

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ในการรักษาโรคผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1,2,6 ในผู้ป่วย ที่มารับการรักษาในจังหวัดสุรินทร์

Real-world effectiveness and safety of generic Sofosbuvir/Ledipasvir for chronic hepatitis C genotype 1,2,6 for patients in Surin Province, Thailand

เฟด็จ หนูพันธ์, พ.บ.*

Phadet Noophun, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

*Corresponding author Email address: phadetnoophun@hotmail.com

Received: 22 Jun 2021 Revised: 24 Jun 2021 Accepted: 4 Aug 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : การรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในปัจจุบันนี้ใช้สูตรยารักษาด้วยยากลุ่ม Direct Acting Antivirus Agents(DAAs) เป็นยาหลักซึ่งมีประสิทธิภาพดีเยี่ยมและปลอดภัย แต่ข้อมูลสนับสนุนในทางคลินิกและผู้ป่วยจริงยังมีจำกัดในชาวเอเชียการศึกษานี้เพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1,2,6 ที่มารับการรักษาที่จังหวัดสุรินทร์
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบ descriptive Study ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1,2,6 ในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 80 ราย เป็นชาวไทยจำนวน 31 ราย และชาวกัมพูชาจำนวน 49 รายที่มารับการรักษาใน จังหวัดสุรินทร์ โดยการตรวจปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในกระแสเลือดเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยการกินยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvirนาน 12 สัปดาห์ หากตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในกระแสเลือดภายหลังการรักษาจะถือว่ารักษาได้สำเร็จร่วมกับการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาดูตลอดจนผลข้างเคียงของยา
- ผลการรักษา** : ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่เข้าเกณฑ์การศึกษา จำนวน 80 ราย เป็นชาวไทยจำนวน 31 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 58.1 ชาวกัมพูชาจำนวน 49 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 24.5 ผลการรักษาด้วยยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir นาน 12 สัปดาห์ชาวไทยสามารถรักษาหาย 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 90.3 ชาวกัมพูชาสามารถรักษาหาย 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 100 โดยรวมผู้ป่วยรักษาหาย 77 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.3 โดยพบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเช่น โลหิตจาง ท้องผูกและอ่อนเพลีย แต่ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงในการศึกษานี้ พบว่าปัจจัยที่ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ลดลง คือปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบซีก่อนรักษามากกว่า 6,000,000 IU/ml ($p=0.006$) ผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับร่วมด้วย ($p=0.001$) และผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ($p<0.001$)
- สรุป** : การรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ทั้งในผู้ป่วยชาวไทยและชาวกัมพูชา มีผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีและมีผลข้างเคียงน้อย
- คำสำคัญ** : ประสิทธิภาพ ปลอดภัย Sofosbuvir Ledipasvir ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

ABSTRACT

- Background** : Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem, which causes chronic liver disease, hepatocellular carcinoma and death. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of generic Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) in real world practice in Surin province, Thailand.
- Methods** : We conducted a retrospective cohort study in Thai and Cambodian patients with Chronic Hepatitis C genotype 1, 2, 6 infection treated with 12 weeks of generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Surin province, Thailand. Effectiveness was evaluated by sustained virological response (SVR12) which was defined as undetectable HCV-RNA post treatment week 12. Safety and adverse events were recorded for analysis.
- Results** : Total of 80 patients were enrolled from 1st January 2018 to 31st December 2019. There were 31 Thai patients (male 58.1%), 49 Cambodian patients (male 24.5%). The SVR12 rates in Thai patients was 90.3%, in Cambodian patients was 100%. Overall patients SVR12 was 96.3%. Some patients experienced mild adverse events such as anemia, constipation and fatigue. But no serious adverse events were found in this study. Factors associated with SVR were HCV-viral load ($>6,000,000$ IU/mL)($P=0.006$) concomitant Hepatocellular Carcinoma ($P=0.001$) and underlying Liver Cirrhosis ($P= P<0.001$) which may cause lower SVR rate.
- Conclusion** : Generic Sofosbuvir/ Ledipasvir is highly effective and safe for Thai and Cambodian patients with genotype 1, 2, 6 HCV infection in real-world experience in Surin, Thailand.
- Keywords** : Effectiveness, Safety, Sofosbuvir, Ledipasvir, Chronic Hepatitis C

หลักการและเหตุผล

ไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C virus) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยทั่วโลก เป็นสาเหตุหนึ่งที่ก่อโรคตับอักเสบเรื้อรัง ตามข้อมูลขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ.2017 พบว่ามีผู้ป่วยตับอักเสบซีเรื้อรัง (Chronic Hepatitis C Virus Infection) ประมาณ 71 ล้านคนทั่วโลก⁽¹⁾ มีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้นี้ประมาณ 399,000 รายต่อปี ผู้ติดเชื้อนี้ประมาณร้อยละ 55-85 จะพัฒนาไปสู่โรคตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ ในที่สุด การติดเชื้อตับอักเสบนี้นี้เป็นสาเหตุของการตายมากกว่า 700,000 คนต่อปี ซึ่งนับเป็นปัญหาที่สำคัญของการสาธารณสุขทั่วโลก⁽²⁾ ไวรัสตับอักเสบซีพบได้ทั่วโลก

