

**การตอบสนองต่อยาต้านไวรัสที่ไม่สัมพันธ์กัน
ทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาในโรงพยาบาลสุรินทร์
Discordant immunological and virological responses
to antiretroviral therapy in Surin hospital**

**Santi Mungsanti
Win Pougthihong**

**สันติ มุ่งสันติ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)*
วิน ปุ๊กไธสง วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)****

ABSTRACT

- Background** : The pathogenesis of discordant responses between absolute CD4 count and viral load is unclear, this seems to depend on the interaction of a multitude of viral, host and treatment-related factors. Available evidence indicates that discordant responses are associated with an intermediate risk of death or clinical progression. At present, recommendations for the clinical management of patients with discordant responses to antiretroviral therapy are largely based on observational uncontrolled data.
- Objective** : To determine the discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy at Surin hospital.
- Study design** : Action Research
- Result** : Data to allow meaningful comparisons between studies to be made, as well as to help in the design of trials of possible therapeutic interventions. In this study, immune discordance was found 8%, treatment failure 5%, viral discordance 10% and treatment response 77%.
- Conclusion** : Number of HIV infected person and AIDS disease progression associated with treatment response in different area.
- Key words** : Discordant responses, absolute CD4+ count, viral load

* นักเทคนิคการแพทย์ ชำนาญการพิเศษ กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์

** นักเทคนิคการแพทย์ ชำนาญการ กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์

บทคัดย่อ

- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาผลการตอบสนองที่ไม่สัมพันธ์กันระหว่างปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่กับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอดส์ในจังหวัดสุรินทร์
- รูปแบบการวิจัย** : การวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา
- สถานที่ทำการวิจัย** : โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์
- ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา** : ทำการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา จากผลบันทึกการตรวจวิเคราะห์ซีดีสี่และปริมาณไวรัสของงานภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์
- ผลการศึกษา** : การศึกษานี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลการตอบสนองที่ไม่สัมพันธ์กันระหว่างปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่กับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่มีอยู่ศึกษาเปรียบเทียบกับข้อมูลอื่นเพื่อหาแนวทางที่ดีต่อการรักษาผู้ติดเชื้อ พบความไม่สัมพันธ์กันทางภูมิคุ้มกัน วิทยา ร้อยละ 8, การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จร้อยละ 5, ความไม่สัมพันธ์กันทางไวรัสวิทยา ร้อยละ 10, และการรักษาประสบความสำเร็จร้อยละ 77, สรุปได้ว่าจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีและการพัฒนาการของโรคเอดส์มีความสัมพันธ์กับความสำเร็จในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในแต่ละท้องถิ่น
- สรุป** : จำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีและการพัฒนาการของโรคเอดส์มีความสัมพันธ์กับความสำเร็จในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในแต่ละท้องถิ่น
- คำสำคัญ** : การตอบสนองที่ไม่สัมพันธ์กัน, ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่, ปริมาณไวรัส

บทนำ

การรักษาด้วยวิธี highly active anti-retroviral therapy (HAART) สามารถลดอัตราการป่วยและอัตราการตายในผู้ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) การรักษาด้วยวิธี HAART เมื่อแรกเริ่มมุ่งหมายที่จะลดจำนวน HIV-1 RNA ในพลาสมาอย่างรวดเร็วและเพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์ CD4+ ในกระแสเลือด⁽¹⁻³⁾ อย่างไรก็ตามผู้ติดเชื้อบางรายมีการตอบสนองที่ไม่สัมพันธ์กัน (discordant response) ระหว่างจำนวน HIV-1 RNA ในพลาสมาที่ลดต่ำกว่าระดับที่จะสามารถตรวจวัดซึ่งเป็นการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virological response) กับจำนวนเซลล์ CD4+ ที่ลดจำนวนลงด้วย (immune discordance) ผู้ติดเชื้อบางรายจำนวนเซลล์ CD4+ เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยา (immunological response) แต่จำนวน HIV-1 RNA ในพลาสมาเพิ่มมากขึ้นด้วย (viral discordance)⁽⁴⁾

ในเมือง British Columbia ประเทศแคนาดา Moore และคณะพบ immunological response อย่างเดียว 11.7% และพบ virological response อย่างเดียว 15.4% ในผู้ติดเชื้อ 2,217 ราย ภายหลังการรักษาด้วยวิธี HAART นาน 6 เดือน โดยใช้เกณฑ์ virological response คือ plasma viral load น้อยกว่า 500 copies/ml.⁽⁴⁾

