

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพีไกเลท อินเตอเฟอรอนชนิดอัลฟา (Pegylated Interferon alpha) ร่วมกับไรบาวิริน (ribavirin) ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซี กลุ่มสายพันธุ์จีโนไทป์ชนิดที่ 3 ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์

โสมสุรางค์ พัวช่วย พ.บ.

Factors that effect on therapeutic treatment with Pegylated interferon alpha and ribavirin in genotype 3 Hepatitis C virus patients at Phetchabun Hospital.

Abstract

Background: Chronic hepatitis C is a major public health problems and leading cause of chronic liver disease. The currently recommended treatment for chronic hepatitis C is Pegylated Interferon alpha and ribavirin.

Objective: To determined predictive factors that effected to sustained virological response (SVR) in patients who treatmented with Pegylated Interferon alpha and ribavirin, genotype 3 in Phetchabun Hospital.

Methods: A retrospective study reviewed chronic hepatitis C patients genotype 3 in MaharajPhetchabun Hospitalfrom January 2015 to December 2017. Predictive factors include demographic factors, virological factors, biochemistry factors, histopathological factors, pharmacological factors and viral kinetic factors were analysed.

Result: 176 patients with chronic hepatitis C genotype 3. The SVR rate in genotype 3 were 79.55%. Univariate analysis for predictive factors that effected to SVR were BMI < 25 kg/mm2 low baseline viral load < 400,000 IU/ml and ETR (end of treatment response) (p.012,.000,.014 respectively). In multivariable analysis, factors that effected to SVR was BMI < 25 kg/mm2 (OR 3.204, 95% CI 1.360-7.548, P.008) low baseline viral load < 400,000 IU/ml (OR 8.946, 95% CI 2.454-32.614, P.001) serum albumin $\geq$ 3.5 g/dl (OR 2.833, 95% CI 1.180-6.799, P.02)

Conclusions: Patients with chronic hepatitis C who BMI less than 25 kg/mm2,lowbaseline viral load and high serum albumin are the good predictors for the treatment response.

Somsurang Puachuay, M.D.
Department of Internal of Medicine,
Phetchabun Hospital
Phetchabun Province

วารสารวิชาการแพทย์ ;33
เขต 11 2562
Reg Med J 2019 : 19 - 34

Keywords : hepatitis C patients genotype 3, sustained virological response, Risk factors

บทคัดย่อ

ความเป็นมา โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบันซึ่งนำไปสู่โรคตับแข็งในอนาคตในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาในรูปแบบ SVR (sustained virological response) ในการรักษามาตรฐานด้วย Pegylated Interferon alpha ร่วมกับ Ribavirin

วัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อศึกษาลักษณะปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย Pegylated interferon alpha ร่วมกับ Ribavirin ชนิดสายพันธุ์จีโนไทป์ 3

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) เกี่ยวกับลักษณะปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบบีซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดได้จากการทบทวนแฟ้มประวัติผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดสายพันธุ์จีโนไทป์ 3 ณ โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 จำนวนทั้งหมด 176 ราย ข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานทางประชากร (Demographic factor) ปัจจัยของเชื้อไวรัส (Virological factor) ปัจจัยลักษณะผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ (Biochemistry factor) ปัจจัยลักษณะพยาธิสภาพของตับ (Histopathological factor) ปัจจัยของยาที่ใช้ในการรักษา (Pharmacological factor) และปัจจัยลักษณะรูปแบบการตอบสนองของไวรัสต่อการรักษา (Viral kinetic factor)

ผลการศึกษา ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดจีโนไทป์ 3 มีทั้งสิ้น 176 รายอัตราการตอบสนองแบบ SVR (sustained virological response) คิดเป็นร้อยละ 79.55 การศึกษาแต่ละปัจจัย (univariate analysis) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบบีแบบ SVR (sustained virological response) อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 25 kg/mm² ปริมาณจำนวนไวรัสที่น้อยกว่า 400,000 IU/ml เริ่มต้นก่อนการรักษา (baseline viral load) ลักษณะการตอบสนองต่อการรักษาแบบ ETR (end of treatment response) (P.012,.000,.041 ตามลำดับ) และเมื่อนำลักษณะปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบ multivariable binary logistic analysis พบว่าดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 25kg/mm² (OR 3.204, 95% CI 1.360-7.548,P.008) ปริมาณจำนวนไวรัสที่น้อยกว่า 400,000IU/ml เริ่มต้นก่อนการรักษา (baseline viral load)(OR 8.946, 95% CI 2.454-32.614,P.001) ระดับอัลบูมินมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5g/dl (OR 2.833, 95% CI 1.180-6.799, P.02) มีความสัมพันธ์อย่างอิสระกับการตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR (sustained virological response)

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดจีโนไทป์ 3 ที่มีดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 25kg/mm² ปริมาณจำนวนไวรัสที่น้อยกว่า 400,000IU/ml เริ่มต้นก่อนการรักษา (baseline viral load) ระดับอัลบูมินมากกว่าเท่ากับ 3.5g/dl ถือเป็นปัจจัยที่สำคัญในการบ่งชี้ถึงการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา

คำรหัส : ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดจีโนไทป์ 3, การตอบสนองต่อการรักษาในรูปแบบ SVR (sustained virological response), ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบซีเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ โดยองค์การอนามัยโลก⁽¹⁾ รายงานว่ามีประชากรโลกอย่างน้อย 177.5 ล้านคนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ซึ่งในจำนวนนี้คาดว่าประมาณ 111.6 ล้านคนอยู่ในภูมิภาคเอเชีย⁽²⁾ สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีรายใหม่ในกลุ่มผู้บริจาคโลหิตปี พ.ศ. 2542 ร้อยละ 1.6⁽³⁾ สถานการณ์โรคไวรัสตับอักเสบซีในเขตบริการสุขภาพที่ 2 ปี พ.ศ. 2559 พบว่าจังหวัดเพชรบูรณ์มีอัตราป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบซีและอัตราป่วยด้วยมะเร็งตับ (HCC) สูงที่สุดเมื่อเทียบกับจังหวัดอื่นๆ ในเขตสุขภาพเดียวกัน ในอัตรา 13.6 และ 30.4 ต่อประชากรแสนคนตามลำดับ ถือเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญระดับจังหวัด มีผู้เสียชีวิตประมาณ 500,000 คนต่อปีทั่วโลกจากภาวะตับแข็งและมะเร็งตับซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ⁽⁴⁾ ซึ่งนำไปสู่การสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษามากขึ้น

มีการศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่สามารถใช้ในการทำนายการเกิดพังผืดของตับและตับแข็งในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีถูกนำมาใช้ร่วมในการตัดสินใจในการรักษาได้แก่ ปัจจัยของเชื้อไวรัส เช่น ชนิดสายพันธุ์ ปริมาณเชื้อไวรัส รูปแบบการตอบสนองระหว่างการรักษาและลักษณะของกรดอะมิโนบางอย่างในส่วนที่ยีน ปัจจัยของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติและความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วย ปัจจัยด้านสังคมและสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การดื่มสุรา โรคประจำตัว ล้วนมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลการตอบสนองต่อการรักษาถูกนำมาใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคตับ⁽⁵⁻⁸⁾ และใช้ในการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาตามแนวทางการรักษาโรคตับอักเสบซีในปัจจุบันโรงพยาบาลเพชรบูรณ์เริ่มการรักษาไวรัสตับอักเสบซีชนิดจีโนไทป์ที่ 3 ที่มีการรักษามาตรฐานด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin อ้างอิงตามแนวทางการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีปี พ.ศ. 2555-2559⁽⁹⁻¹¹⁾ ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาประสิทธิภาพของการรักษาที่จำกัดทำให้ผู้ป่วยบางส่วนต้องหยุดการรักษา

ก่อนเพราะยามีราคาแพงและผลข้างเคียงของการรักษาที่มาก⁽¹²⁾ จึงทำให้การตัดสินใจในการเริ่มการรักษาในผู้ป่วยทุกคนจึงเป็นที่ลำบากใจสำหรับแพทย์ผู้รักษา

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ทำขึ้นเพื่อ ศึกษาอัตราการตอบสนองต่อการรักษา และปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี จีโนไทป์ 3 ด้วย Pegylated Interferon alpha และ Ribavirin ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานโดยเฉพาะสำหรับกลุ่มประชากรภาคเหนือตอนล่าง จำแนกตามชนิดสายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ จีโนไทป์ 3 เป็นประโยชน์ในเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ลดค่าใช้จ่ายในการรักษา และสามารถนำมาใช้ประกอบการพิจารณาเพื่อตัดสินใจในการเลือกใช้ยาในอนาคตต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพีไกลเลท อินเตอเฟอรอนชนิดอัลฟา (Pegylated Interferon alpha) ร่วมกับไรบาวิริน (ribavirin) ของไวรัสตับอักเสบซีกลุ่มสายพันธุ์จีโนไทป์ชนิดที่ 3 ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์

2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองด้วยยาพีไกลเลท อินเตอเฟอรอนชนิดอัลฟา (Pegylated Interferon alpha) ร่วมกับไรบาวิริน (ribavirin) ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีกลุ่มสายพันธุ์จีโนไทป์ชนิดที่ 3 ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ได้แก่

2.1 ปัจจัยข้อมูลพื้นฐานทางประชากร (demographic factor)

2.2 ปัจจัยของเชื้อไวรัส (virological factor)

2.3 ปัจจัยลักษณะผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ (biochemistry factor)

2.4 ปัจจัยลักษณะพยาธิสภาพของตับ (histopathological factor)

2.5 ปัจจัยของยาที่ใช้ในการรักษา (Pharmacological factor)

2.6 ปัจจัยลักษณะรูปแบบการตอบสนองของไวรัสต่อการรักษา (viral kinetic factor)

ระเบียบวิธีวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยแบบ retrospective study ประชากรที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์การวินิจฉัยเป็นไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรังในไทยปี 3 ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึงธันวาคม พ.ศ.2560 จำนวนทั้งหมด 176 รายการเก็บรวบรวมข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์และพยาบาลทั้ง OPD card และระบบคอมพิวเตอร์ HOSXP วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปคอมพิวเตอร์สถิติที่ใช้ ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติอนุมานใช้ 2-side chi-square test และ Fisher exact's test และการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก multiple binary logistic regression analysis การศึกษานี้ใช้ค่า $P < .05$ เป็นค่าแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่รักษาด้วย PegInterferon alpha ร่วมกับ Ribavirin ชนิดเรื้อรังในไทยปี 3 ในโรงพยาบาลโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึงธันวาคม พ.ศ.2560 มีทั้งหมด

176 ราย ที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ แบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR (sustained virological response) จำนวน 140 ราย อัตราตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR คิดเป็นร้อยละ 79.55 และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา non SVR (no sustained virological response) จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 20.45)

ปัจจัยข้อมูลพื้นฐานทางประชากร (Demographic factor)