มีทั้งหมด 7 สายพันธุ์ โดยสายพันธุ์ที่ 1 พบได้บ่อยในแถบซีกโลกตะวันตก⁽³⁾ สำหรับประเทศไทย พบได้บ่อยที่สุดคือสายพันธุ์ 3 ประมาณร้อยละ 46.1 และพบสายพันธุ์ 1 6 และ 2 ประมาณร้อยละ 32.5 20.9 และ 0.5 ตามลำดับ⁽⁴⁾ ประเทศไทยพบประมาณร้อยละ 1-2 ในผู้บริจาคโลหิต⁽⁵⁾ การติดต่อที่สำคัญของไวรัสตับอักเสบซีแตกต่างจากไวรัสตับอักเสบบีอย่างมาก กล่าวคือการติดต่อไวรัสตับอักเสบซีเป็น blood to blood contact เช่น การได้รับเลือด⁽⁶⁾ สำหรับประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อน ปีพ.ศ.2538 มีโอกาสเสี่ยงที่จะได้รับการติดเชื้อ เนื่องจากยังไม่มีมาตรการตรวจหา

ไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนั้นยังพบบ่อยในผู้ที่ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด การศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ที่มีประวัติติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นมานานกว่า 6 เดือน มากกว่าร้อยละ 95 มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสำหรับการติดเชื้อโดยวิธีอื่น เช่น ทางเพศสัมพันธ์ การถ่ายทอดจากมารดาไปสู่ทารกพบได้น้อยเพียงร้อยละ 1-5 การติดต่อโดยวิธีอื่น เช่น การสักหรือสัมผัสเลือดก็อาจติดได้การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีจะช่วยลดโอกาสในการเกิดโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง โรคตับแข็งและมะเร็งตับ⁽⁷⁾ ก่อนหน้านั้นการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา Pegylated-Interferon (Peg-IFN) และ Ribavirin (RBV) เป็นมาตรฐาน แต่ผลสำเร็จในการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจนักโดยมีความสำเร็จประมาณร้อยละ 40-70 มีผลข้างเคียงและพบอัตราการเป็นซ้ำบ่อย⁽⁸⁻¹²⁾ จนกระทั่งในปี ค.ศ.2011 มาตรฐานการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเปลี่ยนไป เนื่องจากการนำยาในกลุ่ม Direct Acting Antiviral Agents (DAAs) มาใช้ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี⁽¹³⁻¹⁵⁾

ในปัจจุบันมียารักษาไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมีประสิทธิภาพสูง คือยาในกลุ่ม DAAs (Direct Acting Antiviral Agents) โดย DAAs เป็นชื่อกลุ่มของยารักษาไวรัสตับอักเสบบีที่มีกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ตำแหน่งต่างๆของไวรัสโดยตรง ต่างกับ interferon ที่ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเป็นหลักในปัจจุบัน DAAs แบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ในแต่ละตำแหน่งของไวรัส

DAAs กลุ่มแรกที่ได้รับการพัฒนาเป็นผลสำเร็จ (1st wave DAAs) คือ Telaprevir และ Boceprevir ซึ่งอยู่ในกลุ่ม NS3/4A protease inhibitors ใช้รักษาเฉพาะในไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 1 พบว่าช่วยลดระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยได้และผลตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้นได้ SVR เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25-45 เป็นร้อยละ 61-75 แต่อย่างไรก็ตาม 1st wave DAAs ยังคงต้องให้ร่วมกับ Peg-IFN และ RBV รวมทั้งมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ต้องรับประทานยาหลายเม็ดและรักษาได้เฉพาะสายพันธุ์ที่ 1 เท่านั้น จึงถือว่ายังมีข้อจำกัดในการใช้ยาก่อนข้างมาก⁽⁶⁾

