นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

ความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนเรชั่นซีเควนซิ่งในเขตภาคเหนือตอนล่าง

PREVALENCE OF HIV DRUG RESISTANCE BY NEXT GENERATION SEQUENCING TECHNOLOGY IN THE LOWER NORTHERN REGION

สุวรรณี กีรติวาสี* Suwannee Keerativasee,*
พนิดา มณีศรีวงศ์กูล* Panida Maneesriwongkul,*
สินินณาฏ อินทรประพันธ์* Sininnad Intharaprapan,*
ณัฐกฤตา ธีระกุลพิศุทธิ์** Natthakritta Teerakulphisut,**
พลกฤษณ์ เที่ยงอยู่** Polakrit Tiengyou,**
นิรมล พิมน้ำเย็น* Niramon Pimnumyen,*

*สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก
**โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก

*Office of Disease Prevention and Control Region 2 Phitsanulok
**Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

Received: 15/11/2021
Revised: 20/12/2021
Accepted: 13/01/2022

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในเขตภาคเหนือตอนล่าง ด้วยการตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนเรชั่นซีเควนซิ่ง (Next generation Sequencing; NGS) ซึ่งยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวมาก่อน เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2561 ถึง กันยายน 2563 ในผู้ที่มีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีสม่ำเสมอและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml จำนวน 614 ราย จากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีทั้งหมด 13,461 ราย

พบผู้ที่มีเชื้อดื้อยา 412 ราย มีความชุกของเชื้อดื้อยา ร้อยละ 3.06 ส่วนใหญ่เชื้อเป็นสายพันธุ์ CRF01_AE และปริมาณไวรัสเอชไอวีอยู่ระหว่าง 10,001-100,000 copies/ml ส่วนมากเชื้อดื้อต่อยา NRTIs ร่วมกับ NNRTIs 256 ราย กลุ่มยา NRTIs พบตำแหน่งที่เกี่ยวข้องการดื้อยา M184 มากที่สุดและยังพบตำแหน่ง K65 และ D67 ส่วนกลุ่มยา NNRTs, PIs, INSTIs ตำแหน่งที่พบมาก คือ K103, I54, A128 ตามลำดับ มี 1 รายที่มีเชื้อดื้อต่อทุกกลุ่มยา

การใช้เทคโนโลยี NGS จะเป็นเครื่องมือที่ช่วยติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี และช่วยให้ข้อมูลเพื่อทำแผนปฏิบัติการให้บรรลุตามยุทธศาสตร์แห่งชาติ

Abstract

Surveillance of antiretroviral drug resistance in the lower northern region by genotypic HIV drug resistance assay using next generation sequencing technology which has not been previously reported in this area. It is a retrospective descriptive study, from March 2018 to September 2020, on the 614 patients with a consistency taking antiretroviral drugs and had a viral load greater than 1,000 copies/ml, out of 13,461 HIV-infected patients tested for total HIV viral load.

HIV drug resistance (HIV-DR) was detected in 412 patients and the prevalence of HIV drug resistance was 3.06%. Mainly, the patient's viruses were CRF01_AE and had viral load between 10,001-100,000 copies/ml. Most of 256 patients were resistant to both NRTIs and NNRTIs. The highest of NRTIs resistant mutation was M184 with additional found K65 and D67. Genetic changes responsible for NNRTs, PIs, INSTIs resistances were K103, I54, A128, respectively. Only one patient had resistant to all drugs.

The use of NGS technology will be a tool that monitors HIV antiretroviral therapy and provides information to implement action plans to achieve the national strategy.

คำสำคัญ
ความชุก การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนเรชั่นซีเควนซิ่ง

Keywords
Prevalence, HIV drug resistance, Next generation sequencing technology

บทนำ

โรคเอดส์ยังคงเป็นโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่ยังไม่มีวัคซีนหรือไม่มีวิธีการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์ให้หายขาดได้ ข้อมูลทางสถิติจาก UNAIDS ในปี พ.ศ. 2563 มีผู้เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ทั่วโลก 680,000 ราย มีคนติดเชื้อเอชไอวีตั้งแต่เริ่มมีโรคระบาด 79.3 ล้านราย และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวี 27.5 ล้านรายที่เข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัส[1] การคาดประมาณผู้ติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2563 จะมีผู้เสียชีวิตเนื่องจากเชื้อเอชไอวี 12,000 ราย ผู้ติดเชื้อที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 500,000 ราย และกำลังรับยาต้านไวรัส 394,598 ราย[2] สำหรับสถานการณ์เขตสุขภาพที่ 2 ในปี พ.ศ. 2564 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีชีวิตอยู่ 27,647 ราย มีผู้เสียชีวิต 7,339 ราย และผู้ติดเชื้อที่กำลังรักษาด้วยยาต้านไวรัส 18,332 ราย[3]

กลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ใช้รักษาหลัก ๆ มีดังนี้ กลุ่มแรก Reverse transcriptase Inhibitor (RTIs) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มย่อยแรก Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และกลุ่มย่อยที่สอง Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) กลุ่มที่สอง Integrase Inhibitors (INSTIs) และกลุ่มที่สาม Protease Inhibitors (PIs) ปัญหาสำคัญที่พบในการรักษาคือ ภาวะที่ยาต้านไวรัสเอชไอวีไม่สามารถกดปริมาณไวรัสลงได้ ซึ่งอาจเกิดจากการมีเชื้อดื้อต่อยาโดยมีการเปลี่ยนแปลงหรือกลายพันธุ์ของลำดับสารพันธุกรรมซึ่งสามารถทราบได้จากการตรวจจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี (Genotypic HIV drug resistance testing) โดยเป็นการเปรียบเทียบลำดับสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสเอชไอวีของผู้ติดเชื้อกับเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ที่ไวต่อยา (wild type virus) เพื่อหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัส (mutant virus) ซึ่งมีสองเทคโนโลยีที่ใช้ตรวจกันในปัจจุบัน ได้แก่ เทคโนโลยีดั้งเดิม Sanger sequencing และเทคโนโลยีเน็กซ์เจเนเรชั่นซีเควนซิ่ง (Next generation sequencing; NGS) โดยเทคโนโลยี NGS มีความไวมากกว่าเทคโนโลยีดั้งเดิมซึ่งสามารถตรวจพบแม้มีจำนวนของไวรัส