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 157 ราย (ร้อยละ 89.2) เพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 10.8) อายุ โดยเฉลี่ยค่ามัธยฐาน (median) 48 (43, 53) น้ำหนัก โดยเฉลี่ยค่ามัธยฐาน (median) 67 (60,74) ดัชนีมวลกาย (BMI) อ้างอิงตามดัชนีมวลกายของกรมอนามัย พ.ศ. 2543 ดัชนีมวลกาย BMI (kg/mm²) โดยเฉลี่ยค่ามัธยฐาน (median) 24.19 (22.22, 26.05) ปัจจัยลักษณะพื้นฐานทางประชากรอื่นได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก การไม่ดื่มสุราโรคประจำตัว ไม่มีความสัมพันธ์กับตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR (sustained virological response) ($P>.05$) พบว่ามีเพียงดัชนีมวลกายระดับ BMI น้อยกว่า 25 kg/mm² มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P.012$) แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยลักษณะข้อมูลทางประชากร (Dermographic factor) ที่มีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษา

	กลุ่มที่ตอบสนองแบบ SVR	กลุ่มที่ไม่ตอบสนองแบบ non SVR	ผู้ป่วยทั้งหมด	P-value
เพศ				
ชาย	122 (87.1%)	35 (97.2%)	157/176 (89.2%)	.082
หญิง	18 (12.9%)	1 (2.8%)	19/176 (10.8%)	
อายุ (ปี)				
≤ 40	18 (12.9%)	3 (8.3%)	21/176 (11.9%)	.455
> 40	122 (87.1%)	33 (91.7%)	155/176 (88.1%)	

	กลุ่มที่ตอบสนองแบบ SVR	กลุ่มที่ไม่ตอบสนอง แบบ non SVR	ผู้ป่วยทั้งหมด	P-value
น้ำหนัก (กิโลกรัม)				
≤ 75	107 (76.4%)	26 (72.2%)	133/176 (75.6%)	.600
> 75	33 (23.6%)	10 (27.8%)	43/176 (24.4%)	
BMI (kg/mm ²)				
< 25	46 (32.9%)	20 (55.6%)	66/176 (37.5%)	.012
≥ 25	94 (67.1%)	16 (44.4%)	110/176 (62.5%)	
ประวัติการดื่มสุรา				
ไม่ดื่มสุรา	18 (12.9%)	1 (2.8%)	19/176 (10.8%)	.082
ดื่มสุรา	122 (87.1%)	35 (97.2%)	157/176 (89.2%)	
โรคประจำตัว				
โรคเบาหวาน	14 (10.0%)	3 (8.3%)	17/176 (9.7%)	.763
โรคไวรัสตับอักเสบ	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1/176 (0.6%)	1.00F
เสปปี	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3/176 (1.7%)	1.00F
โรคไทรอยด์				

SVR:sustained virological response

F:Fisher's exact test

ปัจจัยของเชื้อไวรัส (Virological factor)

ปริมาณเชื้อไวรัสก่อนเริ่มการรักษาโดยเฉลี่ย
ค่ามัธยฐาน (median) 1,080,000 (IU/ml) (187395,
2562000) พบว่าปริมาณเชื้อไวรัสที่น้อยกว่า 400,000
IU/ml ก่อนเริ่มการรักษามีความสัมพันธ์กับ SVR อย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติ (P.000) แสดงผลดังตารางที่ 2

ปัจจัยลักษณะพยาธิสภาพของตับ (Histopathological factor)

ลักษณะพยาธิสภาพของตับวินิจฉัยโดยใช้
อัลตราซาวนด์พบว่า เป็นตับแข็ง 138 ราย (ร้อยละ
78.4) เป็นไขมันเกาะตับ 15 ราย (ร้อยละ 8.6) และ
เนื้อตับปกติ 22 ราย (ร้อยละ 12.6) ค่าความเป็นพังผืด
ของตับ (fibroscan) (KPa) ค่าเฉลี่ยค่ามัธยฐาน (median)
14.7 (10.85,22.8) แบ่งเป็นระดับ F1-F2 (ค่าน้อยกว่า
9.5 KPa) 56 ราย (ร้อยละ 31.8) ระดับ F3-F4 (ค่า
มากกว่าเท่ากับ 9.5 KPa) 120 ราย (ร้อยละ 68.2)
วิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ chi square พบว่าระดับ

Child Pugh score ลักษณะพยาธิสภาพที่ตับ
ค่าความเป็นพังผืดของตับไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P.198,.911, .068 ตาม
ลำดับ)

ปัจจัยลักษณะผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ (Biochemistry factor)

ระดับเกล็ดเลือด (cell/mm³) ค่ามัธยฐาน
(median) คือ 167,500 (128750, 203000) ระดับ
อัลบูมิน (g/dl) ค่ามัธยฐาน (median) คือ 3.7 (3.5,4.0)
ระดับเอนไซม์ตับ (aspartate amino transferase
level) (IU/L) ค่ามัธยฐาน (median) คือ 83.5 (48,135)
ระดับเอนไซม์ตับ (alanineaminotransferase level)
(IU/L) ค่ามัธยฐาน (median) คือ 94 (66.25, 135.75)
ระดับเอนไซม์ตับ (alanine aminotransferase level)
(IU/L) ขณะรักษาครบที่ 24 สัปดาห์ ค่ามัธยฐาน
(median) คือ 45.5 (31,71.5) ปัจจัยลักษณะผลเลือด
ทางห้องปฏิบัติการ (biochemistry factor) ได้แก่ ระดับ

เกล็ดเลือด ระดับอัลบูมิน(กรัม/เดซิลิตร) ระดับเอนไซม์ตับ (AST) (IU/L) ระดับเอนไซม์ตับ (ALT) (IU/L) ระดับเอนไซม์ตับ (ALT) (IU/L) ขณะรักษาครบที่ 24 สัปดาห์ ไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P.087,.068,.100F,.495,.068 ตามลำดับ)