ในปัจจุบัน DAAs ได้ถูกพัฒนามากและหลากหลายขึ้น DAAs บางชนิดสามารถรักษาไวรัสตับอักเสบบีได้หลายสายพันธุ์ (Pangenotypic) เช่น Sofosbuvir, Daclatasvir, Velpatasvir, ledipasvir เป็นต้น รวมทั้งมีผลข้างเคียงน้อย มีจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานน้อยลง ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า สามารถให้การักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย DAAs ร่วมกับ Peg-IFN และ RBV ก็ได้ หรืออาจให้ DAAs ร่วมกันระหว่าง 2 หรือ 3 กลุ่มของ DAAs (ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน)^(16,17) โดยไม่มีความจำเป็นต้องให้คู่กับ Peg-IFN (ถือเป็นการรักษาด้วยยากินทั้งหมด - all oral agents) ก็สามารถให้ผลการรักษาลดลงกว่าการรักษาแบบเดิมอย่างมาก ซึ่งปัจจุบันมีหลายตัวที่ได้นำมาใช้ โดยการเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี และสภาพทางเศรษฐกิจรวมถึงนโยบายในการเข้าถึงยาในแต่ละประเทศ เพราะยาแต่ละตัวมีราคาที่แตกต่างกัน ประเทศไทยจึงมีการปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีขึ้นใหม่ ทั้งนี้แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทยปีพ.ศ.2561 (Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2018) นี้ นับเป็นแนวทางการรักษาที่มีการปรับปรุงล่าสุด เพื่อให้แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ในประเทศไทยมีการรักษาที่มีความทันสมัยและเป็นแนวทางที่แพทย์ทั่วไปสามารถนำไปปฏิบัติได้ จึงได้จัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย ฉบับปีพ.ศ.2561 ขึ้นมา⁽¹⁸⁾ ในปัจจุบันถือว่า DAAs เป็นยาในบัญชีหลักแห่งชาติในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สามารถใช้ได้ทุกสิทธิของการรักษาโดยมีเงื่อนไขที่จำเพาะก่อนการเข้ารับรักษาในการทดลองทางคลินิก ยาในกลุ่ม DAAs มีหลากหลายสูตรที่เป็นยา Original ซึ่งให้ผลการรักษาดีเยี่ยม ผลข้างเคียงน้อยและมีผลงานวิจัยรองรับมากมาย แต่สูตรยา Generic กับการนำยามาใช้กับผู้ป่วยจริงยังมีจำกัด การวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งหวังเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ในทางเวชปฏิบัติอย่างแท้จริง

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการรักษาและผลข้างเคียง
ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1,2,6 ด้วยยา
Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ในผู้ป่วยที่มา
รับการรักษาในจังหวัดสุรินทร์

คำจำกัดความ

1. ประสิทธิภาพของการรักษา หมายถึง
การวัดประสิทธิภาพของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี
เรื้อรังโดยมีการตรวจ 2 ครั้ง คือ

1.1 End of Treatment Response
(ETR) คือตรวจไม่พบ HCV-RNA Virus ที่หลังได้ยา
Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ในวันที่ได้ยาครบ
12 สัปดาห์

1.2 Sustained Virological Response
(SVR12) คือ ตรวจตรวจไม่พบ HCV-RNA Virus ที่ระยะ
เวลา 12 สัปดาห์หลังจากหยุดกินยา Generic Sofosbuvir/
Ledipasvir

2. ความปลอดภัย หมายถึง การประเมินผล
ข้างเคียงจากภาวะแทรกซ้อน หรือเหตุการณ์ไม่พึง
ประสงค์ที่เกิดจากการรักษา

3. ดัชนีแข็ง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ
พังพืดตับด้วยเครื่องมือที่มีชื่อเรียกว่า fibroscan®พบว่า
มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 12.0KPa และการประเมิน
สถานะดัชนีแข็งในผู้ป่วยโดยใช้ระบบ Child-Turcotte-Pugh
(CTP) Score

4. DAA หมายถึง สูตรยารักษาไวรัสตับอักเสบ
ซี 12 สัปดาห์ ที่มี sofosbuvir รวมอยู่ในสูตร โดยยา
ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในงานวิจัยนี้เป็นยา Generic
Sofosbuvir/Ledipasvir (LEDVIR®, Mylan Laboratories
Limited)

วิธีการดำเนินการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้มีวิธีการดำเนินการวิจัยดังนี้

1. รูปแบบการศึกษา การศึกษานี้เป็นแบบ
descriptive study เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง

2. ระยะเวลาที่ทำการศึกษา ตั้งแต่ มกราคม
พ.ศ.2561 ถึง ธันวาคม พ.ศ.2562

3. กลุ่มเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย
ว่าเป็นโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มาเข้ารับการรักษาที่
โรงพยาบาลสุรินทร์ และ โรงพยาบาลรวมแพทย์
หมอนันต์ จ.สุรินทร์ ในช่วงที่ทำการศึกษาทั้งหมด 80 คน
เป็นชาวไทย จำนวน 31 คน และชาวกัมพูชา จำนวน
49 คน โดยมีหลักเกณฑ์ ดังนี้

3.1 เกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยโรคไวรัส
ตับอักเสบซีเรื้อรัง ที่มาทำการรักษาในโรงพยาบาล
สุรินทร์ และโรงพยาบาลรวมแพทย์หมอนันต์ อายุตั้งแต่
18 ปีขึ้นไปจนถึงอายุ 70 ปี ตรวจ transient elastography
(fibroscan) >7.0KPa หยุดดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิดมา
ไม่ต่ำกว่า 6 เดือน และในคนที่มิเอชไอวี ต้องได้รับการ
รักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี มีระดับ CD4 count
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/ μ L และ HIV RNA
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 copies/ml มานานอย่างน้อย
6 เดือน ผู้ป่วยได้รับยา Sofosbuvir 400 mg/วัน และ
Ledipasvir 90mg/วัน ผู้ป่วยมีความสนใจเข้าร่วม
การศึกษาในครั้งนี้ และผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกราย
จะได้รับการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (HCV,
RNA viral Load) ก่อนและหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์
และติดตามหลังการรักษาอีก 12 สัปดาห์ มีการตรวจหา
ภาวะตับแข็งในผู้ป่วย และแบ่งระดับความรุนแรงของ
ตับแข็งในผู้ป่วยโดยการเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ
และประเมินอาการทางคลินิก โดยใช้ระบบ
Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score