กลายพันธุ์ร้อยละ 5 หรือน้อยกว่าร้อยละ 20 ของประชากรไวรัสสายพันธุ์ที่ไวต่อยาทั้งหมดและถอดรหัสลำดับสารพันธุกรรมทำให้ทราบสายพันธุ์ของเชื้อรวมทั้งผลการดื้อยาถึง 4 กลุ่ม ได้แก่ NNRTIs, NRTIs, PIs และINSTIs[4-5] แต่เทคโนโลยีดั้งเดิมต้องมีจำนวนเชื้อไวรัสกลายพันธุ์มากกว่าร้อยละ 20 ของประชากรไวรัสสายพันธุ์ที่ไวต่อยาทั้งหมดถึงจะสามารถตรวจพบการดื้อต่อยาต้านไวรัสได้แต่ให้ผลการดื้อต่อยาเพียง 3 กลุ่มเท่านั้น ได้แก่ NNRTIs, NRTIs, PIs และไม่ได้จำแนกสายพันธุ์ของเชื้อ ประเทศไทยมีรายงานอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีร้อยละ 11.40 โดยใช้เทคโนโลยีดั้งเดิมด้วยชุดน้ำยา TRUGENE HIV-1 genotyping kit ตรวจในกลุ่มผู้รับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีมากกว่า 6 เดือนและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml พบการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs เชื้อที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs พบตำแหน่งกลายพันธุ์ M184V มากที่สุด[6] ผลตำแหน่งการกลายพันธุ์สอดคล้องกับการเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัสของประเทศไทยในระหว่าง ปี พ.ศ. 2452 ถึง พ.ศ. 2557 โดยใช้เทคโนโลยีดั้งเดิมด้วยชุดน้ำยา TRUGENE HIV-1 genotyping kit[7] ขณะนี้ชุดน้ำยานี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศแล้ว[8] ที่ผ่านมาสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลกได้ใช้น้ำยาดังกล่าวให้บริการแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาต้านไวรัสพบความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส 4.2 ต่อประชากรพันคน[9] แต่ปัจจุบันได้ใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนเรชั่นซีเควนซิ่ง (Next generation sequencing; NGS) ด้วยชุดน้ำยา Sentosa® SQ HIV Genotyping Assay (Vela Diagnostic) ในการให้บริการตรวจกับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ในเขตสุขภาพที่ 2 ได้แก่ จังหวัดพิษณุโลก สุโขทัย อุตรดิตถ์ ตาก เพชรบูรณ์ รวมทั้งจังหวัดในเขตสุขภาพใกล้เคียง การศึกษานี้จะทำให้ทราบข้อมูลความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในเขตภาคเหนือตอนล่างจากการใช้เทคโนโลยี NGS ซึ่งยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวในเขตนี้มาก่อน

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนเรชั่นซีเควนซิ่งในเขตภาคเหนือตอนล่าง

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study) ในกลุ่มของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าเกณฑ์การส่งตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยี NGS ระยะเวลา 30 เดือน ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2561 ถึงเดือนกันยายน 2563 โดยมีเกณฑ์ผู้ติดเชื้อเอชไอวีต้องมีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml และผลตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีครบถ้วนสมบูรณ์ โดยโรงพยาบาลในเขตสุขภาพที่ 2 ได้แก่ จังหวัดพิษณุโลก สุโขทัย เพชรบูรณ์ อุตรดิตถ์ สุโขทัย ตาก รวมทั้งจังหวัดในเขตสุขภาพใกล้เคียงส่งตัวอย่างเลือด (K3 EDTA blood) มายังกลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก เพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีด้วยชุดน้ำยา CAP/CTM HIV-1 version 2.0 จากนั้นตัวอย่างเลือดที่เหลือของผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml และมีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอจะนำไปตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยี NGS ด้วยชุดน้ำยา Sentosa® SQ HIV Genotyping Assay Vela Diagnostic[10] ซึ่งมีขั้นตอนหลักดังนี้

1. การสกัดสารพันธุกรรม (RNA extraction) ในตัวอย่างพลาสมาของผู้รับบริการ จากนั้นเตรียมปฏิกิริยาพีซีอาร์ (PCR) เพื่อเปลี่ยนสารพันธุกรรมชนิด RNA เป็น DNA

2. การเตรียมดีเอ็นเอไลบรารี (DNA Library Preparation) เริ่มจากการตัดสาย DNA เป็นท่อนสั้น ๆ (DNA fragmentation) ด้วยเอนไซม์ (Enzymatic Shearing)

แล้วเชื่อมต่อ Adaptor ที่ปลายทั้งสองข้างของชิ้นส่วน DNA (Adaptor ligation) เพื่อระบุ DNA ของแต่ละตัวอย่าง

3. การเตรียมสารพันธุกรรมแม่แบบ (Template Preparation) เป็นการเพิ่มปริมาณ DNA template ที่เชื่อมกับ Adaptor แล้ว จากนั้นเข้าสู่การทำปฏิกิริยา PCR ที่ถูกห้อมล้อมด้วยอนุภาคน้ำมัน (water in oil) เรียกขั้นตอนนี้ว่า Emulsion PCR หรือ emulsion-based clonal amplification เพื่อเพิ่มปริมาณ DNA template แล้วทำการคัดเลือกเฉพาะ DNA ต้นแบบที่สมบูรณ์

4. การตรวจหาลำดับเบสของสารพันธุกรรม (DNA Sequencing) อาศัยการทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase ในการสังเคราะห์ DNA สายใหม่จาก DNA ต้นแบบที่สมบูรณ์ เมื่อมีการเข้าคู่กันของเบสคู่สม จะมีการปล่อยไฮโดรเจนไอออน (H^+) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่า pH ซึ่งสามารถตรวจจับได้ด้วยตัวรับสัญญาณด้านล่างหลุมปฏิกิริยา แล้วเปลี่ยนเป็นสัญญาณไฟฟ้า (Voltage) แล้วจึงส่งต่อสัญญาณเข้าระบบประมวลผลและแปลผลออกมาเป็นข้อมูลลำดับเบสของสารพันธุกรรม