ปัจจัยของยาที่ใช้ในการรักษา (Pharmacological factor)

ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 176 ราย ใช้ Peginterferon alpha 2a ทั้งหมด ขนาดเดียว 180 ไมโครกรัม ต่อสัปดาห์ขนาดยา ribavirin ค่ามัธยฐาน (median) 13.33 mg/kg (12.31, 14.49) มีการลดขนาดยา Pegylated Interferon alpha 2a จำนวน 15 คน (ร้อยละ 8.52) จำนวนสัปดาห์ที่ลดโดยเฉลี่ยค่ามัธยฐาน (median) 9 สัปดาห์ (6,15) มีการลดขนาดยา ribavirin จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 11.93) จำนวนสัปดาห์ที่ลดโดยเฉลี่ยค่ามัธยฐาน (median) 10.50 สัปดาห์ (7,16) พบว่าขนาดยาของ ribavirin จำนวน

สัปดาห์ที่ลดขนาดยา Pegylated Interferon alpha 2a และจำนวนสัปดาห์ที่ลดขนาดยา ribavirin ไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P.766F,.265F,.142F ตามลำดับ)

ปัจจัยลักษณะรูปแบบการตอบสนองของไวรัสต่อการรักษา (Viral kinetic factor)

การตอบสนองต่อการรักษาแบบ ETR (end of treatment response) 174 ราย (ร้อยละ 98.9) พบว่า มีความสัมพันธ์กับตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR ทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (P.041) แสดงดังตารางที่ 2 ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา non SVR (no sustained virological response) มีจำนวน 36 ราย (ร้อยละ 20.45) แบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ Relapse จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 19.31) และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ Non response จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.14)

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาแบบSVR (sustained virological response)

	กลุ่มที่ตอบสนอง แบบ SVR	กลุ่มที่ไม่ตอบสนอง แบบ non SVR	ผู้ป่วยทั้งหมด	P-value
ระดับอัลบูมิน(กรัม/เดซิลิตร)				
< 3.5	40 (28.6%)	16 (44.4%)	56/176 (31.8%)	.068
≥3.5	100 (71.4%)	20 (55.6%)	120/176 (68.2%)	
ปริมาณเชื้อไวรัส(IU/ml)				
< 400,000	54 (38.6%)	3 (8.3%)	57/176 (32.4%)	.000
400,000-799,999	21 (15.0%)	3 (8.3%)	24/176 (13.6%)	
≥ 800,000	65 (46.4%)	30 (83.3%)	95/176 (54.0%)	
การตอบสนองแบบ ETR	140 (100.0%)	34 (94.4%)	174/176 (98.9%)	.041F

ETR:end of treatment response; SVR:sustained virological response; F:Fisher's exact test

การศึกษาหาปัจจัยอิสระที่มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR

ลักษณะปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบ multivariable binary logistic analysis พบว่า ดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองแบบ SVR (P.008) และดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 25kg/mm² มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR 3.204 เท่าของดัชนีมวลกายที่ $\geq 25\text{kg/mm}^2$ อย่างมีนัยสำคัญ (95% CI=1.36-7.55) ปริมาณจำนวนไวรัสมีความสัมพันธ์กับ

การตอบสนองแบบ SVR (P.001) ปริมาณจำนวนไวรัสที่น้อยกว่า 400,000 IU/ml มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR 8.946 เท่าของปริมาณจำนวนไวรัสที่ $\geq 400,000$ IU/ml อย่างมีนัยสำคัญ (95% CI=2.45-32.61) ระดับอัลบูมินมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองแบบ SVR (P.020) และระดับอัลบูมิน $\geq 3.5\text{g/dl}$ มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR 2.833 เท่าของระดับอัลบูมินน้อยกว่า 3.5g/dl อย่างมีนัยสำคัญ (95% CI=1.18-6.80) แสดงผลดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยอิสระที่มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR (sustained virological response) โดยวิธี multivariable binary logistic analysis

ตัวแปร	β	OR (Odd ratio)	95% CI	Multivariate analysis P-value	Chi-square P-value
ดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 25 kg/mm ²	1.165	3.204	1.36-7.55	.008	.012
ปริมาณเชื้อไวรัสก่อนเริ่มการรักษา น้อยกว่า 400,000 IU/ml	1.041	8.946	2.45-32.61	.001	.000
ระดับอัลบูมินที่ ≥ 3.5 mg/dl	2.191	2.833	1.18-6.80	.020	.068

อภิปรายผล

ผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่รักษาด้วย PegInterferon alpha ร่วมกับ Ribavirin ชนิดจีโนไทป์ที่ 3 ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์อัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR (sustained virological response) ร้อยละ 79.55 (140 ราย) อัตราการตอบสนองสอดคล้องเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในซีกโลกตะวันตกร้อยละ 76 ถึง 84⁽¹³⁻¹⁷⁾ คล้ายคลึงการศึกษาในภูมิภาคเอเชีย⁽¹⁸⁻²¹⁾ เช่น ในประเทศไต้หวัน (ร้อยละ 84) และประเทศเกาหลี (ร้อยละ 80 ถึง 94) ตามลำดับ ส่วนใหญ่การศึกษาระบุว่ากลุ่มจีโนไทป์ 2 และ 3 มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR^(22,23) เนื่องจากการศึกษานี้