3.2 เกณฑ์การคัดออก ผู้ป่วยโรคไวรัส
ตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 3 หรืออยู่ในภาวะซึมเศร้า
รุนแรง หรือโรคผลมชักยังคงควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่าง
รักษาการติดเชื้อ Mycobacterial tuberculosis มีค่า
ผลตรวจนับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล Neutrophil
Count) น้อยกว่า 1,500 เซลล์/ mm^3 และมีระดับ Serum
Creatinineมากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ ผู้ป่วยกำลัง
ตั้งครรภ์หรือไม่เต็มใจยินยอมที่จะคุมกำเนิด เป็นผู้ชายที่
มีภรรยา/คู่นอนกำลังตั้งครรภ์ มีการใช้ยาตัวอื่นๆ หรือ
ดื่มแอลกอฮอล์ในระดับที่แพทย์ผู้ทำวิจัยพิจารณาแล้วว่า
อาจก่อให้เกิดความไม่ปลอดภัยต่อการรักษา

4. ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ เพศ เชื้อชาติ ปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (HCV-RNA-viral load) สายพันธุ์ ของไวรัสตับอักเสบบี (HCV-Genotype) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมกับโรคอื่น

5. การวัดประสิทธิภาพของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา Sofosbuvir และ Ledipasvir คือ หลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์ทันทีและหลังหยุดการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ แล้วทำการตรวจเลือดไม่พบไวรัสตับอักเสบบี โดยใช้วิธีตรวจปริมาณ HCV-RNA viral load ที่มีความสูง (Sustained Virological Response)

6. ความปลอดภัย ประเมินจากภาวะแทรกซ้อน หรือเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา รวมไปถึงการเสียชีวิต ซึ่งอาจเกิดจากยาหรือโรคของผู้ป่วยเองก็ได้

7. การเก็บรวบรวมข้อมูลใช้แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยได้สร้างขึ้นมารวบรวมข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มเป้าหมาย

8. งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสุรินทร์เลขที่หนังสือรับรอง 30/2563

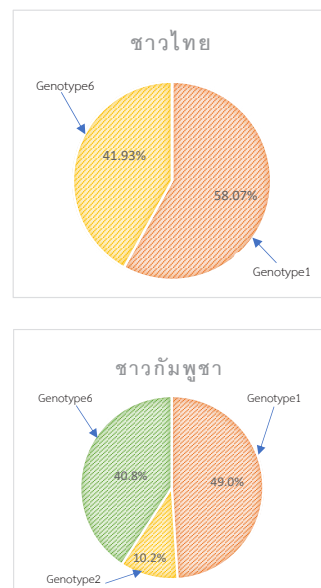
การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลของการวิจัยครั้งนี้ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปในการวิเคราะห์ข้อมูลสถิติที่ใช้ประกอบด้วยสถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายลักษณะของประชากรที่เป็นข้อมูลทั่วไป นำเสนอโดยใช้ค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติเชิงอนุมานในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของลักษณะทางคลินิก การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 2 DAAs โดยใช้สถิติ t-test ค่าสถิติทั้งหมดจะกำหนดค่าระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จำนวน 80 ราย ทำการรักษาด้วยยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir นาน 12 สัปดาห์ เป็นชาวไทยจำนวน 31 ราย ชาวกัมพูชาจำนวน 49 คน ผลการรักษาชาวไทยตอบสนองต่อยาจำนวน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 90.3 ชาวกัมพูชาตอบสนองต่อยาจำนวน 49 คน คิดเป็นร้อยละ 100 (ตารางที่ 1) ชาวไทยพบไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 จำนวน 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.1 สายพันธุ์ 6 จำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.9 ชาวกัมพูชาพบไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 จำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.0 สายพันธุ์ 2 จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.2 และสายพันธุ์ 6 จำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.8 (ภาพที่ 1)

HCV genotype



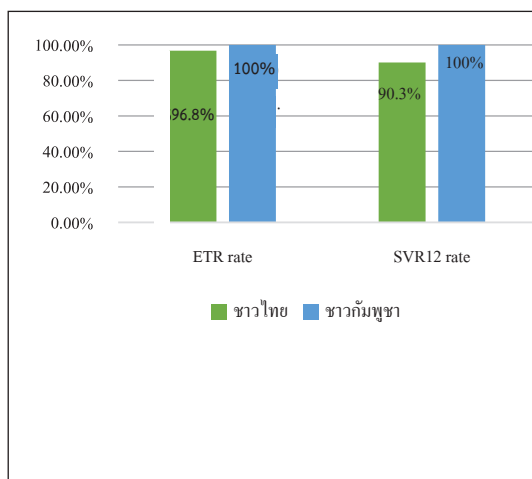
ภาพที่ 1 สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานตามการรักษาเปรียบเทียบผู้ป่วยชาวไทยและชาวกัมพูชา

