

โครงการวิจัยที่ 2

เรื่อง ผลการรักษาระยะยาวของผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
ร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ติดตามการรักษาใน

โครงการ HIV-NAT 006 cohort

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

1. บทคัดย่อภาษาไทยและบทคัดย่อภาษาอังกฤษ

บทคัดย่อภาษาไทย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญในภูมิภาคเอเชียซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาในช่วงตั้งครรภ์หรือคลอดและส่วนใหญ่มีสายพันธุ์เชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นสายพันธุ์ซึ่งต่างจากประเทศตะวันตก ข้อมูลด้านผลการรักษาระยะยาวของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากภูมิภาคเอเชียยังมีอยู่จำกัด

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

ตั้งแต่ปี 2539-2550 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 ตั้งแต่อ่อนได้ยาด้าน 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 ปีพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีไม่ต่างกันโดยทุกคนมี 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 นอกจากนั้นยังพบ antiHBs ab ถึง 2%

โดยสรุป ยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในคนไทย ทั้งในกลุ่มที่เคยหรือไม่เคยติดต่อยาลามิวูดีนมาก่อน แต่อย่างไรก็ตามควรมีการเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อยาทีโนโฟเวียร์ในระยะยาว

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Chronic hepatitis B virus infection (HBV) in Asia is unique with high prevalent of perinatal transmission and HBV genotype C. Data on the treatment outcome of HBV among HIV-infected (HIV-HBV) individuals in this population is largely limited. We assessed the effect and safety of HBV-active ART on long term HBV treatment outcome including HBV DNA suppression, HBeAg and HBsAg seroconversion.

This was a retrospective analysis in a long term prospective observational cohort in Bangkok, Thailand. Confirmed chronic HBV (HBsAg-positive > 6 months apart) were included. HBV DNA, HBeAg and HBsAg, were assessed prior HBV active ART [tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine (3TC) or emtricitabine (FTC)] and annually. HIV RNA, CD4 cells count, ALT, serum creatinine were performed biannually. We separated the analysis to 2 periods: period I from 1996-2007 and II from 2008-2012 based on availability of TDF in National HIV treatment program.

A total of 199 HBsAg positive in the cohort, only 179 confirmed chronic HBV subjects on ART were included, with 48% being initially HBeAg positive. More patients had baseline HBV DNA > 100,000 copies/ml in HBeAg+ than in HBeAg-patients (96% vs33%, $p<0.001$). Period I from 1996-2007; HBV active drugs were used as a firstline ART: TDF/3TC (or FTC) 69 cases (38.6%), TDF monotherapy 12 cases (4%) and 3TC monotherapy 98 cases (54.8%). Over a median observation period of 7 years (IQR5-12 years) of firstline HBV drugs, 88.3 % had HBV DNA <12 copies/ml. After 5 years of ART, HBeAg loss achieved in 29% of TDF, 52% of TDF/3TC (FTC), and44% of 3TC.

Period II from 2007-2012: TDF was added to 3TC monotherapy (TDF added). We then compared the efficacy of TDF added (previously 3TC monotherapy for a median of 7 years) and TDF dual group (TDF/3TC at first line ART). Both group had similar HBV DNA suppression at 5 years of treatment, all had HBV DNA <200 copies/ml HBeAg loss was 55% for TDF/3TC dual and 33% for TDF added. Furthermore, HBsAg loss was 14% and 9% for TDF dual and TDF added group, respectively. Overall 2% had antiHbAb seroconversion.

In conclusion: TDF is highly effective in controlling HBV replication in HIV/HBV co-infected patients, even after prolonged LAM/FTC treatment and/or with advanced HIV disease, and should be used to manage Asian HIV/HBV co-infected patients.

2. บทนำ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลกพบว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย การติดเชื้อร่วมกันนี้จะสูงขึ้นในกลุ่มผู้เข้าเสพติดเข้าเส้นเลือดและภูมิภาคเอเชียจะพบอัตราการติดเชื้อสูงกว่ายุโรป ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีได้สูงถึงร้อยละ 8.7 ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมจะมีแนวโน้มกลายเป็นตับอักเสบริ้วและตับแข็งได้สูงและเร็วขึ้นกว่าในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งโอกาสเป็นมะเร็งตับพบได้ประมาณร้อยละ 1-10 ต่อปี และภาวะตับแข็งจากตับอักเสบริ้วจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบียังก่อให้เกิดภาวะตับทำงานล้มเหลวตามมา ซึ่งความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ดื่มเหล้าอย่างหนัก นอกจากนี้ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบียังมีความเสี่ยงสูง 2-4 เท่าในการเกิดตับอักเสบล้างจากให้ยาต้านไวรัสเอดส์ เมื่อการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นและมีชีวิตยาวนานขึ้นกว่าในอดีต การรักษาการติดเชื้อร่วมอื่นเช่นไวรัสตับอักเสบบีจึงมีความสำคัญ

การศึกษานี้จะทำให้ทราบประสิทธิภาพระยะยาวของยา lamivudine และยา Tenofovir ในการลดปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และเอชไอวีในคนไทย ซึ่งจะเป็นการเพิ่มทางเลือกในการดูแลรักษาคนไข้ติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยโดยเฉพาะในกลุ่มคนไข้ที่มีสายพันธุ์ดื้อยา LAM-resistant นอกจากนี้การศึกษานี้ยังทำให้ทราบอุบัติการณ์การเกิดตับอักเสบล้างหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านสูตรต่างๆ การเกิดตับแข็ง การเกิดมะเร็งตับ การดื้อยา รวมถึงสายพันธุ์ดื้อยาที่พบมากในประเทศไทย และอัตราการตายที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ข้อมูลต่างๆเหล่านี้จะมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและการวางแผนด้านการป้องกันและการดูแลการติดเชื้อในระดับประเทศต่อไป เพราะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในคนไทยมีความแตกต่างจากประเทศทางตะวันตกทั้งในแง่การรับเชื้อทาง perinatal transmission (ก่อนปี 1992 ที่จะมีการใช้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีอย่างแพร่หลาย) และสายพันธุ์ซีและบี มากกว่า เอและดี ซึ่งสายพันธุ์ซีจะมีโอกาสเกิดตับแข็งและมะเร็งตับมากกว่า

ถ้าการดูแลรักษาทำให้สามารถลดอัตราการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับได้ จะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้นและลดภาระค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วย เจ้าหน้าที่สาธารณสุข และลดงบประมาณด้านสาธารณสุขในเรื่องตับแข็งและมะเร็งตับลงอย่างมาก อันเนื่องมาจากผู้ป่วยตับแข็งจะมีผลข้างเคียงหลายระบบ เช่น เลือดออกในทางเดินอาหารจากเส้นเลือดในหลอดอาหารโป่งพอง ความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อต่างๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อในช่องท้อง มีอาการท้องมานต้องมาดูดน้ำออกบ่อยๆ อาการซึมหรือโคม่าจากของเสียคั่ง หรือถ้ากลายเป็นมะเร็งตับอาจจะต้องมีการผ่าตัดหรือให้เคมีบำบัด โภชนบำบัด หรือถ้าเกิดภาวะตับทำงานล้มเหลว อาจจำเป็นต้องมีการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งอาการต่างๆเหล่านี้จะเพิ่มค่าใช้จ่ายด้านการแพทย์และสาธารณสุขอย่างมาก นอกจากนี้ยังเป็นภาระต่อสังคมและส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจโดยรวมในอนาคต

3. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus, HBV) เป็นเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคตับอักเสบนานเรื้อรัง (chronic hepatitis) ซึ่งอาจมีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของคนทั้งโลก ปัจจุบันมีประชากรทั่วโลกมากกว่า 400 ล้านคนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง คาดประมาณการว่ามีผู้เสียชีวิตเนื่องจากโรคตับแข็งและมะเร็งตับจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี [1] ประมาณ 620,000 คนต่อปี ในอดีตประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของไวรัสตับอักเสบบีสูงเช่นเดียวกับประเทศอื่นในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยอัตราการติดเชื้อประมาณร้อยละ 6-8 แม้ว่าอัตราการติดเชื้อในปัจจุบันจะมีแนวโน้มลดลงโดยเฉพาะในเด็กเนื่องจากการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่รวมอยู่ใน EPI (Expanded Programme for Immunization) ของประเทศตั้งแต่ปี 1992 แต่อัตราการติดเชื้อในผู้ใหญ่ยังคงไม่ลดลงมากนัก เนื่องจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเอชไอวีสามารถติดต่อได้โดยทางเดียวกัน ดังนั้นจึงพบมีการติดเชื้อทั้งสองชนิดนี้ในคนเดียวกันได้บ่อย (HBV/HIV co-infection) โดยพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 70-90 มีผลเลือดที่บ่งชี้ว่าเคยมีหรือมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี [2] โดยมีความชุกแตกต่างกันตามแถบทวีปต่าง ๆ ทั่วโลก ปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นและมีชีวิตอยู่ยืนยาวขึ้น จากผลของยาต้านไวรัสซึ่งมีประสิทธิภาพสูง (HAART, highly active antiretroviral therapy) ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสต่อการเกิดพิษต่อตับหลังได้รับยา HAART และเสียชีวิตจากผลข้างเคียงทางตับหรือเป็นมะเร็งตับ ดังนั้นไวรัสตับอักเสบบีและโรคตับที่เกี่ยวข้องจึงยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์ [3] และสาธารณสุขของประเทศไทย และที่สำคัญคนไทยมักจะได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาจากการติดเชื้อในครรภ์หรือคลอด (perinatal transmission) การรับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่แรกเกิดหรืออายุต่ำกว่า 1 ปี จึงพบโอกาสเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังสูง (>90% มี HBs Ag เป็นบวกนานมากกว่า 6 เดือน) และส่วนใหญ่เป็นชนิดสายพันธุ์ซีและบี ซึ่งต่างกับประเทศแถบตะวันตก ซึ่งส่วนใหญ่รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ทางเลือด (การฉีดยาเสพติดฉีดเข้าเส้น) หรือทางเพศสัมพันธ์ ดังนั้นจึงพบมากในกลุ่มชายรักร่วมเพศ รองลงมาคือกลุ่มที่ฉีดยาเสพติดฉีดเข้าเส้นและกลุ่ม heterosexual ตามลำดับและรับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในช่วงเด็กโตหรือผู้ใหญ่ โอกาสกลายเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังน้อยกว่า และเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่เป็นชนิดสายพันธุ์เอและดี [4] ซึ่งการทำนายโรคและโอกาสเป็นมะเร็งตับน้อยกว่าสายพันธุ์ซี [5]

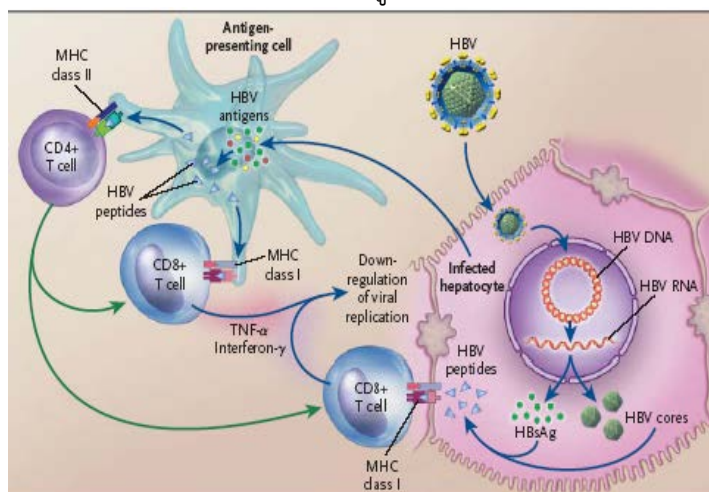
ในคนที่ติดเชื้อเอชไอวีพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีแนวโน้มจะกลายเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังและตับแข็งได้มากขึ้นและเร็วขึ้นกว่าในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งจะมีโอกาสกลายเป็นมะเร็งตับได้และจะทำให้เกิดภาวะตับทำงานล้มเหลวตามมาหลังจากพบภาวะตับแข็ง ผู้ป่วยที่ดื่มเหล้าอย่างหนักก็จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงสูง 2-4 เท่าในการเกิดตับอักเสบบีหลังจากให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี [6] ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมกับการติดเชื้อเอชไอวีได้สูงถึง 8.7% [7] การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์รักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นและมีชีวิตยาวนานขึ้นกว่าในอดีต การรักษาการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยเช่นไวรัสตับอักเสบบีจึงมีความสำคัญ

