

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์
ที่มีการตอบสนองของไวรัสต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์



นางสาว เลลानी ไพฑูรย์พงษ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2796-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN ACQUIRED
IMMUNODEFICIENCY SYNDROME PATIENTS WITH VIROLOGICAL
RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY



Miss Leilani Paitoonpong

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISBN 974-53-2796-4

เลลานี โพซุรย์พงษ์ : การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ที่มี การตอบสนองของไวรัสต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ (IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME PATIENTS WITH VIROLOGICAL RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ชูชนา สวานกระต่าย; 85 หน้า. ISBN 974-53-2796-4.

ความสำคัญและที่มา ผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีร่วมด้วยก็จะมีอาการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคด้วยการให้วัคซีนจึงมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากหลาย การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ค่อนข้างต่ำ ผู้ป่วยเอดส์ที่ ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จนทำให้ระดับไวรัสเอดส์ในเลือดลดลงจนตรวจไม่พบ และทำให้ภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้นจนเป็นปกติได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีดีขึ้น

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีของผู้ป่วย เอดส์ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและ CD4 อยู่ระหว่าง 100 ถึง 500 เซลล์/ลบ.ซม.

รูปแบบการวิจัย การศึกษาเชิงพรรณนา

ระเบียบวิธีวิจัย ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และมีการตอบสนองต่อการรักษา โดยวัด จาก HIV RNA อยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบ (น้อยกว่า 50 copies/มล) และยังไม่มีการติดเชื้อตับอักเสบบี รับประทาน วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีโดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 30, 180 ตามลำดับ และวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคตับ อักเสบบีหลังจากฉีดวัคซีนเข็มสุดท้าย 1 เดือน

ผลการวิจัย มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 28 ราย อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 71.4 พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนจะมีค่า CD4 ที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบ สอนงต่อวัคซีน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.035$) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz เป็นส่วนประกอบในยาต้านไวรัสมี การตอบสนองที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยานี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.030$) โดยที่กลุ่มที่ได้ยา efavirenz มี แนวโน้มว่าจะได้รับยามานานกว่าและมีค่า CD4 ที่สูงกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4 น้อยกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. และมากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. ไม่ พบว่ามีผู้ป่วยรายใดมีระดับ HIV RNA สูงขึ้นภายหลังฉีดวัคซีนครบ และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีด วัคซีน

สรุป การตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ที่มี HIV RNA อยู่ในระดับที่ตรวจไม่ พบ อยู่ในระดับดี

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ.....เลลานี โพซุรย์พงษ์.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....-

4774772830 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)

KEYWORD : IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN ACQUIRED

LEILANI PAITONPONG: IMMUNODEFICIENCY SYNDROME PATIENTS WITH
VIROLOGICAL RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY.

THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. CHUSANA SUANKRATAY, M.D. 85 pp. ISBN 974-53-
2796-4.

Background Acquired immunodeficiency syndrome patients who have HBV infection always have more adverse clinical course than seronegative patients. Prevention by immunization is mandatory in this group. Several studies found that immunological response to hepatitis B vaccine in AIDS patients was lower than normal population. AIDS patients with undetectable plasma HIV RNA after receiving antiretroviral therapy should have a restoration of the immune response. These group of patients may have an immunological response to hepatitis B vaccine

Objective To study the immunological response of hepatitis B vaccine in AIDS patients with virological response to highly active antiretroviral therapy

Design Descriptive study

Study and Methods AIDS patients who had already had virological response to antiretroviral therapy and had no immunity to hepatitis B virus were receive three doses of intramuscular hepatitis B vaccine on day 0, 30, and 180 respectively. Anti-HBs antibody level was measured one month after complete immunization

Result 28 AIDS patients with virological response were included. The response rate was 71.4 percent. The vaccine responders had significantly higher CD4 count at one month after complete immunization ($p = 0.035$). The patients who had efavirenz in part of their antiretroviral regimen have better response than those who did not have it ($p = 0.030$). This group of patients had received a nonsignificantly longer duration of treatment and higher CD4 count than the other group. There are no statistical difference in response between the patient who had CD4 count less and more than 350 cell/mm^3 . No severe adverse reaction was from immunization was observed.

Conclusion AIDS patients with undetectable plasma HIV RNA have a good immunological response to hepatitis B vaccine

DepartmentMedicine..... Student's signature *Leilani Paitonpong*
Field of studyMedicine..... Advisor's signature *Chusana Suankratay*
Academic year 2004..... Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวณกระต่าย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่มีประโยชน์ต่อการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณผู้ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำวิจัยได้แก่

อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์	ประธานคณะกรรมการบัณฑิตศึกษา
อาจารย์นายแพทย์ประวิตร อัครวานนท์	กรรมการบัณฑิตศึกษา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการบัณฑิตศึกษา
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรพรรณพิศ สุวรรณกุล	หัวหน้าสาขาวิชาโรคติดเชื้อ ฯ
เภสัชกรหญิงพรพรรณ ทวีชชาติวิทยากุล	ฝ่ายเภสัชกรรม
พยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกตึก ภปร ชั้น 1	สหภาพชาติไทย
นางสาวอัญชลี พัชรภรณ์	เจ้าหน้าที่งานบัณฑิตศึกษา
	ภาควิชาอายุรศาสตร์
แพทย์หญิงกมลวรรณ จุติวรกุล	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อ
แพทย์หญิงมาลี เตชะพรุ่ง	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อ
แพทย์หญิงอภัสมา พึ่งจิตประไพ	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อ
นายแพทย์จักรพันธ์ ภูไพบูลย์	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	3
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	28
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	28
3.3 การสังเกตและการวัด.....	29
3.4 การควบคุมตัวกวน.....	29
3.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	30
3.6 วิธีการศึกษา.....	30
3.7 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	31
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	31
3.9 ปัญหาทางจริยธรรม.....	31