ข้อมูลพื้นฐาน	ชาวไทย	ชาวกัมพูชา	รวม
เพศ			
หญิง	13(41.9%)	37(75.5%)	50(62.5%)
ชาย	18(58.1%)	12(24.5%)	30(37.5%)
อายุเฉลี่ย (ปี)	49.5	55.2	52.3
การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมาก่อน			
เคย	-	-	-
ไม่เคย	31(100%)	49(100%)	80(100%)
การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย			
ติด	10(32.3%)	-	10(12.5)
ไม่ติด	21(67.7%)	49(100%)	70(87.5%)
มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย			
มี	12(38.7%)	25(51.0%)	3(3.8%)
ไม่มี	19(61.3%)	24(49.0%)	77(96.3%)
มีโรคประจำตัวร่วมด้วย			
มี	5(16.1%)	-	5(6.3%)
ไม่มี	26(83.9%)	49(100%)	80(93.8%)
ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ Baseline Laboratory Value			
Hb (กรัม/ดล)	13.3±1.5	14.1±1.0	13.8±1.3
Wbc (เซลล์/มม ³)	8,129.7±1,593.0	8,682.7±1,988.1	8,468.4±1,854.4
Platelet (เกล็ดต่อไมโครลิตร)	186,582.6± 100,516.0	204,898.0 ± 71,376.1	197,800.8 ±83742.5
Albumin (กรัม/ดล)	3.8±0.7	3.9±0.4	3.9±0.5
SerumAST(ยูนิต/ลิตร)	102.0(56-165)	68.0(17.8-263)	81.2(17.8-263)
Serum ALT(ยูนิต/ลิตร)	117.7(65-187)	131.1(58-240)	125.9(58-240)
HCV-RNA Viral load	2,739,889	1,862,030	2,202,200
ก่อนรักษา(IU/ml)	(51,961-17,153,882)	(28,789-10,312,835)	(28,789-17,153,882)
ผลการตรวจไวรัสตับซีเรื้อรัง			
ชนิดที่ 1	18(58.1%)	24(49.0%)	42(52.5)
ชนิดที่ 2	-	5(10.2%)	5(6.2%)
ชนิดที่ 6	13(41.9%)	20(40.8%)	33(41.3%)
ผลข้างเคียงที่พบ			
ท้องผูก	3(9.7%)	4(8.2%)	7(8.8%)
อ่อนเพลีย	2(6.5%)	3(6.1%)	5(6.3%)
ปวดศีรษะ	2(6.5%)	3(6.1%)	5(6.3%)
มีผื่น	1(3.2%)	-	1(1.3%)
โลหิตจาง	3(9.7%)	5(10.2%)	10(10.0%)
ผลการรักษาด้วยยา Generic Sofosbuvir และ Ledipasvir นาน 12 สัปดาห์			
ได้ SVR12	28(90.3%)	49(100%)	77(96.3%)
ไม่ได้ SVR12	3(9.7%)	-	3(3.8%)

ผลการรักษาเพื่อวัดประสิทธิผลของยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir และ ผลข้างเคียงจากการรักษา

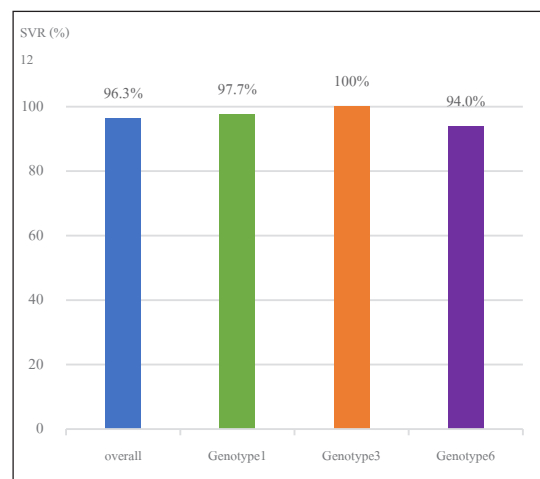
การรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ครอบคลุมกำหนดระยะเวลา คือ 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยชาวไทยได้ SVR12 เป็นร้อยละ 90.3 ส่วนผู้ป่วยชาวแกมพูชาสามารถตอบสนองต่อยาเป็นอย่างดีโดยได้ SVR12 ร้อยละ 100 โดยรวมทั้งผู้ป่วยชาวไทยและชาวแกมพูชาได้ SVR12 ร้อยละ 96.3 ภาวะแทรกซ้อนที่พบบีน้อยมาก คือ ชาวไทย



ภาพที่ 2 ประสิทธิภาพการรักษผู้ป่วยโรคไวรัสตับ
อักเสบบีเรื้อรัง

ผลการเปรียบเทียบระหว่างลักษณะพื้นฐานตามผลการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย Generic Sofosbuvir/Ledipasvir พบว่า เพศ และอายุ ที่แตกต่างกันไม่ส่งผลต่อผลการรักษาที่เกิดจากการให้ยาครบตาม

