

28

แนวทางการรักษา
ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี
(current management
for hepatitis B
with HIV infected patients)

ธนินี ประสพโกกลาง
สมบัติ ศรีประเสริฐสุข

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและติดเชื้อไวรัสเอชไอวี เป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขทั่วโลก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของโรคตัวเอง หรือภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อฉวยโอกาส หากไม่ได้รับการรักษาหรือป้องกันอย่างเหมาะสม ในปัจจุบันสมาคมโรคตับ และสมาคมโรคติดเชื้อให้คำแนะนำข้อบ่งชี้ของการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีข้อมูลการใช้ยากลุ่มใหม่ที่ชื่อ tenofovir alafenamide fumarate (TAF) มากขึ้น โดยบทความนี้จะกล่าวถึงผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี และแนวทางการใช้ยา TAF ในปัจจุบัน

เนื้อหา

1. ระบาดวิทยาและความสำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี
2. ปัจจัยเสี่ยงและการพยากรณ์โรค
3. แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบี และเอชไอวี
4. การใช้ยา tenofovir alafenamide fumarate (TAF) ในแง่ของประสิทธิภาพ ข้อบ่งชี้ และผลข้างเคียงจากการใช้ยา รวมถึงข้อจำกัดของการใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม

ระบาดวิทยาและความสำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี

โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus; HBV) เป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขทั่วโลก กล่าวคือมีผู้ป่วยติดเชื้อทั่วโลกจำนวนมากกว่า 296 ล้านรายในปี พ.ศ. 2562 และมีผู้ป่วยติดเชื้อรายใหม่กว่า 1.5 ล้านรายต่อปี โดยในผู้ป่วยจำนวนนี้พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตกว่า 8 แสนรายในปีเดียวกัน ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิตเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งและมะเร็งตับปฐมภูมิ⁽¹⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบว่าร้อยละ 1 หรือคิดเป็นจำนวนประมาณ 2.7 ล้านรายที่มีการติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) ร่วมด้วย⁽¹⁾ ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก 37 ล้านรายพบว่ามีถึงร้อยละ 5-20 ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย⁽²⁾ หรือกล่าวโดยสรุปมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อทั้งสองชนิดร่วมกันประมาณร้อยละ 7.4 ของประชากรทั่วโลก⁽³⁾

ความสำคัญของผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเอชไอวีร่วมกัน คือเชื้อทั้งสองชนิดนี้ส่งผลเสียต่อกันและกัน กล่าวคือ ไวรัสตับอักเสบบีส่งผลให้

- 1) จำนวนเม็ดเลือดขาว cluster of differentiation 4 (CD4) ของผู้ป่วยเอชไอวีมีจำนวนและการทำงานลดลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับไวรัสตับอักเสบบีสูง (viral replication)^(4, 5)
- 2) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันร่างกายลดลงขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยยาต้านไวรัส antiretroviral therapy (ART)⁽⁶⁾

โดยทั้งสองปัจจัยนี้ส่งผลให้ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยมีอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องการติดเชื้อเอชไอวี (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS defining illness) มากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว⁽³⁾ และในทางตรงกันข้ามไวรัสเอชไอวีส่งผลให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันร่างกายลดลง และพบว่าทำให้การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบีแย่งเร็วขึ้น⁽²⁾ มีการศึกษาแบบย้อนหลังของพหุสถาบัน (retrospective multicenter study) ของประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา โดยศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเอชไอวีร่วมกันจำนวน 3,573 ราย ติดตามการดำเนินโรคเป็นเวลา 14 ปี ระหว่าง พ.ศ. 2539 – พ.ศ. 2553 พบว่ามีผู้ป่วย 111 ราย หรือร้อยละ 3 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับ แบ่งเป็นโรคตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) 90 ราย มะเร็งตับ 11 ราย และตับแข็งร่วมกันมะเร็งตับ 10 ราย หรือคิดเป็นอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อน 8 รายต่อ 1,000 รายต่อปี⁽⁷⁾

ปัจจัยเสี่ยงและการพยากรณ์โรค

จากการศึกษาของ Vincent Lo Re ปี พ.ศ. 2562 ดังกล่าวพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเชื้อเอชไอวีเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับ ได้แก่ โรคตับแข็งระยะท้ายและมะเร็งตับพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อไปนี้

- 1) ผู้ป่วยที่มีค่า Fibrosis 4 score (FIB-4) หรือระบบการให้คะแนน (scoring system) ที่ใช้ช่วยประเมินความรุนแรงและพังผืดของโรคตับที่ใช้ได้ง่ายและแพร่หลาย โดยคำนวณจากตัวแปร 4 ชนิด ได้แก่ อายุ เอนไซม์ตับ aspartate aminotransferase (AST) alanine aminotransferase (ALT) และเกล็ดเลือด เป็นสูตรที่สืบค้นได้ที่ <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>

โดยเกณฑ์ที่ FIB-4 มากกว่า 3.25 ที่จุดเริ่มการรักษา พบว่ามีค่าอัตราส่วนอันตรายปรับผลกระทบหรือ adjusted hazard ratio; aHR 9.79 (95% confidence interval; CI 5.73-16.74) เปรียบเทียบกับกลุ่ม FIB-4 score ที่น้อยกว่า 1.45

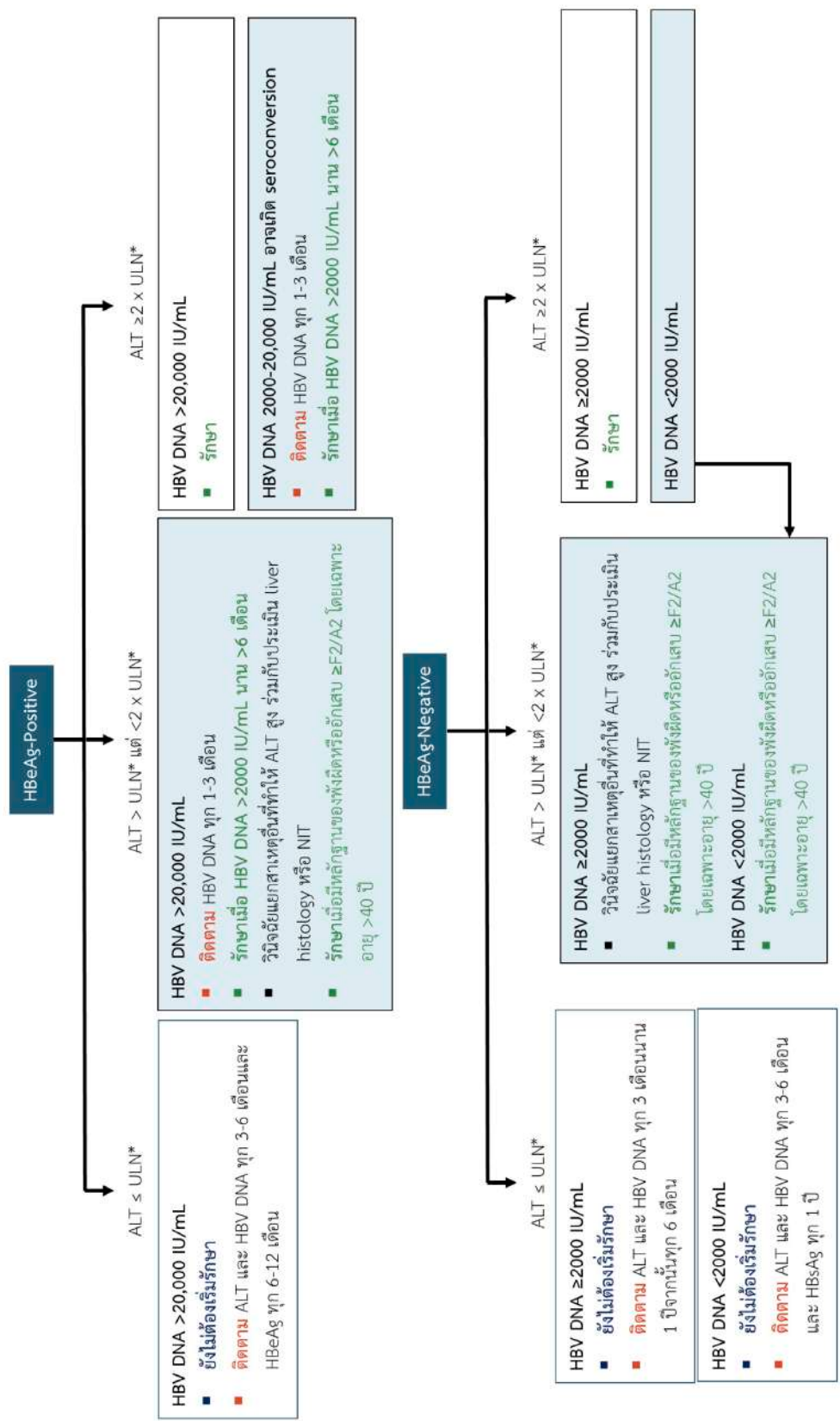
2) ผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มิลลิเมตร (มม.²) มีค่า aHR 2.59 (1.36-4.91) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีจำนวน CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 500 เซลล์/มม.²

3) ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM) มีค่า aHR 2.07 (1.20-3.57)

4) ผู้ป่วยเชื้อชาติ non-black, non-hispanic มี aHR 1.79 (1.13-2.74) นอกเหนือจากนี้ปัจจัยในทางบวกที่ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ART และระดับไวรัสเอชไอวีต่ำจนวัดค่าไม่ได้ (HIV suppression) ที่นานเป็นเวลามากกว่า 6 เดือน มี aHR 0.56 (0.35-0.91)⁽⁷⁾

แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบีและเอชไอวี

ตามคำแนะนำของสมาคมโรคตับของสหรัฐอเมริกา (The American Association for the Study of Liver Diseases; AASLD) พ.ศ. 2561⁽⁸⁾ แนะนำแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งไว้ดังแสดงในแผนภาพรูปที่ 1 และตารางแสดงข้อบ่งชี้ของการเริ่มยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังของสมาคมตั้งแต่ละทวีปดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1. แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งของสมาคมโรคตับของสหรัฐอเมริกา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)
*ค่าปกติของ ALT คือ 35 IU/L ในผู้ชาย และ 25 IU/L ในผู้หญิง

ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้ของการเริ่มยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังของสมาคมตับแต่ละทวีป (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8-11)

สมาคมโรคตับ	HBeAg status	HBV DNA (IU/mL)	ระดับ ALT หรือ Liver fibrosis
THASL พ.ศ. 2558	HBeAg positive	≥2,000	ALT ≥2 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2 ถ้า ALT <2 เท่า แนะนำตรวจพยาธิสภาพตับ (NIT, histology) เมื่ออายุ >40 ปี
	HBeAg negative	≥2,000	ALT ≥2 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2 ถ้า ALT <2 เท่า แนะนำตรวจพยาธิสภาพตับเมื่ออายุ >40 ปี
APASL พ.ศ. 2558	HBeAg positive	≥20,000	ALT ≥2 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2 ถ้า ALT <2 เท่า แนะนำตรวจพยาธิสภาพตับเมื่ออายุ >35 ปี
	HBeAg negative	≥2,000	ALT ≥2 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2 ถ้า ALT <2 เท่า แนะนำตรวจพยาธิสภาพตับเมื่ออายุ >35 ปี
EASL พ.ศ. 2560	HBeAg positive	≥2,000	ALT ≥1 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2
	HBeAg negative	≥2,000	ALT ≥1 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2
AASLD พ.ศ. 2561	HBeAg positive	≥20,000	ALT ≥2 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2 ถ้า ALT <2 เท่า แนะนำตรวจพยาธิสภาพตับเมื่ออายุ >40 ปี
	HBeAg negative	≥2,000	ALT ≥2 เท่า หรือตรวจพบตับอักเสบหรือตรวจพบพังผืดในตับ ≥F2 ถ้า ALT <2 เท่า แนะนำตรวจพยาธิสภาพตับเมื่ออายุ >40 ปี

THASL=Thai Association for the Study of the Liver, APASL=The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, EASL=The European Association for the Study of the Liver, AASLD=The American Association for the Study of Liver Diseases, ALT=alanine aminotransferase, F=fibrosis, NIT=non-invasive test

รายละเอียดของยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบัน แสดงในตารางที่ 2 และแนวทางการเลือกใช้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแสดงในรูปที่ 2

ตารางที่ 2. ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ใช้ในปัจจุบัน (คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8, 9, 12)

ชนิดของยา	ขนาดยา*	Antiviral activity	ร้อยละของ HBeAg seroconversion ในผู้ป่วย HBeAg positive	ร้อยละของ HBsAg loss ในผู้ป่วย HBeAg positive	โอกาสดียา	ข้อห้าม/ผลข้างเคียง ที่พบบ่อย	Pregnancy category	มีผลต่อการรักษา HIV
Preferred								
Pegylated interferon alpha-2a (Peg-IFN)	180 ไมโครกรัม/สัปดาห์ ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 12 เดือน	สูง	29-36	2-7 (11 ในปีที่ 3 หลังการรักษา)	ไม่มีข้อมูล	Decompensated cirrhosis, active psychosis/ flu-like symptoms, fatigue	C	ไม่
Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)	30 มิลลิกรัม (มก.)/วัน	สูง	18	1	ร้อยละ 0 ใน 2 ปี	Limited data in pregnancy/ lactic acidosis	ไม่มีข้อมูล**	ใช่
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	300 มก./วัน	สูง	21	8	ร้อยละ 0 ใน 5 ปี	Nephrotoxicity, Fanconi syndrome, osteomalacia, lactic acidosis	B	ใช่
Entecavir (ETV)	0.5 มก./วัน ⁺	สูง	21-22	4-5	ร้อยละ 1.2 ใน 5 ปี	Lactic acidosis (decompensated cirrhosis only)	C	ใช่
Nonpreferred								
Lamivudine (3TC)	100-150 มก./วัน	ต่ำ	2-5	ไม่มีข้อมูล	ร้อยละ 90 ใน 4 ปี	Pancreatitis, lactic acidosis	C	ใช่
Telbivudine (TBV)	600 มก./วัน	สูง	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ร้อยละ 30 ใน 3 ปี	Myopathy, peripheral neuropathy, lactic acidosis	B	ไม่
Adefovir (ADV)	10 มก./วัน	ต่ำ	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ร้อยละ 29 ใน 5 ปี	Acute renal failure, Fanconi syndrome, lactic acidosis	C	ไม่

*จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
**ยังไม่ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากมีรายงานว่ามีผลต่อบุตรในครรภ์มารดาที่รับประทานยา
⁺แนะนำขนาด 1 มก./วันในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา lamivudine มาก่อนหรือผู้ป่วยที่เป็น decompensated cirrhosis

ยาทางเลือกชนิดแรก (First line)	มีโรคร่วม Renal disease, bone disease, อายุ >60 ปี	ภาวะตับแข็ง (cirrhosis)	หญิงตั้งครรภ์ (pregnancy)
• ETV • TDF • TAF • Peg-IFN	• ETV • TAF	• Peg-IFN less safe in cirrhosis, contraindicated with decompensated cirrhosis	• TDF preferred

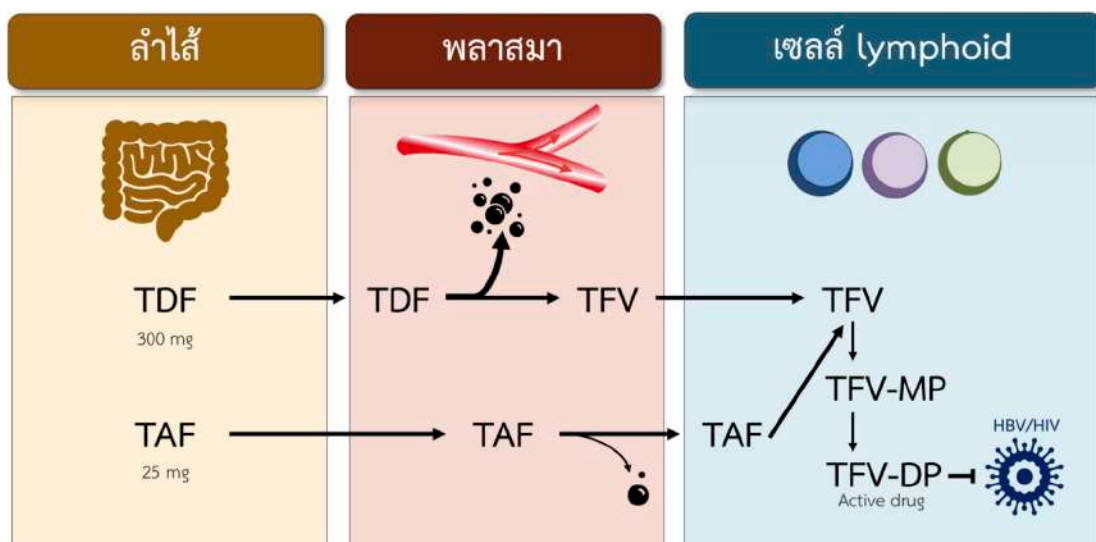
รูปที่ 2. แนวทางการเลือกใช้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)
ETV=entecavir, TDF=tenofovir disoproxil fumarate, TAF=tenofovir alafenamide fumarate, Peg-IFN=pegylated
interferon