	หน้า
3.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย.....	32
3.11 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน.....	32
3.12 งบประมาณ.....	32
4. ผลการวิจัย	
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	34
4.2 การตอบสนองต่อยาต้านไวรัส.....	36
4.3 การตอบสนองต่อการให้วัคซีน.....	36
4.4 ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน.....	45
5. อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	46
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	52
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	52
รายการอ้างอิง.....	53
ภาคผนวก.....	76
ภาคผนวก ก.....	77
ภาคผนวก ข.....	80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	85

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
2.1 การศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อ HIV ในอดีต.....	20
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 28 ราย.....	35
4.2 ประวัติโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีตของผู้ป่วย 28 ราย.....	35
4.3 จำนวนผู้ป่วยที่รักษาต้านไวรัสในแต่ละสูตร.....	36
4.4 การตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีจำนวน 28 ราย.....	37
4.5 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามจำนวน CD4 ก่อนได้รับวัคซีน (1).....	37
4.6 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามจำนวน CD4 ก่อนได้รับวัคซีน (2).....	37
4.7 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามร้อยละของ CD4.....	38
4.8 รายละเอียดของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 20 ราย.....	39
4.9 รายละเอียดของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 8 ราย.....	41
4.10 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามจำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้น.....	42
4.11 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส.....	42
4.12 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา efavirenz.....	43
4.13 เปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองต่อการให้วัคซีนกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้วัคซีน.....	44
4.14 Multivariate analysis โดยวิธี Binary logistic regression.....	45
4.15 ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน.....	45
5.1 เปรียบเทียบอัตราการตอบสนองของวัคซีนในการศึกษาปัจจุบันเทียบกับการศึกษาในอดีต.	47

สารบัญภาพ

ภาพลำดับที่	หน้า
1.1 กรอบความคิดในการทำวิจัย.....	2



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

HIV	= Human immunodeficiency virus
AIDS	= Acquired immunodeficiency syndrome
HAART	= Highly active antiretroviral therapy (HAART)
HBsAg	= Hepatitis B surface antigen
IU/L	= International unit per liter



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

เนื่องจากโรคเอดส์และโรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบนี้นี้มีวิธีการติดต่อคล้ายกันได้แก่การติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน และการได้รับส่วนประกอบของเลือดมาก่อน ทำให้ผู้ป่วยเอดส์เป็นผู้มีความเสี่ยงสูงที่เป็นโรคตับอักเสบบี[1] และในผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีร่วมด้วยก็จะมีอาการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเอดส์ โดยพบว่าผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีจะมีความเสี่ยงที่จะมีการดำเนินโรคแบบตับอักเสบรวม มีอัตราการเกิดภาวะตับแข็ง และมีมะเร็งตับได้มากกว่าคนปกติ[2,3,4,5,6] ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคด้วยการให้วัคซีนจึงมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัคซีนตับอักเสบนี้นี้เป็น recombinant vaccine ซึ่งไม่เป็นข้อห้ามในผู้ป่วยเอดส์ ได้มีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนนี้กับผู้ป่วยเอดส์มานานแล้ว[7] แต่จากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนค่อนข้างต่ำ[8,9,10,11,12,13,14,15,16,17] โดยมีการศึกษาย้อนหลังพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนที่ต่ำแปรผกผันกับระดับไวรัสเอดส์ในกระแสเลือด[8,19]

ในปัจจุบันผู้ป่วยเอดส์ส่วนใหญ่ในประเทศไทยสามารถรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ซึ่งจะทำให้ระดับไวรัสเอดส์ในเลือดลดลงจนตรวจไม่พบในเลือด และทำให้ภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้นจนเป็นปกติได้ แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเกี่ยวกับการให้วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีที่ทำในผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในกระแสเลือดและระดับ CD4 มากกว่า 100 เซลล์/ลบ.ซม.

1.2 คำถามการวิจัย (research question)

คำถามหลัก คือ ที่ 1 เดือน หลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย highly active antiretroviral therapy (HAART) จนมีระดับ CD4 มากกว่า 100 เซลล์/ลบ.ซม...และระดับ HIV RNA < 50 copies/มล. เป็นเท่าใด