ผลของการติดเชื้อ HIV ต่อการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบี [4-10]14 ผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีการดำเนินโรคของตับอักเสบบีเรื้อรัง ที่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีดังนี้

1. มีการแบ่งตัวของเชื้อมากกว่า ทำให้ตรวจพบระดับปริมาณ HBV DNA ในเลือดสูงกว่า แต่มีการเกิด hepatic necroinflammation น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ HIV ทั้งนี้เนื่องมาจากการอักเสบของตับเป็นผลมาจากกลไกผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกล่าวคือ cytotoxic CD8 T cell จะ recognize HBV antigen ผ่านทาง HLA class I ดังรูปที่ 1 ซึ่งอยู่ที่ผิวของเซลล์ตับและทำลายเซลล์ตับนั้น ดังนั้นผู้ป่วยเอชไอวีซึ่งมี

ภูมิคุ้มกันบกพร่อง จึงมีการอักเสบของตับน้อยกว่าทำให้ระดับALT หรือ AST ในเลือดสูงขึ้นน้อยกว่า โดยความรุนแรงของการอักเสบจะสัมพันธ์กับปริมาณ CD4 ผู้ป่วยที่มีปริมาณ CD4 สูงมีแนวโน้มที่จะมีระดับ ALT หรือ AST ในเลือดสูงกว่า

2. มีโอกาสเกิด reactivation มากกว่าโดยสัมพันธ์กับระดับปริมาณ CD4 ที่ต่ำ
3. มีอัตราการ clearance ของ HBeAg ได้น้อยกว่า ทำให้มีโอกาสกลายเป็น chronic HBV infection มากกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 7) และโอกาสเกิด antiHBe และ antiHBs น้อยกว่า
4. แม้พยาธิสภาพในตับจะมีการอักเสบน้อยกว่าแต่เนื่องจากมีปริมาณ HBV ที่สูงกว่า ส่งผลให้เกิดโรคตับระยะสุดท้าย (end-stage liver disease) และ/หรือตับแข็งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มี chronic hepatitis B ร่วมด้วย และอาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับ
5. มีโอกาสเสียชีวิตจากตับสูงกว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดบ้อยอย่างเดียว (14.2/1000 เทียบกับ 0.8/1000) โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปริมาณ CD4 ต่ำ และพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากโรคตับเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าหลังจากมีการเริ่มยาต้านไวรัส (12.3 เป็น 24.7 ต่อผู้ป่วย 1000 คนต่อปี)
6. ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองต่อยา interferon ต่ำกว่าและมีโอกาสเกิดการดื้อยา lamivudine (ประมาณ 20% ต่อปีและพบมากถึง 90% ที่ 4 ปี) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย



รูปที่ 1 แสดงการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี : HBV จะแบ่งตัวในเซลล์ตับและสร้างเป็น HBsAg particles และ virions ซึ่งจะถูกระบบภูมิคุ้มกันจับไว้และถูก degrade จาก proteins ของไวรัสให้กลายเป็น peptides ซึ่งจะถูกระบบภูมิคุ้มกันจับโดย MHC class I หรือ II molecules ซึ่งตัว MHC class I จะกระตุ้นให้ CD8 cytotoxic cells ให้หลั่ง cytokines เช่น TNF α และ interferon λ เพื่อมาทำลายไวรัสโดยตรง และลดการแบ่งตัวของไวรัส นอกจากนี้ MHC class I จะกระตุ้น CD4 T-helper cells ซึ่งจะไปกระตุ้น CD8 cytotoxic cells อีกต่อหนึ่ง [15]

ผลของการติดเชื้อ HBV ต่อการดำเนินโรคของเชื้อ HIV [4, 11]

1. ผลต่อการดำเนินโรคเอดส์ ในยุคก่อนที่จะมีการใช้ lamivudine รักษา chronic hepatitis B พบว่าผู้ป่วย HIV/HBV co-infection มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคตับสูงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวถึงเกือบ 13 เท่าและยิ่งปริมาณ CD4 ต่ำโอกาสการเสียชีวิตจะยิ่งสูงมากขึ้นไปอีก เดิมเชื่อว่าการที่มี active viral replication อาจเป็นตัวส่งเสริมให้การติดเชื้อเอชไอวีดำเนินเข้าสู่โรคเอดส์รวดเร็วมากขึ้น โดยตัวเชื้อ HBV อาจเร่งการแบ่งตัวของเชื้อ HIV และอาจเร่งการดำเนินโรคทางอ้อมผ่านทางการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ปริมาณ CD4 ลดลงเร็วมากขึ้น อย่างไรก็ตามข้อมูลล่าสุดในปัจจุบัน พบว่าเชื้อไวรัสตับ

อีกเสบชนิดบี ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคของการติดเชื้อเอชไอวีไม่ว่าจะเป็นลดปริมาณ CD4 หรือการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะเอดส์ อัตราการรอดชีวิตหรือผลต่อ AIDS-related mortality

2. เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบหลังจากได้ยาต้านไวรัสเอดส์โดยเฉพาะ nevirapine และ efavirenz

3. ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งร่วมกับ hypersplenism ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวเม็ดเลือดแดง และ เกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย ซึ่งจะพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การตอบสนองทางด้านการเพิ่มขึ้นของปริมาณ CD4 จะไม่ดีทั้งๆที่ HIV RNA < 50 copies/ml และ CD4% ดี เนื่องมาจากมีจำนวนเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะ lymphocyte ต่ำ ยกตัวอย่างเช่นมี CD4 160 cells/uL (21%) และ HIV <50 copies/mL เป็นต้น

โดยสรุปธรรมชาติการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบีจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเชื้อเอชไอวี การดำเนินโรคและการคงอยู่ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตามหลังการติดเชื้อครั้งแรกจะสูงขึ้นในคนไข้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย¹⁷⁻¹⁸ นอกจากนี้ยังพบปริมาณของไวรัสตับอักเสบบีสูงขึ้น [18] และการกลับมาเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสูงขึ้นในผู้ที่เป้นพาหะของเชื้อนี้หลังจากตรวจไม่พบ HBeAg [19-21]

การเปลี่ยนแปลงธรรมชาติการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบีในคนไข้ที่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยกัน จะทำให้ไวรัสตับอักเสบบีเป็นมากขึ้นโดยพบปริมาณของไวรัสตับอักเสบบีสูงขึ้นและโอกาสกลายเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสูงขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดตับอักเสบ ตับวาย และกลายเป็นมะเร็งตับตามมา ปัจจุบันมีการให้ยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น คนไข้ติดเชื้อเอชไอวีมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และอายุไขยืนยาวนานขึ้นจึงมีความสำคัญที่จะรักษาภาวะที่เกิดร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในคนไข้กลุ่มนี้จึงมีความสำคัญ ถึงแม้พบการกลับมาตรวจเจอ HBeAg หลังจาก HBeAg เคยหายไปจากกระแสเลือดสูงขึ้นในคนไข้ที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม Protease inhibitor²² และการดำเนินโรคทางตับในคนไข้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีจะเร็วกว่าคนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั่วไปทั้งๆ ที่มีการใช้ HAART [23]

แนวทางการรักษาคนไข้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี

มียาหลายชนิดที่ใช้รักษา chronic hepatitis B ซึ่งยาแต่ละชนิดมีกลไกออกฤทธิ์แตกต่างกัน ยาบางชนิดมีฤทธิ์ต่อ HBV อย่างเดียว ยาบางชนิดมีฤทธิ์ต่อ HBV และ HIV ปัจจุบันมียาที่ผ่านการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกา สำหรับใช้ในการรักษา chronic hepatitis B 6 ตัว ได้แก่ interferon (IFN- α), lamivudine (3TC), adefovir dipivoxil (ADV), peginterferon alfa, entecavir (ETV) และ telbivudine (LdT)^{3, 24-27} ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ต่อทั้ง HBV และ HIV ในอดีตมีเพียงตัวเดียวคือ lamivudine ปัจจุบันมี tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และ emtricitabine (FTC) ซึ่งแนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ HBV/HIV co-infection แต่ยาทั้งสองตัวนี้ยังไม่ผ่านการรับรองให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว และล่าสุดพบว่า entecavir มีฤทธิ์ต่อ HBV และ HIV

ในอดีต Lamivudine เป็นยาตัวเดียวที่ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้รักษาทั้งการติดเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี Lamivudine เป็นยาที่ดีมากในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี [28] โดยพบว่า 40% และ 20% ของคนไข้ที่ได้รับยานี้ จะตรวจไม่พบปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในกระแสเลือดและ HBeAg หายไปตามลำดับหลังจากรักษาไปแล้ว 12 เดือน [29-30] ซึ่งเหมือนกับคนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีทั่วไป

แต่อย่างไรก็ตามถ้าให้ยา Lamivudine ตัวเดียวจะทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้สูง โดยพบประมาณ 15-20% ที่ระยะเวลา 1 ปี และเพิ่มเป็น 90% หลังจาก 4 ปี [30]

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็น nucleotide analogue ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้รักษาการติดเชื้อเอชไอวี และในการศึกษา phase III พบว่ายาตัวนี้สามารถลดปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในคนที่ติดเชื้อเอชไอวีได้ด้วย และไม่มีการดื้อข้ามกลุ่มระหว่าง Lamivudine และ Tenofovir นอกจากนี้ Tenofovir ยังเป็นยาที่ใช้ง่าย วันละครั้ง (300 mg) ใช้ได้ทั้งเชื้อในกลุ่ม wild-type และ 3TC-resistant [31] เนื่องจากยา Tenofovir ไม่ต้องใช้ขบวนการ intracellular phosphorylation โดย nucleoside kinase ดังนั้น ยาจึงมีผลต่อเซลล์หลายๆ ชนิดรวมทั้งเซลล์ตับ [17] โดยการรักษาเชื้อในกลุ่ม wild-type และ 3TC-resistant มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน [31-35] สามารถลดปริมาณ HBV DNA เฉลี่ยประมาณ $4\log_{10}$ และ $5\log_{10}$ copies/ml หลัง ได้รับยาเป็นเวลา 24 สัปดาห์และ 48 สัปดาห์ ตามลำดับ เมื่อได้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ปี ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย ตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือดและมี HBeAg seroconversion ได้ร้อยละ 14 นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อน การให้ TDF ร่วมกับ 3TC สามารถลดปริมาณไวรัสได้ดีกว่าการให้ 3TC เพียงตัวเดียว (ลดลง $4.7\log_{10}$ เทียบกับ $3\log_{10}$ copies/ml, $p = 0.055$ หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์) [35] เมื่อเปรียบเทียบกับ ADV ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน ทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาด้านไวรัสอยู่ พบว่า TDF สามารถลดปริมาณ HBV DNA ได้ดีกว่า ADV หลังได้รับยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ (ลดได้ $4.44 \log_{10}$ copies/ml ในกลุ่ม TDF เทียบกับ $3.21\log_{10}$ copies/ml ในกลุ่ม ADV) [35] นอกจากนี้ยังพบว่าในคนที่มี end stage liver disease การทำงานของตับดีขึ้นอย่างชัดเจนหลังได้ยา TDF [32]