5. การวิเคราะห์ข้อมูลลำดับเบสของสารพันธุกรรมอาศัยระบบ Sentosa® SQ suite software และ Sentosa® SQ Reporter มีแนวทางการแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีตาม Vela Genomics Stanford Algorithm เป็นหลัก โดยแบ่งระดับการรายงานผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีออกเป็น 5 ระดับและจัดกลุ่มเป็น 3 กลุ่มตามการแปลผลการทดสอบและสามารถใช้ในการเปรียบเทียบกับฐานข้อมูลอื่น ๆ ดังนี้

จำแนกกลุ่มตามการแปลผล	ระดับการรายงานผล	ความหมาย
กลุ่มที่ 1 ความไวต่อยาต้านไวรัส Susceptible (S)	- Susceptible - Potential low-level resistance	- ไม่พบตำแหน่ง mutation - อาจมีตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต่อยาต้านไวรัส
กลุ่มที่ 2 เป็นไปได้ที่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัส Intermediately /possibly resistant (I)	- Low-level resistance - Intermediate resistance	- พบตำแหน่ง mutation ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีระดับต่ำ - พบตำแหน่ง mutation ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีระดับปานกลาง
กลุ่มที่ 3 ดื้อต่อยาต้านไวรัส Fully resistant (R)	- High-level resistance	- พบตำแหน่ง mutation ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีระดับสูง

การวิเคราะห์ข้อมูลได้ใช้แบบบันทึกข้อมูลโดยระบุข้อมูลดังนี้ ปริมาณไวรัสเอชไอวี (หน่วย copies/ml), HIV-1 subtype, ผลการตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยี NGS และตำแหน่งการกลายพันธุ์ (Drug Resistance Mutation; DRM) ที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี

การวิเคราะห์ข้อมูลได้นำข้อมูลมาตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วน และข้อมูลจะถูกรักษาเป็นความลับ โดยไม่ระบุชื่อ-นามสกุลของกลุ่มตัวอย่าง จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป คือ สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย

ผลการศึกษา

ข้อมูลการตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยี Next Generation Sequencing ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทยที่ได้รับการตรวจ ณ กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก ระยะเวลา 30 เดือน ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2561 ถึง กันยายน 2563 ในผู้ที่มีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml ที่มีผลตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี

ด้วยเทคโนโลยี NGS ครบถ้วนสมบูรณ์ จำนวน 614 ราย จากจำนวนผู้ที่ได้รับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีทั้งหมด 13,461 ราย พบผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี จำนวน 412 ราย ความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 3.06 ของผู้ที่ได้รับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี

นอกจากนี้พบผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000-10,000 copies/ml จำนวน 147 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.94 ผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวี 10,001-100,000 copies/ml จำนวน 297 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.37 และผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 100,000 copies/ml จำนวน 170 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.69 ค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีต่ำสุดและสูงสุดเท่ากับ 1,002 และ 4,440,000 copies/ml ตามลำดับ เมื่อนำตัวอย่างไปตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยี NGS มีผลการศึกษาดังนี้ พบ CRF01_AE จำนวน 582 ราย คิดเป็นร้อยละ 94.79 Subtype B จำนวน 24 คิดเป็นร้อยละ 3.91 CRF02_AG และ CRF39_BF จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.49 เท่ากัน ส่วน Subtype G และ CRF17_BF,CRF28_BF มีจำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.16 เท่ากัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลระดับปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV-1) สายพันธุ์ (subtype)และลูกผสม (Circulating Recombinant Form; CRF) ของผู้ที่มีระดับปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml

รายละเอียด	จำนวน (n = 614 ราย)	ร้อยละ
1. ระดับปริมาณไวรัสเอชไอวี		
- มากกว่า 1,000-10,000 copies/ml	147	23.94
- 10,001-100,000 copies/ml	297	48.37
- มากกว่า 100,000 copies/ml	170	27.69
- ค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีต่ำสุด	1,002 copies/ml	
- ค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีสูงสุด	4,440,000 copies/ml	
2. ผลสายพันธุ์ (subtype) และลูกผสม (Circulating Recombinant Form; CRF)		
- CRF01_AE	582	94.79
- subtype B	24	3.91
- CRF02_AG	3	0.49
- CRF39_BF	3	0.49
- subtype G	1	0.16
- CRF17_BF, CRF28_BF	1	0.16

