง hepatocellular carcinoma อย่างเป็นระบบ

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย นอกจากจะลดการเกิดตับแข็ง และมะเร็งตับแล้ว ยังลดการเกิด hepatotoxicity หลังให้ยา และลดการกระจายเชื้อสู่ผู้อื่น โดยเฉพาะกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย

คำแนะนำจากการศึกษาวิจัยของโครงการวิจัยที่ 1

1. ในผู้ป่วยที่มี significant liver fibrosis ควรได้รับการรักษา โดยเฉพาะกลุ่มที่ตอบสนองดี เช่น HCV genotype 3, IL-28B polymorphism ควรได้รับการพิจารณาให้รักษาก่อนเพราะตอบสนองดี ปัจจุบันยา pegylated interferon/ribavirin ได้ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว และสามารถใช้ได้ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ การรักษามีค่าใช้จ่ายสูงและผลข้างเคียงก็สูง การเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมและสมควรรักษาจะทำให้การรักษามีความคุ้มค่ามากขึ้น ปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีตัวใหม่หลายขนาน ซึ่งสามารถให้วันละ 1 เม็ดเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยไม่ต้องใช้กับ pegylated interferon/

ribavirin คาดว่า ในปี 2014-2015 ยากลุ่มนี้จะได้รับการขึ้นทะเบียนให้รักษา HCV ดังนั้นในกลุ่มที่มี liver fibrosis ไม่มาก และเป็น genotype 1 อาจจะสามารถหายตัวใหม่ได้

2. เนื่องจากตรวจพบภาวะการขาดวิตามินดีสูง และวิตามินดีเกี่ยวข้องกับ กระดูกบาง ภูมิคุ้มกัน การเกิดเบาหวาน ความดัน โรคหัวใจ และอื่น ๆ นอกจากนั้นยังสัมพันธ์กับการเกิด liver fibrosis และการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Pegylated interferon/ribavirin ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีโดยเฉพาะมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ซึ่งจะมีการใช้ยาต้านบางตัวเช่น efavirenz ทำให้ระดับวิตามินดีต่ำมากขึ้น หรือ tenofovir ทำให้มีกระดูกบาง ดังนั้นควรจะมีการประเมินภาวะวิตามินดี และควรจะได้วิตามินดีชดเชย

3. เนื่องจากพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่ได้ใช้ยาเสพติด รับเลือด หรือ การสักต่างๆ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรจะมีการตรวจคัดกรองว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีร่วมด้วยหรือไม่

4. ผู้ป่วยที่มี advanced liver fibrosis ควรจะมีการตรวจคัดกรองมะเร็งตับเป็นระยะด้วยอัลตราซาวด์ และ/หรือ alfa-fetoprotein และควรจะมีการตรวจว่ามีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ ถ้าไม่มี ก็ควรจะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

5. ควรจะเริ่มยาต้านให้เร็วในกลุ่ม HIV/HCV เพราะ HIV virus กระตุ้นการแบ่งตัวของ HCV virus

6. Fib-4 score มีความสัมพันธ์กับการเกิด advanced liver fibrosis โดยเฉพาะ Fib-4 score > 1.45 น่าจะใช้เป็นตัวติดตามและทำนายได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มี advanced liver fibrosis หรือไม่ โดยเฉพาะในที่ไม่มีเครื่องFibroscan ซึ่งมีราคาแพง หรือไม่สามารถทำ liver biopsyได้

7. ควรจะมีการพัฒนาการตรวจ HCV RNA, HCV Genotype, IL28-B เป็นแบบ in house เพื่อที่จะได้ราคาถูกลงและใช้กับคนไข้ได้มากขึ้น เพราะตัวแปรเหล่านี้ โดยเฉพาะ HCV RNA และ HCV Genotype มีความจำเป็นต่อการดูแลรักษาไวรัสตับอักเสบซี

โครงการวิจัยที่ 2 ผลการรักษาระยะยาวของผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ติดตามการรักษาในโครงการ HIV-NAT 006 cohort

วัตถุประสงค์หลักของโครงการวิจัยที่ 2

เพื่อศึกษาประสิทธิผลระยะยาวของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส tenofovir (TDF) และ lamivudine (3TC) ในคนที่เคยหรือไม่เคยได้ยา lamivudine มาก่อน โดยดูจากการลดลงของปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะยาว

วิธีการดำเนินงานของโครงการวิจัยที่ 2

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลจากผลการรักษาระยะยาวของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากประเทศไทย โดยคัดเลือกเฉพาะคนที่ยืนยันว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (HBsAg positive > 6 เดือน) มีการตรวจประเมิน HBV DNA, HBeAg และ HBsAg ก่อนที่จะให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีผลรักษาไวรัสตับอักเสบบี เช่น ยาทีโนโฟเวียร์ (TDF) ยาลามิวูดีน (3TC) หรือยาเอมไตรซิตาบิน (FTC) และ ตรวจติดตามทุกปี สำหรับ HIV RNA, CD4 cells count, ALT, serum creatinine จะได้รับการตรวจติดตามทุก 6 เดือน

ผลการศึกษาของโครงการวิจัยที่ 2

ตั้งแต่ปี 2539 (คศ. 1996) ถึง 2550 (คศ. 2007) มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวน 179 คน ได้แบ่งการวิเคราะห์ข้อมูลเป็น 2 ช่วง คือในช่วงแรกปี 2539-2550 และ หลังจากปี 2551-2555 ซึ่งในคนที่ได้ 3TC monotherapy จะได้รับการเพิ่ม TDF เข้าไปในสูตรยา

ในช่วงแรกปี 2539-2550 พบว่า 48% มี HBeAg positive ตั้งแต่ก่อนได้ยาด้าน ผู้ป่วย HBeAg positive ส่วนใหญ่ (96%) มีค่า HBV DNA > 100,000 copies/ml หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีผลรักษาไวรัสตับอักเสบบีในยาด้านเอชไอวีสูตรแรก โดยมียาที่มีผลต่อไวรัสตับอักเสบบีดังนี้ TDF/3TC (หรือ FTC) 69 ราย (38.6%) TDF monotherapy 12 ราย (4%) และ 3TC monotherapy 98 ราย (54.8%) เป็นระยะเวลาโดยรวมเฉลี่ย 7 ปี (IQR 5-12 ปี) พบว่า 88.3% มี HBV DNA < 12 copies/ml และพบว่า HBeAg loss ในคนที่ใช้ยา TDF monotherapy 29% ยา TDF/3TC (หรือ FTC) 52% และ ยา 3TC monotherapy 44%

ในช่วงที่สองจากปี 2551-2555 ได้เพิ่มยา TDF ในคนที่ได้ 3TC monotherapy และได้วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทีโนโฟเวียร์เมื่อให้ร่วมกับ 3TC ในคนที่ไม่เคยได้ 3TC มาก่อน (ได้ยา TDF/3TC ตั้งแต่แรก : TDF dual group) และเคยได้ 3TC มาก่อน (ได้ยา 3TC monotherapy มาก่อน โดยมีค่าเฉลี่ยระยะเวลา 7 ปี และมีการเพิ่มยา TDF ที่หลัง : TDF added group) ทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยเวลาที่ได้รับยา TDF เท่ากัน คือ 5 ปี พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีไม่ต่างกันโดยทุกคนมี HBV DNA < 200 copies/ml และ HBeAg loss คิดเป็น 55% ในคนที่ได้ TDF/3TC dual และ 33% ในคนที่ได้ TDF added ส่วน HBsAg loss คิดเป็น 14% และ 9% ในกลุ่ม TDF dual และ TDF added ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าที่พบรายงานในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนั้น ยังพบ antiHBs ab ถึง 2%

การศึกษานี้พบว่ายาทีโนโฟเวียร์มีประสิทธิภาพดีมากทั้งต่อการรักษาเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีทั้งในคนที่เคยได้หรือไม่เคยได้ยา 3TC ดังนั้นผู้ป่วยเอชไอวีทุกรายควรมีการตรวจว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ เพราะคนที่มียาทั้งสองไวรัสจะทำให้โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นมากขึ้นและเร็วขึ้น และถ้าพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับยาด้านเร็วโดยไม่ขึ้นกับระดับ CD4 เพื่อให้มีภูมิคุ้มกันสูงและจะได้เพิ่มโอกาสการหายไปของ HBeAg และ HBsAg และลดการเกิด ARV related hepatotoxicity, cirrhosis, liver cancer และ