ยา TDF นี้มีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยทนยาได้ดี มีผลข้างเคียงที่พบได้เช่นผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร แต่พบไม่บ่อย และผลข้างเคียงต่อไต ทำให้เกิด Fanconi syndrome ระดับฟอสเฟตและกรดยูริกในเลือดต่ำ มีโปรตีนในปัสสาวะ บางคนอาจเกิดไตวายเฉียบพลัน ถึงแม้ผลข้างเคียงจะเกิดขึ้นน้อยก็ต้องระวังโดยการตรวจการทำงานของไตเป็นระยะทุก 3 เดือนโดยเฉพาะในคนที่ได้ยากลุ่มboosted PI เช่น Lopinavir/r เป็นต้น คนที่อายุมาก น้ำหนักตัวน้อยหรือมีการทำงานของไตไม่ค่อยดีตั้งแต่แรก ซึ่งถ้า creatinine clearance หรือ glomerular filtration rate (GFR) ต่ำกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที ควรลดขนาดยา ลงเป็น 300 มิลลิกรัมทุก 48 ชั่วโมงและถ้าต่ำกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที ก็ควรจะหยุดการใช้ยานี้ [36] ยา tenofovir จะเกิดการดื้อยากกว่า 3TC ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลการเกิดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีดื้อยานี้ในกลุ่มผู้ป่วย HIV/HBV co-infection[3] แต่อย่างไรคงต้องเฝ้าระวังต่อไปเพราะขณะนี้มีการใช้ยาตัวนี้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยในกลุ่มเอชไอวีทั้งที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย

การให้ทั้ง 3TC และ Tenofovir คู่กันน่าจะเพิ่มการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยา ปัจจุบันยังไม่มีรายงานผลระยะยาวของการให้ยาสองตัวนี้คู่กันในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ในคนที่ติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษาจากไต้หวัน[12] พบว่าระดับ HBV DNA มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma=HCC) โดยเฉพาะระดับ HBV DNA ที่สูงมากกว่า 100,000 copies/ml และพบว่าระดับ HBV DNA มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิของตับและการหายไปของ HBe Ag หรือ HBs Ag [13]

ข้อมูล ณ ขณะนี้คือไวรัสตับอักเสบบีไม่หายขาดเนื่องจาก pool ของ major transcriptional template ของเชื้อ (cccDNA, covalently closed circular DNA) [8] ที่อยู่ในตับส่วนใหญ่ไม่สามารถถูกทำลายได้ด้วยยาด้านไวรัสที่มีอยู่ในปัจจุบัน และการหายไปของ HBs Ag หรือการเกิด anti HBs ขึ้นอยู่กับภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น HBs Ag หายไปแล้ว อาจจะกลับมาเป็นบวกใหม่ในคนที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันของร่างกายในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ หรือในผู้ป่วยเอชไอวีที่มี CD4 ต่ำลง

ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งชนิดบี [3,8] คือการลดปริมาณไวรัสตับอักเสบริ่งเพื่อหยุดหรือชะลอการดำเนินโรคในการเกิดตับแข็งและ ลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ รวมไปถึงลดอัตราการเกิดท่อน้ำดีอักเสบและการเสียชีวิตจากโรคตับ นอกจากนี้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวียังช่วยลดการแพร่เชื้อ และช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากผลของยา HAART ได้ด้วย การบรรลุเป้าหมายดังกล่าวทำได้โดยการกำจัดไวรัสออกจากร่างกายอย่างถาวร การยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสให้ได้มากที่สุดและยาวนานที่สุด ทำให้ปริมาณ HBV DNA ในเลือดลดลงอย่างถาวร ซึ่งจะส่งผลให้การอักเสบในตับลดลงด้วย นั่นคือทำให้ระดับALT/AST กลับลงสู่ค่าปกติ รวมไปถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาภายในตับที่ดีขึ้น ตามมาด้วยการเกิด HBeAg seroconversion ส่วน HBsAg seroconversion ซึ่งเป็นเป้าหมายสูงสุดในการรักษา แต่ในทางปฏิบัติการเกิด HBsAg seroconversion จากการรักษานั้นเป็นไปได้ยากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและนอกจากนี้การรักษาที่ดีในยุคปัจจุบันต้องป้องกันหรือชะลอการเกิดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งด้วย

เนื่องจากเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งชนิดบีในคนไทยมีสายพันธุ์ที่แตกต่างจากต่างประเทศ การดำเนินโรคนี้นานกว่าเพราะส่วนใหญ่ได้รับเชื้อแบบ perinatal transmission ดังนั้นธรรมชาติการดำเนินโรคและการดื้อยาอาจมีความแตกต่างจากประเทศตะวันตก ข้อมูลอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาต่อ 3TC และการตอบสนองต่อยาต่างๆเหล่านี้ในระยะยาวของคนไทยจึงมีความสำคัญมาก ซึ่งศูนย์วิจัยโรคเอดส์มีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งร่วมกับไวรัสเอชไอวีได้รับการดูแลรักษาามาตั้งแต่ปี 1996 จึงเป็นการดีที่จะศึกษาข้อมูลเหล่านี้

4. ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

4.1 คำถามวิจัยและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

คำถามวิจัยหลัก คือ การดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยและกลุ่มผู้ติดเชื้อร่วมดังกล่าวมีผลการรักษาอย่างไร

คำถามรองของงานวิจัยนี้ คือ การเกิดภาวะต่อการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่แนะนำในปัจจุบันสำหรับผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีพบได้ในสัดส่วนอย่างไร และมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องอย่างไร และ ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยมีลักษณะอย่างไรและมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อการติดตาม ป้องกันและดูแลอย่างไร

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลระยะยาวของการรักษาด้วยยาต้านtenofovir และ lamivudine ในคนที่เคยหรือไม่เคยได้ยา lamivudine มาก่อน โดยดูจากการลดลงของปริมาณการลดปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งในระยะยาว (อย่างน้อย 48 สัปดาห์หลังจากที่ได้ยาด้าน)

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบล้างให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีผลต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งโดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่ง
2. เพื่อศึกษาการดำเนินโรคโดยดูจากfibrosis score จากการตรวจ fibroscan เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยยาวทางด้านไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่งร่วมด้วยและมีการใช้ยา tenofovir

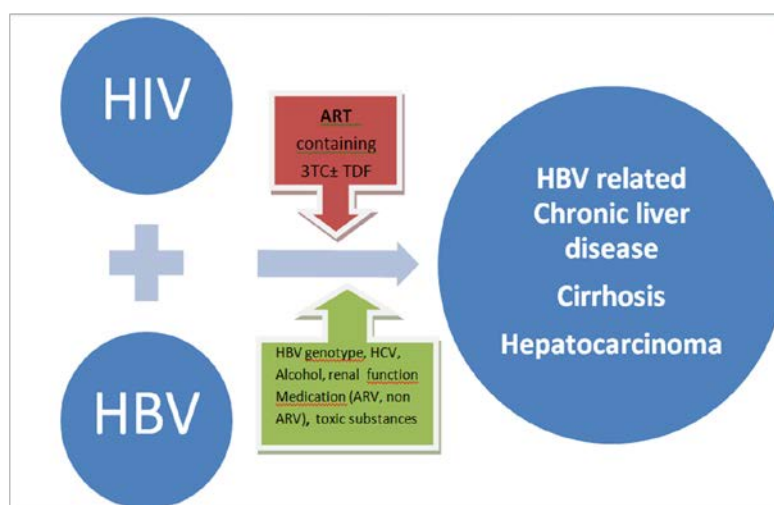
3. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยการเกิดภาวะดื้อต่อยาของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อยา lamivudine และ/หรือ tenofovir

4.2 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลการรักษาระยะยาวของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดตามการรักษาที่ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย จำนวนประมาณ 150 คนการเก็บข้อมูลจะเริ่มเมื่อผู้ป่วยได้เซ็นต์ชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ให้ตรวจเลือดที่เก็บไว้และอนุญาตให้ใช้ข้อมูลทางด้านการรักษา และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมา และผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ HBV DNA, HBsAg, antiHBs, antiHBe, HBe Ag (ก่อนกินยา lamivudine and/or tenofovir ถ้ายังไม่มีผลตรวจ) antiHBe, albumin, SGPT, bilirubin, creatinine, ultrasound abdomen (ถ้าไม่เคยทำมาใน 6 เดือน), โดยการตรวจ HBV DNA จะมีการตรวจ ณ เวลาก่อนเริ่มยา lamivudine (ถ้ายังไม่มีผลตรวจ ซึ่งจะถือว่าเป็น baseline) และ ณ เวลาก่อนเริ่มยา tenofovir (ในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้) และ ณ เวลาที่คนไข้เข้าร่วมโครงการนี้

4.3 ทฤษฎี สมมติฐาน และหรือกรอบแนวคิดของการวิจัย

กรอบแนวคิดในการทำวิจัย (Conceptual framework)



4.4 กลุ่มประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดตามการรักษาที่ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (ฮีฟแนท) ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทยตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2539 - 30 มิถุนายน 2555 และได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มานานมากกว่า 48 สัปดาห์จำนวนรวมทั้งหมด 179 คน คนไข้ในการศึกษาติดตามระยะยาวนี้จะมี เลือดเก็บไว้ตั้งแต่ เข้าร่วมโครงการที่ HIV-NAT (ก่อนเริ่มยา 3TC) และเก็บทุก 6 เดือนตามโครงการ HIV-NAT 006 (longterm cohort study)

โครงการนี้ไม่มีการใช้ยาใดๆ เพียงแต่เจาะเลือดตรวจดูผลต่างๆดังกล่าวมาแล้ว ในผู้ป่วยที่ได้ยาด้านตามมาตรฐานการรักษาของประเทศไทย ซึ่งยาต้านเอดส์ผู้ป่วยจะได้รับจากโครงการประสิทธิผลแห่งชาติ, ประกันสังคม หรือเบิกราชการ ซึ่งในช่วงแรกๆก่อนปี 2007 คนไข้ส่วนใหญ่จะได้เป็น lamivudine based regimen และได้ให้เป็น TDF+lamivudine based regimen ในคนไข้บางคนตั้งแต่มียา TDFเข้ามาในประเทศไทยประมาณปลายปี 2007

4.5 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- ก. ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย
- ข. มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (HBs Ag positive > 6 เดือน)
- ค. เพศหญิงหรือเพศชาย อายุ ≥ 18 ปี

4.6 กฎเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ก. ไม่เข้าใจและไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการ

4.7 วิธีการ

การศึกษานี้ต้องการอาสาสมัครทั้งหมด 150 คน หลังจากอธิบายรายละเอียดในเอกสาร informed consent และอาสาสมัครได้เซ็นต์ชื่อเข้าร่วมโครงการแล้ว อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับ การตรวจดังนี้

1. ซักประวัติทั้งทางด้านเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีไวรัสตับอักเสบบี การใช้ยาต่างๆรวมถึง แอลกอฮอล์ และการ ตรวจร่างกาย
2. การตรวจ HBV genotype
 - ก. เก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 5 ซีซีจากอาสาสมัครโดยใช้หลอดเก็บเลือดที่มีสารป้องกัน การแข็งตัวของเลือดเพื่อทำการเก็บ serum
 - ข. เก็บ serum ที่แยกได้ไว้ที่อุณหภูมิ -20°C เพื่อใช้ในการตรวจ HBV genotype
- 3.การตรวจ HBV DNA
 - ก. เก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 5 ซีซีจากอาสาสมัครโดยใช้หลอดเก็บเลือดที่มีสารป้องกัน การแข็งตัวของเลือดเพื่อทำการเก็บ serum
 - ข. เก็บ serum ที่แยกได้ไว้ที่อุณหภูมิ -20°C เพื่อใช้ในการตรวจ HBV DNA โดย วิธี PCR ต่อไป
4. การตรวจการทำงานของตับ โดยเก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 7 ซีซีจากอาสาสมัครโดยใช้หลอดเก็บ เลือดที่มีสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดเพื่อทำการเก็บ serum และส่งตรวจ liver enzyme (SGOT/SGPT), albumin, bilirubin
5. การตรวจจำนวนเกร็ดเลือดโดยเก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 3 ซีซี
6. การตรวจความยืดหยุ่นของตับ โดยวิธี fibroscan
7. การตรวจ u/s abdomen

4.8 การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่ช่วงเข้ารับการรักษาที่ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (ฮีฟแนท) ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทยจนสิ้นสุดการวิจัย ลงในแบบฟอร์มการบันทึกข้อมูล (Case Report Form) ทั้งนี้จะเก็บ รวบรวมข้อมูลไว้ที่สถานที่ทำการวิจัย

4.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

ตัวชี้วัดหลัก

- สัดส่วนของผู้ป่วยที่ HBV DNA < 200 copies/ml

ตัวชี้วัดรอง

- อัตราของ Hepatic cytolysis (ALT Level > 5 เท่าของค่าปกติ)

- การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ตับ (ALT) ตั้งแต่เริ่มรักษา และระยะเวลาที่พบเอนไซม์ตับ (ALT) กลับมาสู่ระดับปกติ
- เวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนได้ HIV RNA < 50 copies/ml
- การเปลี่ยนแปลงของ CD4+/CD8+cell counts
- อาการข้างเคียงของยา
- การเจ็บป่วยหรือตายจากโรคตับหรือโรคเอดส์
- สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ HBeAg, HBsAg
- Fibrosis score/cirrhosis
- การตอบสนองต่อการรักษาทางด้านเอชไอวี โดยดูจาก HIV RNA, CD4 เทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

4.10 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยทั้งหมดได้แก่ อายุ, เพศ, การทำงานของตับ ยาต้านไวรัสเอดส์ที่ผู้ป่วยได้ ระยะเวลาของการกินยาต้าน การกินเหล้า แจกแจงค่าเฉลี่ย ค่า median และทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามชนิด ของยาต้านไวรัสที่มีผลต่อไวรัสตับอักเสบบีด้วย และทำการวิเคราะห์ค่า HBV DNA, fibrosis score, cirrhosis แจกแจงตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีตามชนิด genotype แตกต่างกัน และวิเคราะห์หาปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องอื่นๆ ซึ่งอาจมีผลต่อค่า fibrosis score

4.11 สถานที่ที่จะทำการวิจัย ทดลอง หรือเก็บข้อมูล

สถานที่ที่ตรวจ ชักประวัติ รวบรวมข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือดคนไข้

1. ตึกกปร. ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
2. ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

สถานที่ตรวจ HBV DNA

ห้องปฏิบัติการ ตึกกปร ชั้น 7 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

สถานที่ตรวจ Fibroscan

โรงพยาบาลจุฬา

สถานที่ตรวจการทำงานของตับรวมถึงการตรวจ ultrasound abdomen

1. ห้องปฏิบัติการ ตึกกปร ชั้น 7 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
2. ห้องตรวจอัลตราซาวด์ ตึกกปร ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

สถานที่ตรวจ HBV genotype

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชาภูมิคุ้มกันเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.12 อุปกรณ์การวิจัย

เข็มเจาะเลือด หลอดฉีดยา เครื่อง real time PCR, reagent, fibroscan

4.13 สถานที่วิเคราะห์ข้อมูล

ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

4.14 ปัญหาทางจริยธรรม

ผู้วิจัยจะปฏิบัติตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โดยยึดหลักการดังนี้

1. หลักความเคารพในบุคคลโดยเท่าเทียมกัน โดยให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องเพียงพอ ไม่บิดเบือนข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัยและรักษาความลับของผู้เข้าร่วมวิจัย

2. หลักการให้ข้อมูลประโยชน์ โดยได้ระบุความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับในการเข้าร่วมในงานวิจัย

3. หลักความยุติธรรม

การศึกษานี้เป็น observational cohort ไม่มีการใช้ยาใดๆนอกเหนือจากที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และมติที่ประชุมของคณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชน community advisory board (CAB) ของศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย ก่อนจึงได้เริ่มโครงการและผู้วิจัยได้เตรียมเอกสารขอความยินยอมจากคนไข้ก่อนที่จะร่วมโครงการ

4.15 การเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้าจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือด หรือหน้ามืดและโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดแต่พบได้น้อยมาก

การป้องกัน

1. ให้คำแนะนำผู้ป่วยให้ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและป้องกันการรักษา
2. ติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหลังการเจาะเลือด

4.16 ความเสี่ยงของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

ในการตรวจ fibroscan และ ultrasound upper abdomen ซึ่งทั้งสองวิธี ไม่มีการใช้สารรังสี

4.17 ข้อมูลต่างๆของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกเก็บเป็นความลับจะเปิดเผยในรายงานการวิจัยเฉพาะในภาพ รวมทั้งไม่สามารถระบุตัวผู้ป่วยได้เท่านั้น ซึ่งทางผู้วิจัยจะเก็บรักษาข้อมูลของผู้ป่วยที่อยู่ในรูปแบบเอกสารไว้ในตู้เก็บเอกสารในห้องที่สามารถล็อกได้ โดยมีเพียงหัวหน้าโครงการและคณะผู้วิจัยซึ่งได้รับมอบหมายจากหัวหน้าโครงการวิจัยเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงข้อมูลดังกล่าว ส่วนข้อมูลในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์นั้นจะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์ของศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย ซึ่งมีการป้องกันการเข้าถึงโดยรหัสผ่านและโปรแกรมป้องกันไวรัสคอมพิวเตอร์

5. ผลการวิจัย

ทางทีมผู้วิจัยได้ทำการศึกษา เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์หลัก (เพื่อศึกษาประสิทธิภาพระยะยาวของการรักษาด้วยยาต้านtenofovir และ lamivudine ในคนที่เคยหรือไม่เคยได้ยา lamivudine มาก่อน โดยดูจากการลดลงของปริมาณการลดปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะยาว (อย่างน้อย 48 สัปดาห์หลังจากที่ได้ยาด้าน) ดังนี้

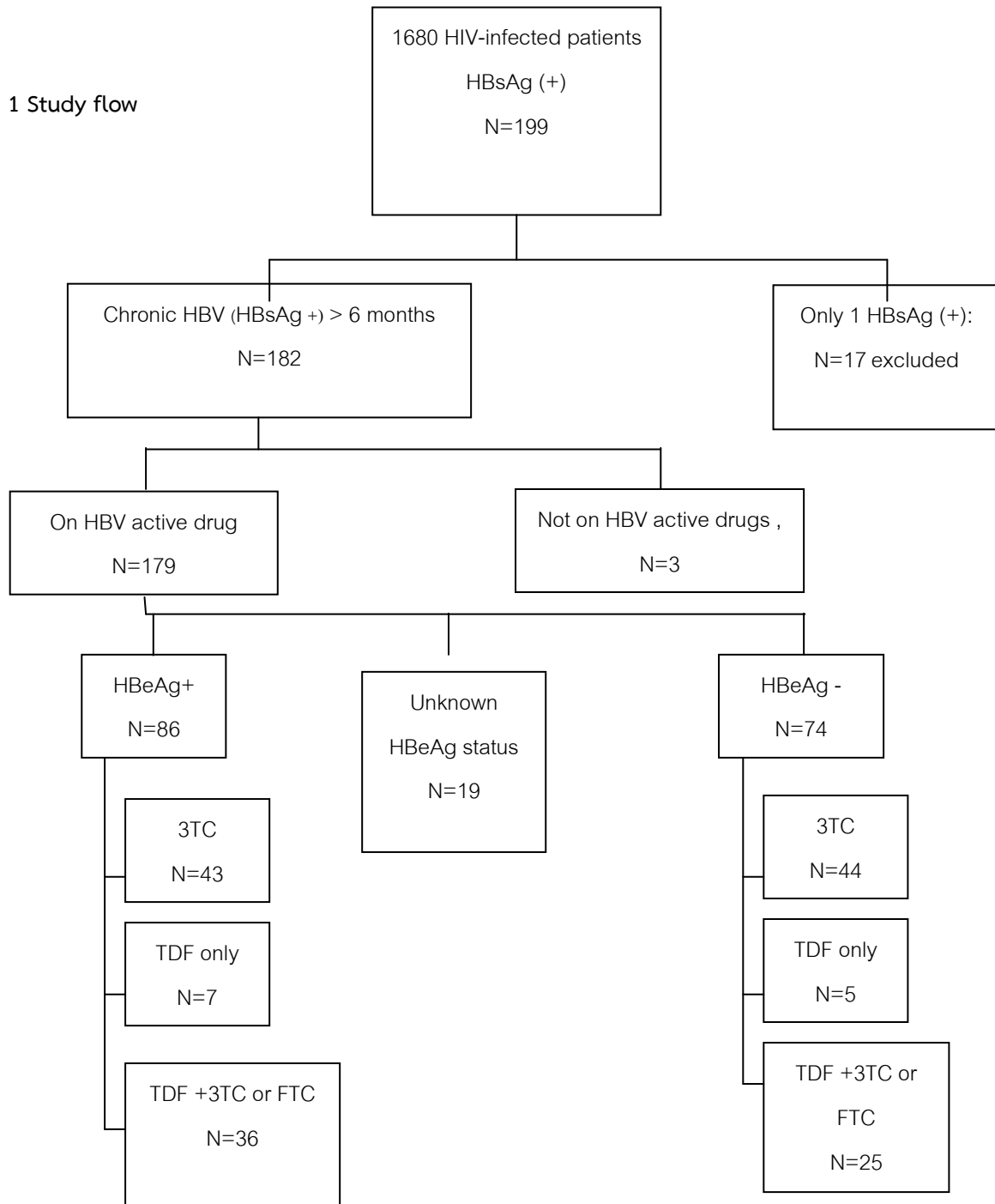
การศึกษานี้ดำเนินการ ณ ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย โดยเลือกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลการตรวจ HBs Ag เป็นบวกมานานกว่า 6 เดือนเข้าร่วมโครงการ และได้มีการตรวจ HBsAg, HBe Ag, anti HBe, anti HBs, HBV DNA, SGPT ณ เวลา ก่อนเริ่มยา HBV active drug (ยาแอมไตรซิตาบิน ยาที โนโฟเวียร์ หรือยาลามิวูดีน) และก่อนเริ่มยาทีโนโฟเวียร์ในกลุ่มที่ได้ยาลามิวูดีนมาก่อน และ ปีละหนึ่งครั้ง หลังจากนั้น จนถึง ณ เวลา ปัจจุบัน โดยมีการตรวจจากการใช้ stored samples ที่เก็บไว้ตั้งแต่ปี 2544 และที่เก็บในปัจจุบัน) HBV DNA จะใช้วิธีการวัดแบบ real time PCR (ปริมาณที่น้อยที่สุดที่วัดได้คือ 12copies/mL) อาสาสมัครได้รับแบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้

1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา 2 ตัว คือ ยาทีโนโฟเวียร์และยาลามิวูดีนหรือ ยาแอมไตรซิตาบิน ตั้งแต่เริ่มแรกของการได้ยาด้านไวรัสเอชไอวีและตับอักเสบบีจนถึงปัจจุบัน (Dual group)
2. กลุ่มที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์เพิ่มหลังจากที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยยาลามิวูดีนหรือ ยาแอมไตรซิตาบิน เป็นระยะเวลาหนึ่งมาก่อน(TDF added group) ซึ่งกลุ่มนี้คาดว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีไวรัสตับอักเสบบีต่อต้านลามิวูดีนเพราะมีการให้ยาด้านนี้มาเกิน 1 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA version 10.1 (College Station, Tx, USA). การวิเคราะห์แบบ multivariate analysis โดยใช้ logistic regression analysis

ผลการศึกษาในระหว่างปี พศ. 2544-2555 มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 1,680 คนและตรวจพบ HBsAg positive จำนวน 199 คน ดังรายละเอียดในภาพที่ 1 และในจำนวนนี้มีทั้งหมด 182 คนที่ตรวจพบว่าเป็นเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยมี HBsAg positive 2 ครั้งห่างกันมากกว่า 6 เดือน โดยในกลุ่มนี้มี 3 คนที่ยังไม่ได้รับยาด้าน ดังนั้นมีผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวนทั้งสิ้น 179 คนที่เข้าร่วมในการวิเคราะห์ข้อมูลครั้งนี้