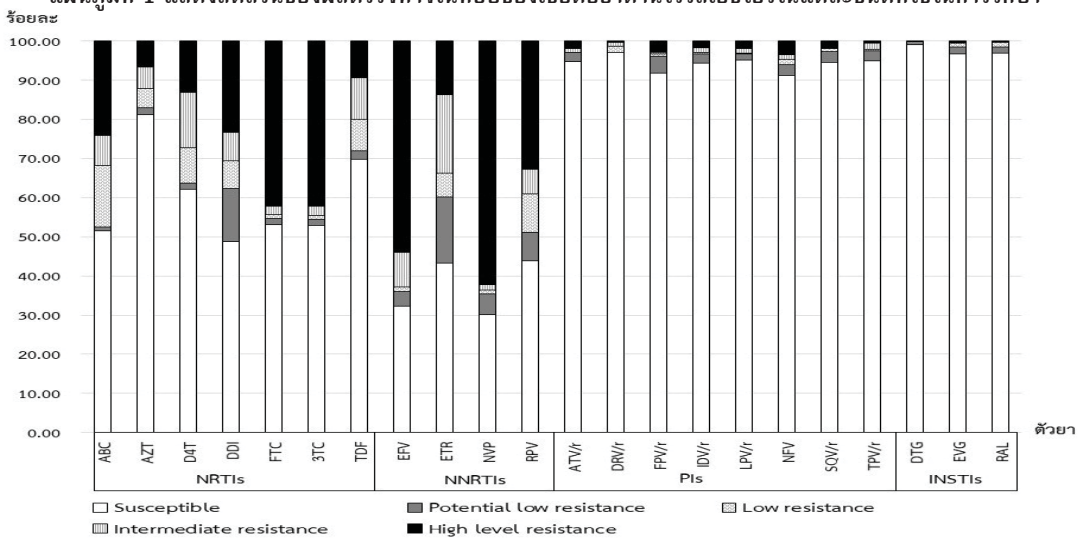
ผลการตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในระดับปริมาณไวรัสเอชไอวีที่แตกต่างกัน พบจำนวนผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเท่ากับ 412 ราย โดยส่วนใหญ่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีอยู่ระหว่าง 10,001-100,000 copies/ml และจำนวนผู้ที่ไม่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัส 202 ราย นอกจากนี้ยังพบจำนวนผู้ที่มีเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs เท่ากับ 20, 109, 5 และ 1 ราย ตามลำดับ จำนวนของผู้ที่มีการดื้อยาสองกลุ่มยาพบ 3 รูปแบบ ได้แก่ กลุ่ม NRTIs+ NNRTIs 256 ราย กลุ่ม NRTIs+PIs 2 ราย และกลุ่ม NNRTIs+PIs 4 ราย แต่จำนวนผู้ที่มีการดื้อยาสามกลุ่มยามี 2 รูปแบบคือ กลุ่ม NRTIs+NNRTIs+PIs 13 ราย และกลุ่มยา NRTIs+NNRTIs+INSTIs 1 ราย และผู้ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 1 ราย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 รูปแบบดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในจำแนกตามระดับปริมาณไวรัสเอชไอวี

รูปแบบการดื้อต่อกลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี	จำนวนราย (ร้อยละ)	จำนวนผู้ที่มีระดับปริมาณไวรัสเอชไอวี (ราย)		
		>1,000-10,000 copies/ml (n=147)	10,001-100,000 copies/ml (n=297)	> 100,000 copies/ml (n=170)
1. จำนวนผู้ที่มีเชื้อดื้อยาต้านไวรัสทั้งหมด	**412 (67.10)**	**110**	**194**	**108**
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NRTIs	20 (3.26)	9	9	2
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs	109 (17.75)	28	64	17
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs	5 (0.82)	2	1	2
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม INSTIs	1 (0.16)	0	0	1
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+NNRTIs	256 (41.69)	67	106	83
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+PIs	2 (0.33)	0	2	0
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs+PIs	4 (0.65)	0	4	0
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+NNRTIs+PIs	13 (2.12)	4	6	3
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+NNRTIs+INSTIs	1 (0.16)	0	1	0
- ดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม NRTIs+NNRTIs+PIs+INSTIs	1 (0.16)	0	1	0
2. จำนวนผู้ที่ไม่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัส	**202 (32.90)**	**37**	**104**	**61**

คำย่อ: Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NRTIs), Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTIs), Protease Inhibitors (PIs), Integrase Inhibitors (INSTIs)

แผนภูมิที่ 1 แสดงสัดส่วนของผลตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในแต่ละชนิดที่ใช้ในการรักษา



คำย่อ: Abacavir (ABC), Zidovudine (AZT), Stravudine (D4T), Didanosine (DDI), Emtricitabine (FTC), Lamivudine (3TC), Tenofovir (TDF), Efavirenz (EFV), Entravirine (ETR), Nevirapine (NVP), Rilpirapine (RPV), Atazanavir (ATV/r), Darunavir (DRV/r), Fosamprenavir (FPV/r), Indinavir (IDV/r), Lopinavir (LPV/r), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV/r), Tipranavir (TPV/r), Doutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG) และ Raltegravir (RAL)

เมื่อพิจารณาสัดส่วนของผลตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในแต่ละตัวยาที่ใช้ในการรักษาตามแผนภูมิที่ 1 ผู้ที่มีเชื้อดื้อยามีผลการตรวจเป็น High-level resistance จัดอยู่ในกลุ่ม Fully resistance ในภาพรวมพบมีการดื้อยาต้านไวรัสทุกตัวยาในกลุ่มยา NRTIs, NNRTIs และ PIs ยกเว้นยากลุ่ม INSTIs พบการดื้อต่อยา Elvitegravir (EVG) และ Raltegravir (RAL) ร้อยละ 0.30 และ 0.20 ตามลำดับ แต่ไม่พบการดื้อต่อยา Doutegravir (DTG) กลุ่มยา NRTIs พบผู้ที่ดื้อยา Emtricitabine (FTC) และ Lamivudine (3TC) ร้อยละ 42.20 เท่ากัน ส่วนกลุ่มยา NNRTIs พบผู้ที่ดื้อยา Efavirenz (EFV) และ Nevirapine (NVP) ถึงร้อยละ 53.90, 62.20 ตามลำดับ กลุ่มยา PIs พบผู้ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกตัวยา โดยพบมากที่สุดคือการดื้อต่อยา Nelfinavir (NFV) ร้อยละ 3.40

เชื้อเอชไอวีที่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสชนิดต่าง ๆ พบการการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง (codon) ที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาต้านไวรัสของผู้ที่มีเชื้อดื้อยาต้านไวรัสจำนวน 412 ราย แสดงการพบตำแหน่ง (codon) ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อกลุ่มยา NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs ยากลุ่ม NRTIs โดยพบความชุกของตำแหน่ง M184V/I มากกว่าตำแหน่งอื่น ๆ และตำแหน่ง K65R/N และ D67N/G/E มีความชุกของตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาเท่ากันร้อยละ 18.93 กลุ่มยา NNRTIs ตำแหน่งที่พบมากคือ K103N /S/NS ร้อยละ 46.60 และรองลงมาตำแหน่ง G190A /C/AS/S/T ร้อยละ 31.55 ส่วนใหญ่กลุ่มยา PIsb พบตำแหน่ง I54L/V ถึงร้อยละ 1.94 สำหรับกลุ่มยา INSTIs พบร้อยละ 1.70 ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนตำแหน่ง A128T มากที่สุดเมื่อเทียบกับตำแหน่งอื่น ๆ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ร้อยละของผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัส โดยมีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่สำคัญมีความเกี่ยวข้องกับการดื้อต่อยาต้านไวรัส