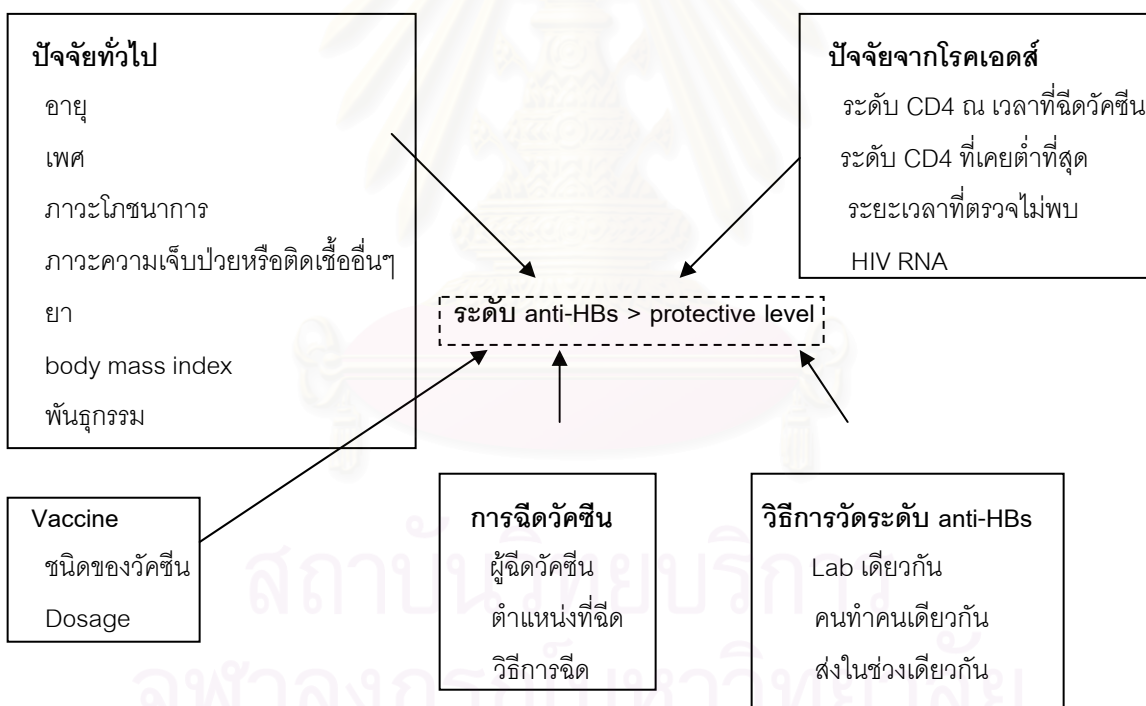
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

เพื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยเอดส์ที่ตอบสนองของไวรัสต่อการรักษาด้วย HAART ที่มีภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคที่ 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันตับอักเสบบีเข็ม เป็นเท่าใด

1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (hypothesis)

อัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ที่ตอบสนองของไวรัสต่อการรักษาด้วย HAART จะขึ้นถึงระดับป้องกันโรค (protective antibody) ได้ในอัตราร้อยละ 60

แผนภาพที่ 1. กรอบความคิดในการทำวิจัย (conceptual framework)



1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

- ระดับ anti-HBs ที่สูงกว่า 10 IU/ลิตร ถือว่า ถึงระดับป้องกันโรคตับอักเสบบี (protective level) [20,21]
- การตอบสนองต่อยาต้านไวรัสวัดจากการตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด (น้อยกว่า 50 copies / มล) อย่างน้อย 1 ครั้ง หลังจากรักษาด้วย HAART และก่อนให้วัคซีนไม่เกิน 1 เดือน
- HAART คือการรักษาด้วยยาต้านไวรัสซึ่งประกอบด้วย ยาหลัก คือ กลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor 1 ตัว หรือยากลุ่ม protease inhibitor 1 ตัว หรือ boosted protease inhibitor ร่วมกับยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor 2 ตัว
- ผู้ป่วยเอดส์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ตรวจ anti HIV ให้ผลบวก มี CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. และ/หรือ เคยมี major opportunistic infection[22]

1.6 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefits & application)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีและทราบผลการฉีดวัคซีนว่าสามารถทำให้เกิดภูมิคุ้มกันเพียงพอที่จะป้องกันการเกิดโรคหรือไม่

หากผลการศึกษาผลว่าอัตราการตอบสนองในผู้ป่วยดีกว่าผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัส หรือได้รับยาต้านไวรัสแล้วแต่ยังคงควบคุมระดับไวรัสในเลือดไม่ได้ ต่อไปในการให้วัคซีนตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ก็อาจรจนกระทั่งผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในกระแสเลือดแล้ว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิผลของวัคซีนให้ดีขึ้น หากผลการศึกษาพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนตับอักเสบบียิ่งต่ำกว่าคนปกติ ก็จะเป็นแนวทางให้มีการศึกษาอื่นๆ เพื่อเพิ่มการตอบสนองต่อวัคซีนต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (review of the related literature)

โรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคตับอักเสบบีเฉียบพลันและเรื้อรัง ตับแข็ง และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) เนื่องจากโรคไวรัสตับอักเสบบีและโรคเอดส์มีวิธีการติดต่อที่คล้ายคลึงกันทำให้พบการติดเชื้อร่วมระหว่างโรคเอดส์และโรคไวรัสตับอักเสบบีได้บ่อยโดยเฉพาะในประเทศที่มีความชุกของโรคสูงเช่นประเทศไทย และผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยนั้นจะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดการตายจากโรคตับมากกว่าผู้ที่ติดเชื้อเอดส์เพียงอย่างเดียว ถึงแม้จะมีวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีที่มีประสิทธิภาพ แต่การตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยเอดส์ยังคงค่อนข้างต่ำทำให้โรคไวรัสตับอักเสบบียังคงเป็นปัญหาใหญ่สำหรับแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ในปัจจุบัน

2.1ไวรัสตับอักเสบบี

2.1.1 ไวรัสวิทยา

เป็น double-stranded DNA virus ที่มีขนาดเล็ก จัดอยู่ใน family Hepadnavirus ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 40-42 นาโนเมตร เชื้อไวรัสจะมี envelope ซึ่งประกอบด้วย hepatitis B surface antigen (HBsAg) envelope นี้จะห่อหุ้ม nucleocapsid ซึ่งก็คือ hepatitis core antigen ที่มี viral genome และ viral polymerase อยู่ภายใน[23]

2.1.2 การติดต่อและปัจจัยเสี่ยง

สามารถพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ในเลือดและสิ่งคัดหลั่งต่างๆ เช่น น้ำลาย น้ำจากไขสันหลัง ปัสสาวะ น้ำอสุจิ และสิ่งคัดหลั่งจากช่องคลอดของผู้ป่วยที่มีเชื้อนี้อยู่[24,25,26,27,28,29] เชื้อนี้สามารถอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นาน ถึงแม้จะสามารถตรวจพบ HBsAg ได้ในซีรัมของสัตว์จำพวกลิง (nonhuman primate) แต่คนยังคงเป็นแหล่งรังโรคหลัก (principal reservoir) ของเชื้อนี้[24] วิธีการ