ในประเทศที่มีความเจริญทางอุตสาหกรรม มีรายงานการตอบสนองที่ไม่สัมพันธ์กัน (discordant response) 20-30% ของจำนวนผู้ติดเชื้อ ภายหลังการเริ่มต้นรักษาด้วยวิธี HAART เป็นเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี ดังเช่นในประเทศฝรั่งเศส Piketty และคณะได้พบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างเดียว 10.5% และการตอบสนองทางไวรัสอย่างเดียว 10.5% เช่นกัน ในผู้ติดเชื้อ HIV จำนวน 162 ราย ภายหลังการรักษาด้วยวิธี HAART นาน 10.5 เดือน โดยใช้เกณฑ์ immunological response คือ จำนวน

เซลล์ CD4+ เพิ่มมากขึ้นจากเดิม 50 cells/mm³ และใช้เกณฑ์ virological response คือ จำนวน HIV-1 RNA ในพลาสมาลดลงมากกว่า 1 log₁₀ หรือ plasma viral load น้อยกว่า 400 copies/ml. ทุกช่วงการตรวจในระหว่าง 2-15 เดือน⁽⁵⁾

ประเทศกำลังพัฒนามีข้อมูลเกี่ยวกับ discordant response น้อยมาก The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries Collaboration (ART-LINC) ใน Epidemiological network of HIV/AIDS treatment programmes รายงานว่า 15 ประเทศ ในอาฟริกา เอเชีย และ อเมริกากลาง ระหว่างมีนาคม พ.ศ. 2539 ถึง เมษายน พ.ศ. 2547 มีผู้ติดเชื้อ 1996 ราย พบ immunological response อย่างเดียว 365 ราย (19%) และพบ virological response อย่างเดียว 269 ราย (14%) โดยใช้เกณฑ์ virological response คือ plasma HIV RNA viral load น้อยกว่า 500 copies/ml. และใช้เกณฑ์ immunological response คือจำนวนเซลล์ CD4+ เพิ่มมากขึ้น 50 cell/mm³ ภายหลังการรักษาด้วยวิธี HAART นาน 6 เดือน⁽⁶⁾

ประเทศไทยในรายงาน Discordant responses in patients being treated in Chiang Mai ระหว่างมกราคมถึงมิถุนายน พ.ศ.2550 ได้รายงาน ในผู้ติดเชื้อ 858 ราย โดยใช้คำจำกัดถึงการตอบสนองที่ไม่สัมพันธ์กันระหว่างทางภูมิคุ้มกัน วิทยาคลินิกและปริมาณไวรัส (definitions of discordant response) ดังนี้⁽⁷⁾

Note	absolute CD4+ count (cell/mm ³)	viral load(copies/ml.)	N	%
Treatment response	> 200	< 50	490	57.1
Treatment failure	< 200	> 50	104	12.1
Immune discordance	< 200	< 50	191	22.1
Viral discordance	> 200	> 50	73	8.5

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบจำนวนร้อยละของ immune discordance, viral discordance, treatment failure และ treatment response ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี HAART ระหว่าง โรงพยาบาลสุรินทร์และคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วิธีการศึกษา

โรงพยาบาลสุรินทร์ได้ดำเนินการตรวจ viral load ด้วยผลิตภัณฑ์ของบริษัท BioMerieux อาศัยเทคนิค Nucleic acid sequence based amplification (NASBA) เพิ่มจำนวน HIV genome ในส่วนของ gag gene⁽⁸⁾ และใช้เครื่อง Coulter EPIC XL-MCL ในการตรวจ CD4+ โดยทำการเก็บข้อมูล viral load จากผู้ติดเชื้อ HIV จำนวน 89 ราย ตั้งแต่ 16 ตุลาคม ถึง 27 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550

ผลการศึกษา

จากตารางที่ 1 พบผู้ติดเชื้อที่มี viral load > 50 copies/ml. ทั้งหมด 13 รายมีจำนวน 4 ราย ที่มี absolute CD4+ count < 200 cell/mm³ คือ ผู้ติดเชื้อรายที่ 8, 9, 10, 12 ถือเป็น treatment failure คิดเป็น 5% ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด 89 ราย และมีจำนวน 9 ราย ที่มี absolute CD4+ count > 200 คือผู้ติดเชื้อรายที่ 1-7, 11, 13 ถือเป็น viral

discordance คิดเป็น 10% ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด 89 ราย

