

การเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

พงษ์จรัส หนูนอนันต์, ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์
สุนทร ชลประเสริฐสุข

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังถือเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและประเทศในแถบภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก จากการสำรวจข้อมูลในปัจจุบันพบว่า มีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังประมาณ 400 ล้านคนทั่วโลกและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตถึง 600,000 คนต่อปี นอกจากนี้ โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับในประชากรทั่วโลกถึงร้อยละ 30 และ 53 ตามลำดับ¹

จากการตรวจเลือดของนักเรียน นักศึกษาและผู้บริจาคโลหิตในประเทศไทย พบความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้บริจาคโลหิตร้อยละ 6.5 และในกลุ่มนักเรียนและนักศึกษาร้อยละ 5.2 โดยพบสัดส่วนในเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 3 ต่อ 1 ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อจากมารดา^{2,3}

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมาพบแพทย์ด้วยลักษณะต่างๆ กัน ได้แก่ การติดเชื้อเฉียบพลัน การติดเชื้อเรื้อรัง บางรายอาจมาด้วยภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะตับวายเฉียบพลัน ตับแข็ง และมะเร็งตับ การดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละภูมิภาคของโลกมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยทั้งทางด้านผู้ติดเชื้อและด้านเชื้อไวรัส สำหรับปัจจัยด้านเชื้อไวรัส เช่น ปริมาณเชื้อไวรัส และ geno-



type ของไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งในประเทศไทยจะพบ genotype C ร้อยละ 87.5 และ genotype B ร้อยละ 10.5⁴ จากการศึกษาของ Kao และคณะ พบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี genotype C มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับที่รุนแรงกว่าเมื่อเทียบกับ genotype อื่นๆ เป็นต้น⁵

เป้าหมายของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี คือ เพิ่มคุณภาพชีวิต และ อัตราการรอดชีวิต โดยป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคคือภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งเราสามารถบรรลุเป้าหมายนี้ได้โดยการรักษาด้วยยา ได้แก่ ยาในกลุ่ม Pegylated interferon (PegIFN) alfa (α) และ nucleot(s)ide analogues (NUCs) ซึ่งการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่มนี้มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน

โดยมาตรฐานทั่วไปของการรักษาด้วย PegIFN- α จะบริหารยาทางการฉีด เข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (PegIFN- α 2a 180 ไมโครกรัม หรือ PegIFN- α 2b 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 12 เดือน ข้อดีที่สำคัญของการรักษาด้วยยา PegIFN- α คือ ไม่เกิดการดื้อยาของเชื้อไวรัส นอกจากนี้ ยา PegIFN- α ยังยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยผ่านกระบวนการ JAK-STAT pathway และกระตุ้นการทำงานของระบบคุ้มกันของผู้ติดเชื้อโดยเฉพาะการกระตุ้น MHC class I expression and T-lymphocyte differentiation^{6,7} แม้เป็นที่ทราบดีว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาดนั้นทำได้ยาก เนื่องจากเมื่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเข้าสู่ร่างกาย รหัสพันธุกรรมของไวรัสจะรวมตัวเข้ากับรหัสพันธุกรรมของผู้ติดเชื้อและคงอยู่อย่างเรื้อรังในรูปแบบของ covalently closed circular DNA แต่ด้วยคุณสมบัติในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของ PegIFN- α จึงสามารถทำให้ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 4 เกิดการหายของ HBsAg และการพัฒนาขึ้นของ AntiHBs ได้ ซึ่งถือเป็นเป้าหมายที่สำคัญของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี^{8,9}

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกิดขึ้นมากมายเพื่อค้นหายาจำเพาะพื้นฐานของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วย PegIFN- α (ตารางที่ 1)¹⁰⁻¹² เพื่อที่แพทย์ผู้รักษาจะได้คัดเลือกผู้ป่วยที่จะรับการรักษาด้วย PegIFN- α ได้อย่างเหมาะสม