การกลายพันธุ์ของยีน ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาต้านไวรัส	จำนวน	ร้อยละ
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs	78	(18.93)
K65R/N	78	(18.93)
D67N/G/E	1	(0.24)
T69 Insertion	56	(13.59)
L74I/V	6	(1.46)
Q151M	255	(61.89)
M184V/I	7	(1.70)
TAM-1; M41L, L210W, T215Y	17	(4.13)
TAM-2; D67N, K70R, T215Y, K219Q		
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs	36	(8.74)
L100I/V	70	(16.99)
K101E/H/P	192	(46.60)
K103N/S/NS	76	(18.45)
V106IM/A	49	(11.89)
V108I	37	(8.98)
E138A/G/Q	91	(22.09)
V179F/D/E/T	106	(25.73)
Y181C/IV	45	(10.92)
Y188L/C/H	130	(31.55)
G190A/C/AS/S/T		

ตารางที่ 3 ร้อยละของผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัส โดยมีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่สำคัญมีความเกี่ยวข้องกับการดื้อต่อยาต้านไวรัส (ต่อ)

การกลายพันธุ์ของยีน ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาต้านไวรัส	จำนวน	ร้อยละ
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยากลุ่ม PIs	3	(0.73)
V32I	4	(0.97)
I47AV	2	(0.49)
I50V	8	(1.94)
I54L/V	2	(0.49)
Q58E	3	(0.73)
T74P	6	(1.46)
L76V	5	(1.21)
V82A/F	6	(1.46)
I84V	3	(0.73)
N88D	1	(0.24)
L90M		
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยากลุ่ม INSTIs	2	(0.5)
T66I	7	(1.7)
A128T	1	(0.2)
Y143H	1	(0.2)
S153F		

สรุปและวิจารณ์

ผลการศึกษาความชุกของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยี NGS ในเขตภาคเหนือตอนล่าง ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2561 ถึงเดือนกันยายน 2563 จากตัวอย่างเลือดของผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่ได้ส่งมายังกลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก เพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีโดยผู้ที่มีปริมาณไวรัสมากกว่า 1,000 copies/ml และมีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งเข้าเกณฑ์การส่งตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี มีผู้ที่มีผลการตรวจจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีครบถ้วนสมบูรณ์ 614 ราย จากผู้ที่รับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี 13,461 ราย พบผู้ที่มีเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส 412 ราย ดังนั้นความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี ร้อยละ 3.06 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีซึ่งเป็นตามการคาดการณ์จากองค์การอนามัยโลกที่กล่าวถึง ผลการสำรวจระหว่างปี พ.ศ. 2557 ถึง พ.ศ. 2561 ของความชุกของเชื้อดื้อยาในผู้ที่ได้รับประทานยาอยู่ระหว่างร้อยละ 3 ถึง 29 พบการดื้อกลุ่มยา NRTIs ร้อยละ 21–91 และดื้อต่อกลุ่มยา NNRTIs ร้อยละ 50–97 มีการคาดการณ์ว่าร้อยละ 21–91 พบเชื้อที่ดื้อยาทั้งสองกลุ่มยา ได้แก่ NNRTIs และ NRTIs ในผู้ที่ใช้ยารักษา NNRTIs เป็นสูตรพื้นฐานในการรักษา[11] และใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยที่รับประทานยาต้านไวรัสมาแล้วเช่นเดียวกัน พบความชุกของเชื้อดื้อยาร้อยละ 4.20 แต่ไม่พบการดื้อยาในกลุ่มยา PIs[12] ขณะที่การศึกษานี้พบเชื้อดื้อยาเฉพาะตัวยา PIs จำนวน 4 ราย และดื้อต่อตัวยา INSTIs เท่านั้นจำนวน 1 ราย เนื่องด้วยเทคโนโลยี NGS สามารถถอดรหัสพันธุกรรมยีนที่สำคัญของไวรัส HIV ได้ถึง 3 ยีนทำให้สามารถตรวจหาการดื้อยากลุ่ม INSTIs ได้ นอกจากนั้นสามารถแสดงผลสายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี HIV-1 และมีความไวในการตรวจจับเชื้อดื้อยาต้านไวรัสที่มีอยู่น้อยกว่าร้อยละ 20 แต่ชุดตรวจที่ใช้เทคโนโลยีดั้งเดิมให้ผลการถอดรหัสการดื้อยาได้เพียงสองยีนเท่านั้น มีความไวของการตรวจจับเชื้อดื้อยา

ต้านไวรัสของเทคโนโลยีน้อยกว่าและไม่สามารถแสดงผลสายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี ปี พ.ศ. 2551 ถึง พ.ศ. 2555 ได้ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลกได้ใช้เทคโนโลยีดั้งเดิมตรวจในกลุ่มผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่รับประทานยาต้านไวรัสและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 2,000 copies/ml มีความชุกของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัส ประมาณ 4.2 ต่อประชากรพันคน ส่วนใหญ่จะดื้อต่อกลุ่มยาสองชนิดร่วมกัน NRTIs และ NNRTIs ถึงร้อยละ 59.20[9] แต่ข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้พบต่ำกว่า คือ ร้อยละ 41.69 ผลการตรวจที่ได้จากเทคโนโลยี NGS สามารถแสดงผลสายพันธุ์ของเชื้อและสามารถตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในผู้ที่มีปริมาณไวรัสตั้งแต่ 1,000 copies/ml รวมทั้งให้ผลการตรวจหาเชื้อดื้อต่อกลุ่มยา INSTIs ซึ่งมีการศึกษาตัวอย่างของผู้ติดเชื้อในประเทศไทยได้เปรียบเทียบผลการตรวจของสองเทคโนโลยีนี้ พบเทคโนโลยี NGS สามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 99.40 ของตำแหน่งทั้งหมดที่ตรวจพบในเทคโนโลยีดั้งเดิม และอีก 129 ตำแหน่งที่พบได้บ่อยในกรณีการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัสในระดับที่ต่ำกว่าร้อยละ 20.00 ซึ่งเป็นข้อจำกัดของเทคโนโลยีดั้งเดิมที่ไม่สามารถตรวจพบได้และสามารถตรวจพบบางตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในระดับมากกว่าร้อยละ 20.00 ที่ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยเทคโนโลยีดั้งเดิม[13] นอกจากนั้น เทคโนโลยีดั้งเดิมมีการเรียงลำดับเบสได้ครั้งละ 1 ตัวอย่าง และการอ่านลำดับสารพันธุกรรมต้องใช้คนตัดสินใจ เลือกเบสในตำแหน่งเดียวกันที่มีเบสขึ้นซ้อนกันอยู่ แต่เทคโนโลยี NGS ให้ข้อมูลเบสของลำดับสารพันธุกรรมสามารถทราบแต่ละตำแหน่งโดยพิจารณาจากความซ้ำของชุดข้อมูลในรูป (%) Coverage ได้โดยไม่ต้องให้ผู้ตรวจอ่านเบสของลำดับสารพันธุกรรม