ในขณะเดียวกันตามแนวทางปฏิบัติการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยปี พ.ศ. 2563/2564 แนะนำยาต้านเอชไอวีที่ใช้เป็นสูตรแรก ได้แก่ tenofovir alafenamide fumarate (TAF) หรือ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) + lamivudine (3TC) หรือ emtricitabine (FTC) + dolutegravir (DTG) โดยแนะนำให้เป็นแบบเม็ดรวม เนื่องจากเป็นสูตรที่ได้ผลในการควบคุมไวรัสได้ดี รับประทานวันละครั้ง และมีผลข้างเคียงน้อย โดยกรณีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย TDF ควรได้รับการตรวจติดตามการทำงานของไต ทุก 6 เดือน โดยติดตามค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) กรณีพบว่าค่า creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร (มล.)/นาที ให้พิจารณาปรับเป็น TAF หรือลดขนาดยา TDF ลง⁽¹³⁾

สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมการติดเชื้อเอชไอวี ยารักษาไวรัสที่มีผลต่อเชื้อทั้งสองชนิด ได้แก่ TAF TDF ETV และ 3TC ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยจากคำแนะนำของสมาคมโรคตับของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า กรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยาการรักษาเชื้อเอชไอวี จำเป็นต้องยังคงยาที่รักษาไวรัสตับอักเสบบีไว้ในสูตรยาด้วยเสมอ และในทำนองเดียวกัน ทุกสมาคมโรคตับทั่วโลกแนะนำให้ควรต้องเริ่มยารักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทุกรายโดยไม่คำนึงถึงปัจจัยระดับเม็ดเลือดขาว CD4 และแนะนำให้เริ่มยาที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสทั้งสองชนิด โดยเฉพาะยา TAF หรือ TDF เป็นยาพื้นฐานในสูตร⁽⁸⁾

การใช้ยา Tenofovir alafenamide fumarate

Tenofovir (TFV) จัดเป็นยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) มีโครงสร้างเป็น acyclic nucleoside phosphonates ยา TFV สามารถดูดซึมในทางเดินอาหารได้น้อย จึงพัฒนายามาในรูปของ prodrug และ รูปแบบเกลือเพื่อเพิ่มการละลายและการดูดซึมของยา คือ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ซึ่งเป็นยาหลักที่มีประสิทธิภาพดี ใช้ในการรักษาทั้งผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี แต่การใช้ยา TDF เป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดปัญหาต่อไตและกระดูก จึงมีการพัฒนายา tenofovir alafenamide fumarate (TAF) ซึ่งเป็น prodrug ของยา TFV มีโครงสร้างเป็น isopropylalaninyl monoamidate phenyl monoester ในรูปแบบเกลือแบบใหม่ที่มีคุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ที่แตกต่างจากยา TDF⁽¹⁴⁾ กลไกการออกฤทธิ์ของยา TAF และ TDF จะออกฤทธิ์เมื่ออยู่ในรูปของ active form คือ TFV-diphosphate (TFV-DP) โดยที่ข้อดีของ TAF เหนือกว่า TDF คือ TAF มีความคงตัวในพลาสมามากกว่า กล่าวคือเมื่อรับประทานยา TAF ยาจะถูกดูดซึมจากลำไส้เข้าสู่พลาสมา และถูกขนส่งเข้าสู่เซลล์เป้าหมายคือ lymphoid cells เป็นหลักซึ่งเป็นเซลล์หลักในการแบ่งตัวของเชื้อไวรัส ขณะที่ TDF มีความคงตัวในพลาสมาต่ำ จึงถูกเปลี่ยนเป็น TFV ในพลาสมาและระดับ TFV ในพลาสมาสูง แต่ระดับยาที่เซลล์เป้าหมายจึงต่ำลง^(14, 15) ยา TDF จึงต้องรับประทานในขนาดสูง 300 มก. เทียบกับ TAF 25 มก. นอกเหนือไปจากนี้ระดับ TFV ที่สูงในพลาสมา มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดพิษต่อไตและกระดูก ดังแสดงกลไกในรูปที่ 3 และตารางเปรียบเทียบยาสองชนิดแสดงในตารางที่ 3



รูปที่ 3. กลไกกระบวนการการเปลี่ยนแปลงออกฤทธิ์ของยา TAF และ TDF จากลำไส้ไปสู่พลาสมาและเซลล์เป้าหมายของเชื้อไวรัส (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

TDF=tenofovir disoproxil fumarate, TAF=tenofovir alafenamide fumarate, TFV=tenofovir, MP=monophosphate, DP=diphosphate, HBV=hepatitis B virus, HIV=human immunodeficiency virus

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา TAF และ TDF (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 16)

	TAF	TDF
Plasma half-life ⁽¹⁷⁾	90 นาที	0.4 นาที
Bioavailability	Fasting ร้อยละ 17 High fat meal ร้อยละ 65	Fasting ร้อยละ 25 High fat meal ร้อยละ 40
Protein binding	ร้อยละ 80	น้อยกว่าร้อยละ 7
Plasma concentration of TFV	ต่ำกว่าร้อยละ 90	สูง
Renal concentration of TFV	ต่ำกว่า	สูงกว่า
Excretion	กำจัดทางตับร้อยละ 32 กำจัดทางไตร้อยละ 1	กำจัดออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 70-80
ขนาดของยา	25 มก.	300 มก.

ประสิทธิภาพของยา TAF ต่อระดับไวรัสตับอักเสบบี

จากผลการศึกษาวิจัย 2 รายงานในปี พ.ศ. 2559 มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา TAF และ TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg positive⁽¹⁸⁾ และ HBeAg negative⁽¹⁹⁾ ให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกันกล่าวคือยา TAF ประสิทธิภาพในการลดระดับ HBV DNA ที่ 48 สัปดาห์ภายหลังการรักษาไม่ด้อยไปกว่ายา TDF โดยที่มีผลข้างเคียงต่อไตและกระดูกน้อยกว่า

โดยรายละเอียดในงานวิจัยพบว่า จากการศึกษาของ Henry L Y Chan และคณะศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg positive ที่มีระดับ HBV DNA สูงกว่า 20,000 IU/mL จำนวน 875 ราย การศึกษาแบบพหุสถาบัน (multicenter study) ใน 161 โรงพยาบาล ของ 19 ประเทศ ระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ. 2556 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2557 โดยศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (double-blinded, randomized controlled trial) ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 ที่ได้รับยา TAF และ TDF ตามลำดับ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 48 ภายหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 371 ราย จาก 581 รายหรือร้อยละ 64 ที่ได้รับยา TAF มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF จำนวน 195 จาก 292 รายหรือร้อยละ 67 (ความแตกต่างร้อยละ -3.6; 95%CI -9.8-2.6; p=0.25) ในทางตรงกันข้ามปัจจัยด้านผลข้างเคียงของยาพบว่ายา TAF มีผลต่อค่าความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) ที่ลดลง และผลข้างเคียงต่อการทำงานไตโดยการวัดค่า CrCl ลดลงน้อยกว่ายา TDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลลัพธ์ของการศึกษาอีกงานหนึ่งเป็นไปในทำนองเดียวกัน กล่าวคือการศึกษาของ Maria Buti และคณะเปรียบเทียบการใช้ยา TAF และ TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg negative ที่มีระดับ HBV DNA สูงกว่า 20,000 IU/mL ใน 105 โรงพยาบาล ของ 17 ประเทศ ระหว่างเดือนกันยายน