ติดต่อของเชื้อนี้ได้แก่ การสัมผัสเลือดและส่วนประกอบของเลือด การติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การติดต่อจากแม่สู่ลูก และการติดต่อในโรงพยาบาล เป็นวิธีการติดต่อ การติดต่อจากแม่สู่ลูกเป็นวิธีติดต่อที่สำคัญในประเทศที่มีความชุกของโรคสูง ในขณะที่การติดต่อแบบ horizontal เช่น การร่วมเพศโดยไม่ป้องกัน หรือการใช้เข็มฉีดยาร่วมกันเป็นสาเหตุสำคัญในประเทศที่มีความชุกของโรคต่ำ บุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคตับอักเสบบี ได้แก่ กลุ่มผู้เข้าเสพติดยาเสพติด กลุ่มผู้ที่สำส่อนทางเพศ คู่สมรสของผู้ที่เป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบี ทารกที่เกิดจากแม่ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้ที่ได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการล้างไต และบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งกลุ่มคนเหล่านี้ควรได้รับการตรวจคัดกรองโรค หากพบว่ายังไม่ภูมิคุ้มกันควรได้รับวัคซีนเพื่อป้องกันโรค[30,31,32]

2.1.3 อาการและอาการแสดง

อาการของโรคเป็นได้ตั้งแต่ตับอักเสเฉียบพลัน และตับอักเสเรื้อรัง ในระยะเฉียบพลันอาจพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ ไปจนกระทั่งมีอาการตับอักเสบตัวเหลืองตาเหลือง และในบางรายมีอาการตับวายได้ ในตับอักเสเรื้อรังพบได้ตั้งแต่เป็นพาหะที่ไม่มีอาการ จนกระทั่งกลุ่มที่เป็นตับแข็ง และมะเร็งตับ กลุ่มอาการนอกตับพบได้ทั้งช่วงที่เป็นตับอักเสเฉียบพลัน และเรื้อรัง ระยะฟักตัวของโรค 45-160 วัน โดยเฉลี่ยประมาณ 90 วัน[30,31,32]

2.1.4 การวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบบี

HBsAg เป็น serologic marker ของการติดเชื้อตับอักเสบบี สามารถตรวจได้โดยวิธี radioimmunoassay หรือวิธี enzyme immunoassay โดยจะตรวจพบในซีรัมได้ตั้งแต่ 1 ถึง 10 สัปดาห์หลังสัมผัสโรค ในผู้ป่วยตับอักเสเฉียบพลันที่หายจากโรค HBsAg จะตรวจไม่พบหลังจากหายจากโรคประมาณ 4-6 เดือน ผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBsAg ในกระแสเลือดนานเกิน 6 เดือน จะถือว่าเป็นการติดเชื้อเรื้อรัง[26]

HBcAg เป็น intracellular antigen ซึ่งไม่สามารถตรวจพบในซีรัม ส่วน anti-HBc สามารถตรวจพบได้ตลอดระยะเวลาของการติดเชื้อ และบ่งถึงการติดเชื้อที่เป็น natural infection การตรวจพบ antiHBc IgM บ่งบอกถึงการติดเชื้อระยะเฉียบพลันและพบประมาณหนึ่งในสามของการติดเชื้อเรื้อรังที่มีการกำเริบของการอักเสบ (acute exacerbation of inflammation) และอาจคงอยู่ได้นานถึง 2 ปี

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตามธรรมชาติจะตรวจพบ anti-HBs และ anti-HBc ในขณะที่ผู้ที่รับการฉีดวัคซีนนั้นจะตรวจพบเฉพาะ anti-HBs เท่านั้น[30,33]

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ทุกคนควรได้รับการตรวจ anti-HBs anti-HBc และ HBsAg เพื่อคัดกรองโรคไวรัสตับอักเสบบี และหาผู้ที่ควรได้รับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยเอดส์ส่วนหนึ่งพบว่าอาจตรวจพบ anti-HBc ให้ผลบวกแต่เพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจเป็นผลบวกหลงหรืออาจมีการติดเชื้อจริงแต่ anti-HBs หรือ HBsAg ให้ผลลบลงอย่างใดอย่างหนึ่ง ซึ่งในกรณีนี้การตรวจ HBV DNA จะช่วยในการวินิจฉัยได้[34]

2.2 ไวรัสตับอักเสบบีกับโรคเอดส์

2.2.1 ระบาดวิทยาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคเอดส์

พบว่าอัตราความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ประมาณร้อยละ 7-90 แตกต่างกันตามภูมิภาคและความเสี่ยงของกลุ่มประชากรที่ศึกษา[35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45] ในประเทศทางตะวันตกความชุกของโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์มากเป็น 10 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป[36] มีการศึกษาหนึ่งทำที่ประเทศกรีซพบว่าความชุกของการติดเชื้อตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์แบ่งตามความเสี่ยงของการติดเชื้อเอดส์ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นร้กร่วมเพศมีความชุกร้อยละ 67.4 กลุ่มที่ผู้ป่วยเอดส์ที่รับเชื้อจากเพศตรงข้าม เท่ากับร้อยละ 35.3 ผู้ป่วยที่ใช้ยาเสพติดเข้าเส้นเท่ากับร้อยละ 91.7 และผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับเลือดร้อยละ 90.9 [42]