ส่วนใหญ่พบผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีอยู่ระหว่าง 10,001–100,000 copies/ml ถึงร้อยละ 48.37 ค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีต่ำสุดและสูงสุด 1,002 copies/ml และ 4,440,000 copies/ml ตามลำดับส่วนมากเป็นสายพันธุ์ลูกผสม CRF01_AE ร้อยละ 94.79 ตามตารางที่ 1 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่ผ่านมาเป็นสายพันธุ์ที่พบมากในประเทศไทย คาดว่าน่าจะมาจากประเทศแอฟริกาก่อนที่จะแพร่มาประเทศไทยและประเทศอื่น ๆ ในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ส่วนสายพันธุ์ B, CRF02_AG และ G ที่พบจำนวนไม่มากซึ่งได้มีรายงานการพบในประเทศไทยมาก่อนหน้านี้[14] ส่วนสายพันธุ์ลูกผสมที่พบเป็นการผสมระหว่างสายพันธุ์ B กับ F ได้แก่ CRF17_BF, CRF28_BF CRF39_BF พบไม่ถึงร้อยละ 1 มีรายงานพบสายพันธุ์ผสมนี้พบมากในทวีปอเมริกาใต้[15] แต่ผู้ที่ไม่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml จำนวน 202 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.9 อาจมีสาเหตุมาจากการรับประทาน ยาต้านไวรัสไม่สม่ำเสมอซึ่งต้องใช้ระยะเวลาหนึ่งจึงเกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อไวรัสกลับไปเป็นเชื้อไวรัสสายพันธุ์ที่ไวต่อยา (wild type strain) จึงทำให้ตรวจไม่พบเชื้อที่มีการดื้อยา ดังนั้นจึงควรมีการสอบถามผู้ติดเชื้อ เพื่อหาสาเหตุของการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอและแนะนำให้กินยาสูตรเดิมไปอย่างน้อย 4 สัปดาห์พร้อมกำกับติดตามการรับประทานยาอย่างเคร่งครัดก่อนทำการส่งตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีอีกครั้ง ถ้ายังคงมีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml จึงทำการส่งตรวจจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อไป[16, 17] นอกจากนี้ยังพบว่ามีจำนวนเกินครึ่งหนึ่งของผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเป็นผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อกลุ่มยา NRTIs+NNRTIs ถึง 256 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.69 ในการดื้อยาทั้งสองกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมีปริมาณไวรัสเอชไอวีอยู่ระหว่าง 10,001–100,000 copies/ml ลำดับรองลงมาที่พบเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs จำนวน 109 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.75 ดังตารางที่ 2 ทั้งนี้การดื้อยา NNRTIs สูงกว่ากลุ่มยาอื่น อาจเนื่องมาจากประเทศไทยใช้ยากลุ่ม NNRTIs เป็นส่วนหนึ่งของยาหลักในการรักษา ถ้าการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ หรือระดับยาไม่เพียงพอต่อการรักษาก็มีผลทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ ข้อมูลแผนภูมิที่ 1 ยา Nevirapine เป็นตัวยาที่พบการดื้อยามากที่สุดถึงร้อยละ 92.00 พบตำแหน่งกลายพันธุ์