รักษาเพียงจีโนไทป์เดียวจึงไม่มีข้อมูลเชิงเปรียบเทียบซึ่งอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในจีโนไทป์ที่ 3 สูงกว่าจีโนไทป์อื่นๆ อธิบายได้จากประการแรกลักษณะทางพันธุกรรมของประชากรในภูมิภาคเอเชีย พบว่ากลุ่มเอเชียมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegInterferon alpha ร่วมกับ Ribavirin ดีกว่าในประชากรกลุ่มอื่นๆ ทั้งนี้เนื่องจากประชากรกลุ่มนี้มีความถี่ของ CC อัลลีล (allene) บนยีน IL28b สูงสุดเมื่อเทียบกับประชากรกลุ่มอื่นๆ รองลงมาคือ กลุ่มยุโรป อเมริกัน (European – american) และกลุ่มสเปน (Hispanics)⁽²⁴⁾ โดยที่ยีน IL28b (interleukine gene) เป็นยีน cytokine บนโครโมโซม 19q13 มีหน้าที่สร้าง IFN-lambda 3 ซึ่งถูกกระตุ้นการสร้างด้วยการติดเชื้อไวรัส RNA (14) ประการที่สอง

เนื่องจากกลุ่มประชากรเอเชียมีน้ำหนักโดยเฉลี่ยที่ต่ำกว่าประชากรฝั่งตะวันตกส่งผลให้ระดับยา Ribavirin ในร่างกายสูงกว่ากำจัดเชื้อได้ดีกว่าส่งผลต่อการตอบสนองแบบ SVR ที่สูงกว่า และการกลับมาเป็นซ้ำน้อยกว่าเช่นกัน⁽²⁵⁾

จากการศึกษาพบว่าปัจจัยข้อมูลพื้นฐานทางประชากร (Demographic factor) ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักการไม่ดื่มสุรา โรคประจำตัว พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองแบบ SVR ($P>.05$) กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 87.1) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น Manns และ Fried^(13, 14) ในช่วงอายุน้อยกว่าเท่ากับ 40 ปี (ร้อยละ 12.9) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR ซึ่งแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา prospective trial ของ Poynard⁽²²⁾ Fried⁽¹⁴⁾ และ Asselah⁽²⁶⁾ เนื่องจากช่วงอายุในกลุ่มประชากรในการศึกษาของเราที่น้อยกว่า 40 ปีมีจำนวนน้อย (ร้อยละ 11.9) จึงทำให้ค่าสถิติไม่มีนัยสำคัญเพียงพอ พบเพียงดัชนีมวลกาย (BMI) มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองแบบ SVR ($P.008$) อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า $25\text{kg}/\text{mm}^2$ มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR 3.204 เท่าของดัชนีมวลกายที่ $\geq 25\text{kg}/\text{mm}^2$ สอดคล้องกับการศึกษาของ Fried⁽¹⁴⁾ Manns⁽¹³⁾ Vasudevan⁽²⁷⁾ อธิบายได้จากประการแรกดัชนีมวลกายที่มากกว่า $30\text{kg}/\text{mm}^2$ มีความสัมพันธ์กับภาวะสะสมไขมันที่ตับ (steatosis) มากขึ้นและภาวะไขมันเกาะตับมีผลต่อการลดการตอบสนองแบบ SVR ในจีนไทป์ที่ 2 และ 3⁽²⁸⁾ ประการที่สองภาวะอ้วนมีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนน้ำเหลืองที่ลดลงทำให้ระดับยา Pegylated Interferon ลดลงในวันที่ 3, 7 และ 29^(29,30) นำไปสู่การตอบสนองแบบ SVR ลดลงดังนั้นดัชนีมวลกายจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่สามารถบ่งชี้และทำนายการเกิดการตอบสนองแบบ SVR หรือ nonresponse ได้

ปัจจัยของเชื้อไวรัส (Virological factor) ด้านปริมาณเชื้อไวรัสก่อนเริ่มการรักษา (baseline viral load) พบว่าปริมาณเชื้อไวรัสมีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P.001$) ปริมาณจำนวนไวรัสที่น้อยกว่า $400,000\text{IU}/\text{ml}$ มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR 8.946 เท่าของปริมาณจำนวนไวรัสที่ $\geq 400,000\text{IU}/\text{ml}$ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Shiffman⁽²³⁾ และการศึกษาอื่นๆ^(13, 22, 23, 26, 31-37) อาจเนื่องมาจากไวรัสตับอักเสบบีที่มีความแปรผันและกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมมาก โดยเฉพาะตำแหน่ง non-structural 5A protein (NS5A) ซึ่งมีผลต่อการตอบสนองหรือคือต่อ Pegylated interferon หากปริมาณไวรัสมากการแปรผันกลายพันธุ์ก็เกิดขึ้นมากเช่นเดียวกัน^(38, 39) กล่าวได้ว่ากลุ่มที่มีปริมาณไวรัสน้อย (low baseline viral load) ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาเป็นตัวแปรสำคัญในการบ่งชี้ว่าตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR

ปัจจัยลักษณะผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ (Biochemistry factor) ระดับอัลบูมินมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองแบบ SVR ($P.020$) และระดับอัลบูมิน $\geq 3.5\text{g}/\text{dl}$ มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR 2.833 เท่าของระดับอัลบูมินน้อยกว่า $3.5\text{g}/\text{dl}$ สอดคล้องกับการศึกษา Haing⁽⁴⁰⁾ อธิบายได้จากภาวะการทำงานของตับที่ผิดปกติเช่นโรคตับแข็งส่งผลต่อจากระดับอัลบูมินต่ำเนื่องจากมีผลต่อกลไกการสร้างส่งต่อในระดับเซลล์และเมตาบอลิซึมของอัลบูมินดังนั้นระดับอัลบูมินบ่งบอกถึงภาวะการทำงานของตับที่ยังดีอยู่⁽⁴¹⁾ ซึ่งภาวะตับแข็งที่มีระดับอัลบูมินต่ำมีสัมพันธ์กับกลุ่ม non response สอดคล้องกับการศึกษากล่าวมาแล้วในข้างต้น^(23, 26, 35, 42, 43) กล่าวได้ว่ากลุ่มที่มีระดับอัลบูมินสูงเป็นปัจจัยในการบ่งชี้ว่าการตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR

ปัจจัยด้านลักษณะรูปแบบการตอบสนองของไวรัสต่อการรักษา (Viral kinetic factor) ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ ETR (end of treatment response) มีความสัมพันธ์ต่อการรักษาตอบสนองแบบ SVR อย่างมีนัยสำคัญ ($P.014$) แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์

ด้วย multivariate binary logistic analysis พบว่าไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($P.999$) สอดคล้องกับแนวทางการรักษาในปัจจุบันในกลุ่มจีโนไทป์ 2 และ 3 ไม่ได้ใช้ ETR ในการประเมินการตอบสนองแบบ SVR แต่การศึกษาในจีโนไทป์ 3 แนะนำให้ดูการตอบสนองแบบ RVR (rapid virological response) ดูการตอบสนองต่อการรักษาที่ 4 สัปดาห์ถือเป็นตัวทำนายการตอบสนองแบบ SVR ดังเช่นหลายการศึกษาของ^(14, 37, 44, 45) แต่เนื่องจากตามแนวทางการรักษาของประเทศไทยจีโนไทป์ที่ 3 ไม่ได้มีการส่งตรวจประเมินการตอบสนองแบบ RVR ระหว่างการรักษา งานวิจัยชิ้นนี้จึงไม่มีข้อมูลในส่วนนี้ เนื่องมาจากการตอบสนองต่อการรักษาชนิดจีโนไทป์ที่ 3 ด้วย Pegylated Interferon alpha และ Ribavirin มีอัตราการตอบสนองที่สูงถึงร้อยละ 75 - 94 ในกลุ่มประชากรภูมิภาคเอเชีย⁽¹⁸⁻²¹⁾ อยู่แล้วและงบประมาณที่มีจำกัดของประเทศไทย

ส่วนปัจจัยอื่นที่ไม่มีผลต่อการตอบสนองแบบ SVR ได้แก่ ปัจจัยลักษณะพยาธิสภาพของตับ (Histo-pathological factor) วินิจฉัยโดยใช้อัลตราซาวด์ พบว่ากลุ่มประชากรในการศึกษาที่ตอบสนองการรักษาแบบ SVR ส่วนใหญ่เป็นตับแข็ง (ร้อยละ 77.1) Child Pugh A score 5 (ร้อยละ 72.1) ตรวจ fibroscan เป็น F3-4 ค่ามากกว่า 9.5KPa (ร้อยละ 71.4) และพบว่าลักษณะพยาธิสภาพที่ตับระดับ Child Pugh score ค่าความเป็นพังผืดของตับ ไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P.911F, .198, .068$ ตามลำดับ) แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ^(23, 26, 35) และการศึกษาในจีโนไทป์ที่ 3^(42, 43) พบว่าภาวะตับแข็งมีสัมพันธ์กับกลุ่ม non response อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากการศึกษาของเรามีข้อจำกัดเรื่องไม่มีการตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) เพื่อดูพยาธิสภาพของเนื้อตับโดยตรง ทำให้ความไวในการตรวจพบภาวะพังผืดที่ตับลดลง ส่งผลทำให้ไม่มีข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ต่อ SVR ได้ดังเช่นการศึกษาก่อนหน้านี้ และในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ภาวะตับแข็งมา

แล้วก่อนเริ่มการรักษา (ร้อยละ 78.4) ดังนั้นในอนาคตเราจำเป็นต้องพัฒนาระบบคัดกรองผู้ป่วยให้เข้าถึงการรักษาให้มากขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะมีภาวะตับแข็งที่มากแล้ว

ปัจจัยลักษณะผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ (Biochemistry factor) ระดับเอนไซม์ตับ (ALT level) ก่อนการรักษาและระดับเอนไซม์ตับ (ALT level) ขณะรักษาครบที่ 24 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P.495, .068$) ตามลำดับ สอดคล้องกับในหลายการศึกษาที่ระบุว่าระดับเอนไซม์ตับ (ALT level) ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี^(14, 34, 37, 46-49) เนื่องมาจากการที่มีระดับ ALT ปกติหรือระดับสูงในโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิสภาพของตับจึงไม่นำมาใช้เป็นตัวแปรในการตัดสินใจในการเริ่มรักษาซึ่งแตกต่างกับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีและในอนาคตมีการพัฒนายาใหม่โดยมุ่งหวังเพื่อกำจัดเชื้อไวรัสให้หมดและรักษาโรคให้หายขาดมากขึ้น ซึ่งผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการรักษาโดยไม่ใช้ ALT มาใช้ในการตัดสินใจในการเริ่มการรักษา⁽⁴⁶⁾

ปัจจัยของยาที่ใช้ในการรักษา (Pharmacological factor) ชนิดของยา Peginterferon ที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ Peginterferon alpha2a ซึ่งใช้ขนาดคงที่ในการรักษาผู้ป่วยทุกคนคือ ขนาด 180 ไมโครกรัมซึ่งโรงพยาบาลเพชรบูรณ์เลือกใช้ยา Peginterferon alpha2a เพียงตัวเดียวในการรักษา เหตุผลแรกเนื่องจากประสิทธิภาพของยาสองกลุ่มเท่ากัน^(13, 14, 50) สอดคล้องกับอีกหลายการศึกษาในภูมิภาคเอเชีย^(51, 52) และเหตุผลที่สองคือผลข้างเคียงของการใช้ Peginterferon alpha2b ที่เกิดมากกว่าเนื่องจากมาจากระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วยอยู่ในระดับที่สูงเป็นระยะเวลาที่นานกว่า Peginterferon alpha2b (168 ต่อ 48-72 ชั่วโมง) และส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเกิดภาวะ neutropenia ที่สูงกว่าเช่นกัน⁽⁵³⁾ ด้านขนาดยา Ribavirin ไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P.766$) สอดคล้องกับการ