ภาพที่ 1 Study flow



ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 179 คน ณ เวลาที่เริ่มยาต้านครั้งแรก และ เวลาปัจจุบัน (ธันวาคม 2555) ได้แสดงในตารางที่ 1 ส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยชาย (66.5%) อายุเฉลี่ยตอนเริ่มยาต้าน 33 ปี และส่วนใหญ่จะเป็น advanced HIV infection โดยมี median CD4 cell counts เป็น 195 cells/mm³ และ HIV RNA สูง 4.6 copies/ml ส่วนใหญ่จะติดเชื้อเอชไอวีจาก heterosexual sex (64.8%) และประมาณ 50% มีประวัติไวรัสตับอักเสบบีในครอบครัวประมาณ 48% มี HBeAg positive ส่วนสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบีได้ตรวจใน 140 คน แต่ 31 คนไม่สามารถ amplified ได้ ดังนั้นจึงมีผลสายพันธุ์ได้ใน 109 คนซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสายพันธุ์ C (82.6%) ตามด้วย B (11.9%) ในคนที่มี HBeAg positive พบปริมาณไวรัสตับอักเสบบีก่อนให้ยาต้าน Baseline HBV DNA สูงกว่าในคนที่มี HBeAg negative อย่างชัดเจน (100,000,000 copies/ml กับ 10,000 copies/ml), $p < 0.001$) เอนไซม์ตับ ALT ก่อนเริ่มยาต้าน 36 IU/L (IQR 25-62) มีผู้ป่วย 101 คนได้ตรวจเยื่อพังผืดในตับด้วยเครื่อง Transient elastography (fibroscan) ณ เวลาหลังจากกินยาต้านโดยเฉลี่ย 7 ปีและพบว่าค่า median liver stiffness เป็น 5.0 kPa (IQR 4.3-6.1) ซึ่งถือว่าไม่มีเยื่อพังผืดที่ตับอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก มีเพียง 14% ที่มี liver stiffness >7.5kPa. ซึ่งถือว่าไม่มีเยื่อพังผืดอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

ตารางที่ 1 Demographic characteristics of 179 HIV/HBV co-infected subjects with positive serum HBsAg > 6 months

Parameter	value
Gender, N (%)	
Male	119(66.5)
Female gender (%)	60(33.5)
Median (IQR) Age, years	
Current	42(36-47)
At time of first ART	33(28-38)
Route of HIV transmission, N(%)	
Heterosexual contacts	116(64.8)
Men having sex with men	52(29.1)
MSM+IDU	2(1.1)
Others/unknown	9(5.0)
HBV genotype (N=109)	
B	13(11.9)
C	90 (82.6)
Other (G/I)	6 (5.5)
PCR neg	31(22.1)

ตารางที่ 1 Demographic characteristics of 179 HIV/HBV co-infected subjects with positive serum HBsAg > 6 months (ต่อ)

Parameter	value
HBeAg status	
Positive	86(48.04)
negative	74(41.34)
Unknown	19(10.61)
Median (IQR) CD4 cell counts, cells/mm ³	
at time of ART initiation	195(55-305)
Current	509(386 -662)
HIV RNA, log ₁₀ copies/ml at time of ART initiation	4.6 (4.2-5.0)
Current HIV RNA < 50 copies/mL, N (%)	158(90.29)
D4T exposure, N (%)	67(37.43)
HBV active drug at time of first ART	
TDF/3TC (orFTC)	69 (38.6)
TDF mono	12(6.7)
3TC mono	98(54.8)
Current HBV active drugs	
TDF/3TC (FTC)	152(84.9)
TDF mono	7(3.9)
3TC mono	20(11.2)
Current cART based regimen	
ARV was discontinued	3(1.7)
TDF	158(88.7)
Nevirapine	14(7.9)
Efavirenz	94(52.8)
PI/boosted PI	59(33.2)
Median (IQR) duration of ART, years	8(5-13)
ART >5 years, N (%)	140(78.2)
Median (IQR) duration of TDF, year	7(5-12)
Diabetes, N (%)	18(10.10)
Hypertension; N (%)	78(43.58)
Current Alcoholic intake, %	
No	81(45.25)
Yes	64(35.75)
Unk	34(18.99)
Hepatitis C virus antibody, %	2/167 (1.20)

3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, TDF: tenofovir disoproxil fumarate, PI: protease inhibitor, HBV: hepatitis B virus,

ตารางที่ 2 HBV and HIV related parameters, liver fibrosis, and ultrasound result at baseline and at last follow-up

Variable	N	Baseline	End of follow-up	P-value
HBV DNA, median (IQR)	152	8(3.83-8.39)	1,53(1.53-1.59)	<0.001
Undetectable serum HBV DNA	152	17(11.18)	133(87.50)	<0.001
Median (IQR) CD4 cell counts, cells/mm ³	154	196(59-308)	512(391-663)	<0.001
HIV RNA, log ₁₀ copies/ml	153	4.62(4.21-5.0)	1.30(1.30-1.30)	<0.001
Median (IQR) liver stiffness,kPa		7.8(6.1-10.2) ¹	4.9(4.2-6.1) ²	N/A
Estimated liver fibrosis stage		0(0.00)		
Null-mild (<7.5)		5(45.5)	86(87.76)	
Moderate-advanced (7.5-12.5)		2(18.1)	10(10.20)	
Cirrhosis (>12.5)		0(0.00)	2(2.04)	
U/S results		N=10	N=126	N/A
Normal		5(45.5)	72(57.1)	
Fatty liver		2(18.1)	28(22.2)	
Chronic parenchymatous disease		0(0.00)	10(8)	
Cirrhosis		2(18.1)	13(10.3)	
Hepatoma		1(9.0)	3(2.3)	
ALT, IU/L median (IQR)	145	36(25-60)	41(31-50)	0.8948
Normal		99(68.28)	102(70.34)	0.1599
Grade 1(1.25-2.5xUNL)		32(22.07)	37(25.52)	
Grade 2(2.6-5.0xUNL)		12(8.28)	4(2.76)	
Grade 3(5.1-10xUNL)		2(1.38)	1(0.69)	
Grade 4 (>10.0x UNL)		0(0)	1(0.69)	
eGFR, mL/min/1.73 ²	120	84.99(77.01-99.24)	97.92(84.83-111.65)	<0.001
median (IQR)				
>90		51(42.50)	77(64.17)	<0.001
60-90		65(54.1)	40(33.33)	
<60		4(3.33)	3(2.50)	

¹ N=3, ² N=98

ได้แบ่งการวิเคราะห์เป็น 2 ช่วง โดยในช่วงแรกปี 2539-2550 และช่วงที่2 จากปี 2551-2555 ซึ่งยาTDF ได้มีใช้ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงได้เพิ่มยา TDF ในคนที่ได้ 3TC monotherapy และได้วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทีโนโฟเวียร์เมื่อให้ร่วมกับ 3TC ในคนที่ไม่เคยได้ 3TC มาก่อน (ได้ยา TDF/3TC ตั้งแต่แรก : TDF dual group) และเคยได้ 3TC มาก่อน (ได้ยา 3TC monotherapy มาก่อน

ผลการรักษาทางด้านไวรัสตับอักเสบบีจากการได้ยาด้านสูตรแรก (ในช่วงแรกปี 2539-2550)

หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีผลรักษาไวรัสตับอักเสบบีในยาด้านเอชไอวีสูตรแรก โดยมียาที่มีผลต่อไวรัสตับอักเสบบีดังนี้ TDF/3TC (หรือFTC) 69 คน (38.6%) TDF monotherapy 12คน (4%) และ 3TC monotherapy 98 คน (54.8%) เป็นระยะเวลาโดยรวมเฉลี่ย 7 ปี (IQR5-12 ปี) พบว่า 88.3% มี HBV DNA <12 copies/ml และพบว่า HBeAg loss ในคนที่ใช้ยา TDF monotherapy 29% ยา TDF/3TC (หรือFTC) 52% และ ยา 3TC monotherapy 44%

ผลการรักษาทางด้านไวรัสตับอักเสบบีจากการได้ยาทีโนโฟเวียร์ในคนที่ไม่เคยและเคยได้ 3TC (ปี 2551-2555)

ก่อนธันวาคม 2007 คนใช้ยาทีโนโฟเวียร์จากการนำยาเข้าสำหรับโครงการวิจัย แต่หลังจากยาทีโนโฟเวียร์ได้เข้าอยู่ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติตั้งแต่ปี 2008 จึงได้มีการเพิ่มยาทีโนโฟเวียร์ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้ 3TC monotherapy ในสูตรยาด้านไวรัสเอตส์มาก่อน ทางผู้วิจัยจึงได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทีโนโฟเวียร์เมื่อให้ร่วมกับ 3TC ในคนที่ไม่เคยได้ 3TC และเคยได้ 3TC โดยแบ่งผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็น 2 กลุ่มตามการรักษาด้วยยา tenofovir ซึ่งมีผลต่อการรักษาทั้งเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี ได้ 2 กลุ่ม คือ

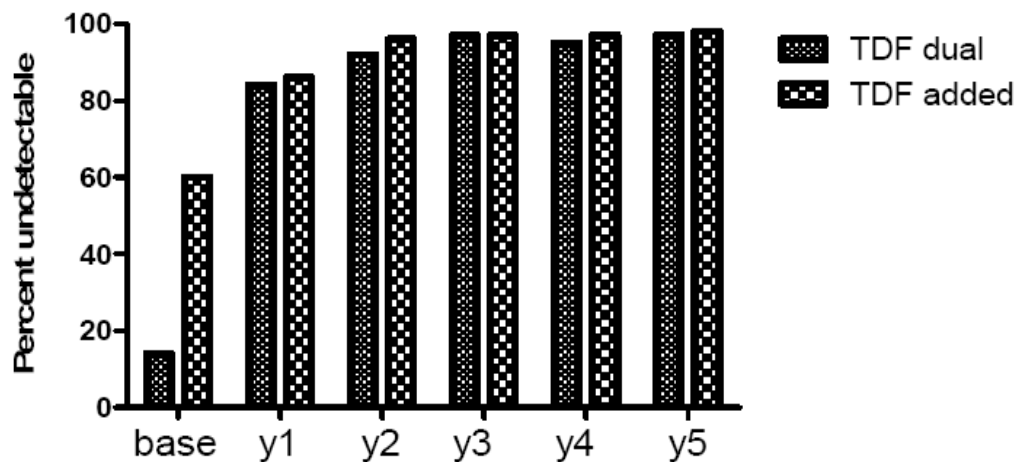
1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา 2 ตัว คือ ยาทีโนโฟเวียร์และยาลามิวูดีนหรือ ยาเอมไตรซิตาบิน ตั้งแต่เริ่มแรกของการได้ยาด้านไวรัสเอชไอวีและตับอักเสบบีจนถึงปัจจุบัน (Dual group)
2. กลุ่มที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์เพิ่มหลังจากที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยยาลามิวูดีน หรือ ยาเอมไตรซิตาบิน เป็นระยะเวลาหนึ่งมาก่อน(TDF added group) ซึ่งกลุ่มนี้คาดว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีไวรัสตับอักเสบบีติดต่อลามิวูดีนเพราะมีการให้ยาด่วนนี้มาเกิน 1 ปี

ลักษณะพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มนี้ได้แสดงในตารางที่ 3 ซึ่งพบว่ากลุ่ม TDF added 78 คน และกลุ่ม Dual 68 คน ณ เวลาที่เริ่มยา TDF พบว่ากลุ่ม Dual มี CD4 ก่อนเริ่มได้ยา HBV active drug ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยค่ามัธยฐานของ CD4 เท่ากับ 210 เซลล์/มิลลิลิตร และ กลุ่ม dual นี้มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดสูง $4.63 \log_{10} \text{copies/mL}$ ในขณะที่กลุ่ม TDF added หรือกลุ่มที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์เพิ่มเติมภายหลังจะมีค่าค่ามัธยฐานของ CD4 เท่ากับ 400 เซลล์/มิลลิลิตร และมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือด $< 50 \text{ copies/mL}$ ระยะเวลาที่ได้รับยา HBV active drug ค่อนข้างนานโดยพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในกลุ่ม TDF Dual 5 ปีและ TDF-added 12 ปี (7 ปี ก่อนได้ TDF และ 5 ปี หลังได้ TDF) ส่วนค่า HBV DNA ก่อน ได้รับ TDF ร่วมกับ 3TC พบว่า กลุ่ม TDF dual มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HBV DNA $> 100,000 \text{ copies/mL}$ มากกว่ากลุ่ม TDF-added (68% versus 27%) และกลุ่ม TDF dual มีคนที่ HBeAg positive มากกว่ากลุ่ม TDF-added (58% กับ 29%)