เนื่องจากไวรัสตับอักเสบบีไม่หายขาดเนื่องจาก pool ของ major transcriptional template ของเชื้อ (cccDNA) ที่อยู่ในตับส่วนใหญ่ไม่สามารถถูกทำลายได้ด้วยยาต้านไวรัสที่มีอยู่ในปัจจุบัน และการหายไปของ HBs Ag หรือการเกิด anti HBs ขึ้นอยู่กับภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น HBs Ag หายไปแล้ว อาจจะกลับมาเป็นบวกใหม่ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มี CD4 ต่ำลง ดังนั้นก็ควรจะรักษาเอชไอวีให้ดี ผู้ป่วยควรมี CD4 สูงและ HIV RNA < 50 copies/ml

ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไวรัสตับอักเสบบีทุกคนควรจะได้รับยา TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC อยู่ในสูตรยาต้าน ถึงแม้ว่ายา TDF จะมีโอกาสดื้อยาก ควรมีการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาวเพื่อที่จะทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาที่โนโฟเวียร์ต่อไปเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับยาต้านไปตลอดชีวิต และควรมีการติดตามการทำงานของไต มวลกระดูก และการตรวจคัดกรองมะเร็งตับอย่างเป็นระบบ

คำแนะนำจากการศึกษาวิจัยของโครงการวิจัยที่ 2

1. ผู้ป่วยเอชไอวีทุกรายควรมีการตรวจว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกรายควรมีการตรวจว่าติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยหรือไม่
3. ผู้ป่วยเอชไอวีทุกรายที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ควรจะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี
4. ผู้ป่วยเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังควรได้รับยาต้านเร็วโดยไม่ขึ้นกับระดับ CD4
5. ผู้ป่วยเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังควรได้รับยาต้านทุกคนและควรจะได้รับยา TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC อยู่ในสูตรยาต้าน
6. ควรมีการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาวเพื่อที่จะทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาที่โนโฟเวียร์ต่อไป
7. ควรมีการติดตามการทำงานของไต มวลกระดูก และการตรวจคัดกรองมะเร็งตับอย่างเป็นระบบ
8. ควรจะมีการพัฒนาการตรวจ HBV DNA เป็นแบบ in house เพื่อที่จะได้ราคาถูกและใช้กับคนไข้ได้มากขึ้น เพราะตัวแปรนี้มีความจำเป็นต่อการดูแลรักษาไวรัสตับอักเสบบี

ประโยชน์ที่ได้รับของแผนงานวิจัย

1. ทำให้ได้ทราบอุบัติการณ์การเกิดของ HCV genotype และ liver disease progression เช่น การเกิด liver fibrosis/cirrhosis ซึ่งข้อมูลต่างๆเหล่านี้มีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วย HIV/HCV co-infected patients และการวางแผนการรักษาในระดับประเทศต่อไป เพราะ HCV genotype มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Pegylated interferon/ribavirin และเป็นตัวบอกระยะเวลาของการรักษา
2. ทำให้ได้ทราบรายละเอียดทางด้าน IL28B polymorphism ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งข้อมูลที่ได้จากโครงการนี้มีความสำคัญมากในการวางแผนการวิจัยเพื่อให้เกิด cost effective มากที่สุดและเป็นข้อมูลให้มีการวิจัยเชิงลึก รวมถึงการเกิดความร่วมมือระหว่างสถาบันและต่างประเทศ เช่น โครงการวิจัยการให้ยา Pegylated interferon/ribavirin ระยะสั้นในผู้ป่วยที่มี HCV genotype 3 และ IL28B polymorphism
3. ทำให้ทราบประสิทธิภาพระยะยาวของยา lamivudine และยา Tenofovir ในการลดปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และเอชไอวีในคนไทย ซึ่งจะเป็นการเพิ่มทางเลือกในการรักษาคนไข้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีไวรัสตับอักเสบบีด้วยโดยเฉพาะในคนไข้ที่มีสายพันธุ์ 3TC-resistant
4. ได้ทราบอุบัติการณ์การเกิดตับอักเสบล้างไถ่ยาต้านสูตรต่างๆ การเกิดตับแข็ง การเกิดมะเร็งตับ การดื้อยา รวมถึงสายพันธุ์ที่พบมากในประเทศไทย ซึ่งข้อมูลต่างๆเหล่านี้น่าจะมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและการวางแผนในระดับประเทศต่อไป เพราะเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในคนไทยมีความแตกต่างจากประเทศทางตะวันตก ทั้งในแง่การรับเชื้อทาง perinatal transmission (—ก่อนปี 1990 ที่จะมีการใช้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีอย่างแพร่หลาย) และสายพันธุ์ซีและบี มากกว่า เอและดี ซึ่งสายพันธุ์ซีจะมีโอกาสเกิดตับแข็งและมะเร็งตับมากกว่า