ตารางที่ 1 ปัจจัยพื้นฐานของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ต่อการรักษาด้วย PegIFN- α โดยแยกในกลุ่ม HBeAg-positive และ HBeAg-negative

HBeAg-positive	HBeAg-negative
HBV genotype A and B	Lower serum HBV DNA
Lower serum HBV DNA ($< 2 \times 10^8$ IU/mL)	Higher serum ALT (2-5 x ULN)
Higher serum ALT (2-5 x ULN)	Female sex
Female sex	Younger age
Older age	rs12979860 CC near IL28B
Wild-type virus	
rs12979860 CC near <i>IL28B</i>	

กลไกการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของ PegIFN- α

เมื่อ PegIFN- α จับกับ IFN receptor จะกระตุ้นกระบวนการภายในเซลล์ผ่าน JAK-STAT pathway ซึ่งเป็นกระบวนการตั้งต้นในการ transcription ของ gene ในกลุ่ม IFN-stimulated genes ต่อจากนั้น genes ในกลุ่มดังกล่าวจะผลิตสาร protein kinase ไปยับยั้งเอนไซม์ translation blocking elongation factor eIF2 และ 2',5'-oligoadenylate synthase มีผลทำให้เกิด RNA degradation ต่อไป⁶ นอกจากนี้ PegIFN- α ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อกำจัดเชื้อไวรัสโดยกระตุ้นการแสดงออกของ MHC class I และการ differentiation ของ T-lymphocyte ไปสู่ T-helper type 1

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยระหว่างการรักษาด้วยยา PegIFN- α ได้แก่ อาการไข้ต่ำๆ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย และอาจพบผื่นบวมแดงในตำแหน่งที่ฉีดยาได้ อย่างไรก็ตาม พบว่าผลข้างเคียงดังกล่าวมักลดลงและหายไปเมื่อผ่านการรักษาไประยะหนึ่ง^{8,9} ซึ่งต่างกับผลข้างเคียงทางด้านจิตใจและอารมณ์เช่น อาการซึมเศร้า ที่อาจพบได้น้อยในระยะเวลาแรกของการรักษาแต่สามารถพบได้มากขึ้นเมื่อผ่านการรักษาไประยะหนึ่ง นอกจากนี้ PegIFN- α ยังมีผลลดการทำงานของ

ไขกระดูกซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการลดลงของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดได้ แต่การติดเชื่อจากการที่เม็ดเลือดขาวต่ำหรือภาวะเลือดออกผิดปกติจากการที่เกล็ดเลือดต่ำ นั้นพบได้น้อยมาก¹³

ผู้ป่วยตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) ที่ปรากฏอาการรวมท้องมาน ตัวเหลือง นั้นถือเป็นข้อห้ามของการรักษาด้วย PegIFN- α แต่สำหรับผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มแรกที่การทำงานของตับไม่ได้เสื่อมลงมากนัก (compensated cirrhosis) คำแนะนำสำหรับการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความแตกต่างกัน โดยสมาคมแพทย์โรคตับแห่งเอเชียแปซิฟิกและยุโรปแนะนำว่าสามารถใช้ได้ แต่ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด^{14,15} ขณะที่สมาคมแพทย์โรคตับแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ไม่ควรใช้ยา PegIFN- α ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากอาจเกิดปัญหาการอักเสบของตับ (hepatitis flares) และนำไปสู่ภาวะตับวายได้¹⁶ นอกจากนี้ PegIFN- α ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีโรคร่วมอื่นๆ เช่น โรคซึมเศร้า โรคโลหิตจก ผู้ที่อยู่ระหว่างการได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน และหญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น

การเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด HBeAg บวก

ปัจจุบันมีงานวิจัยมากมายเพื่อค้นหาวิธีการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg บวกให้ได้ประสิทธิผลสูงสุด ซึ่งวิธีการที่ได้รับความสนใจอย่างมาก ได้แก่ การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs และการบำบัดด้วย PegIFN- α

การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs

ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดเป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α จากสมมติฐานที่ว่าทำให้ยา NUCs เพื่อช่วยลดปริมาณไวรัสโดยตรงอาจช่วยให้การตอบสนองต่อ PegIFN- α ดีขึ้น นำไปสู่การศึกษาวินิจฉัยโดยให้ PegIFN- α ร่วมกับ lamivudine (LAM) เปรียบเทียบกับ



การรักษาด้วย PegIFN- α เพียงอย่างเดียว พบว่า แม้การได้รับ PegIFN- α ร่วมกับ LAM มีแนวโน้มที่จะลดปริมาณไวรัสในระหว่างที่ได้รับยาได้ดีกว่า แต่เมื่อติดตามหลังการรักษาแล้ว อัตราการเกิด HBeAg seroconversion และ HBV DNA ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{8,9}

แต่การวิจัยของ Sarin และ Wang ในเวลาต่อมากลับให้ผลต่างออกไป โดย Sarin และคณะได้ทำการศึกษาในลักษณะคล้ายกันคือให้ LAM เป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วย PegIFN- α เป็นเวลา 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ placebo เป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วย PegIFN- α เป็นเวลา 24 สัปดาห์เช่นกัน พบว่า ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา กลุ่มแรกมีอัตราการเกิด HBeAg loss มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (39% vs 15%; $P=0.05$)¹⁷ ส่วน Wang และคณะก็ได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a ร่วมกับ Adefovir (ADV) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว พบว่า เมื่อติดตามเป็นเวลา 48 สัปดาห์หลังจากรักษาครบ (สัปดาห์ที่ 96) อัตราการเกิด HBeAg seroconversion ในกลุ่มที่ได้รับยา PegIFN- α 2a ร่วมกับ ADV มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ PegIFN- α 2a อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (53.7% vs 32.5%; $P=0.007$)¹⁸

อย่างไรก็ตาม การใช้ PegIFN- α ร่วมกับ NUCs บางชนิดอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ จากการศึกษารวมของ Marcellin และคณะ พบว่า การรักษาด้วย PegIFN- α 2a ร่วมกับ telbivudine (LdT) นั้น แม้จะให้ผลการตอบสนองทางไวรัสที่ดีกว่าการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา PegIFN- α 2a ร่วมกับ LdT มีอุบัติการณ์การเกิดโรคของเส้นประสาทส่วนปลายที่รุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ PegIFN- α อย่างเดียวจนทำให้ต้องปิดการวิจัยก่อนกำหนด¹⁹

กล่าวสรุปคือ ผลการวิจัยเกี่ยวกับการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg บวกด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs ยังคงค่อนข้างหลากหลาย มีทั้งข้อมูลที่สนับสนุนและคัดค้าน ซึ่งยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การหาปัจจัยที่ช่วยทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