พบอาการท้องผูก ร้อยละ 9.7 เลือดจาง ร้อยละ 9.7 อ่อนเพลีย ร้อยละ 6.5 ปวดศีรษะ ร้อยละ 6.5 และมีผื่น ร้อยละ 3.2 ส่วนผู้ป่วยชาวแกมพูชาพบเลือดจาง ร้อยละ 10.2 ท้องผูก ร้อยละ 8.2 คลื่นไส้ ร้อยละ 6.1 และอ่อนเพลีย ร้อยละ 6.1 ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยชาวไทยและชาวแกมพูชาสามารถรักษาได้อย่างต่อเนื่องจนครบระยะเวลาที่กำหนด ไม่มีรายใดที่มีการหยุดยาระหว่างการรักษา (ภาพที่ 2) โดยภาพรวมผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่ได้รับยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir รักษาได้หายขาดได้ SVR12 รวมเป็นร้อยละ 96.3



ภาพที่ 3 กราฟแสดงผลการรักษา SVR12 แบ่งตาม
สายพันธุ์ไวรัสซี

ระยะเวลา ส่วนปริมาณเชื้อไวรัสซี HCV-Viral load การมีโรคเมเริงระดับและมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ที่แตกต่างกัน ทำให้มีผลต่อผลการรักษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบตัวแปรที่ศึกษากับประสิทธิภาพผลการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

ปัจจัย	SVR(N=77)	NON SVR(N=3)	ALL=80	p-value
เพศ				
ชาย	29(97.0%)	1(3.0%)	30	0.076
หญิง	48(96.0%)	2(4.0%)	50	
อายุ				
น้อยกว่า 65	66(97.0%)	2(3.0%)	68	0.078
มากกว่า 65	11(92.0%)	1(8.0%)	12	
HCV VL				
น้อยกว่า 6,000,000	72(96.0%)	3(4.0%)	75	0.006*
มากกว่า 6,000,000	5(100%)	0	5	
มะเร็งตับ				
มี	4(80.0%)	1(20.0%)	5	0.001*
ไม่มี	72(96.0%)	3(4.0%)	75	
ตับแข็ง				
มี	37(93.0%)	3(7.0%)	40	p<0.001*
ไม่มี	40(100%)	0	40	

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

วิจารณ์

ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มา
รับการรักษา จำนวน 80 ราย เป็นชาวไทย 31 ราย
ชาวกัมพูชา 49 ราย โดยการรักษาด้วยยา Generic
Sofosbuvir/Ledipasvir กำหนดระยะเวลาในการรักษา
12 สัปดาห์

ผลการรักษาพบชาวไทยสามารถรักษาหายได้
SVR12 ร้อยละ 90.3 ชาวกัมพูชา ร้อยละ 100 ภาวะ
แทรกซ้อนที่พบมีน้อยมาก ระหว่างการรักษาไม่มีหยุดยา
โดยคนไข้ทั้งสองกลุ่มให้ผลตอบสนองต่อผลการรักษาดี
ได้ SVR12 เป็นร้อยละ 96.3 แสดงถึงประสิทธิภาพที่ดี
มากและมีความปลอดภัยค่อนข้างสูงของยา Generic
Sofosbuvir/Ledipasvir ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการ
ศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹⁹⁻²⁰⁾

ผลการรักษามีการตอบสนองต่อการรักษาไวรัส
ตับอักเสบซีในประเภทที่ 1,2,6 ได้ดีมากสอดคล้องกับ
ผลการศึกษาในไทยก่อนนี้ของโชติพงษ์และธนกร⁽²¹⁾
และการศึกษาของ Apichet and Thanaya⁽²²⁾ ที่พบว่า
ผลการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังโดยใช้ยาสูตร
DAAs หายขาดร้อยละ 96-98 ไม่พบผู้เสียชีวิต ภาวะ
แทรกซ้อนที่พบมากที่สุด คือ ชีตร้อยละ 29.9 ไตวาย
เฉียบพลัน 2 ราย ไทรอยด์เป็นพิษ 1 ราย ซึ่งแสดงให้เห็น

ถึงประสิทธิภาพของการรักษาดีมาก และมีผลข้างเคียง
ค่อนข้างน้อย จากผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผลการ
รักษาระหว่างชาวไทยและชาวกัมพูชาให้ประสิทธิภาพ
ที่แตกต่างกัน คือ ชาวไทยรักษาหาย ร้อยละ 90.3
ชาวกัมพูชารักษาหาย ร้อยละ 100 ถ้าพิจารณาถึง
ความแตกต่างของผลการรักษาจะพบว่า ชาวไทยที่มา
รับการรักษา มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี
มีภาวะตับแข็งและเป็นโรคมะเร็งตับ ในขณะที่
ชาวกัมพูชามีเฉพาะภาวะตับแข็ง ซึ่งในข้อมูลดังกล่าวการ
มีโรคอื่นร่วมด้วยน่าจะมีผลให้ประสิทธิภาพการ
รักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังได้ผลลดลง

ผู้ป่วยทั้งชาวไทยและชาวกัมพูชา สามารถรับยา
Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ได้ครบ 12 สัปดาห์
ทั้ง 80 คน และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง แสดงให้เห็น
ว่าสูตรยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir
มีความปลอดภัย ร่วมกับระยะเวลาการกินยาไม่นาน
ผู้ป่วยจึงให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ในช่วงการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วย
สูตรยา Interferon-base พบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลต่อ
การตอบสนองในการรักษา เช่น อายุ เพศ รหัสพันธุกรรม
ของผู้ป่วยเช่น IFNL3 และ IFNL4 genes ปริมาณเชื้อ