ในประเทศไทย Law และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยเอดส์จำนวน 692 คน ในช่วงระยะเวลาประมาณ 5 ปี พบความชุกประมาณร้อยละ 8.7[46] มีการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) ทำที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลรามาริบัติในช่วงระยะเวลา 1 เดือนมีผู้ป่วยเอดส์ทั้งสิ้น 529 ราย พบว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยร้อยละ 8.7 ซึ่งไม่แตกต่างจากความชุกในกลุ่มประชากรไทยทั่วไปจากการศึกษาก่อนหน้านี้ (ร้อยละ 3-10) โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครและต่างจังหวัด และพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการใช้ยาเสพติดเข้าเส้นและการติดเชื้อตับอักเสบบี[47]

2.2.2 ผลของโรคเอดส์ต่อโรคตับอักเสบบี

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเอดส์ที่ติดเชื้อตับอักเสบบีมีความเสี่ยงที่จะกลายเป็นโรคตับอักเสบบีเรื้อรังมากกว่า พบการเกิด reactivation ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีบ่อยกว่า[48] มีอัตราการหายไปของ HBsAg และ HBeAg ที่ต่ำกว่าและมีระดับ HBV DNA ในซีรัมสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอดส์[49] แต่

ถึงแม้ว่าจะมีระดับ HBV DNA ที่สูงกว่ากลับพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการอักเสบของตับน้อยกว่า[50] ซึ่งตรงกับความสำเร็จของการอักเสบของตับในโรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นผลมาจากปฏิกริยาของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[51] แต่การที่มี HBV DNA ในระดับที่สูงนี้อาจทำให้เกิด fibrosis ในตับในรุนแรงกว่า[44] สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อโรคไวรัสตับอักเสบบีมีอัตราการเกิดโรคตับระยะสุดท้ายและมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคตับได้มากกว่าคนปกติ [52,53]

2.2.3 ผลของโรคไวรัสตับอักเสบบีต่อโรคเอดส์

จากหลายการศึกษายังไม่พบผลกระทบที่สำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อโรคเอดส์ [40,54,55,56] มีหนึ่งการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงที่จะเกิด virological failure, hepatic decompensation และเสียชีวิตหลังการเริ่มยาต้านไวรัสได้มากกว่าผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้ติดเชื้อนี้[57] อย่างไรก็ตามดูเหมือนว่า virological failure ในการศึกษาที่น่าจะเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการที่จะต้องหยุดยาเนื่องจากเกิด hepatotoxic สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคตับอักเสบบีมากกว่า[58]

2.3 วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี

2.3.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับวัคซีน

วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีเริ่มนำมาใช้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1981 ตัววัคซีนประกอบด้วย envelope protein (S) ของเชื้อซึ่งมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 22 นาโนเมตร ซึ่งบรรจุ hepatitis B surface antigen(HBsAg) ไว้ภายใน

วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีมี 2 ชนิด ชนิดแรก คือ vaccine ชนิดที่ทำจากพลาสมา เริ่มใช้ในปี ค.ศ.1981 ชื่อการค้าชื่อ Heptavax-B[®] ผลิตจากพลาสมาของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบไม่มีอาการ โดยผ่านกระบวนการ purification และ inactivation เพื่อ inactivate เชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเชื้อไวรัสอื่นๆ ที่อาจปนเปื้อนมา ต่อมาวัคซีนชนิดนี้ได้ถูกแทนที่ด้วยวัคซีนชนิด recombinant yeast-derived ในปี ค.ศ.1986 ประเทศสหรัฐอเมริกาจึงเลิกผลิตวัคซีนชนิดที่ทำจากพลาสมาไป แต่มีบางประเทศยังคงผลิตและใช้วัคซีนชนิดนี้อยู่[59]

วัคซีนชนิด recombinant yeast-derived ผลิตจากกระบวนการทางพันธุวิศวกรรมตัดต่อยีน จากยีสต์ชื่อ *Saccharomyces cerevisiae* ซึ่งบรรจุ S gene, promoter sequence จากยีนของยีสต์ซึ่ง จำเพาะต่อ glycolytic enzyme และ plasmid DNA จาก *Escherichia coli* [24,60,61]

วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีที่มีกันแพร่หลายในประเทศต่างๆ มี 2 ยี่ห้อ คือ Engerix B® และ Recombivax HB® [62,63,64,65]

2.3.2 วิธีการบริหารยา

ใช้วิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยใช้เข็มขนาด 20-25 gauge ยาว 1-1.5 นิ้ว ตำแหน่งที่นิยมฉีดในเด็ก โตและผู้ใหญ่ คือ ที่กล้ามเนื้อต้นแขน และที่หน้าขาในเด็กเล็ก ไม่นิยมฉีดที่ก้นเนื่องจากจะกระตุ้น ภูมิคุ้มกันได้น้อยกว่า[65] ส่วนการฉีดการเข้าในชั้นผิวหนังนั้นผลการศึกษายังไม่ชัดเจน[66] มีการศึกษา ในบุคลากรทางการแพทย์จำนวน 425 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ชนิดที่ทำจากพลาสมา ขนาด 2 ไมโครกรัม ฉีดเข้าได้ผิวหนัง อีกกลุ่มได้รับวัคซีนขนาด 20 ไมโครกรัม เข้า กล้ามเนื้อ พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ anti-HBs ที่ 8 เดือนหลังวัคซีนเข็มแรก ในกลุ่มที่ฉีดเข้าผิวหนังต่ำกว่ากลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้ออย่างชัดเจน[67] ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งรายงานผลการศึกษาว่าการฉีดวัคซีน ด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังนี้ให้ประสิทธิภาพไม่ต่างกับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ[68] ปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีโดยทั่วไปจะฉีด 3 เข็ม โดยเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรก 1 เดือน และเข็มที่ 3 ห่างจากเข็มแรก 6 เดือน วัคซีนทั้ง 2 ยี่ห้อ ใช้สลับกันได้[65]