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. นักวิจัย แพทย์ พยาบาล บุคลากรทางการแพทย์ได้พัฒนาองค์ความรู้ด้านการดูแลรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซีในประเทศไทย
2. สถาบัน 3 แห่งต่อไปนี้นำไปใช้ประโยชน์ในด้านวิชาการ การเรียน การสอนและการเผยแพร่ความรู้แก่บุคลากร
 1. Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia,
 2. Amsterdam Institute of Global Health Disease, Amsterdam, The Netherlands
 3. AmFar, Treat Asia in 4 countries, Malaysia, Vietnam, Indonesia, and ThailandIn the study of HCV Treatment in HIV-Co-infected Patients in Asia
3. นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยยังได้นำเสนอผลการวิจัยเบื้องต้นของแผนงานวิจัยนี้ในงานสมมนาระดับชาติ เรื่อง โรคเอดส์ ครั้งที่ 13 ในระหว่างวันที่ 29-31 มีนาคม 2554 ณ อิมแพค คอนเวนชั่นเซ็นเตอร์ เมืองทองธานี
4. คณะผู้วิจัยยังได้เสนอผลการวิจัยเบื้องต้นของแผนงานวิจัยนี้ในงานประชุมวิชาการระดับนานาชาติ ได้แก่
 - 4.1 Conference on Retroviruses and Opportunistic infection, 16-19 February, 2010 San Francisco, USA.
 - 4.2 2-Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV infection 11-15 November 2012, Glasgow, UK.
5. คณะผู้วิจัยได้ทำการฝึกอบรมเรื่อง ไวรัสตับอักเสบบีแก่กลุ่มเป้าหมายที่เป็นบุคลากรทางการแพทย์ ใน 5 จังหวัดใน 4 ภูมิภาค ได้แก่ จังหวัดสระบุรีในภาคกลาง จังหวัดเชียงใหม่ในภาคเหนือ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ในภาคใต้ และจังหวัดอุบลราชธานี และจังหวัดขอนแก่นในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

6. คณะผู้วิจัยได้นำเสนอข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และได้มีการบรรจุ Peg IFN อยู่ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ แล้ว
7. คณะผู้วิจัยได้มีการประชุมร่วมกับ Community advisory board และกลุ่ม NGO เพื่อวางแผนในการให้ความรู้ในระดับชุมชน
8. ได้ร่วมกับ Treat Asia/amFar ในการทำ pilot การให้ยา pegylated interferon/ ribavirin ในการรักษาไวรัสตับอักเสบซีใน 4 ประเทศ ได้แก่ประเทศไทย มาเลเซีย อินโดนีเซียและเวียดนาม
9. ได้ร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ในการศึกษา Population pharmacokinetic of tenofovir ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี
10. ได้ร่วมกับคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ ในการศึกษาการรักษาไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวี โดยเปรียบเทียบการให้ pegylated interferon/ribavirin ระยะสั้น 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี
11. ได้ร่วมกับหน่วยโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ เพื่อศึกษาภาวะ metabolic syndrome and insulin resistance in HIV/HCV coinfection
12. ได้ร่วมกับหน่วยโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ เพื่อศึกษาเรื่อง liver disease progression among HCV with and without HIV co-infection
13. ได้ร่วมกับ Infectious Disease, Monash University and Burnet Institute, Melbourne (Professor Sharon Lewin) ในการศึกษา pathogenesis of liver disease progression in HIV and HBV co-infected patients โดยจะมีการตรวจ cytokineต่างๆรวมถึง LPS
14. ได้ร่วมกับ Infectious Disease, Monash University; Burnet Institute, Melbourne; Infectious Disease, Faculty of Medicine, University of Malaya, Malaysia and one centre in India ในการศึกษา Natural history and liver disease progression in HIV and HBV co-infected patients
15. ผู้วิจัยได้รับเชิญให้บรรยายเรื่อง Treatment of hepatitis C in HIV co-infection in resource limited settings ในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ 7th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention June 30-July 03, 2013 Kuala Lumpur, Malaysia