HCV-RNA ก่อนรักษาและสายพันธุ์ไวรัส⁽²³⁻²⁴⁾ แต่ปัจจุบันการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีด้วยสูตรยา DAAs ก็ทำให้ปัจจัยดังกล่าวข้างต้นลดความสำคัญลง แต่อย่างไรก็ดีพบว่าบางปัจจัยยังมีความสำคัญที่จะบ่งชี้ถึงความสำเร็จของการรักษาโดยสูตร DAAs เช่น สายพันธุ์ไวรัสซี ภาวะโรคร่วมเช่นตับแข็ง การที่ผู้ป่วยต้องการรักษาด้วยยามาก่อน (IFN-based หรือ DAAs-based)⁽²⁵⁾ โดยจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ปัจจัยด้านปริมาณเชื้อไวรัสซีก่อนการรักษา HCV-Viral load การพบมะเร็งตับและการมีภาวะตับแข็งก่อนรักษาจะมีผลให้ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตร DAAs ลดลง

เนื่องจากจังหวัดสุรินทร์มีพรมแดนติดกับประเทศกัมพูชา จึงทำให้มีผู้ป่วยจากประเทศกัมพูชาเข้ามารักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเป็นจำนวนมาก โดยประเทศไทยพบไวรัสซีสายพันธุ์ 3 มากที่สุด⁽⁴⁾ คือร้อยละ 46.1 รองลงมาคือสายพันธุ์ 1 6 และ 2 ประมาณร้อยละ 32.5 20.9 และ 0.5 ตามลำดับ ใน Asia Pacific พบไวรัสซีได้ ร้อยละ 0.1-4.7 และสายพันธุ์ 1 พบได้บ่อยในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ขณะที่เอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบสายพันธุ์ 3 ส่วนใน อินเดีย ได้แก่ เวียดนาม กัมพูชา และลาวพบสายพันธุ์ 6 และจากการศึกษาครั้งนี้พบสายพันธุ์ 6 ในคนไทย ร้อยละ 41.9 และในคนกัมพูชา ร้อยละ 40.8 แสดงถึงสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 6 พบได้มากขึ้นในเขตจังหวัดสุรินทร์เพราะมีพื้นที่ติดต่อกับประเทศกัมพูชา ซึ่งเป็นลักษณะที่แตกต่างจากพื้นที่อื่นๆ ในประเทศไทย

จากการศึกษาี้ หากจำแนกผลการรักษาโดยดูผล SVR12 ตามสายพันธุ์ของไวรัสซี พบว่า ไวรัสซีสายพันธุ์ 1 ได้ SVR ร้อยละ 97.6 ไวรัสซีสายพันธุ์ 2 ได้ SVR ร้อยละ 100 และไวรัสซีสายพันธุ์ 6 ได้ SVR ร้อยละ 93.9 โดยในการรักษาพบว่าสายพันธุ์ 6 จะตอบสนองแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เช่นการศึกษาที่ได้ทำในต่างประเทศก่อนหน้านี้โดย Gane EJ, et al.⁽²⁶⁾ ได้ศึกษาในประเทศนิวซีแลนด์พบว่า สายพันธุ์ 6 รักษาโดย Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ได้ SVR 96 % ขณะที่ Wong RJ, et al.⁽²⁷⁾ ศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าสายพันธุ์ 6 รักษาโดย Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ได้ SVR 95% ส่วน Hlaing NKT. et al.⁽²⁸⁾ ศึกษาในประเทศพม่าพบว่าสายพันธุ์ 6 รักษาโดย

Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ได้ SVR 64% ซึ่งจะเห็นว่ามีความแตกต่างกันในผลการรักษาของสายพันธุ์ 6 โดยยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ซึ่งอาจเนื่องจากสายพันธุ์ 6 มีหลาย subtype ทำให้การตอบสนองต่อยาไม่เท่ากัน ซึ่งคงต้องการงานวิจัยเพื่อสนับสนุนข้อมูลมากขึ้น หรือใช้สูตรยา DAAs อื่นๆ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดีกว่าเดิมสำหรับสายพันธุ์ที่ 6

เนื่องจากยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir มีราคาที่ไม่สูงมากนัก จึงทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาและการรักษาได้มากขึ้น และทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถทำตามเป้าหมายขององค์การอนามัยโลก (WHO) ที่จะกำจัดโรคไวรัสตับอักเสบบีและซีให้หมดไปภายในปีค.ศ.2030⁽²⁹⁾

สรุป

การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir ในผู้ป่วยชาวไทยและชาวกัมพูชาพบว่าผลการรักษาดีและมีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา Generic Sofosbuvir/Ledipasvir

เอกสารอ้างอิง

1. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. JAMA 2000;284(4):450-6.
2. World Health Organization. WHO fact sheet-hepatitis C. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jun 15]. Available from:URL:http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;61(1 Suppl):S45-57.