L100,K101, K103, V106, V108 Y181, Y188, G190 มีความสัมพันธ์ในการดื้อยาทั้ง Nevirapine และ Efavirenz ได้[18] และตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา Nevirapine ได้แก่ K103N/S, Y181C และ G190A ซึ่งพบได้ในกลุ่มผู้ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา Nevirapine มาก่อน (primary drug resistance) และเมื่อใช้ยา Nevirapine รักษาร่วมด้วยเป็นเวลานานมากกว่า 60 เดือน[19] ปัจจุบันแนวทางการใช้รักษาไม่ได้ใช้ยา Nevirapine เป็นสูตรยาร่วมในการเริ่มต้นในการรักษาแล้ว สำหรับการกลายพันธุ์กับการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ที่สำคัญ คือ M184V/I พบถึงร้อยละ 61.90 มีการศึกษาพบตำแหน่งนี้สัมพันธ์กับการใช้ยา Lamivudine หรือ Emtricitabine[20] จากตารางที่ 3 ความถี่ของตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบรองลงมาจาก M184V/I มี 2 ตำแหน่ง ได้แก่ ตำแหน่งแรก K65R พบได้ในผู้ติดเชื้อที่รักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัสที่มีตัวยา Tenofovir, Abacavir, Stavudine, Zalcitabine หรือ Didanosine[21] ถ้าพบตำแหน่ง K65R หรือ L74I/V หรือทั้งสองตำแหน่งร่วมกับตำแหน่ง M184V มีความสัมพันธ์ในการดื้อต่อยา Abacavir, Didanosine และ Lamivudine[22] ส่วนอีกตำแหน่งคือ D67N/G/E เป็นหนึ่งในสมาชิกตำแหน่งของ TAMs ซึ่งมีความสัมพันธ์ การดื้อยาในกลุ่ม NRTI เกือบทั้งหมดยกเว้น Lamivudine มักเกิดขึ้นในผู้ติดเชื้อที่รักษาด้วยสูตรยาที่มี Stavudine, Lamivudine และ Nevirapine ซึ่งเป็นสูตรยารักษาเริ่มแรกที่ใช้รักษาในประเทศไทย และสามารถตรวจพบตำแหน่ง TAMs ได้ภายหลังพบตำแหน่ง M184V แล้ว โดยพบในกลุ่มที่มีการตรวจการดื้อต่อยา กลุ่ม NRTIs ล่าช้า[23] การดื้อยาต่อกลุ่ม NRTIs พบ TAMs ตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไป โดย TAM-1 (M41L, L210W, T215Y) พบร้อยละ 1.70 สามารถทำให้ดื้อต่อยา Zidovudine และ Stavudine และดื้อยาข้ามชนิดในกลุ่ม NRTIs ได้อย่างรุนแรง ส่วนเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ TAM-2 (D67N, K70R, T215Y/F, K219Q) ร้อยละ 4.10 สามารถทำให้ดื้อต่อยา Zidovudine และ Stavudine และดื้อยาข้ามชนิดในกลุ่ม NRTI ได้รุนแรงน้อยกว่า พบตำแหน่ง T69 insertion ร่วมกับ T215Y/M ซึ่งเป็นหนึ่งในสมาชิกตำแหน่งของ TAM มีความสัมพันธ์ต่อการดื้อยาทุกตัวในกลุ่ม NRTIs และมีการกลายพันธุ์ตำแหน่ง Q151M เกิดขึ้นทำให้เกิดการดื้อยาทุกตัวในกลุ่ม NRTIs ยกเว้น Tenofovir[24-25] ประเทศไต้หวันมีการเฝ้าระวังการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับประทานยาและมีการใช้เกณฑ์การตรวจหาจีโนทัยป์ของการดื้อยาต้านไวรัสด้วยชุดน้ำยาที่ใช้เทคโนโลยีดั้งเดิมต้องเป็นผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1,000 copies/ml เช่นเดียวกับแนวทางการติดตามรักษาของประเทศไทย โดยพบระดับการดื้อต่อยาโดยเฉพาะกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ค่อนข้างสูง ได้แก่ ตัวยา Emtricitabine, Lamivudine, Nevirapine, Efavirenz แต่การดื้อยา PIs มีจำนวนไม่มากเหมือนกันกับการศึกษาครั้งนี้[26] สิ่งที่น่าสนใจ คือ มีจำนวน 1 รายที่มีเชื้อดื้อต่อยากลุ่ม INSTIs เพียงยากลุ่มเดียวเท่านั้นโดยเป็นเชื้อสายพันธุ์ CRF01_AE มีปริมาณไวรัสเอชไอวี 163,000 copies/ml โดยดื้อต่อยา Raltegravir พบตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยาคือ Y143H เป็นตำแหน่งที่พบได้น้อยซึ่งมีรายงานการศึกษาทั้ง In vivo และ In vitro ว่าสัมพันธ์กับการดื้อยา Raltegravir ในกลุ่มผู้ที่ไม่เคยได้รับยากลุ่ม INSTIs มาก่อน[27] และพบ 1 รายที่ดื้อต่อทุกกลุ่มยา (Pan-resistant HIV-1 strain) โดยมีปริมาณไวรัสเอชไอวี 19,200 copies/ml เป็นเชื้อสายพันธุ์ CRF01_AE มีผลการตรวจพบดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs ได้แก่ตัวยา Emtricitabine, Lamivudine ตำแหน่งที่สัมพันธ์ต่อการดื้อยา K70R, M184V, K219QR มีการดื้อทุกตัวยาในกลุ่ม NNRTIs ตำแหน่งที่สัมพันธ์ต่อการดื้อยา K101E, Y181C, G190A กลุ่ม PIs เป็นการดื้อต่อยา Fosamprenavir/r, Nelfinavir และ Tipranavir/r ตำแหน่งที่สัมพันธ์ต่อการดื้อยาเพียง 2 ตำแหน่งคือ I47V และ I54V ส่วนกลุ่มยา INSTIs เป็นการดื้อต่อยา Elvitegravir ตำแหน่งที่สัมพันธ์ต่อการดื้อยา T66I เป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยใน In vitro และพบได้ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Elvitegravir[28] ซึ่งการศึกษาไม่มีข้อมูลการรักษาของผู้ติดเชื้อรายนี้ มีเพียงการรายงานเป็นกรณีศึกษาในปี พ.ศ. 2550