2.3.3 ประสิทธิภาพของวัคซีน

ระดับภูมิคุ้มกันที่ถือว่าสูงพอที่จะป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีได้ คือ anti-HBs มากกว่า 10 IU/ลิตร[63] จากการศึกษาพบว่าในผู้ใหญ่ที่แข็งแรงดีมีการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนประมาณร้อยละ 85-100 [64,65,69] ส่วนในเด็กเล็กและเด็กโตจะมีการตอบสนองประมาณร้อยละ 94.8-100 [64,65] การศึกษาในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์พบว่าที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนจะมีภูมิคุ้มกันร้อยละ 79-97 [70,71,72,73,74,75] ส่วนในกลุ่มชายรักร่วมเพศการตอบสนองของวัคซีนอยู่ในช่วงร้อยละ 85-98[76,77,78] โดยภูมิคุ้มกันโรคจะเริ่มมีผลภายในไม่กี่สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2[62]

2.3.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีน

2.3.4.1 ปัจจัยเกี่ยวกับตัวผู้รับการฉีดวัคซีน

มีการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้มีการตอบสนองต่อวัคซีนที่ต่ำกว่าปกติ ได้แก่ อายุที่มากกว่า 30 ปี[79] ความอ้วน[75,76,81] การสูบบุหรี่[82] และภาวะที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคเรื้อรังต่างๆ เช่น ผู้ป่วยโรคตับ[83,84] ผู้ป่วยโรคโรคไตวายเรื้อรังที่รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด [85,86,87,88,89,90,91] ผู้ป่วยโรคเบาหวาน[92,93] ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน[24] ผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง[83] และผู้ป่วยโรคเอดส์[8,9,10,11,12,13,14,15,16,94] นอกจากนี้ยังอาจมีผลจากพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง โดยมีการศึกษาหนึ่งพบว่า การไม่ตอบสนองต่อวัคซีนอาจสัมพันธ์กับ HLA-B8-DR3-SC01[95,96] ส่วนปัจจัยเรื่องเพศนั้นดูเหมือนว่าไม่ใช่ปัจจัยสำคัญถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีการตอบสนองต่อวัคซีนโดยมีระดับแอนติบอดีสูงกว่าเพศชาย[97,98] แต่เชื่อกันว่าจะมีปัจจัยเรื่องน้ำหนักเป็นตัวกวนด้วยมากกว่า[24]

2.3.4.2 ปัจจัยจากการฉีดวัคซีน

2.3.4.2.1 ตารางการฉีดวัคซีน

Jilig และคณะทำการศึกษาในคนปกติ 89 คน เปรียบเทียบตารางการฉีดวัคซีนแบบเดือนที่ 0,1,2, เดือนที่ 0,1,6 และ เดือนที่ 0,1,12 พบว่าค่าเฉลี่ยของ anti-HBs เท่ากับ 53 IU/L 5,846 IU/L และ 19,912 IU/L ตามลำดับ[99]

2.3.4.2.2 ตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน

พบว่า การฉีดวัคซีนเข้าที่บริเวณก้นจะให้การตอบสนองต่อวัคซีนที่ต่ำกว่าการฉีดวัคซีนที่บริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน[82,100,101,102] การฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังซึ่งในขนาดของวัคซีนน้อยกว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อประมาณ 10 เท่าพบว่าปลอดภัยและมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนสูงเทียบเท่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแต่พบว่าระดับ anti-HBs จะมีค่าต่ำกว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ[103,104,105,106,107,108]

2.3.4.2.3 วิธีการเพิ่มการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

พบว่า การใช้ aluminum phosphate หรือ aluminum hydroxide เป็น adjuvant สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการใช้น้ำเกลือเป็นส่วนผสมของวัคซีน[24]

2.3.5 ผลข้างเคียงของวัคซีน

วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นวัคซีนที่ปลอดภัยมากชนิดหนึ่ง ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ อาการเฉพาะที่บริเวณที่ฉีดยาแบบไม่รุนแรง พบได้มากถึงร้อยละ 22 อาการใช้พบน้อยกว่าร้อยละ 5

และอาการทาง systemic อื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ผื่น ปวดข้อ ปวดเมื่อยตามตัว พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 มีรายงานอาการแพ้แบบภูมิคุ้มกันไวเกินประเภทที่ 1 ที่รุนแรงแบบ anaphylaxis ได้น้อยมาก[52] ยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ที่ชัดเจนระหว่างการได้รับวัคซีนตัวอักเสบปีและการเกิดโรคต่อต้านเนื้อเยื่อตัวเอง (autoimmune) และโรคทางระบบประสาทต่างๆ เช่น multiple sclerosis, optic neuritis และ demyelinating disorder อื่นๆ [108,109,110,111,112,113,114] ข้อห้ามของวัคซีน คือ ผู้ที่มีประวัติแพ้ยีสต์และส่วนประกอบของวัคซีน[52]