พ.ศ. 2556 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 โดยศึกษารูปแบบ double-blinded, randomized controlled trial ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 ที่ได้รับยา TAF และ TDF ตามลำดับ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 48 ภายหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 268 ราย จาก 285 ราย หรือร้อยละ 94 ที่ได้รับยา TAF มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF จำนวน 130 ราย จาก 140 ราย หรือร้อยละ 93 (ความแตกต่างร้อยละ 1.8; 95%CI -3.6-7.2; $p=0.47$) จากการศึกษา**แสดงให้เห็นว่ายา TAF มีประสิทธิภาพการกดระดับไวรัสตับอักเสบบีไม่ด้อยไปกว่ายา TDF** ในขณะที่ปัจจัยด้านผลข้างเคียงของยาพบว่ายา TAF มีผลต่อค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงน้อยกว่ายา TDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่างร้อยละ 1.87; 95%CI 1.42-2.32; $p= <0.0001$) และด้านผลข้างเคียงของการทำงานไตพบว่ายา TAF มีผลต่อการลดลงของค่า CrCl น้อยกว่ายา TDF (ค่ามัธยฐานความแตกต่าง -1.8 และ -4.8 มล./นาที ตามลำดับ; $p= 0.004$)⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทั้งสองการศึกษานี้ให้ข้อมูลของการใช้ยา TAF ในระยะเวลาสั้นเพียง 48 สัปดาห์

การศึกษาถัดมาในปี พ.ศ. 2561 ของ Jules Levin ติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาสั้นขึ้นเป็นเวลา 3 ปี ศึกษาแบบ double-blinded, randomized controlled trial ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั้งชนิด HBeAg positive จำนวน 873 รายและ HBeAg negative จำนวน 425 รายมีระดับ HBV DNA สูงกว่า 20,000 IU/mL ในอัตราส่วนผู้ป่วย 2 ต่อ 1 ที่ได้รับยา TAF และ TDF ตามลำดับ โดยศึกษาประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดสามารถกดระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 144 หรือปีที่ 3 ภายหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม HBeAg positive มีผู้ป่วยจำนวน 428 ราย จาก 581 รายหรือร้อยละ 74 ที่ได้รับยา TAF มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF จำนวน 127 ราย จาก 178 รายหรือร้อยละ 71 (ความแตกต่างร้อยละ 2.0; 95%CI -5.6-9.6; $p= 0.59$) ส่วนกลุ่ม HBeAg negative ที่ได้รับยา TAF มีผู้ป่วยจำนวน 248 ราย จาก 285 ราย หรือร้อยละ 87 มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF จำนวน 63 ราย จาก 74 รายหรือร้อยละ 84 (ความแตกต่างร้อยละ 1.7; 95%CI -8.1-11.4; $p= 0.71$) โดยผลข้างเคียงของยา TAF พบว่ามีผลต่อความหนาแน่นกระดูก และต่อการทำงานของไต คือการลดลงของ CrCl น้อยกว่ายา TDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า⁽²⁰⁾ สรุปข้อมูลผลการศึกษาวิจัยดังกล่าวของยา TAF ต่อระดับไวรัสตับอักเสบบีแสดงในตารางที่ 4

สอดคล้องไปการศึกษาโดยการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ในปี พ.ศ. 2564 ของ Xuefeng Ma และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเปรียบเทียบระหว่างยา TAF และ TDF ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของการกดระดับไวรัสของยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน คือ pooled odd ratio 0.97 (95%CI 0.83-1.14; $p= 0.745$)⁽²¹⁾

ประสิทธิภาพของยา TAF ต่อพังผืดของตับ

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาที่ศึกษาผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ติดตามการเปลี่ยนแปลงของพังผืดในตับของผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากการใช้ยา TAF โดยมีข้อมูลจากการศึกษาของ

Henry L Y Chan และคณะในปี พ.ศ. 2559 จากที่กล่าวไปข้างต้น ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ชนิด HBeAg positive จำนวน 875 ราย ผลการศึกษาติดตามพังผืดของตับภายหลังการรักษาด้วยยา TAF และ TDF ที่ 48 สัปดาห์ ประเมินพังผืดของตับโดยการตรวจ FibroTest (BioPredictive, Paris, France) ซึ่งประกอบไปด้วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 5 ตัวแปร ได้แก่ gamma glutamyl transferase total bilirubin alpha-2-macroglobulin apolipoprotein A1 และ haptoglobin โดยผู้ป่วยกลุ่ม TAF และ TDF มีค่า FibroTest ก่อนการรักษาเท่ากับ 0.34 และ 0.32 ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่า FibroTest ลดลงเพียงเล็กน้อย โดยกลุ่ม TAF มีค่าลดลงมากกว่าที่ -0.07 เทียบกับกลุ่ม TDF เท่ากับ -0.04 (ความแตกต่าง -0.03; 95%CI -0.04-(-0.01); p=0.007)⁽¹⁸⁾

อย่างไรก็ตามบางการศึกษาใน real-world cohorts 2 การศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชนิดอื่นก่อนใช้ยา TAF การศึกษาแรกใน 6 academic centers และ 4 community-based centers ของสหรัฐอเมริกา ศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวน 270 ราย ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2562 โดยผู้ป่วยร้อยละ 81 เคยได้รับยา TDF ร้อยละ 8 เคยได้รับยา ETV และร้อยละ 6 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาไวรัสอื่นมาก่อน ติดตามการรักษาเฉลี่ยเป็นเวลา 508 (338-803) วัน ผลการศึกษาพบว่าไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพังผืดตับจากการประเมินด้วย FIB-4 score ที่ 48 สัปดาห์ภายหลังการรักษา⁽²²⁾ และอีกการศึกษาหนึ่งในประเทศจีนระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 ศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยยา ETV เป็นเวลาอย่างน้อย 48 สัปดาห์และสามารถตรวจระดับ HBV DNA ได้ (low-level viremia) คือมีระดับ HBV DNA ระหว่าง 20-2,000 IU/mL ติดตามผู้ป่วยแบ่งเป็นสองกลุ่มโดยวิธีการจับคู่โดยใช้คะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก ETV เป็น TAF และกลุ่มที่คงการรักษาด้วยยา ETV ต่อ ติดตามไปเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพังผืดตับโดยการตรวจด้วยวิธีการวัด liver stiffness measurement (LSM) ร่วมกับการคำนวณ FIB-4 และ APRI score ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยค่ามัธยฐานของ LSM ในกลุ่ม TAF และ ETV เท่ากับ 7.6 และ 8.9 kilopascal (kPa) ก่อนการรักษา และเท่ากับ 7.6 และ 9.2 kPa ภายหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ตามลำดับ⁽²³⁾ สรุปข้อมูลผลการศึกษาวิจัยดังกล่าวของยา TAF ต่อพังผืดตับแสดงในตารางที่ 5

โดยสรุปประสิทธิภาพของยา TAF ต่อพังผืดของตับ ยังต้องติดตามผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป ซึ่งยังมีการศึกษาที่น่าติดตามของประเทศจีน อยู่ในระหว่างการศึกษาตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2564 ศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอื่น ให้การรักษาด้วยยา TAF เป็นระยะเวลา 96 สัปดาห์ และติดตามผลลัพธ์หลักของการศึกษาด้วยการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับก่อนและหลังการรักษาเพื่อประเมินสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีพังผืดของตับลดลงอย่างน้อย 1 fibrosis stage ด้วยวิธี Ishak score จาก liver histology (NCT04939441)⁽²⁴⁾

ตารางที่ 4. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา TAF ต่อระดับไวรัสตับอักเสบบี

	การศึกษาของ Henry L Y Chan พ.ศ. 2559 (18)	การศึกษาของ Maria Buti พ.ศ. 2559 (19)	การศึกษาของ Jules Levin พ.ศ. 2561 (20)
ประชากร	- HBeAg positive ที่มี HBV DNA >20,000 IU/mL - เปรียบเทียบยา TAF และ TDF	- HBeAg negative ที่มี HBV DNA >20,000 IU/mL - เปรียบเทียบยา TAF และ TDF	- HBeAg positive และ negative ที่มี HBV DNA >20,000 IU/mL - เปรียบเทียบยา TAF และ TDF
จำนวน	875 ราย แบ่งเป็น - TAF 581 ราย - TDF 292 ราย	425 ราย แบ่งเป็น - TAF 285 ราย - TDF 140 ราย	- HBeAg positive 873 ราย แบ่งเป็น TAF 581 ราย TDF 178 ราย - HBeAg negative 425 ราย แบ่งเป็น TAF 285 ราย TDF 74 ราย
ระยะเวลาการศึกษา	48 สัปดาห์	48 สัปดาห์	144 สัปดาห์ หรือ 3 ปี
ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL	สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL	สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/mL
ผลการศึกษา	- TAF ร้อยละ 64 หรือ 371 จาก 581 ราย - TDF ร้อยละ 67 หรือ 195 จาก 292 ราย - ความแตกต่างร้อยละ -3.6; 95%CI -9.8-2.6; p=0.25)	- TAF ร้อยละ 94 หรือ 268 จาก 285 ราย - TDF ร้อยละ 93 หรือ 130 จาก 140 ราย - ความแตกต่างร้อยละ 1.8; 95%CI -3.6-7.2; p= 0.47	HBeAg positive - TAF ร้อยละ 74 หรือ 428 จาก 581 ราย - TDF ร้อยละ 71 หรือ 127 จาก 178 ราย - ความแตกต่างร้อยละ 2.0; 95%CI -5.6-9.6; p=0.59 HBeAg negative - TAF ร้อยละ 87 หรือ 248 จาก 285 ราย - TDF ร้อยละ 84 หรือ 63 จาก 74 ราย - ความแตกต่างร้อยละ 1.7; 95%CI -8.1-11.4; p= 0.71