ศึกษาKwon⁽⁵⁴⁾ โดยตามแนวทางการรักษาของอเมริกา AASLD guidelines 2009⁽⁸⁾ และแนวทางการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีของประเทศไทยปี พ.ศ. 2555-2557⁽⁹⁾ แนะนำให้ใช้ Ribavirin 800 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาจีโนไทป์ที่ 2 และ 3 ถือเป็นขนาดยาที่เหมาะสม และผลข้างเคียงน้อยช่วงสัปดาห์การลดขนาดยา Ribavirin ไม่มีความสัมพันธ์กับ SVR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P.142$) แตกต่างจากหลายศึกษา⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ พบว่าการได้รับขนาดยา Ribavirin ที่เหมาะสมก่อนสัปดาห์ที่ 12 มีผลต่อการเข้าสู่การตอบสนองต่อการรักษาแบบ EVR และ SVR อาจเนื่องมาจากการศึกษาจำนวนผู้ป่วยที่ลดขนาดยา Ribavirin ช่วงก่อน 12 สัปดาห์มีจำนวนน้อย (ร้อยละ 10.8)

สรุปผล

โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังชนิดจีโนไทป์ 3 ที่มีดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 25kg/mm^2 ปริมาณจำนวนไวรัสที่น้อยกว่า $400,000\text{IU/ml}$ เริ่มต้นก่อนการรักษา (baseline viral load) ระดับอัลบูมินมากกว่าเท่ากับ 3.5mg/dl ถือเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการบ่งชี้ถึงการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา ทำให้เราสามารถเตรียมผู้ป่วยให้เหมาะสมก่อนเริ่มการรักษาโดยการแนะนำผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำหนักให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมนักโภชนาการแนะนำอาหารที่เพิ่มระดับอัลบูมินในร่างกายนำไปสู่การเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงขึ้น การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ รูปแบบเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ทำให้มีข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วนข้อจำกัดเรื่องไม่มีการตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อดูพยาธิสภาพทำให้ความไวในการตรวจพบภาวะพังผืดที่ลดลง ข้อจำกัดด้านการตรวจระดับ HCV DNA เพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษา ข้อจำกัดด้านการตรวจลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะต่อการตอบสนองที่ดี เนื่องจากงบประมาณที่จำกัดในระบบสาธารณสุขของประเทศไทย

ส่งผลทำให้ขาดข้อมูลเหล่านี้ในการประมวลผล

ในอนาคตควรมีการศึกษาถึงลักษณะปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาแบบ SVR ที่สามารถรวบรวมจำนวนประชากรได้มากกว่าการศึกษานี้โดยเฉพาะการตรวจระดับ HCV DNA เพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษา และการตรวจลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะต่อการตอบสนองที่ดี เปรียบเทียบกันในแต่ละภูมิภาคในประเทศไทย ซึ่งจะทำให้เราได้ข้อมูลพื้นฐานที่จำเพาะสำหรับจังหวัดเพชรบูรณ์และภูมิภาคภาคเหนือตอนล่าง จำแนกตามชนิดสายพันธุ์ที่พบบ่อยอันได้แก่ จีโนไทป์ 3 ซึ่งในปัจจุบันจังหวัดเพชรบูรณ์ยังไม่มีข้อมูลในลักษณะนี้ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมและจำเพาะแต่ละบุคคลมากขึ้น สามารถนำมาใช้เป็นตัวแปรหนึ่งในการทำนายผลของการรักษาเพื่อเป็นลดค่าใช้จ่ายในการรักษาหากสามารถทำนายผลการรักษาได้ก่อนการตัดสินใจเลือกจ่ายยา และสามารถนำไปเป็นข้อมูลเบื้องต้นประยุกต์ใช้ในการพัฒนายาใหม่ๆ ในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Organization WH. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis C infection ; 2015.
2. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World journal of gastroenterology 2016;22(34):7824-40.
3. Chimparlee N, Oota S, Phikulsod S, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Hepatitis B and hepatitis C virus in Thai blood donors. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2011;42(3):609-15.

4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57(4):1333-42.
5. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46(3):403-10.
6. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S47-56.
7. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23(6):1334-40.
8. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
9. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทยปีพ.ศ. 2556 (Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2015) 2015(1): 34-74.
10. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบซีของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปีพ.ศ. 2555 (Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2012) 2012(2):30-52.
11. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบซีของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปีพ.ศ. 2561 (Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2017) 2017 (1):1-34.
12. Lo Re V, 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Post graduate medical journal* 2005; 81 (956):376-82.
13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* (London, England) 2001;358(9286):958-65.
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine* 2002;347(13):975-82.
15. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
16. Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, et al. Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012;19(11):766-74.
17. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges

- T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129(2):522-7.
18. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136(2):496-504.e3.
 19. Lee HJ, Eun JR, Choi JW, Kim KO, Moon HJ. [Comparison of therapeutic results between combination therapy of peginterferon alpha-2a plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin according to treatment duration in patients with chronic hepatitis C]. *The Korean journal of hepatology* 2008; 14(1):46-57.
 20. Lee H, Choi MS, Paik SW, Kim JH, Kim DY, Lee JH, et al. [Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Korea]. *The Korean journal of hepatology* 2006;12(1):31-40.
 21. Kim KT, Han SY, Kim JH, Yoon HA, Baek YH, Kim MJ, et al. [Clinical outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C]. *The Korean journal of hepatology* 2008;14(1):36-45.
 22. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGO VIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31(1):211-8.
 23. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England journal of medicine* 2007;357(2):124-34.
 24. Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47(10):1260-9.
 25. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009; 24(3):336-45.
 26. Asselah T, Thompson AJ, Flisiak R, Romero-Gomez M, Messinger D, Bakalos G, et al. A Predictive Model for Selecting Patients with HCV Genotype 3 Chronic Infection with a High Probability of Sustained Virological Response to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. *PloS one* 2016;11(3): e0150569.
 27. Vasudevan S, Kavimandan A, Kalra N, Nayak B, Thakur B, Das P, et al. Demographic profile, host, disease & viral predictive factors of response in patients with chronic hepatitis C virus infection at a tertiary care hospital in north India. *The Indian journal of medical research* 2016; 143(3):331-40.
 28. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Feld JJ. 'Easy to treat' genotypes were not created equal: can rapid virological response (RVR) level the playing field? *Journal of hepatology* 2011;55(2): 466-73.

29. Alsio A, Rembeck K, Askarieh G, Christensen PB, Farkkila M, Langeland N, et al. Impact of obesity on the bioavailability of peginterferon-alpha2a and ribavirin and treatment outcome for chronic hepatitis C genotype 2 or 3. *PloS one* 2012;7(5):e37521.
30. Chowdhury A, Santra A, Chaudhuri S, Dhali GK, Chaudhuri S, Maity SG, et al. Hepatitis C virus infection in the general population: a community-based study in West Bengal, India. *Hepatology* 2003;37(4):802-9.
31. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(1):75-85.
32. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37(3):600-9.
33. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40(6):993-9.
34. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086-97.
35. Jacobson IM, Brown RS, Jr., Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46(4):971-81.
36. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44(1):97-103.
37. Aziz H, Raza A, Waheed Y, Gill U, Gill ML. Analysis of variables and interactions among variables associated with a sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in hepatitis C virus genotype 3-infected patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2012;16(8):e597-602.
38. El-Shamy A, Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview. *World journal of gastroenterology* 2014;20(24):7555-69.
39. ElHefnawi MM, Zada S, El-Azab IA. Prediction of prognostic biomarkers for interferon-based therapy to hepatitis C virus patients: a meta-analysis of the NS5A protein in subtypes 1a, 1b, and 3a. *Virology journal* 2010;7:130.
40. Hlaing NK, Banerjee D, Mitrani R, Arker SH, Win KS, Tun NL, et al. Hepatitis C virus therapy with peg-interferon and ribavirin in Myanmar: A resource-constrained country. *World journal of gastroenterology* 2016;22(43):9613-22.
41. Garcia-Martinez R, Caraceni P,

- Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58(5):1836-46.
42. Shoeb D, Rowe IA, Freshwater D, Mutimer D, Brown A, Moreea S, et al. Response to antiviral therapy in patients with genotype 3 chronic hepatitis C: fibrosis but not race encourages relapse. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011;23(9):747-53.
 43. Aghemo A, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Ronchi G, Del Ninno E, et al. Impaired response to interferon -alpha2b plus ribavirin in cirrhotic patients with genotype 3a hepatitis C virus infection. *Antiviral therapy* 2006; 11(6):797-802.
 44. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43(5):954-60.
 45. Niederau C, Mauss S, Schober A, Stoehr A, Zimmermann T, Waizmann M, et al. Predictive factors for sustained virological response after treatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients infected with HCV genotypes 2 and 3. *PloS one* 2014;9(9):e107592.
 46. Wu CK, Chang KC, Tseng PL, Lu SN, Chen CH, Wang JH, et al. Comparison of Therapeutic Response and Clinical Outcome between HCV Patients with Normal and Abnormal Alanine Transaminase Levels. *PloS one* 2016;11(3):e0142378.
 47. Sarwar S, Butt AK, Khan AA, Alam A, Ahmad I, Dilshad A. Serum alanine aminotransferase level and response to interferon-ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2006;16(7):460-3.
 48. Nadeem A, Hussain MM, Aslam M, Hussain T, Butt IF, Ali Khan S, et al. Association of response to combined interferon alpha-2b and ribavirin therapy in patients of chronic hepatitis c with serum alanine aminotransferase levels and severity of the disease on liver biopsy. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC* 2009; 21(2):103-6.
 49. Hui CK, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. *Gut* 2003;52(11):1644-8.
 50. Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs*. 70(2):147-65.
 51. Zhao S, Liu E, Chen P, Cheng D, Lu S, Yu Q, et al. A comparison of peginterferon alpha-2a and alpha-2b for treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus: A meta-analysis of randomized trials. *Clinical therapeutics* 2010;32(9):1565-77.
 52. Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, Morishita Y, Fujiyama S. Randomized trial of peginterferon alpha-2a plus

- ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. *Journal of gastroenterology* 2012;47(9):1014-21.
53. Alavian SM, Behnava B, Tabatabaei SV. The comparative efficacy and safety of peginterferon alpha-2a vs. 2b for the treatment of chronic HCV infection: a meta-analysis. *Hepatitis monthly* 2010;10(2):121-31.
54. Kwon JH, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Byun KS, Paik SW, et al. Assessment of the efficacy of reducing peginterferon alpha-2a and ribavirin dose on virologic response in Koreans with chronic hepatitis C. *The Korean journal of internal medicine* 2009;24(3):203-11.
55. Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschenes M, Sherman M, et al. Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(1):43-50.
56. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007;5(1):124-9.
57. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23; discussion 947.
58. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132(1):103-12.