ตารางที่ 3 Baseline characteristics of patients on TDF dual and TDF-added

Characteristics	Dual N=68	TDF-added N=78	P-value
Age (years), median (IQR)	38 (33,46)	45 (42, 50)	<0.001
Male sex, (N,%)	49 (72.06)	50 (64.10)	0.305
HIV risk factor, N (%)			0.010
Heterosexual	33 (48.53)	57 (73.08)	
MSM	29 (42.65)	17 (21.79)	
Other/unk	6 (8.82)	4 (5.13)	
CDC staging C now or ever, n (%)	9(13.24)	15(19.23)	0.603
Years on HBV active drug, Median (IQR)	5 (2,7)	12 (8,13)	<0.001
Years Cumulative exposure to HBV active therapy(Median, (IQR))			
3TC/FTC	5 (2,7)	12 (8,1)	
TDF	5 (2,7)	5 (4,6)	
CD4 at time of TDF initiation, cells/mm ³ , Median (IQR)	210(98, 308)	400(286, 557)	<0.001
HIV RNA at time of TDF initiation log ₁₀ copies/mL, Median (IQR)	4.63(4.03, 5.03)	1.70 (1.70,1.70)	<0.001
ALT IU/L	45 (27,79)	39(30, 54)	0.184
Pre HBV-active HAART HBV DNA	7.5(3.9,8.5)	8(3.4,8.4)	0.938
HBV DNA (log copies/mL) at time of TDF initiation),Median, (IQR)	7.5(3.9,8.5)	2.1(1.6,5.2)	<0.001
HBV DNA > 5 log, n (%)	44 (67.7)	20 (26.7)	<0.001
HBV DNA < 200 (copies/mL), n (%)	7 (10.8)	44 (58.7)	<0.001
HBe Ag positive, (%)	58%	29%	0.001

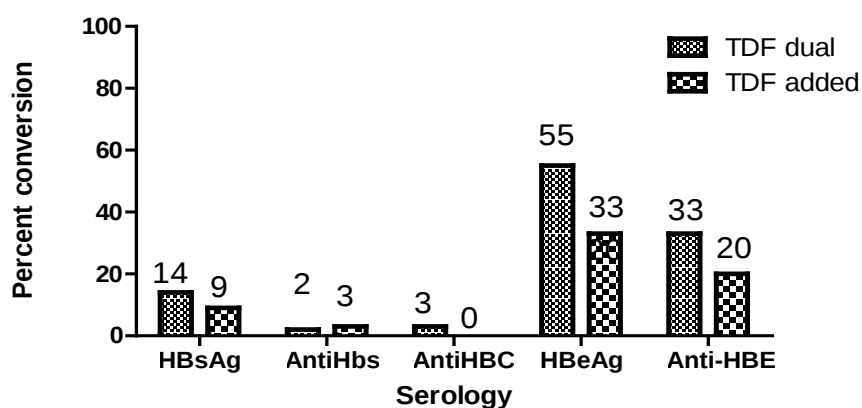
ผลการรักษาหลังได้รับยา tenofovir ในแต่ละปีได้แสดงในภาพที่ 2 พบว่า ณ เวลา 1ปีจนถึง 5 ปี หลังการให้ยา tenofovir กลุ่ม TDF dual และกลุ่ม TDF added มีการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยดูจากจำนวนคนที่ HBV DNA < 200 copies/ml ได้ดีไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยทุกคนที่ได้ยามาจนถึงปีที่ 5 มี HBV DNA undetectable



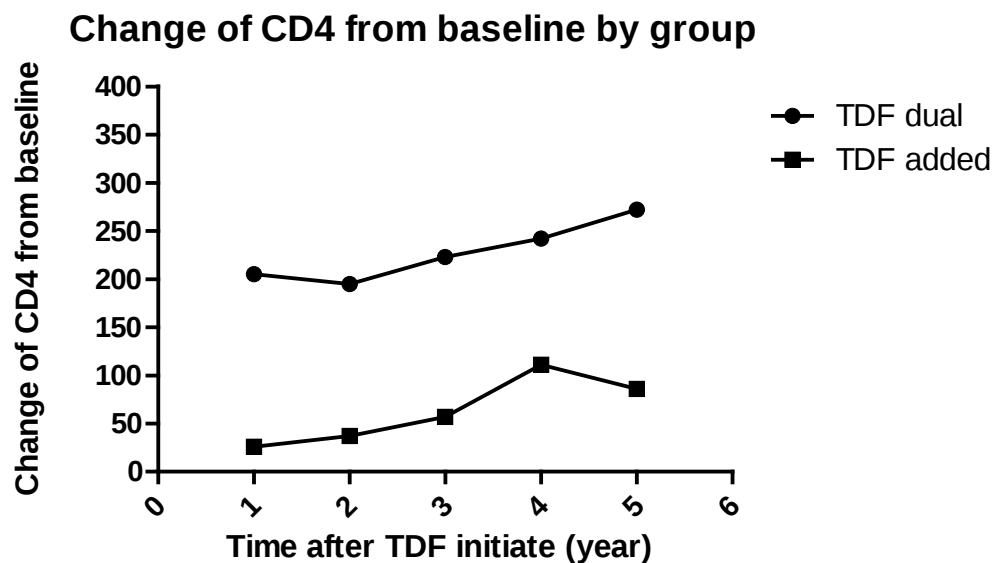
ผลการตอบสนองทางด้าน HBV serology ที่ 5 ปี ได้แสดงใน ภาพที่ 3 ในผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกและต่อมาเป็นลบ (HBeAg seroconversion) พบสูงถึง 46% (TDF Dual : 55 %, TDF-added : 33%) ส่วน HBsAg loss คิดเป็น 14% และ 9% ในกลุ่ม TDF dual และ TDF added ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าที่พบรายงานในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนั้น ยังพบ antiHBs ab ถึง 2%

ภาพที่ 3 Serology outcome after treatment with TDF for a median duration of 5 years between 2 groups

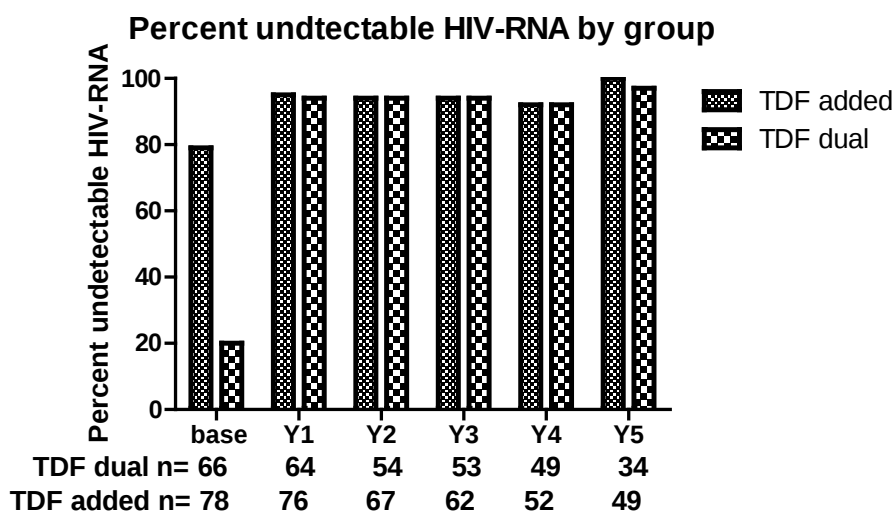
Serology conversion by treatment



ภาพที่ 4.1 Comparison CD4 cells changed after treatment with TDF between 2 groups



ภาพที่ 4.2 Proportion of patients with HIV RNA < 50 copies/ml between 2 groups



ผลการรักษาทางด้านเอชไอวี

จากภาพที่ 4.1 และ 4.2 พบว่า การเพิ่มขึ้นของ CD4 ในกลุ่ม TDF นั้น กลุ่ม dual จะมากกว่าอีกกลุ่มเพราะตอนเริ่มรักษามี CD4 ที่ต่ำกว่า (210 cells/uL) ส่วนกลุ่ม TDF added group มี CD4 cells counts 400 cells/mm³ ก่อนที่จะได้ยา TDF อย่างไรก็ตามการรักษาทางด้าน HIV ก็ได้ผลดีมาทั้งโดย proportion HIV RNA < 50 copies/mL ในกลุ่ม TDF dual 94% และ TDF added 95% ณ วันตรวจครั้งล่าสุด

ตัวแปรที่มีผลต่อ HBV DNA suppression

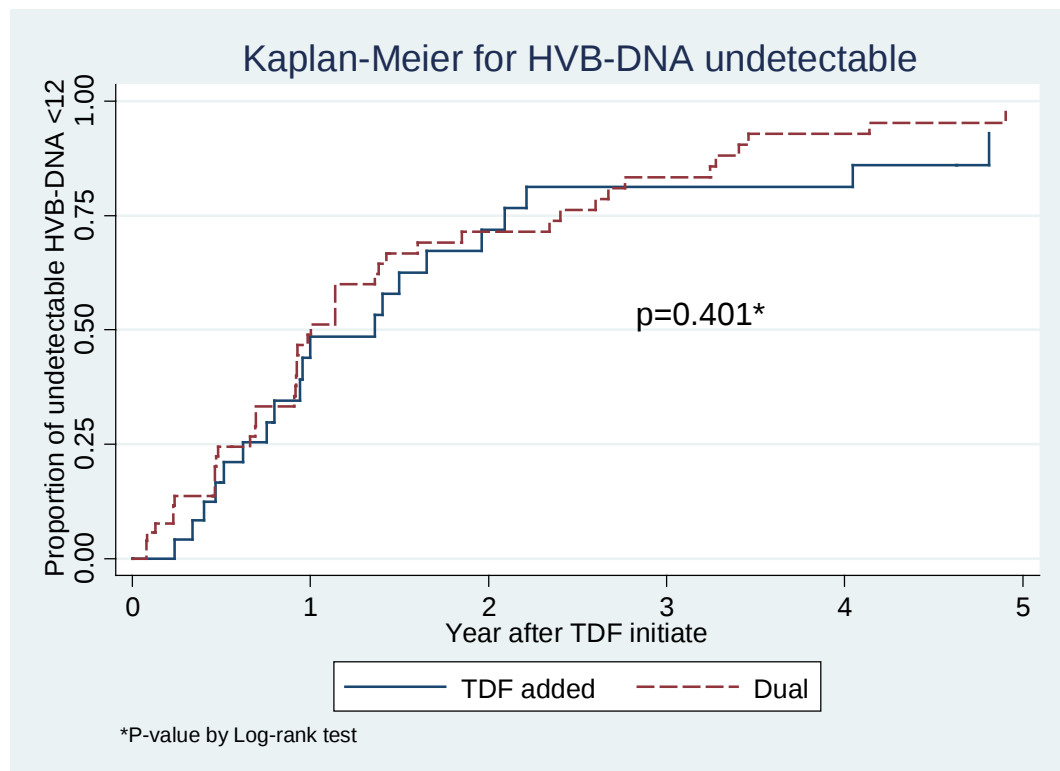
การวิเคราะห์ว่า ตัวแปรใดมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดโดยดูที่ HBV DNA < 200 copies/ml ด้วยวิธี Univariate and multivariate analysis ได้แสดงในตารางที่ 4 ซึ่งจะเห็นว่า ไม่มีตัวแปรใดมีผลอาจจะเป็นเพราะยา tenofovir ให้ผลในการรักษาดีมากถึงแม้จะให้ตามหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยลามีวูดีนมาก่อนหลายปีซึ่งคาดว่าประมาณอย่างน้อย 40% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีการดื้อต่อยาลามีวูดีน (โดยดูจากมี HBV DNA > 600 copies/ml ก่อนที่จะเพิ่มยา tenofovir) และการรักษาทางด้าน HIV ก็ได้ผลดีมากทำให้ควบคุม HBV DNA ได้ดี

ตารางที่ 4 Univariate and multivariate time to HBV undetectable (<200copies/ml)
With in HIV/HBV patient

	Univariate			multivariate		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
Group of treatment						
Dual	1.25	(0.7,2.1)				
TDF/3TC adding	Ref		0.405			
Gender: Male	1.04	(0.6,1.8)	0.871			
Age>30 years	0.92	(0.5,1.6)	0.767			
Baseline ALT						
Normal	Ref					
Abnormal	1.18	(0.7,1.9)	0.507			
HIV RNA undetectable (<50 copies/ml)	0.68	(0.4,1.2)	0.158			
CD4 cell count <200 copies/ml	0.91	(0.5,1.5)	0.723			
HBV genotype			0.488			
B	Ref					
C	0.62	(0.3, 1.3)				
Other/UNK	0.65	(0.2-1.8)				
Alcohol consumption	0.86	(0.5,1.5)	0.593			
HBeAg positive	0.65	(0.4,1.1)	0.116			