TAF=tenofovir alafenamide fumarate, TDF=tenofovir disoproxil fumarate

ตารางที่ 5. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา TAF ต่อฟังก์ชันของตับโดยการประเมินด้วยวิธี non-invasive test

	การศึกษากของ Henry L Y Chan พ.ศ. 2559 ⁽¹⁸⁾	การศึกษากของ Rajender Reddy พ.ศ. 2563 ⁽²²⁾	การศึกษากของ Zhong-Bin Li พ.ศ. 2564 ⁽²³⁾
ประชากร	- HBeAg positive ที่มี HBV DNA >20,000 IU/mL - เปรียบเทียบยา TAF และ TDF	- CHB โดยไม่ระบุ HBeAg status หรือ HBV DNA - ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาอื่นมาก่อนเปลี่ยนเป็นยา TAF หรือเริ่มรักษาด้วยยา TAF เป็นลำดับแรก	- CHB ที่เคยได้รับยา ETV เป็นเวลาอย่างน้อย 48 สัปดาห์และสามารถตรวจระดับ HBV DNA ได้ (low-level viremia) คือมีระดับ HBV DNA ระหว่าง 20-2,000 IU/mL - เปลี่ยนเป็นยา TAF เปรียบเทียบกับยา ETV ตามเดิม
จำนวน	875 ราย แบ่งเป็น - TAF 581 ราย - TDF 292 ราย	270 ราย เคยรักษาด้วยยาอื่นมาก่อนร้อยละ 84 แบ่งเป็น - TDF ร้อยละ 81 - ETV ร้อยละ 8 - TDF/FTC ร้อยละ 2 - 3TC และ ADV อย่างละร้อยละ 1 และรักษาด้วยยา TAF ลำดับแรกร้อยละ 6	211 ราย แบ่งเป็น - TAF 75 ราย - ETV 75 ราย โดยวิธีการจับคู่โดยใช้คะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching)
ระยะเวลาการศึกษา	48 สัปดาห์	48 สัปดาห์	24 สัปดาห์
การประเมินฟังก์ชันตับ	FibroTest* (BioPredictive, Paris, France)	FIB-4 score**	LSM, FIB-4 score และ APRI score
ผลการศึกษา	- ทั้งสองกลุ่มมีค่า FibroTest ลดลงเพียงเล็กน้อย โดยกลุ่ม TAF มีค่าลดลงมากกว่าที่ -0.07 เทียบกับกลุ่ม TDF เท่ากับ -0.04 (ความแตกต่าง -0.03; 95%CI -0.04-(-0.01); p=0.007) - โดยผู้ป่วยกลุ่ม TAF และ TDF มีค่า FibroTest ก่อนการรักษาเท่ากับ 0.34 และ 0.32 ตามลำดับ	- ไม่พบความแตกต่างของ FIB-4 score ภายหลังการรักษาที่ 48 สัปดาห์ (ติดตามการรักษาเฉลี่ยเป็นเวลา 508 (338-803) วัน) - บัญชีที่ตรวจพบค่า FIB-4 score สูงมากกว่า 1.45 ที่ ภายหลังการรักษา 48 สัปดาห์ คือผู้ป่วยที่มีค่า FIB-4 score สูงกว่า 1.45 ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา p< 0.001	- ไม่พบความแตกต่างของ LSM, FIB-4, APRI score - โดยค่ามัธยฐานของ LSM ในกลุ่ม TAF และ ETV เท่ากับ 7.6 และ 8.9 kPa ก่อนการรักษา และ เท่ากับ 7.6 และ 9.2 kPa ภายหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ตามลำดับ

CHB, chronic hepatitis B; TAF, tenofovir alafenamide fumarate; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; ETV, entecavir; FTC, emtricitabine; 3TC, lamivudine; ADV, adefovir dipivoxil; LSM, liver stiffness measurement; FIB-4 score, Fibrosis 4 score; APRI, AST to platelet ratio index; kPa, kilopascal

*FibroTest (BioPredictive, Paris, France) ประกอบไปด้วย 5 ตัวแปร ได้แก่ gamma glutamyl transferase total bilirubin alpha-2-macroglobulin apolipoprotein A1 และ haptoglobin

**FIB-4 score ประกอบไปด้วย 4 ตัวแปร ได้แก่ อายุ เอนไซม์ตับ AST, ALT และเกร็ดเลือด

ผลข้างเคียงของยา TAF

นอกเหนือจากประสิทธิภาพของยา TAF ที่ไม่ด้อยไปกว่ายา TDF และข้อดีเหนือกว่าคือมีผลข้างเคียงต่อไตและกระดูกน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา TDF แต่ตัวยา TAF เองมีผลข้างเคียงด้านอื่นกล่าวคือ จากการศึกษาของ Bernard Surial และคณะในปี พ.ศ. 2564 เป็น multicenter study ของ 5 โรงพยาบาลในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ ศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF เป็นยาหลักในสูตรยาเป็นเวลานานกว่า 6 เดือน เปลี่ยนมาใช้ยา TAF แทนในสูตรยา จากนั้นติดตามการรักษาระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2562 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 4,375 ราย อายุเฉลี่ย 50 ปี โดยมีผู้ป่วยดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) อยู่ในเกณฑ์ปกติร้อยละ 51.7 ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 3,484 ราย หรือร้อยละ 79.6 ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาจาก TDF เป็น TAF และผู้ป่วยที่เหลืออีก 891 รายหรือร้อยละ 20.4 ได้รับยา TDF ตามเดิม ผลการศึกษาเรื่องการเปลี่ยนแปลงทาง metabolic พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา TAF มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 1.7 กก. (95%CI 1.5-2.9 กก.) เปรียบเทียบกับยา TDF 0.7 กก. (95%CI 0.4-1.0 กก.) ในระหว่างช่วงการศึกษาวิจัยเป็นเวลา 18 เดือน โดยพบว่าผู้ป่วยที่เดิมมีค่าดัชนีมวลกายปกติเปลี่ยนเป็นภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน (overweight/obesity) ภายหลังการศึกษาถึงร้อยละ 13.8 เปรียบเทียบกับยา TDF ร้อยละ 8.4 (ความแตกต่างร้อยละ 5.4 ต่ออายุ; 95%CI 2.1-8.8) นอกเหนือจากนั้นผลการศึกษาต่อระดับไขมันในเลือดพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา TAF มีระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นทั้ง total cholesterol เฉลี่ย 9.5 มก./เดซิลิตร (ดล.) high-density lipoprotein cholesterol เฉลี่ย 1.9 มล./ดล. low-density lipoprotein cholesterol เฉลี่ย 4.7 มก./ดล. และ triglyceride เฉลี่ย 16.1 มล./ดล. ที่ระยะเวลา 18 เดือนภายหลังการรักษา⁽²⁵⁾ ตารางที่ 6 แสดงผลข้างเคียงของยา TAF จากการศึกษาก่อนหน้านี้จนถึงปัจจุบัน ดังนั้นจะเห็นได้ว่าจากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี รวมไปถึงผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง การใช้ยา TAF เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 3 ปี ถึงแม้จะมีผลข้างเคียงต่อไตและกระดูกน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา TDF แต่จำเป็นต้องระมัดระวังผลข้างเคียงด้าน metabolic ทั้งน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นหรืออาจทำให้เป็นภาวะโรคอ้วน และระดับไขมันในเลือดที่สูงขึ้น ซึ่งอาจส่งผลต่อโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามมา โดยเฉพาะโรคตับคั่งไขมัน และความเสี่ยงต่อโรคเส้นเลือดหัวใจและเส้นเลือดสมอง อย่างไรก็ตามการศึกษาค่าการใช้ยา TAF ในระยะยาวยังต้องติดตามการศึกษาต่อไป