4. Wasitthanasem R, Vongpunsawad S, Siripon N, Suya C, Chulothok P, Chaiear K, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia. *PLoS One* 2015;10(5):e0126764.
5. Tanwandee T, Piratvisuth T, Phornphutku K, Mairiang P, Permpikul P, Poovorawan Y. Risk factors of hepatitis C virus infection in blood donors in Thailand: a multicenter case-control study. *J Med Assoc Thai* 2006;89(Suppl 5):S79-83.
6. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308(24):2584-93.
7. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015;61(5):730-40.
8. Behnava B, Sharafi H, Keshvari M, Pouryasir A, Mehrnoush L, Salimi S, et al. The Role of Polymorphisms Near the IL28B Gene on Response to Peg-Interferon and Ribavirin in Thalassemic Patients With Hepatitis C. *Hepat Mon* 2016;16(1):e32703.
9. Sandoughdaran S, Alavian SM, Sharafi H, Behnava B, Salimi S, Mehrnoush L, et al. Efficacy of Prolonged Treatment With Pegylated Interferon (Peg-IFN) and Ribavirin in Thalassemic Patients With Hepatitis C Who Relapsed After Previous Peg-IFN-Based Therapy. *Hepat Mon* 2015;15(1):e23564.
10. Keshvari M, Alavian SM, Behnava B, Pouryasir A, Craig JC, Sharafi H. Impact of IFNL4 rs12979860 and rs8099917 polymorphisms on response to Peg-Interferon- α and Ribavirin in patients with congenital bleeding disorder and chronic hepatitis C. *J Clin Lab Anal* 2017;31(4):e22063.
11. Keshvari M, Alavian SM, Behnava B, Pouryasir A, Sharafi H. The interferon lambda 4 rs 368234815 predicts treatment response to pegylated-interferon alpha and ribavirin in hemophilic patients with chronic hepatitis C. *J Res Med Sci* 2016;21:72.
12. Miri SM, Sharafi H, Salimi S, Bokharaei-Salim F, Behnava B, Keshvari M, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells as a predictor of response to pegylated-interferon and ribavirin: a cohort study. *Iran Red Crescent Med J* 2017;19(5):e46578.
13. Alavian SM, Sharafi H. Update on recommendations for the clinical management of hepatitis C in Iran 2017. *Hepat Mon* 2017;17(11):e63956.
14. Dolatimehr F, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM, Behnava B, Gholami-Fesharaki M, et al. Combination of sofosbuvir, pegylated-interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Daru* 2017;25(1):11.
15. Alavian SM, Hajarizadeh B, BagheriLankarani K, Sharafi H, EbrahimiDaryani N, Merat S, et al. Recommendations for the Clinical Management of Hepatitis C in Iran: A Consensus-Based National Guideline. *Hepat Mon* 2016;16(8):e40959.
16. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM. Hepatitis B and C virus co infection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(9):1510-8.

17. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Atamasirikul K, Aumkhyia A, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai* 2004;87(11):1349-54.
18. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2561. นนทบุรี: ภาพพิมพ์; 2561.
19. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(20):1879-88.
20. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889-98.
21. โชติพงษ์ ศิริพิพัฒน์มงคล, ชนกร ศรีณรงค์, พัชรียา อาษา. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเพ็คกิลेटเต็ด อินเตอร์เฟรอนและไรบาไวรัส และยารักษาไวรัสตับอักเสบซีชนิดใหม่ (direct acting antiretroviral: DAA) ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์. *เชียงรายเวชสาร* 2562;11(1):40-53.
22. Sirinawasatien A, Techasirioangkun T. Sofosbuvir-based regimens in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world efficacy in Thailand. *PLoS One* 2020;15(2):e0229517.
23. Kadjaf D, Keshvari M, Alavian SM, Pouryasini A, Behnava B, Salimi S, et al. The Prevalence of Hepatitis C Virus Core Amino Acid 70 Substitution and Genotypes of Polymorphisms Near the IFNL3 Gene in Iranian Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepat Mon* 2016;16(6):e37011.
24. Sharafi H, Alavian SM. IL28B polymorphism, Explanation for Different Responses to Therapy in Hepatitis C Patients. *Hepat Mon* 2011;11(12):958-9.
25. Rezaee-Zavareh MS, Hesamizadeh K, Behnava B, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M, Sharafi H. Combination of Ledipasvir and Sofosbuvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol* 2017; 16(2):188-97.
26. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection *Gastroenterology* 2015;149(6):1454-61.e1.
27. Wong RJ, Nguyen MT, Trinh HN, Huynh A, Ly MT, Nguyen HA, et al. Community-based real-world treatment outcomes of sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the United States. *J Viral Hepat* 2017;24(1):17-21.
28. Hlaing NKT, Mitrani RA, Aung ST, Phyo WW, Serper M, Kyaw AMM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. *J Viral Hepat* 2017;24(11):927-35.
29. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sintusek P, Wasitthanasem R, Poovorawan K, Vongpunsawad S, et al. Towards the elimination of viral hepatitis in Thailand by the year 2030. *J Virus Erad* 2020;6(3):100003.