2.3.6 Engerix-B®

2.3.6.1 ส่วนประกอบของวัคซีน

วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบปีที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ Engerix-B® ซึ่งเป็นวัคซีนชนิด non-infectious recombinant DNA ผลิตโดยบริษัท GlaxoSmithKline Biologicals ประเทศสหรัฐอเมริกา วัคซีนนี้ประกอบด้วย purified surface antigen ซึ่งผลิตจากยีสต์ *Saccharomyces cerevisiae* ด้วยกระบวนการทางพันธุวิศวกรรมและสกัดให้บริสุทธิ์หลายขั้นตอนจนกระทั่งวัคซีนนี้มีส่วนผสมของโปรตีนจากยีสต์น้อยกว่าร้อยละ 5 วัคซีนสำหรับผู้ใหญ่ 1 มล.ประกอบด้วย hepatitis B surface antigen 20 ไมโครกรัม วัคซีนนี้ปราศจากสารกันเสีย และมี thimerosal จากกระบวนการผลิตในปริมาณที่น้อยมาก (<1.0 ไมโครกรัม ของปรอท) [115]

2.3.6.2 การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ใหญ่ปกติ

การฉีดวัคซีน Engerix-B® ในผู้ใหญ่ที่ฉีดวัคซีนจำนวน 3 เข็ม ที่วันที่ 0,30 และ 180 มีการตอบสนองประมาณร้อยละ 85-100 และมีค่า geometric mean titer (GMT) เท่ากับ 1810-22601 IU/L [116,117] และมีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้วัคซีนขนาด 10 ไมโครกรัม เทียบกับ 20 ไมโครกรัมพบว่า กลุ่มที่ใช้วัคซีนขนาด 10 ไมโครกรัมมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนร้อยละ 99.2 เทียบกับ 99.6 ในกลุ่มที่ใช้ขนาด 20 ไมโครกรัม แต่กลุ่มที่ใช้ขนาด 20 ไมโครกรัมมีค่า geometric mean titers ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[118]

2.3.6.3 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Engerix-B® กับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบปีชนิดที่ทำจากพลาสมา

มีการศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 79 ราย โดย 50 รายได้ Engerix-B[®] และ 29 รายได้วัคซีนที่ทำจากพลาสมาพบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไม่ต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ได้วัคซีนที่ทำจากพลาสมามีค่า geometric mean titer ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[118]

2.3.6.4 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Engerix-B[®] และ Recombivax HB[®]

การศึกษาเปรียบเทียบวัคซีน Engerix-B[®] ขนาด 20 ไมโครกรัม และ Recombivax HB[®] ขนาด 10 ไมโครกรัม จำนวน 3 เข็มในเดือนที่ 0, 1 และ 6 และวัดการตอบสนองต่อวัคซีนในเดือนที่ 7 ในนักศึกษาแพทย์จำนวน 65 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตอบสนองและ geometric mean titer ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [119]

การศึกษาในผู้ใหญ่อายุ 39-70 ปี จำนวน 397 ราย เปรียบเทียบวัคซีนทั้ง 2 ชนิด พบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนในกลุ่มที่ได้ Engerix-B[®] ขนาด 20 ไมโครกรัม สูงกว่ากลุ่มที่ได้ Recombivax HB[®] ขนาด 10 ไมโครกรัมเล็กน้อยและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่า geometric mean titers ที่ 8 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบของกลุ่มที่ได้ Engerix-B[®] มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[120]

การศึกษาในกลุ่มเด็กวัยรุ่นอายุ 11- 18 ปี จำนวน 100 คน เปรียบเทียบการให้ Engerix-B[®] 10 ไมโครกรัมกับ Recombivax HB[®] 5 ไมโครกรัม พบว่าในกลุ่ม Engerix-B[®] มีการตอบสนองร้อยละ 99 เทียบกับร้อยละ 98 ในกลุ่มที่ได้ Recombivax HB[®] ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มที่ได้ Engerix B[®] มี geometric mean titers สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [121]

2.4 ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti-HBs)

2.4.1 วิธีการวัด

การตรวจวัดระดับ anti-HBs ในระยะแรกใช้วิธี radioimmunoassay (RIA) ต่อมาวิธีนี้ถูกแทนที่ด้วยวิธี enzyme immunoassay (EIA) เนื่องจากมีความสะดวกในทำมากกว่าและไม่ต้องใช้ radioisotope ซึ่งมีความยุ่งยากในการดูแลและเก็บรักษา หลักการของ immunoassay คือการจับกันระหว่าง แอนติเจน และ แอนติบอดี ซึ่งมีสองหลักการ คือ sandwich principle และ competitive binding แล้ววัดปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น ซึ่งมีวิธีการวัด 3 วิธี ได้แก่ colorimetric ซึ่งใช้แอนติเจนหรือแอนติบอดีซึ่งจับกับ horseradish peroxidase (HRP) เมื่อสารทำปฏิกิริยากันจะมีสีเปลี่ยนแปลงไป วิธีที่สองคือ การใช้สารเรืองแสง (fluorescence polarization detection system) และวิธีที่สาม คือ chemiluminescent

อุปกรณ์การตรวจ anti-HBs ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันจะใช้ purified human HBsAg subtype ad และ ay จับกับ solid phase ถ้าในตัวอย่างเลือดที่ส่งตรวจมี anti-HBs อยู่ anti-HBs จะจับกับแอนติเจน และวัดการจับกันของแอนติเจนและแอนติบอดีด้วยวิธี radioimmunoassay คือใช้ radiolabeled ¹²⁵I HBsAg หรือ enzyme immunoassay ซึ่งใช้ HRP-labeled HBsAg หรือ biotin-conjugated HBsAg และ HRP-labeled rabbit anti-biotin [122] ในการศึกษานี้ใช้ชุดทดสอบ anti-HBs ชื่อ Elecsys[®] 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170 ของบริษัท Roche diagnostics ซึ่งใช้วิธี electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ใช้แอนติเจน subtype ad และ ay ทำจากซีรัม คนซึ่งจับกับ biotin โดยค่าที่วัดได้จะอยู่ในช่วง 2.0-1000 IU/L[123]