มีงานวิจัยหลายชิ้นในปัจจุบันที่ศึกษาเกี่ยวกับผลการตอบสนองต่อการ

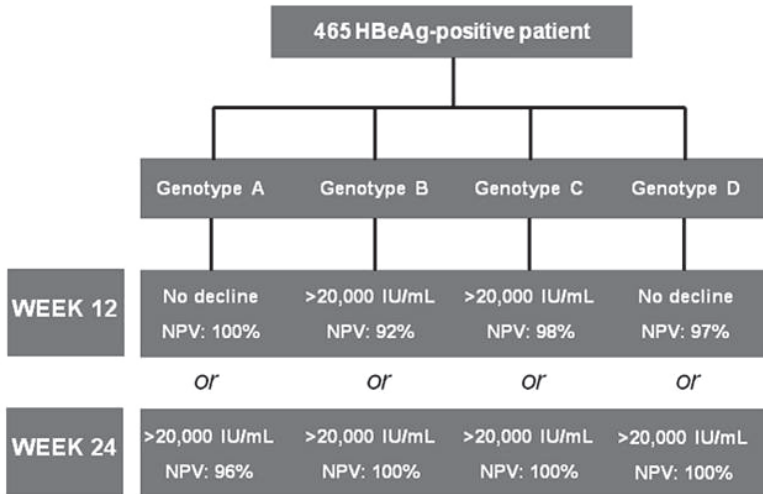


รักษาด้วย PegIFN- α เพื่อกำหนดข้อบ่งชี้ในการหยุดให้การรักษาผู้ติดเชื้อที่มีโอกาสตอบสนองน้อย โดยพบว่า การลดลงของระดับ HBsAg และ HBV DNA อย่างรวดเร็วหลังการรักษาด้วย PegIFN- α เป็นปัจจัยที่ช่วยทำนายถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ในทางกลับกัน การที่ไม่พบการลดลงของระดับ HBsAg และ HBV DNA ในช่วงเวลา 12 ถึง 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาถือเป็นปัจจัยที่สำคัญในการทำนายโอกาสการตอบสนองที่น้อยและอาจใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาหยุดการรักษาด้วย PegIFN- α

จากการศึกษาของ Sonneveld และคณะ พบว่า การที่ไม่พบการลดลงของระดับ HBsAg ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาด้วย PegIFN- α 2b นั้น โอกาสที่จะเกิดการตอบสนองต่อการรักษา (HBeAg loss และระดับ HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL เมื่อตรวจที่ 26 สัปดาห์หลังรักษาครบ) มีเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น²⁰

การศึกษาของ Piratvisuth และคณะ พบว่าระดับ HBsAg ที่น้อยกว่า 1,500 IU/mL ที่ 12 สัปดาห์ และ 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย PegIFN- α 2a เป็นปัจจัยที่ทำนายโอกาสการเกิด HBeAg seroconversion ที่ 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาครบได้โดยจะมีโอกาสเท่ากับร้อยละ 57 และร้อยละ 54 ตามลำดับ แต่ถ้าระดับ HBsAg ที่มากกว่า 20,000 IU/mL ที่ 12 สัปดาห์และ 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา จะมีโอกาสการเกิด HBeAg seroconversion เพียงร้อยละ 16 และร้อยละ 15 ตามลำดับ²¹ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่แยกผู้ติดเชื้อตามชนิดของ genotype เพื่อทำนายโอกาสเกิดการหายของ HBeAg และ HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL ที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา²² (ภาพที่ 1) พบว่า ใน genotype C และ B ที่พบได้มากในผู้ติดเชื้อในประเทศไทย หากพบปริมาณไวรัสมากกว่า 20,000 IU/mL ที่ สัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มการรักษาจะสามารถทำนายได้ว่าโอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α มีเพียงร้อยละ 2 และร้อยละ 8 ตามลำดับเท่านั้น

ข้อมูลจากงานวิจัยข้างต้นพบว่า การตรวจติดตามระดับ HBsAg และ HBV DNA ระหว่างการรักษาด้วย PegIFN- α นั้นสามารถให้ข้อมูลในการทำนายผู้ที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำและอาจพิจารณาใช้เป็นข้อมูลประกอบการเลือกหยุดการรักษาในผู้ที่มีโอกาสตอบสนองน้อยเพื่อเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายและ



ภาพที่ 1 แสดงโอกาสการตอบสนองของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อชนิด HBeAg บวกโดยแยกตาม genotype

หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา PegIFN- α โดยไม่จำเป็น และอาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้การรักษาด้วย NUCs ต่อไป

การเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด HBeAg ลบ

เช่นเดียวกันกับในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg บวก มีการศึกษาวิจัยมากมายเพื่อค้นหาวิธีการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg ลบให้ได้ประสิทธิผลสูงสุด ซึ่งวิธีการที่ได้รับความนิยมสูงอย่างมากได้แก่การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs การรักษาด้วย PegIFN- α ที่นานขึ้น และการหาปัจจัยที่ช่วยทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs

Marcellin และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a ร่วมกับ LAM เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว พบว่าเมื่อติดตามหลังการ



รักษา อัตราการเกิด HBsAg seroconversion และ HBV DNA น้อยกว่า 20,000 copies/mL ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²³

Piccolo และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a ร่วมกับ ADV เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว ผลการศึกษาเป็นไปในแนวทางเดียวกันคือ การตอบสนองต่อการรักษาโดยดูที่ HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 24 หลังจากการรักษาครบ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการรักษาทั้งสองรูปแบบ (PegIFN- α 2a + ADV vs PegIFN- α 2a alone: 23% vs 20%; P=0.75)²⁴

กล่าวสรุปคือ การรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg ลบด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs นั้น ข้อมูลจากงานวิจัยชี้ว่าการรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs ไม่ทำให้เกิดประโยชน์เพิ่มขึ้น สมาคมโรคตับทั่วโลกยังไม่แนะนำให้ใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลยังค่อนข้างน้อยและคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การให้ PegIFN- α ด้วยระยะเวลาสั้นขึ้น

ปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg ลบโดยการเพิ่มระยะเวลาการรักษาให้มากกว่า 48 สัปดาห์จะสามารถเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาได้

Gish และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a \pm LAM เป็นเวลา 60 สัปดาห์ แล้วดูผลการรักษาที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา พบว่า โอกาสที่ HBV DNA ลดลงมากกว่า 2 log₁₀ copies/mL และ HBV DNA น้อยกว่า 10,000 IU/mL มากกว่าการศึกษาในอดีตที่มีการใช้ PegIFN- α 2a เป็นเวลา 48 สัปดาห์²⁵

Lampertico และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a นาน 96 สัปดาห์ โดยให้ขนาด 180 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 48 สัปดาห์และต่อด้วยขนาด 135 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลาอีก 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ PegIFN- α 2a ขนาด 180 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่า เมื่อสิ้นสุดการรักษากการตอบสนองโดยดูจาก HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL ไม่ต่างกันในการรักษาทั้งสองรูปแบบ (PegIFN- α 2a 96 weeks vs PegIFN- α 2a 48 weeks: 67%



vs 59%) อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามหลังจากหยุดการรักษาแล้ว 48 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่นานกว่าจะมีการตอบสนอง (HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL) ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (29% vs 12%; $P=0.03$) โดยไม่พบว่าการให้ยา PegIFN- α 2a ที่ยาวนานขึ้นจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้นแต่อย่างไร²⁶

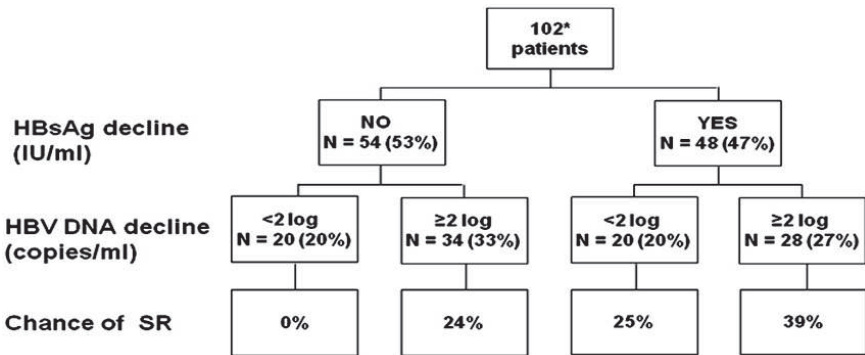
กล่าวสรุปคือ เริ่มมีข้อมูลของการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg ลบด้วยการให้ PegIFN- α ที่นานกว่า 48 สัปดาห์ว่าอาจเพิ่มโอกาสการตอบสนองต่อการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