จากตารางที่ 2 พบผู้ติดเชื้อที่มี viral load < 50 copies/ml. ทั้งหมด 76 ราย มีจำนวน 7 ราย ที่มี absolute CD4+ count < 200 cell/mm³ คือ ผู้ติดเชื้อรายที่ 18, 30, 44, 45, 48, 64 และ 74 ถือเป็น immune discordance คิดเป็น 8% ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด 89 ราย และมีจำนวน 69 ราย ที่มี absolute CD4+ count > 200 คือ ผู้ติดเชื้อรายที่ 1-17, 19-29, 31-43, 45,47, 49-63, 65-73 และ 75-76 ถือเป็น treatment response คิดเป็น 77% ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด 89 ราย โดยแสดงไว้ในตารางที่ 3

สรุปและวิจารณ์ผล

เมื่อเปรียบเทียบผล immune discordance รายงานนี้ได้เท่ากับ 8% กับรายงานของคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่ได้ผล immune discordance เท่ากับ 22% ซึ่งเป็นไปตามรายงานของต่างประเทศที่รายงานว่า 5-27% ของผู้ติดเชื้อ HIV ที่รักษาด้วยวิธี HART ไม่ได้ผลโดยการไม่เพิ่มขึ้นของ absolute CD4+ count แม้ว่าจำนวนของ plasma viral loads จะลดจำนวนลงแล้วก็ตาม⁽⁹⁻¹⁰⁾

เมื่อเปรียบเทียบผล treatment failure รายงานนี้ได้เท่ากับ 5% กับรายงานของคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่ได้ผล

treatment failure เท่ากับ 12.1% ซึ่งจังหวัด
เชียงใหม่เป็นถิ่นที่มีผู้ติดเชื้อ HIV มากและเป็น
การติดเชื้อมานานทำให้จำนวน CD4+ cell ถูก
ทำลายด้วย cytolysis ที่สร้างโดย HIV เพื่อทำลาย
CD4+ cell ที่มีเชื้อ HIV นั้นอยู่และถูกทำลาย
โดย cytotoxic T cells⁽¹⁰⁻¹¹⁾

เมื่อเปรียบเทียบผล viral discordance
รายงานนี้ได้เท่ากับ 10% ซึ่งใกล้เคียงกับรายงาน
ของคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ที่ได้ผล viral discordance เท่ากับ 8.5% เนื่องจาก
การระบาดของเชื้อ HIV ในประเทศไทยประมาณ
90% เป็นสายพันธุ์ CRF01_AE รองลงมาเป็น
สายพันธุ์ B⁽¹²⁾ การตอบสนองทางไวรัสที่แสดงถึง
ความไม่สัมพันธ์กันกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน
ต่อการรักษาด้วยวิธี HAART จึงเป็นไปได้ทั้งทาง
เดียวกัน

เมื่อเปรียบเทียบผล treatment response
รายงานนี้ได้เท่ากับ 77% สูงกว่ารายงานของคณะ
เทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่ได้ผล
treatment response เท่ากับ 57.1% เนื่องจาก
รายงานนี้ได้เริ่มทำการตรวจทดสอบ viral load
เมื่อตุลาคม พ.ศ. 2550 จำนวนของผู้ติดเชื้อที่นำ
มารายงานยังมีจำนวนไม่มากและหลากหลายเมื่อ
เทียบกับระยะเวลาการตรวจทดสอบและจำนวน
ของผู้ติดเชื้อที่รายงานโดยคณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งจังหวัดเชียงใหม่ถือเป็น
ถิ่นที่มีผู้ติดเชื้อ HIV มากเป็นอันดับต้น ๆ ของ
ประเทศไทย ต่อไปในอนาคตเมื่อโรงพยาบาล
สุรินทร์ทำการตรวจ viral load ได้มากขึ้นและ
โดยความอนุเคราะห์จากสำนักหลักประกันสุขภาพ
แห่งชาติที่จะทำให้การเก็บข้อมูลของผู้ติดเชื้อเป็น
การง่ายต่อการศึกษาวิจัยและประเมินผลการตรวจ
วิเคราะห์ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

ตารางที่ 1 กลุ่มผู้ติดเชื้อที่มี viral load > 50 copies/ml. จำนวน 13 ราย

ผู้ติดเชื้อรายที่	%CD4	absolute CD4+ count (cells/mm ³)
1	11.4	335
2	9.5	225
3	28.4	516
4	15.6	456
5	13.3	543
6	29.5	975
7	12.8	317
8	4.9	117
9	9.0	181
10	18.8	20
11	13.3	304
12	7.0	109
13	18.9	595

ตารางที่ 2 กลุ่มผู้ติดเชื้อที่มี viral load viral load < 50 copies/ml. จำนวน 76 ราย