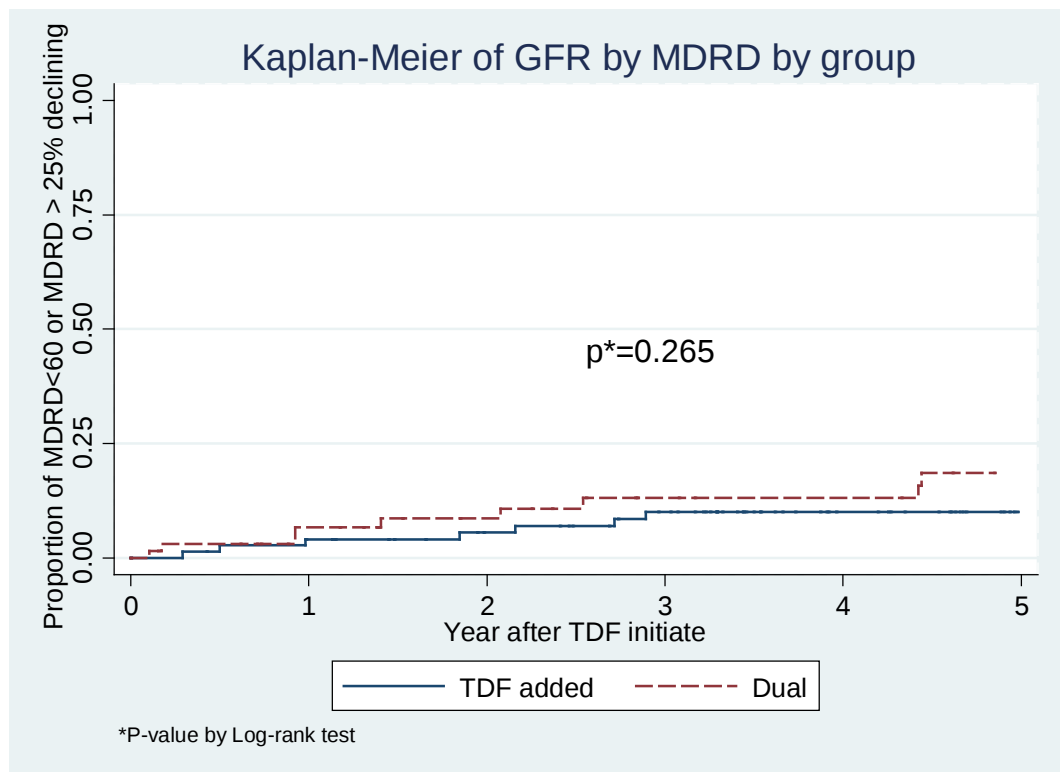
ส่วน Kaplan-Meier curve เปรียบเทียบเวลาที่มี HBV DNA < 200 copies/mL ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มได้แสดงใน figure 5 ซึ่งพบว่า ในกลุ่ม TDF dual หลังการรักษามี HBV DNA < 200 copies/mL เร็วกว่ากลุ่ม TDF added แต่ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แต่หลังจากปีที่ 2 ไป พบว่า เส้นกราฟมีการตัดกันอาจเนื่องมาจากระยะเวลาของการติดตามในกลุ่ม TDF added มีจำนวนน้อยกว่าซึ่ง Median time ของการเพิ่ม TDF ในสูตรยาประมาณ 4 (3-5) ปี

ภาพที่ 5 Kaplan-Meier graph for HBV undetectable (<200 copies/ml) by group of treatment



เมื่อดูความปลอดภัยทางด้านไตของยา TDF โดยดูจากการลดลงของอัตราการกรองของไต (โดยวิธี Modification of Diet in Renal Disease : MDRD) มากกว่า 25% หรือมี GFR <60 cc/min/1.73² ซึ่งแสดงในfigure 6 เมื่อเทียบกับก่อนกินยา TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี พบว่า ในกลุ่ม TDF dual มีผลต่อการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่า 25% มากกว่ากลุ่ม TDF added แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ [incidence (95% CI) 3.44 (1.79, 6.61) กับ 2.27 (1.08, 4.75), p= 0.271]

ภาพที่ 6 Proportional of subjects with GFR by MDRD < 60 cc/min/1.73² or GFR declining > 25% of baseline



6. อภิปรายและวิจารณ์ผล

จากการศึกษานี้พบว่า TDF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงมากทั้งในการรักษา HIV และ HBV ในผู้ป่วยที่เคยและไม่เคยได้รับยาต้าน 3TC มาก่อน ซึ่งการศึกษานี้มีจำนวนอาสาสมัครจำนวนมากถึง 179 คน และมีการติดตามมายาวนานประมาณ 5 ปีและเป็นการศึกษาแรกในคนเอเชีย ซึ่งส่วนใหญ่จะรับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่เด็กหรือจากการดาระหว่างตั้งครรภ์และคลอด (perinatal HBV transmission) และเป็นเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ C มากที่สุด ซึ่งสายพันธุ์นี้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดเยื่อพังผืดที่ตับสูงและการกลายเป็นมะเร็งตับได้สูงกว่าสายพันธุ์อื่น [14-16] ระยะเวลาที่ได้ TDF นานกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้จากประเทศตะวันตกที่มีระยะเวลาเฉลี่ย 4.4 ปี [17][18][19] แต่การศึกษานี้ระยะเวลาที่ได้ TDF เฉลี่ยนานถึง 7 ปี

ใน 78 คนที่ได้ 3TC มาก่อนเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 7 ปีก่อนที่จะเพิ่ม TDF พบว่ามี HBV DNA ก่อนเริ่มยา TDF โดยเฉลี่ย 2.1 log₁₀ copies/ml แต่กลุ่มนี้มี HBV DNA ก่อนได้ 3TC ค่อนข้างสูงถึง 8 log₁₀ copies/ml อย่างไรก็ตามมีเพียง 20 (27%) คนที่มี HBV DNA > 100,000 copies/ml หลังได้ 3TC รักษา ระยะเวลาเฉลี่ยนานถึง 7 ปี ซึ่งกลุ่มนี้คาดว่าจะมีการดื้อของ 3TC ต่อไวรัสตับอักเสบบี เพราะมี HBV DNA สูงมากหลังจากรักษาด้วย 3TC นอกจากนั้นยังมีถึง 59% ที่มี HBV DNA < 200 copies/ml แสดงว่าในคนไทยการดื้อต่อ 3TC น่าจะต่ำกว่าที่มีรายงานในต่างประเทศที่พบว่าไวรัสตับอักเสบบีมีการดื้อต่อ 3TC สูงถึง 20% ต่อปี และ 90% ที่ 4 ปี [20, 21] แต่การศึกษานี้พบว่ามีถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ยังมี HBV DNA suppression หลังได้ยา 3TC monotherapy มานานมากกว่า 5 ปี แสดงว่ายา 3TC monotherapy ยังรักษาไวรัสตับอักเสบบีได้ผลดีมาก ซึ่งการศึกษานี้ก็จะเหมือนกับการศึกษาจากทางเหนือของประเทศไทยในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีในผู้หญิงตั้งครรภ์ [22] และ ล่าสุดการศึกษาที่ทำในอเมริกา ออสเตรเลีย และประเทศไทย พบว่า ผู้ป่วยจากประเทศไทยมีจำนวนคนหลังรักษาแล้วมี HBV DNA

detectable ด้วยอัตราต่ำที่สุด (6%) เมื่อเปรียบเทียบกับคน ออสเตรเลีย (37%) และอเมริกา (41%)[23] ซึ่งแสดงว่าคนไทยมีความสม่ำเสมอในการกินยาดีมาก การรักษาก็ได้ผลดีมาก

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาที่ได้ดำเนินการในชาวตะวันตกที่กล่าวถึงประสิทธิภาพของยาทีโนโฟเวียร์ ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาด้วยยา 3TC นี้ หรือผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยา 3TC มาก่อนว่าได้ผลดีมากถึงแม้จะใช้ยามานาน ก็ยังไม่พบการดื้อยา [17, 20, 24-27].

ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย การให้ยา TDF monotherapy ถือว่าเป็น standard of care แต่ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย คำถามที่เกี่ยวข้องกับประโยชน์ของการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีว่าควรจะใช้ยาทีโนโฟเวียร์ตัวเดียวหรือร่วมกับ 3TC หรือ FTC ยังไม่ชัดเจน และ guideline ในไวรัสตับอักเสบบีที่ติดเชื้อเอชไอวีก็แนะนำให้ใช้ยาที่มีผลต่อ HBV 2 ตัว ในสูตรยาต้าน ถึงแม้การศึกษานี้จะพบว่าการใช้ TDF monotherapy จะได้ผลดีเช่นกันโดยทุกคนมี HBV DNA suppression หลังจากการได้รับการรักษาด้วย TDF monotherapy เฉลี่ยแล้วประมาณ 4.4 ปี แต่การศึกษานี้มีผู้ป่วยเพียง 12 คนที่ ได้รับการรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์เพียงอย่างเดียว และการให้ TDF monotherapy ก็ทำได้ยาก เพราะถ้าให้ร่วมกับยาต้านอื่น เช่น zidovudine ผู้ป่วยก็ต้องกินยาด้านสอง เวลา ดังนั้นการให้ร่วมกับ 3TC หรือ FTC ก็จะทำให้สะดวกขึ้น สามารถใช้วันละหนึ่งครั้งได้

นอกจากนั้น ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยระยะยาวจากประเทศสหรัฐอเมริกาและออสเตรเลียแสดงให้เห็นว่า การใช้ยาทีโนโฟเวียร์ร่วมกับ 3TC หรือ FTC จะดีกว่าในการกดไวรัสตับอักเสบบี เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์ตัวเดียว[21] เหตุผลเช่นนี้อาจเกิดจากการมีกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันโดยส่วนใหญ่เป็น hepatitis B genotype A และ D และความสม่ำเสมอในการกินยาด้าน และ 90% ของผู้ป่วยจากการศึกษาของ Matthews GV et al. [28] ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา 3TC และอาจมีการดื้อยา 3TC ก่อนที่จะเริ่มใช้ยาทีโนโฟเวียร์ ในขณะที่ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา 3TC ก่อนที่จะได้ TDF monotherapy

ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มที่จะบอกได้ว่าผู้ป่วยที่ไวรัสตับอักเสบบีติดต่อ 3TC และได้เริ่มใช้ยาทีโนโฟเวียร์แล้วควรใช้ยา 3TC หรือ FTC ต่อไปอีกหรือไม่ หรือจะหยุดยา 3TC หรือ FTC ดี ข้อมูลจากการศึกษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียวที่ติดต่อ 3TC และมาสุ่มเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ให้ adefovir monotherapy หรือได้ adefovir ร่วมกับ 3TC พบว่า ผู้ป่วยเหล่านั้นควรรับประทานยามิวูดีนต่อไปเพราะการดื้อยาดีโฟเวียร์จะมีน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนมาโดยใช้ยาดีโฟเวียร์อย่างเดียว แต่ผลการศึกษานี้จะเหมือนกับการรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์หรือไม่ก็ยังไม่ชัดเจนเพราะยาทีโนโฟเวียร์มีประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี มากกว่า ยาดีโฟเวียร์และการดื้อยาก็น้อยกว่าด้วย [29] ผลการศึกษานี้ในคนไทยแสดงให้เห็นว่ายา TDF มีประสิทธิภาพดีมาก ถึงแม้ว่าผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่เคยได้รับยา 3TC มาก่อน อย่างไรก็ตาม แม้ว่า ยาทีโนโฟเวียร์จะมีประสิทธิภาพดี และและยังไม่พบรายงาน การดื้อยา [17, 30-32] แต่เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงในการเกิดการติดต่อ TDF ในอนาคต ดังนั้นควรจะให้ TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC ถึงแม้จะมีหลักฐานว่าผู้ป่วยคนนั้นจะติดต่อ HBV หรือใช้ 3TC แล้วไม่ได้ผลก็ตาม

การรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์ร่วมกับ 3TC หรือ FTC นอกจากจะมีประสิทธิภาพดีมากในการลดปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือดแล้ว อัตราการหายไปของ HBeAg ก็สูงด้วย โดยในผู้ป่วยที่มี HBeAg positive ก่อนการรักษาและเมื่อติดตามหลังการรักษาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 7 ปีพบว่าประมาณครึ่งหนึ่ง (55%) ที่ผล HBeAg หายไปกลายเป็น HBeAg negative และมี antiHBe antibody เกิดขึ้น ส่วนในกลุ่มที่เคยได้ 3TC มาก่อนหลังจากเพิ่ม TDF แล้วพบว่าประมาณหนึ่งในสาม (33%) ที่ผล HBeAg หายไปกลายเป็น HBeAg negative และมี antiHBe antibody เกิดขึ้น และนอกจากนั้น HBsAg หายไปสูงถึง

14% ในกลุ่มที่ได้ยาทีโนโฟเวียร์ร่วมกับ 3TC หรือ FTC ตั้งแต่แรก (TDF dual) รวมถึง 2% ที่มี antiHBsAb เกิดขึ้น ซึ่งการหายไปของHBeAg, HBsAg และHBV DNA suppression ในผู้ป่วยจากการศึกษานี้ที่ได้ยาทีโนโฟเวียร์ร่วมกับ 3TC หรือ FTC ตั้งแต่แรกสูงกว่าข้อมูลจากการศึกษาอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับ อักเสบเพียงอย่างเดียว [33, 34] หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับจาก ต่างประเทศ [27] การที่มี HBeAg seroconversion สูงกว่าที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียง อย่างเดียวอาจเป็นจากผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีการเริ่มรักษาให้ยาต้านที่มีผลต่อไวรัสตับอักเสบบีในอายุก่อนข้างน้อยคือประมาณ 33 ปี ส่วนในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว จะเริ่มในอายุมากกว่า และการศึกษานี้ก็พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเยื่อพังผืดในตับน้อยมีเพียง14% ที่มี significant liver fibrosis สันนิษฐานได้ว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแต่เนิ่นๆ และรักษาอย่างต่อเนื่อง ภูมิคุ้มกันของร่างกายจะแข็งแรงและเพิ่มอัตราการหายไปของ HBeAg และ HBsAg ซึ่งจะลดการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ

7. ข้อจำกัดของการศึกษาดังนี้

1. ไม่ได้เป็นการศึกษาแบบสุ่มแต่เป็นการศึกษาเชิงสังเกตในระยะยาว ดังนั้น จึงไม่สามารถระบุรูปแบบการรักษาแบบใดจะดีที่สุด
2. ผู้ป่วยในโครงการวิจัยทุกคนไม่ได้ถูกเก็บชิ้นเนื้อตับ หรือ ทำ fibroscan ก่อนและหลังการรักษา ทำให้ไม่ทราบว่า เริ่มต้นก่อนรักษามีเยื่อพังผืดมากน้อยแค่ไหน และผู้ป่วยตับอักเสบบีอยู่ในระยะใดของตับอักเสบบีเรื้อรังระหว่าง immune tolerance phase (HBV DNA สูง, ALT ส่วนใหญ่จะปกติ และไม่พบการอักเสบหรือเยื่อพังผืดในตับ) หรือ chronic active phase (HBV DNA สูง, ALT ผิดปกติ และพบการอักเสบหรือเยื่อพังผืดในตับ) หรือ chronic inactive phase (HBV DNA ต่ำ, ALT ส่วนใหญ่จะปกติ และอาจไม่พบการอักเสบหรือเยื่อพังผืดในตับ) ซึ่งในระยะ immune tolerance phase ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยจะไม่แนะนำให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งเราคาดว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการนี้เป็นระยะ immune tolerance phase และเมื่อให้การรักษาในระยะนี้ ทำให้มีโอกาสการหายไปของ HBeAgและ HBsAg สูง นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะได้นำข้อมูลนี้ไปขยายผลต่อในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยว่า ควรจะเริ่มให้การรักษาเร็วขึ้นเพื่อเพิ่มโอกาสการหายไปของ HBeAg และ HBsAg เพราะข้อมูล ณ ขณะนี้ คือ ไวรัสตับอักเสบบีไม่หายขาดเนื่องจาก pool ของ major transcriptional template ของเชื้อ (cccDNA, covalently closed circular DNA) [8] ที่อยู่ในตับส่วนใหญ่ไม่สามารถถูกทำลายได้ด้วยยาต้านไวรัสที่มีอยู่ในปัจจุบัน ดังนั้นการหายไปของ HBs Ag หรือการเกิด anti HBs ก็จะเป็นผลดีกับผู้ป่วย
3. ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการตรวจการดื้อยาของไวรัสตับอักเสบบีก่อนหรือ ณ เวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ทำให้ไม่สามารถที่จะระบุได้ว่าในคนที่เคยได้ยา 3TC และยังมี HBV DNA สูง มียืนของการดื้อต่อยา 3TC หรือไม่ การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาว จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อที่จะทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาทีโนโฟเวียร์ ต่อไป

8. สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า ยาทีโนโฟเวียร์มีประสิทธิภาพดีมากทั้งต่อการรักษาเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีทั้งในคนที่เคยได้หรือไม่เคยได้ยา 3TC ดังนั้นผู้ป่วยเอชไอวีทุกคนควรได้รับการตรวจว่า มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ เพราะคนที่มีทั้งสองไวรัสจะทำให้โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นมากขึ้นและเร็วขึ้น และ ถ้าพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับยาต้านเร็วโดยไม่ขึ้นกับระดับ CD4 เพื่อให้ภูมิคุ้มกันสูงและจะได้เพิ่มโอกาสการหายไปของ HBeAgและ HBsAg และลดการเกิด ARV related hepatotoxicity, cirrhosis,

liver cancer และสาเหตุที่ไวรัสตับอักเสบบีไม่หายขาดเนื่องจาก pool ของ major transcriptional template ของเชื้อ (cccDNA) [8] ที่อยู่ในตับส่วนใหญ่ไม่สามารถถูกทำลายได้ด้วยยาต้านไวรัสที่มีอยู่ในปัจจุบัน และการหายไปของ HBs Ag หรือการเกิด anti HBs ขึ้นอยู่กับภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น HBs Ag หายไปแล้ว อาจจะกลับมาเป็นบวกใหม่ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มี CD4 ต่ำลง ดังนั้นก็ควรจะรักษาเอชไอวีให้ผู้ป่วยควรมี CD4 สูงและ HIV RNA < 50 copies/ml

ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไวรัสตับอักเสบบีทุกคนควรจะได้รับยา TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC อยู่ในสูตรยาต้าน ถึงแม้ว่ายา TDF จะมีโอกาสดื้อยาก ควรมีการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาวเพื่อที่จะทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาทีโนโฟเวียร์ต่อไปเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับยาต้านไปตลอดชีวิต และควรมีการติดตามการทำงานของไต มวลกระดูก และการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ อย่างเป็นระบบ และควรมีการพัฒนาการตรวจ HBV DNA เป็นแบบ in house เพื่อที่จะได้ราคาถูกลงและใช้กับคนไข้ ได้มากขึ้น เพราะตัวแปรนี้มีความจำเป็นต่อการดูแลรักษาไวรัสตับอักเสบบี

9. คำแนะนำจากการศึกษาวิจัยของโครงการวิจัย

1. ผู้ป่วยเอชไอวีทุกรายควรมีการตรวจว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกรายควรมีการตรวจว่าติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยหรือไม่
3. ผู้ป่วยเอชไอวีทุกรายที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี
4. ผู้ป่วยเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังควรได้รับยาต้านเร็วโดยไม่ขึ้นกับระดับ CD4
5. ผู้ป่วยเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังควรได้รับยาต้านทุกคนและควรจะได้รับยา TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC อยู่ในสูตรยาต้าน
6. ควรมีการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาวเพื่อที่จะทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาทีโนโฟเวียร์ต่อไป
7. ควรมีการติดตามการทำงานของไต มวลกระดูก และการตรวจคัดกรองมะเร็งตับอย่างเป็นระบบ
8. ควรมีการพัฒนาการตรวจ HBV DNA เป็นแบบ in house เพื่อที่จะได้ราคาถูกลงและใช้กับคนไข้ได้มากขึ้น เพราะตัวแปรนี้มีความจำเป็นต่อการดูแลรักษาไวรัสตับอักเสบบี

10. เอกสารอ้างอิงของการศึกษาวิจัย

1. Goldstein ST ZF, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. **A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact.** *Int J Epidemiol.* 2005;34:1329-1339.
2. Sinicco A RR, Sciandra M, Bertone C, Lingua A, Salassa B, Gioannini P. **Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS.** *Scand J Infect Dis.* 1997;29:111-115.
3. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, *et al.* **European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults.** *HIV Med* 2008;9:82-88.

4. Nunez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. **Treatment of chronic hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: present and future.** *Clin Infect Dis* 2003;37:1678-1685.
5. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. **Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients.** *J Hepatol* 2006;44:S65-70.
6. Hoffmann CJ, Thio CL. **Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa.** *Lancet Infect Dis* 2007;7:402-409.
7. Benhamou Y. **Hepatitis B in the HIV-coinfected patient.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45 Suppl 2:S57-65; discussion S66-57.
8. Benhamou Y. **HIV-1/hepatitis B coinfection.** *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:229-239.
9. Soriano V, Barreiro P, Nunez M. **Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients.** *J Antimicrob Chemother* 2006;57:815-818.
10. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, *et al.* **Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel.** *Aids* 2005;19:221-240.
11. Rockstroh JK. **Influence of viral hepatitis on HIV infection.** *J Hepatol* 2006;44:S25-27.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, *et al.* **Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.** *Jama* 2006;295:65-73.
13. Nunez M, Soriano V. **Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV.** *Lancet Infect Dis* 2005;5:374-382.
14. Kao JH. **Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan.** *Intervirology* 2003;46:400-407.
15. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. **Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers.** *J Med Virol* 2004;72:363-369.
16. Kao JH CD. **Global control of hepatitis B virus infection.** *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
17. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, *et al.* **Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients.** *Hepatology* 2006;43:548-555.
18. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. **Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues.** *AIDS* 2011;25:73-79.
19. Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, Serfaty L, Zoulim F, Valleron AJ, Girard PM. **Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate.** *AIDS* 2005;19:907-915.

20. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, *et al.* Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999,30:1302-1306.
21. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, *et al.* Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006,20:863-870.
22. Khamduang W, Gaudy-Graffin C, Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Moreau A, Luekamlung N, *et al.* Long-term Hepatitis B virus (HBV) response to lamivudine-containing highly active antiretroviral therapy in HIV-HBV co-infected patients in Thailand. *PLoS One*,7:e42184.
23. Matthews GV, Seaberg EC, Avihingsanon A, Bowden S, Dore GJ, Lewin SR, *et al.* Patterns and causes of suboptimal response to tenofovir based therapy in HIV-HBV infected individuals. *Clin Infect Dis*.
24. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, *et al.* Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010,139:1934-1941.
25. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat*,19:801-810.
26. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS*,25:73-79.
27. Alvarez-Uria G, Ratcliffe L, Vilar J. Long-term outcome of tenofovir disoproxil fumarate use against hepatitis B in an HIV-coinfected cohort. *HIV Med* 2009,10:269-273.
28. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, *et al.* Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS* 2009,23:1707-1715.
29. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, Sheldon J, Bruno R, von Boemmel F, *et al.* Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 2006,20:1951-1954.
30. Audsley J, Arrifin N, Yuen LK, Ayres A, Crowe SM, Bartholomeusz A, *et al.* Prolonged use of tenofovir in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfecting individuals does not lead to HBV polymerase mutations and is associated

- with persistence of lamivudine HBV polymerase mutations. *HIV Med* 2009,10:229-235.
31. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, *et al.* Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005,10:727-734.
 32. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, *et al.* Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*,51:73-80.
 33. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008,359:2442-2455.
 34. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, *et al.* Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve Chinese patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study. *Hepatol Int* 2008,2:486-493.