จากการศึกษาของ Moucari และคณะ พบว่า หากพบการลดลงของระดับ HBsAg น้อยกว่า 0.5 log₁₀ IU/mL หรือน้อยกว่า 1 log₁₀ IU/mL ที่ 12 และ 24 สัปดาห์ตามลำดับแล้ว จะมีโอกาสตอบสนองต่อการรักษาคือตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 24 หลังหยุดการรักษาเพียงร้อยละ 10 และ 3 ตามลำดับ²⁷ นอกจากการดูระดับการลดลงของระดับ HBsAg แล้ว ระดับของ HBsAg เองก็สามารถเป็นตัวทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้เช่นเดียวกัน โดยพบว่า หากระดับ HBsAg มากกว่า 1,500 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษาด้วย PegIFN- α เมื่อติดตามหลังการรักษาเป็นเวลา 4 ปีแล้วจะมีโอกาสเกิดการหายของ HBsAg เพียงร้อยละ 4 เท่านั้น เมื่อเทียบกับระดับ HBsAg น้อยกว่า 1,500 IU/mL ซึ่งมีโอกาสเกิดการหายของ HBsAg ถึงประมาณหนึ่งในสาม

การศึกษาของ Brunetto และคณะ พบว่า ณ จุดสิ้นสุดการรักษา หากระดับของ HBsAg น้อยกว่า 10 IU/mL สามารถทำนายถึงโอกาสในการเกิดการหายของ HBsAg ได้สูง เมื่อติดตามหลังการรักษาครบเป็นเวลา 3 ปี²⁸

Rijckborst และคณะพบว่าการใช้ข้อมูลของระดับ HBV DNA ร่วมกับระดับของ HBsAg จะสามารถทำนายการไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำมากขึ้น โดยพบว่า ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังจากเริ่มรักษา หากไม่พบการลดลงของระดับ HBsAg และ HBV DNA ลดลงน้อยกว่า 2 log₁₀ copies/mL แล้ว โอกาสตอบสนองต่อการ



ภาพที่ 2 โอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg ลบ โดยใช้ข้อมูลของระดับ HBsAg และ HBV DNA ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มการรักษา²⁹

รักษา (HBV DNA น้อยกว่า 10,000 copies/mL ร่วมกับระดับ serum ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อตรวจที่ 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา) เท่ากับร้อยละ 0²⁹ (ภาพที่ 2)

ข้อมูลจากงานวิจัยข้างต้นพบว่า การตรวจระดับ HBsAg และ HBV DNA ระหว่างการรักษาด้วย PegIFN- α ทำให้แพทย์สามารถทำนายว่าผู้ป่วยรายใดจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำและอาจพิจารณาใช้เป็นข้อมูลประกอบการเลือกหยุดการรักษาในผู้ที่โอกาสตอบสนองน้อย โดยอาจเปลี่ยนไปใช้ NUCs แทน

การใช้ PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NUCs

แม้การรักษาด้วย NUCs ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะสามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่หากเป้าหมายของการรักษา คือการหายของ HBeAg ร่วมกับการพัฒนาขึ้นของ AntiHBe (HBeAg seroconversion) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg บวก และการหายของ HBsAg และการพัฒนาขึ้นของ AntiHBs (HBsAg seroconversion)



ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg ลบแล้ว ย่อมหมายถึงโอกาสที่จะรักษาได้ผลตามเป้าหมายนั้นเกิดขึ้นได้น้อย และอาจต้องใช้ระยะเวลาการรักษาที่ยาวนาน

ปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัยการใช้ PegIFN- α ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย NUCs มารยะเวลาหนึ่งแต่ยังไม่บรรลุเป้าหมายของการรักษา โดย Ning และคณะพบว่า การเปลี่ยนไปใช้ยา PegIFN- α 2a 180 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg บวกที่ได้รับการรักษาด้วย entecavir (ETV) มารยะเวลาหนึ่ง (เฉลี่ย 20 เดือน) จะสามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา ETV ต่อเนื่องต่อไปเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์เท่ากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.9% vs 6.1%; $P=0.0467$) และยังพบว่าโอกาสการตอบสนองต่อการเปลี่ยนไปใช้ PegIFN- α นั้นเกิดขึ้นได้มากในกลุ่มที่มีระดับ HBsAg น้อยกว่า 1,500 IU/mL เมื่อแรกเข้าการรักษาและมีระดับ HBsAg น้อยกว่า 200 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา³⁰

อย่างไรก็ตาม คงต้องรอการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวก่อนจะนำข้อมูลนี้ไปใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

สรุป

สมาคมโรคตับทั่วโลกได้กำหนดให้ PegIFN- α และ NUCs เป็นยาตัวรับแรกสำหรับการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สำหรับการรักษาด้วย PegIFN- α การทำนายโอกาสตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ระดับ HBsAg และ HBV DNA ระหว่างที่รักษานั้นสามารถช่วยในการตัดสินใจดำเนินการรักษาต่อในผู้ที่มีโอกาสตอบสนองสูงหรือหยุดการรักษาด้วย PegIFN- α แล้วเปลี่ยนเป็น NUCs แทนในผู้ที่มีโอกาสตอบสนองต่ำ

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการเพิ่มประสิทธิผลของการรักษา โดยการให้ยา PegIFN- α ร่วมกับ NUCs หรือการเพิ่มระยะเวลาของการรักษาด้วย PegIFN- α ให้นานขึ้น ซึ่งผลงานวิจัยที่ออกมายังคงค่อนข้างขัดแย้ง และยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อพิสูจน์ต่อไป



เอกสารอ้างอิง

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45:529-38.
2. Luksamijarulkul P, Mooktaragosa A, Luksamijarulkul S. Risk factors for hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:283-8.
3. Luksamijarulkul P, Thammata N, Tiloklurs M. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus among blood donors, Phitsanulok Regional Blood Center, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:272-9.
4. Louisirirochanakul S, Olinger CM, Arunkaewchaemsri P, Poovorawan Y, Kanoksinsombat C, Thongme C, et al. The distribution of hepatitis B virus genotypes in Thailand. *J Med Virol.* 2012;84:1541-7.
5. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:643-50.
6. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature.* 2005;436:967-72.
7. Oliviero B, Cerino A, Varchetta S, Paudice E, Pai S, Ludovisi S, et al. Enhanced B-cell differentiation and reduced proliferative capacity in chronic hepatitis C and chronic hepatitis B virus infections. *J Hepatol.* 2011;55:53-60.
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
9. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-9.
10. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B.



- Gut. 2007;56:699-705.
11. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, Heathcote EJ, Simon K, Senturk H, et al. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012;56:67-75.
 12. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009;137:2002-9.
 13. van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1163-71.
 14. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167-85.
 15. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2:263-83.
 16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-2.
 17. Sarin SK, Sood A, Kumar M, Arora A, Amrapurkar D, Sharma BC, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:96-104.
 18. Wang YD, Zhao CY, Wang W, Shen C, Lu HZ, Zhang L, et al. Improved efficacy by individualized combination therapy with Peg IFN-a 2a and ADV in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:680-6.
 19. Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, Chuang WL, Lau G, Avila C, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol*. 2015;62:41-7.



20. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-7.
21. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology*. 2013;7:429-36.
22. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013;58:872-80.
23. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
24. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, Bandiera F, Piras MR, Antonucci G, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir ther*. 2009;14:1165-74.
25. Gish RG, Lau DT, Schmid P, Perrillo R. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2718-23.
26. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. 2013;62:290-8.
27. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009;49:1151-7.
28. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon



- alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:1141-50.
29. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*. 2010;52:454-61.
30. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol*. 2014;61:777-84.