ตารางที่ 6. แสดงผลการศึกษาผลข้างเคียงของยา TAF ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ และติดเชื้อเอชไอวี

	การศึกษาของ Henry L Y Chan พ.ศ. 2559 (n=875) ⁽¹⁸⁾	การศึกษาของ Maria Butti พ.ศ. 2559 (n=425) ⁽¹⁹⁾	การศึกษาของ Jules Levin พ.ศ. 2561 (n= 873+425) ⁽²⁰⁾	การศึกษาของ Zhong-Bin Li พ.ศ. 2564 (n=211) ⁽²³⁾	การศึกษาของ Bernard Surial พ.ศ. 2564 (n=4,375) ⁽²⁵⁾
ระยะเวลาการศึกษา	48 สัปดาห์	48 สัปดาห์	3 ปี	24 สัปดาห์	3 ปี
ผลข้างเคียงต่อค่าความหนาแน่นของกระดูกสะโพก (BMD)	- TAF ค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ -0.10 (95%CI -0.29-0.09) - TDF ค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ -1.72 (95%CI -2.02-1.41) - ความแตกต่าง 1.62 (1.27-1.96), p< 0.0001	- TAF ค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ -0.29 (95%CI -0.55(-0.03)) - TDF ค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ -2.16 (95%CI -2.53(-1.79)) - ความแตกต่างร้อยละ 1.87 (95%CI 1.42-2.32), p< 0.0001	- TAF ค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ -0.41 - TDF ค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ -2.49 p< 0.001	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
ผลข้างเคียงต่อไต (eGFR)	- TAF ค่ามัธยฐานลดลง -0.6 mL/min (IQR -8.4-7.8) - TDF ค่ามัธยฐานลดลง -5.4 mL/min (IQR -12.6-3.0) p< 0.0001	- TAF ค่ามัธยฐานลดลง -1.8 mL/min (IQR -7.8-6.0) - TDF ค่ามัธยฐานลดลง -4.8 mL/min (IQR -12.0-3.0) p= 0.004	- TAF ค่ามัธยฐานลดลง -1.2 mL/min - TDF ค่ามัธยฐานลดลง -6.0 mL/min p< 0.001	- TAF และ ETV พบค่า eGFR ลดลง เป็น <50 mL/min/1.73 ^m จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.3) - TAF ร้อยละค่าเฉลี่ยของ eGFR ที่ลดลง 1.1 - ETV ร้อยละค่าเฉลี่ยของ eGFR ที่ลดลง 1.5 p= 0.707	ไม่มีข้อมูล
ผลข้างเคียงต่อระดับไขมันในเลือด และด้าน metabolic	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	- TAF พบค่า LDL cholesterol สูงขึ้นเกิน 300 mg/dL จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4), FBS สูงขึ้นเกิน 250 mg/dL จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.3) - ETV ไม่พบค่า LDL cholesterol, FBS สูงขึ้น	- TAF น้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 1.7 kg (95%CI 1.5-2.9 kg) - TDF 0.7 kg (95%CI 0.4-1.0 kg) - ความแตกต่าง 1.1 kg (95%CI 0.7-1.4), p<0.001 - TAF ค่าเฉลี่ยของ TC สูงขึ้น 9.5 mg/dL HDL สูงขึ้น 1.9 mg/dL LDL 4.7 mg/dL TG สูงขึ้น 16.1 mg/dL

BMD=bone mineral density, eGFR=estimated glomerular filtration rate, 95%CI=95% confidence interval, IQR=interquartile range, FBS=fasting blood sugar, TC=total cholesterol, HDL=high-density lipoprotein cholesterol, LDL=low-density lipoprotein cholesterol, TG=triglyceride

ข้อบ่งชี้ของการใช้ยา TAF

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติร่วมกับองค์การอาหารและยา ให้ข้อกำหนดเงื่อนไขการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปี พ.ศ. 2564 สำหรับยา TAF รูปแบบ tablet, film coated tablet ขนาด 25 มก. เป็นบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ง มีรายละเอียดดังนี้

1. ใช้เป็นยาลำดับแรก (first line agent) ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งไม่เคยรักษามาก่อน โดยมีเกณฑ์ดังนี้

1.1 ในกรณีผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg positive หรือ HBeAg negative ที่มีระดับ ALT ≥ 1.5 เท่าของค่าปกติ และมี HBV DNA $> 2,000$ IU/mL

1.2 ในกรณีผู้ป่วยมีระดับ ALT < 1.5 เท่าของค่าปกติ ต้องมีผล liver histology ที่แสดงว่ามีภาวะตับอักเสบตามเกณฑ์ histology activity index (HAI) scoring system โดยมี necro-inflammatory score ≥ 4 หรือตามเกณฑ์ METAVIR scoring system มีระดับ moderate หรือ severe necro-inflammatory (≥ 2) หรือมีพังผืดในตับอย่างชัดเจนตามเกณฑ์ METAVIR scoring system โดยมี fibrosis stage ≥ 2 หรือผลการตรวจ non-invasive fibrosis markers เช่น liver elastography, AST to platelet ratio index (APRI) หรือ FIB-4 score เป็นต้น บ่งชี้ว่ามี fibrosis stage ≥ 2

2. ใช้กับผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเดิมที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา lamivudine หรือ ETV หรือ TDF มาก่อน

3. ใช้สำหรับผู้ป่วย compensated cirrhosis Child-Pugh A ที่ตรวจพบ HBV DNA

4. ใช้กับผู้ป่วยที่จะได้รับยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาในระยะสั้นหรือยากดภูมิคุ้มกัน ในกรณีข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

4.1 ตรวจพบ HBsAg positive หรือ

4.2 ตรวจพบ anti-HBc positive และ HBsAg negative ที่ได้รับการรักษาด้วยยา monoclonal antibody to CD20 ได้แก่ rituximab หรือได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้บริจาคที่ตรวจพบ HBsAg positive หรือตรวจพบ anti-HBc positive ร่วมกับ HBsAg negative

ข้อจำกัดของยา TAF ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม

ยา TAF ยังมีข้อจำกัด และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ยังไม่เพียงพอ ในการใช้รักษากับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม ได้แก่ 1) หญิงตั้งครรภ์ 2) ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง และ 3) ผู้ป่วย decompensated cirrhosis รายละเอียด ดังนี้คือ

1. หญิงตั้งครรภ์

กรณีหญิงตั้งครรภ์ เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก และมีการกำหนดค่า HBV DNA มากกว่า 200,000 IU/mL หรือมี HBeAg positive แนะนำให้ใช้ยา TDF โดยที่ยา TAF ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ และเด็กอายุ < 12 ปี ตามคำแนะนำของสมาคมโรคตับของสหรัฐอเมริกาแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7. คำแนะนำการใช้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

คำแนะนำ	ชนิดของยา	รายละเอียด
แนะนำให้ใช้	TDF	แนะนำเนื่องจากยามีประสิทธิภาพดี และโอกาสดื้อยาน้อย เมื่อเทียบกับ 3TC, TBV
ยาทางเลือก	3TC, TBV	มีการศึกษาใช้ในหญิงตั้งครรภ์ได้ แต่ไม่แนะนำเป็นยาลำดับแรกเนื่องจากมี โอกาสดื้อยาสูง (low genetic barrier to resistance)
ไม่แนะนำให้ใช้	TAF ETV Peg-IFN	ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ Category C Category C

TDF=tenofovir disoproxil fumarate, 3TC=lamivudine, TBV=telbivudine, TAF=tenofovir alafenamide fumarate, ETV=entecavir, Peg-IFN=pegylated interferon