พบผู้ที่มีเชื้อดื้อต่อยาหลายกลุ่มได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 มากกว่า 14 ตัวยาตลอดระยะเวลาการรักษา[29] และสิ่งที่ต้องตระหนักในการใช้ยาต้านไวรัสแบบผสมผสานที่ไม่เหมาะสม คือ การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ การได้รับการวินิจฉัยการดื้อยาล่าช้า หรือเกิดจากปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนเป้าหมาย การมีเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเป็นอุปสรรคที่สำคัญอย่างยิ่งต่อการรักษา ซึ่งข้อมูลการตรวจหาจีโนทัยป์ของเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยี NGS จะช่วยติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีและเลือกใช้ตัวยาในการรักษาเพื่อคาดหวังจะทำให้ชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นพ.ศรายุธ อุตตมางคพงศ์ ผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก และ พญ.มนัสวินีร์ ภูมิวัฒน์ รองผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก ที่ให้การสนับสนุนการศึกษาครั้งนี้จนทำให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Fact Sheet UNAIDS [Internet] Global HIV & AIDS statistics [cited 2021 Aug 27]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet.
2. HIV INFO HUB. Estimated HIV infections, Thailand [Internet]. Nonthaburi: Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control; 2021. [cited 2021 May 17]. Available form: https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php. (in Thai)
3. NAP web report [Internet]. Nonthaburi: National Health Security Offices; c2016 [updated 2020 Dec 15; cited 2021 May 17]. Available form: http://napdl.nhso.go.th/NAPWebReport/(in Thai)
4. Philip L. Tzou, Pramila Ariyaratne, Vici Varghese, Charlie Lee, Elian Rakhmanaliev, Carolin Villy, Meiqi Yee, et al. Comparison of an In vitro diagnostic next generation sequencing for HIV-1 genotypic resistance testing. Journal of Clinical Microbiology. 2018; 56(6): e00105-18. https://doi.org/10.1128/JCM. 00105-18.
5. Shiven B Chabria, Shaili Gupta, Michael J Kozal. Deep sequencing of HIV: clinical and research applications. Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2014; 15: 295-325. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153406. Epub 2014 May 9.
6. Surapol Kohreanudom. Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand. Disease Control Journal. 2009; 35(1): 23-30. (in Thai)
7. Nareenart Iemwimangsa, Ekawat Pasomsub, Chonlaphat Sukasem,Wasun Chantratita. Surveillance of HIV-1 drug-resistance mutation in Thailand from 1999 to 2014. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2017; 48(2): 271-81.
8. Blood Transfusion Operation, Department of Medical Sciences.List of license to manufacture-import HIV test kits for sale in Thailand [Internet]. Nonthaburi: Department of Medical Sciences; 2021. [updated 2021 Aug 17; cited 2021 Dec 17]. Available from: http://ttp.dmsc.moph.go.th/ttp/th/file/file2download/2564/kit/TestKitUpdateAug21.pdf (in Thai)
9. Somsak Sintu-urai. The incidence of antiretroviral resistance and the prevalence of HIV mutations. Journal of Disease Prevention and Control: DPC.2 Phitsanulok. 2013; 1(2): 66-74. (in Thai)

10. Vela Diagnostics. Sentosa® SQ HIV-1 Genotyping Reagents. 2018.
11. World Health Organization. HIV Drug Resistance Report 2019. [cited 2021 Sep 3]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.21
12. Jariya Phadungpattanodom. The situation of HIV-1 antiretroviral drugs resistance in Pranangklao Hospital. Journal of Medical and Public Health Region 4. 2020; 10(2): 48-57. (in Thai)
13. Pornpimon Nimitsantiwong, Chorthip Wathitphan, Sukanta Kaveepatharanon, Kanoknun Thanomphakorn, Wasun Chantratita, Ekawat Pasomsub. Comparison of Sentosa SQ Deep Sequencing-Based HIV-1 Genotyping Coupled to Integrated Workflow with Sanger Sequencing Method for Detection of Drug Resistance Mutation. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2018; 49(2): 256-65.
14. Piyanot Wiratsilp, Ruangpung Sutthan, Chanthapong Wasi. New circulating Recombinant Forms of HIV-1 in Thailand. Thai Journal of Hematology and Transfusion Medicine. 2007; 17(2): 169-179. (in Thai)
15. Delgado E, Fernández García A, Pérez Losada M, Moreno Lorenzo M, Fernández Miranda I, Benito S. et al. Identifcation of CRF89_BF, a new member of an HIV 1 circulating BF intersubtype recombinant form family widely spread in South America. Scientific Reports 2021; 11: 11442.
16. Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention 2020/2021. 1st edition. Nonthaburi: Graphic and Design Alphabet Publishing Co., Ltd. (TH); 2020. (in Thai)
17. Peerayot Pamornsilpatham, Khumkwan Pamornsilpatham, Worawit Tangwilai. Limitation of Anti-HIV Drugs and New Drug Development. Thai Journal of Hospital Phamacy. 2009; 19(3): 247-58. (in Thai)
18. Annemarie M. Wensing, Vincent Calvez, Francesca Ceccherini-Silberstein, Charlotte Charpentier, Huldrych F. Günthard, Roger Paredes, et al. 2019 update of the drug resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 2019; 27(3): 1-10.
19. Yuncong Wang, Hui Xing, Lingjie Liao, Zhe Wang, Bin Su, Quanbi Zhao, et al. The development of drug resistance mutations K103N Y181C and G190A in long term Nevirapine-containing antiviral therapy. AIDS Research and Therapy. 2014; 11(36): 1-9.
20. Joel E Gallant. The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. AIDS Read 2006; 16(10): 556-9.
21. Miller MD. K65R, TAMs and tenofovir. AIDS Rev. 2004; 6(1): 22-3.
22. Damian J McColl, Colombe Chappey, Neil T Parkin, Michael D Miller. Prevalence, genotypic associations and phenotypic characterization of K65R, L74V and other HIV-1 RT resistance mutations in a commercial database. Antivir Ther 2008; 13(2): 189-97.
23. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S,Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a Second-Line Antiretroviral Regimen for HIV Type 1-Infected Patients Whose Initial Regimen of a Fixed-Dose Combination of Stavudine, Lamivudine, and Nevirapine Fails. Clin Infect Dis 2007; 44(3): 447-52.

24. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 Drug Resistance and Resistance Testing. Infect Genet Evol 2016; 46: 292-307.
25. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance scientific principles and clinical applications. Drug 2012; 2(9): e1-e25.
26. Tsai HC, Chen IT, Wu KS, Tseng YT, Sy CL, Chen JK. High rate of HIV-1 drug resistance in treatment failure patients in Taiwan, 2009-2014. Infection and Drug Resistance 2017; 10: 343-52.
27. Kaitlin Anstett, Bluma Brenner, Thibault Mesplede, Mark A Wainberg. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. Retrovirology 2017; 14(36): 1-16.
28. Hung-Chin Tsai, I-Tzu Chen, Kuo-Wang Tsai, Susan Shin-Jung Lee, Yao-Shen Chen. Prevalence of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Treatment-Naïve Voluntary Counselling and Testing Clients by Population Sequencing and Illumina Next-Generation Sequencing in Taiwan. Infection and Drug Resistance 2020; 13: 4519-29.
29. Maria C Puertas, George Ploumidis, Michalis Ploumidis, Emilio Fumero, Bonaventura Clotet, Charles M Walworth, et al. Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report. Lancet Microbe 2020; 1: e130-35.