ผู้ติดเชื้อรายที่	%CD4	adsolute CD4+ count (cells/mm ³)
1	27.2	621
2	28.3	786
3	25.7	713
4	42.4	1,190
5	25.0	698
6	26.8	600
7	10.9	381
8	13.9	442
9	16.8	565
10	22.0	558
11	9.9	238
12	17.1	347
13	23.9	305
14	21.2	3.5
15	38.0	517
16	20.0	548
17	12.7	335
18	9.8	176
19	28.6	176
20	18.6	316
21	23.8	586
22	28.3	483
23	22.5	589
24	29.1	765
25	25.7	887
26	23.7	800
27	23.7	895
28	31.5	826
29	27.6	789
30	15.6	106
31	18.2	352

ผู้ติดเชื้อรายที่	%CD4	adsolute CD4+ count (cells/mm ³)
32	17.8	366
33	15.8	336
34	17.4	478
35	23.9	292
36	21.9	271
37	17.8	468
38	20.9	464
39	25.9	423
40	19.4	477
41	8.1	338
42	23.7	429
43	23.2	678
44	8.5	115
45	24.8	386
46	18.8	177
47	8.8	234
48	6.4	181
49	20.6	392
50	16.9	441
51	14.6	323
52	21.8	481
53	20.8	380
54	11	211
55	23	334
56	14.3	265
57	20.9	483
58	15.9	243
59	15.9	347
60	18.4	532
61	11.8	433
62	18.7	328
63	23.2	326
64	4.2	66

ผู้ติดเชื้อรายที่	%CD4	absolute CD4+ count (cells/mm ³)
65	21	799
66	13.1	330
67	17	351
68	20.8	270
69	15.3	265
70	14.9	421
71	12.7	349
72	18.3	394
73	15.0	342
74	6.9	183
75	11.7	271
76	30.2	1,120

จากตารางที่ 2 พบผู้ติดเชื้อที่มี viral load < 50 copies/ml. ทั้งหมด 76 ราย มีจำนวน 7 ราย ที่มี absolute CD4+ count < 200 cell/mm³ คือ ผู้ติดเชื้อรายที่ 18, 30, 44, 45, 48, 64 และ 74 ถือเป็น immune discordance คิดเป็น 8% ของ ผู้ติดเชื้อทั้งหมด 89 ราย และมีจำนวน 69 ราย

ที่มี absolute CD4+ count > 200 คือ ผู้ติดเชื้อ รายที่ 1-17, 19-29, 31-43, 45,47, 49-63, 65-73 และ 75-76 ถือเป็น treatment response คิดเป็น 77% ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด 89 ราย โดยแสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Discordant immunological and virological responses to antiretroviral

Note	absolute CD4+ count (cell/mm ³)	viral load(copies/ml.)	N	%
treatment response	> 200	< 50	69	77
treatment failure	< 200	> 50	4	5
immune discordance	< 200	< 50	7	8
viral discordance	> 200	> 50	9	10

บรรณานุกรม

1. Gulick RM, Mellors JW, Havir D et al. Treatment with indinavir, zidavudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 734-9.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell count of 200 per cubicmillimeter or less AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 725-33.
3. Montaner JS, Reiss P, Cooper D et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV-infected patients ; the INCAS trial. Italy, The Netherlands, Cannada and Australia Study. *JAMA* 1998 ; 279-930-7.
4. Mootr DM, Hogg RS, Yip B et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir immune Defic Syndr* 2005; 40 : 288-93.
5. Piketty C, Castiel P, Beiec L et al. Discrepant responses to tripie combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998 ; 12 : 745-50.
6. Schechter M, Brinkhof M et al. Discordant immunologic and virologic responses to ART among previously na@ve adults initiating HAART in resource-constrained settings. In : Programs and Abstracts of the thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, Denver, 2006. Abstract 559. p 229. Alexandra, VA, USA : Foundation for Retrovirology and Human Health.
7. ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์, Discordant responses in patients being treated in Chiang Mai. การประชุมวิชาการเอดส์และโฟไซโทรเมทรี ประจำปี พ.ศ.2551. ครั้งที่ 14 หน้า 3.
8. De Mendoza C, Koppelman M, Montes B et al. Multicenter evaluation of the NucliSens Easy Q HIV-1v1.1 assay for the quantitative detection of HIV-1 RNA in plasma. *J Virol Methods*. 2005 jul ; 127(1) : 54-9.
9. Grabar S, Le Moing V, Goujard C et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunology and virology response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann intern Med* 2000 ; 133 : 401-10.
10. Pikette C, Castiel P, Belec L et al. Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS* 1999 ; 13 : 1187-93.
11. Ameisen JC. Programmed cell death and AIDS : from hypothesis to experiment. *Immunol Today* 1992 ; 13 : 388-91.
12. Ameisen JC. The origin of programmed cell death. *Science* 1996 ; 272 : 1278-9.