อย่างไรก็ตาม ยา TAF เริ่มมีการศึกษาและมีข้อมูลการนำมาใช้เพิ่มมากขึ้นในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในปี พ.ศ. 2563 ของประเทศจีน ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวนที่มีระดับ HBV DNA >200,000 IU/mL จำนวน 71 ราย ที่ได้รับยา TAF ในช่วงตั้งครรภ์อายุครรภ์ตั้งแต่ 24-28 สัปดาห์ การศึกษาพบว่าเด็กทารกจำนวน 73 รายตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และไม่พบรายงานภาวะพิการแต่กำเนิดของทารก ขณะที่หญิงตั้งครรภ์จำนวน 61 จาก 71 ราย หรือร้อยละ 86 ตรวจพบระดับ HBV DNA <200,000 IU/mL ภายหลังคลอด⁽²⁶⁾ และจากอีกการศึกษาหนึ่งแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในปี พ.ศ.2564 ของประเทศจีน ศึกษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวนที่มีระดับ HBV DNA >200,000 IU/mL จำนวน 232 ราย โดยแบ่งเป็น 116 ราย ได้รับยา TAF และ 116 รายได้รับยา TDF ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 24-35 สัปดาห์ติดตามไปจนภายหลังการคลอดอีก 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าเด็กทารกจำนวน 233 รายตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และไม่พบรายงานภาวะพิการแต่กำเนิดเช่นเดียวกัน ในยาทั้งสองชนิด⁽²⁷⁾

การศึกษาใหญ่อีกหนึ่งการศึกษาเป็น multicenter study 22 สถาบันจาก 9 ประเทศ รวมผู้ร่วมวิจัยจากประเทศไทยด้วย ศึกษาการใช้ยา TAF ในผู้ป่วยตั้งครรภ์อายุครรภ์ระหว่าง 14-28 สัปดาห์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ให้การรักษาเปรียบเทียบสามกลุ่ม 1) ยา DTG+FTC+TAF 217 ราย 2) ยา DTG+FTC+TDF 215 ราย และ 3) ยา efavirenz (EFV)+FTC+TDF 211 ราย โดยในแต่ละกลุ่มมีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวนไม่มาก คือ 3 ราย (ร้อยละ 1), 6 ราย (ร้อยละ 3), และ 4 ราย (ร้อยละ 2) ตามลำดับ ศึกษาประสิทธิภาพของยาแต่ละกลุ่มในการกดระดับไวรัสเอชไอวี รวมไปถึงความปลอดภัยของการใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์ โดยผลการศึกษา ด้านความปลอดภัยของยารายงานเป็น composite adverse pregnancy outcome ได้แก่ spontaneous abortion, stillbirth, preterm delivery, และ small infant for gestational age ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา DTG+FTC+TAF มีผลข้างเคียงดังกล่าวน้อยกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 52 ราย จาก 216 ราย หรือร้อยละ 24 เทียบกับกลุ่ม DTG+FTC+TDF 70 ราย จาก 213 ราย หรือร้อยละ 33 (ความ

แตกต่างร้อยละ -8.8, 95%CI -17.3-(-0.3), $p=0.043$) และกลุ่ม EFV+FTC+TDF 69 ราย จาก 211 ราย หรือร้อยละ 33% (ความแตกต่างร้อยละ -8.6, 95%CI -17.1-(-0.1), $p=0.047$)⁽²⁸⁾

แม้ว่าจากผลลัพธ์จากการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายา TAF มีความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาจำกัดและผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนไม่มาก ยังจำเป็นต้องติดตามผลการรักษาต่อไป

2. ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

กรณีผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ที่มีการทำงานของไตผิดปกติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) มี serum creatinine ≥ 1.5 มก./ดล. ในผู้ใหญ่ หรือ >2 เท่าของค่าปกติในเด็ก หรือ 2) มี eGFR ≤ 50 มล./นาที่/1.73 ม.² ในผู้ใหญ่ หรือ ≤ 60 มล./นาที่/1.73 ม.² ในเด็ก หรือ 3) ผู้ป่วยที่มีภาวะ proximal tubular dysfunction ร่วมกันมีความผิดปกติดังนี้ ได้แก่ hypokalemia หรือ hypophosphatemia หรือ glucosuria ที่ไม่ได้เกิดจากภาวะ hyperglycemia หรือ proteinuria ≥ 1 กรัม/วัน ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เหล่านี้แนะนำให้ใช้ยา ETV

สำหรับการใช้ยา TAF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการศึกษาในปี พ.ศ. 2564 เป็นการศึกษา prospective study ของ 5 โรงพยาบาลในประเทศสหราชอาณาจักร โดยศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีภาวะ proximal renal tubulopathy (PRT) จากการใช้ยา TDF และมีค่า eGFR มากกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ม.² ได้รับการรักษาด้วยยา TAF และติดตามผลลัพธ์หลักคือการกลับเป็นซ้ำของภาวะ PRT ที่ 96 สัปดาห์ภายหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 31 รายไม่พบการกลับเป็นซ้ำของ PRT หรือภาวะ glycosuria เลย โดยพบว่าการลดลงของค่า eGFR-creatinine -1.9 (95%CI -3.5-(-0.3) มล./นาที่/1.73 ม.² ต่อปี), $p=0.024$ ⁽²⁹⁾ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา TAF ในผู้ป่วยกลุ่ม proximal tubular dysfunction และไม่ใช้โรคไตเรื้อรังระยะ 4-5 มีความปลอดภัย และไม่ทำให้ภาวะ tubulopathy แย่ลงหรือกลับเป็นซ้ำ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีเพียงหนึ่งการศึกษาและจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมีเพียงจำนวนน้อย จึงยังจำเป็นต้องติดตามผลการรักษาในอนาคตต่อไป

3. ผู้ป่วย decompensated cirrhosis

กรณีผู้ป่วย decompensated cirrhosis Child-Pugh score B หรือ C ที่ตรวจพบ HBV DNA แนะนำให้ใช้ยา TDF หรือ ETV เนื่องจากปัจจุบันยา TAF ยังไม่มีข้อมูลเรื่อง safety concern ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

อย่างไรก็ตามมีข้อมูลงานศึกษาวิจัยการใช้ยา TAF ในผู้ป่วยกลุ่มโรคตับเรื้อรังที่เกิดด้วยเหตุแทรกซ้อน (acute-on-chronic liver failure, ACLF) ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสตับบี ศึกษาระหว่างเดือนมกราคม ถึงธันวาคม พ.ศ. 2562 ของประเทศจีน เป็นการศึกษาแบบ prospective ติดตามผู้ป่วย 40 รายที่ได้รับการวินิจฉัย ACLF ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคตับของเอเชียแปซิฟิก (APASL) ที่ตรวจพบระดับ HBV DNA เปรียบเทียบระหว่างยา 3 ชนิดคือ TAF TDF และ ETV ศึกษาผลลัพธ์หลักคืออัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival, OS) และ liver transplant free survival ที่ 12 และ 48 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมี baseline characteristics ที่ไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ เป็นกลุ่ม HBeAg positive ร้อยละ 80, 80 และ 75 ระดับ HBV DNA 4.8, 5.8 และ 5.1 log ค่า Model for end-stage liver disease (MELD) score เท่ากับ

21.56, 21.33 และ 20.50 ของกลุ่ม TAF TDF และ ETV ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตหรือจำเป็นต้องปลูกถ่ายตับที่ 28 วันเท่ากับร้อยละ 10, 30 และ 10 และที่ 48 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 20, 40 และ 15 (p= 0.251) ของกลุ่ม TAF, TDF และ ETV ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของยาทั้งสามชนิดนี้ในการรักษาผู้ป่วย ACLF จากไวรัสตับบีไม่แตกต่างกันในแง่ของอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นที่ 28 วันหรือระยะยาวที่ 48 สัปดาห์ ในขณะที่เดียวกันประสิทธิภาพในการลดระดับไวรัสของยาทั้งสามชนิดที่ 4 สัปดาห์ให้ผลไม่แตกต่างเช่นเดียวกัน ในด้านความปลอดภัยของยาพบว่าการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีผลข้างเคียงร้ายแรง และผู้ป่วยทุกรายสามารถเข้ายาได้ตลอดช่วงเวลาการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ รายละเอียดการศึกษาแสดงในตารางที่ 8⁽³⁰⁾

ตารางที่ 8. การศึกษาวิจัยของ Jaun Li และคณะศึกษาประสิทธิภาพของยา TAF, TDF และ ETV ในผู้ป่วย ACLF มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสตับบี⁽³⁰⁾

ACLF with CHB	TAF 25 mg จำนวน 10 ราย	TDF 300 mg จำนวน 10 ราย	ETV 0.5 mg จำนวน 20 ราย
อายุ	40.56±11.18	41.00±12.64	39.72±9.13
ตับแข็ง	8 ราย (ร้อยละ 80)	7 ราย (ร้อยละ 70)	13 ราย (ร้อยละ 65)
HBeAg positive	8 ราย (ร้อยละ 80)	8 ราย (ร้อยละ 80)	15 ราย (ร้อยละ 75)
HBV DNA log	4.80	5.81	5.13
MELD	21.56	21.33	20.50
อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน	1 ราย (ร้อยละ 10)	3 ราย (ร้อยละ 30)	2 ราย (ร้อยละ 10)
อัตราการเสียชีวิตที่ 48 สัปดาห์	2 ราย (ร้อยละ 20)	4 ราย (ร้อยละ 40)	3 ราย (ร้อยละ 15)

ACLF=acute-on-chronic liver failure, CHB=chronic hepatitis B, TAF=tenofovir alafenamide fumarate, TDF=tenofovir disoproxil fumarate, ETV=entecavir, MELD=Model for end-stage liver disease

นอกเหนือจากนี้ยังมีงานวิจัยที่อยู่ระหว่างการศึกษาระหว่างการศึกษาของประเทศได้วันตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2563 ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา TAF ในผู้ป่วยกลุ่ม decompensated cirrhosis ซึ่งยังต้องผลติดตามผลการศึกษาต่อไป (NCT04683341)⁽³¹⁾

ตารางสรุปข้อยาสามัญและข้อการค้าของยารักษาไวรัสตับอักเสบบี อ้างอิงจากบัญชียาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9. ชื่อยาสามัญและชื่อการค้าของยารักษาไวรัสตับอักเสบบี อ้างอิงจากบัญชียาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ณ 31/7/2564

ชื่อสามัญของยา และขนาดยา	ชื่อการค้า	บัญชียา	ราคายา/เม็ด (บาท)	ราคายา/เดือน (บาท)
TAF 25 mg	TAFNAT	นอกบัญชี 1R2	8.5	255
	Vemlidy	นอกบัญชี 1R2	38.5	1,155
TDF 300 mg	TENOF	ก บัญชี 1	14	420
	Viread	ก บัญชี 1	46	1,380
ETV 0.5 mg	Baraclude	ง 1R2	59	1,770
3TC 150 mg	Lamivudine Atlanta	ก บัญชี 1	3.25	97.5
	Lamivir	ง	4.25	127.5

TAF, tenofovir alafenamide fumarate; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; ETV, entecavir; 3TC, lamivudine.

สรุป

การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสเอชไอวีร่วมกัน จำเป็นต้องให้ความสำคัญมาก เนื่องจากการติดเชื้อสองชนิดทำให้การดำเนินโรคของโรคตับและการติดเชื้อแฉ่งลงได้ทั้งสองปัจจัย การให้ความสำคัญและเริ่มต้นให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างเหมาะสม จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตจากโรคได้ โดยในปัจจุบัน ยาชนิดรับประทานได้แก่ TDF, ETV และ TAF มีบทบาทและมีการยอมรับจากสมาคมโรคตับนานาชาติให้เป็นยาลำดับแรกของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และโดยเฉพาะ TDF และ TAF เป็นยาหลักในสูตรแรกของการรักษาโรคเอชไอวีที่มีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยยา TAF มีประสิทธิภาพดีไม่ด้อยกว่ายา TDF และมีผลข้างเคียงต่อไตและกระดูกน้อยกว่ายา TDF อย่างมีนัยสำคัญ การพิจารณานำยากลุ่มนี้มาใช้กับผู้ป่วยในประเทศไทยยังคงต้องพิจารณาเรื่องราคาและศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์อีกปัจจัยหนึ่ง เพื่อให้มีความเหมาะสมต่อภาระค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศและเป็นเกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วยมากขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global hepatitis report Hepatitis B <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. 2021.
2. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. AIDS. 2017;31(15):2035-52.

3. Weldemhret L. Epidemiology and Challenges of HBV/HIV Co-Infection Amongst HIV-Infected Patients in Endemic Areas: Review. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021;13:485-90.
4. Ogwu-Richard SO, Ojo DA, Akingbade OA, Okonko IO. Triple positivity of HBsAg, anti-HCV antibody, and HIV and their influence on CD4+ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of Abeokuta, Nigeria. *Afr Health Sci*. 2015;15(3):719-27.
5. Pappoe F, Hagan CKO, Obiri-Yeboah D, Nsiah P. Sero-prevalence of hepatitis B and C viral infections in Ghanaian HIV positive cohort: a consideration for their health care. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):380.
6. Chang JJ, Sirivichayakul S, Avihingsanon A, Thompson AJ, Revill P, Iser D, et al. Impaired quality of the hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell response in human immunodeficiency virus type 1-HBV coinfection. *J Virol*. 2009;83(15):7649-58.
7. Vincent Lo Re, Craig W. Newcomb DMC, Jason A. Roy, Keri N. Althoff, Mari M. Kitahata, K. Rajender Reddy, Joseph K. Lim, Michael J. Silverberg, Angel M. Mayor, Michael A. Horberg, Edward R. Cachay, Gregory D. Kirk, Mark Hull, John Gill, Timothy R. Sterling, Jay R. Kostman, Marion G. Peters, Richard D. Moore, Marina B. Klein, and H. Nina Kim. Determinants of Liver Complications Among HIV/Hepatitis B Virus–Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(1):71-80.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
9. Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis B and C 2015. 2015.
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67:370-98.
12. Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):122-9.
13. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention 2020/2021.
14. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2016;125:63-70.
15. Ogawa E, Furusyo N, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3197-204.
16. VEMLIDY® (tenofovir alafenamide). Gilead Sciences https://www.gilead.com/~/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vemlidy/vemlidy_pipdf?la=en. 2020.
17. Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(5):1898-906.
18. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):185-95.
19. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):196-206.
20. Levin J. 3-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in HBeAg- Negative and -Positive Patients With Chronic Hepatitis B. AASLD. 2018

21. Ma X, Liu S, Wang M, Wang Y, Du S, Xin Y, et al. Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir: Which is the Most Effective Drug for Chronic Hepatitis B? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):335-44.
22. Reddy R, Curry M, Bae H, Dieterich D, Ankoma-Sey V, Pan C, et al. Longer-term experience with tenofovir alafenamide (TAF) in HBV-infected patients; changes in EGFR, FIB4, ALT, and DNA suppression. *Journal of Hepatology*. 2020;73:S881-S2.
23. Li ZB, Li L, Niu XX, Chen SH, Fu YM, Wang CY, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia. *Liver Int*. 2021;41(6):1254-64.
24. Jia J. Regression of Liver Fibrosis by Tenofovir Alafenamide (TAF) in Treatment-Naïve CHB Related Fibrosis/Cirrhosis: a 96w Open-label Multicenter Study. NCT04939441. 2021.
25. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Gunthard HF, Stockle M, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):758-67.
26. Ding Y, Cao L, Zhu L, Huang Y, Lin C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1377-86.
27. Qing-Lei Zeng, Zu-Jiang Yu FJ, Guang-Ming Li, Guo-Fan Zhang, Jiang-Hai Xu, Zhi-Min Chen, Guang-Lin Cui, Wei Li, Da-Wei Zhang, Juan Li, Jun Lv, Zhi-Qin Li, Hong-Xia Liang, Chang-Yu Sun, Ya-Jie Pan, Yan-Min Liu, and Fu-Sheng Wang. Tenofovir Alafenamide to Prevent Perinatal Hepatitis B Transmission: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2021.
28. Shahin Lockman, Sean S Brummel LZ, Lynda Stranix-Chibanda, Katie McCarthy, Anne Coletti, Patrick Jean-Philippe, Ben Johnston, Chelsea Krotje, Lee Fairlie, Risa M Hoffman, Paul E Sax, Sikhulile Moyo, Nahida Chakhtoura, Jeffrey SA Stringer, Gaerolwe Masheto,, Violet Korutaro HC, Blandina T Mmbaga, Esau João, Sherika Hanley, Lynette Purdue, Lewis B Holmes, Jeremiah D Momper,, Roger L Shapiro NKT, James F Rooney, Lisa M Frenkel, K Rivet Amico, Lameck Chinula, Judith Currier. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:1276-92.
29. Campbell L, Barbini B, Burling K, Cromarty B, Hamzah L, Johnson M, et al. Safety of tenofovir alafenamide in people with HIV who experienced proximal renal tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021;Publish Ahead of Print.
30. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):567.
31. Yu M-L. Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Patients With Decompensated Liver Disease. NCT04683341. 2021