2.4.2 ระดับภูมิคุ้มกันที่ป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี

ระดับ anti-HBs ที่มากกว่า 10 IU/L ถือว่าตอบสนองต่อวัคซีนและสามารถป้องกันการเกิดโรคไวรัสตับอักเสบบีได้[124,125] ผู้ที่มีระดับ anti-HBs ที่สูงที่สุด (peak level) อยู่ระหว่าง 10-100 IU/L ถือว่าเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่ำ (low responder) กลุ่มนี้เมื่อเวลาผ่านไป 2-3 ปี ภูมิคุ้มกันอาจหายไปได้ และถ้า anti-HBs มากกว่า 100 IU/L ถือว่าการตอบสนองดี (good responder) ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะคงอยู่ไปนาน[124] มีการศึกษาแบบ cohort ทำในประเทศแอมเบียดิตตามเด็กจำนวน 1041 รายที่ฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิดที่ทำจากพลาสมา ตั้งแต่แรกเกิดไปจนถึง 7 ปีพบว่าเด็กทุกรายที่มี anti-HBs ที่สูงที่สุด (peak anti-HBs) มากกว่า 10 IU/L ไม่มีผู้ใดเกิดโรคไวรัสตับอักเสบบี[126]

2.5 โรคเอดส์กับภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ผู้ป่วยเอดส์จะมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในทุกด้านไม่ว่าจะเป็น innate immunity, cellular immunity หรือ humoral immunity

2.5.1 innate immunity

2.5.1.1 natural killer cell (NK cells)

พบความผิดปกติของ NK cells ได้ในตลอดระยะของโรคเอดส์และความรุนแรงของโรคจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามการดำเนินโรคที่เพิ่มขึ้น การศึกษาส่วนใหญ่จะพบว่าจำนวนและ phenotype อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่จะมี CD16+/CD56+ ลดลง[127]

2.5.1.2 Neutrophil

พบว่า hyperactivated ของ neutrophil และมีการทำงานที่ผิดปกติในหลายหน้าที่ เช่น chemotaxis, phagocytosis, bacterial killing[128,129] และการสร้าง neutrophil superoxide [130] และพบว่า neutrophil ในผู้ป่วยเอดส์มีอัตราการเกิด apoptosis ในอัตราที่สูงกว่าคนปกติ[131]

2.5.1.3 Monocyte/Macrophages

จำนวน monocyte ในผู้ป่วยเอดส์โดยทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าเชื้อ HIV สามารถเพิ่มจำนวนในเซลล์เหล่านี้และมี cytopathic effect ต่อ cell กลุ่มนี้ค่อนข้างต่ำ ทำให้เซลล์เหล่านี้เป็นแหล่งโรคของเชื้อ HIV และมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรค ความผิดปกติของเซลล์กลุ่มนี้นำไปสู่ความผิดปกติของเซลล์ CD4 lymphocyte และระบบป้องกันเชื้อชนิด intracellular ความผิดปกติของ monocyte/macrophage เกิดจากการที่เซลล์เหล่านี้ติดเชื้อ HIV การสัมผัสต่อ viral protein เช่น envelope glycoprotein ทำให้การทำงานของเซลล์เหล่านี้ผิดปกติ และความผิดปกติระบบ antigen presentation จะทำให้ CD4 lymphocyte มีการตอบสนองที่ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเอดส์ยังมีความผิดปกติในการเก็บกินแอนติเจน, oxidative burst และ chemotaxis ด้วย [127,132]

2.5.2 adaptive immunity

2.5.2.1 T-lymphocyte

2.5.2.1.1 CD4 lymphocyte

ความผิดปกติในหน้าที่และจำนวนของ CD4 lymphocyte เป็นลักษณะที่สำคัญของโรคเอดส์ซึ่งทำให้เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ ตามมา CD4 lymphocyte[133] ในผู้ติดเชื้อ HIV จะมี CD40 ligand ที่ต่ำกว่าปกติซึ่งอาจจะอธิบายความผิดปกติของการทำงานของ B cell[127]

กระบวนการที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ CD4 lymphocyte ในผู้ป่วยเอดส์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁽¹³³⁾ มีการศึกษาพบว่าการรบกวน CD4 expression โดย HIV gp120, Nef และ Vpu อาจทำให้ความสามารถของ CD4 lymphocyte ที่จะทำปฏิกิริยากับ MHC class II molecules ลดลง การที่ CD4+ memory cell มีแนวโน้มที่จะติดเชื้อ HIV ได้ง่ายกว่าเซลล์อื่นสามารถอธิบายการที่ผู้ติดเชื้อ HIV สูญเสีย memory response ต่อ soluble antigen ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ [127,134] ซึ่งความผิดปกติในหน้าที่ของ CD4 lymphocyte นี้พบได้ตั้งแต่วัยแรกของโรคขณะที่จำนวนของ CD4 lymphocyte ยังไม่ลดลง[127] การที่ผู้ติดเชื้อ HIV มีจำนวน CD4 lymphocyte ลดลง อาจเป็นผลโดยตรงจากการที่เซลล์เหล่านี้ติดเชื้อ HIV มีหลักฐานจากหลายการศึกษาสนับสนุนว่า

gp120 ที่อยู่ในเซลล์อาจมีปฏิกิริยากับ intracellular CD4 molecule และปฏิกิริยานี้ อาจทำให้เกิดการตายของเซลล์ขึ้น นอกจากนี้ยังอาจเป็นผลมาจาก immune response ของตัวเองที่ทำให้ทำลาย cell ที่ติดเชื้อ HIV เหล่านี้[127] นอกจากนี้ยังพบว่ามีการยับยั้งการทำงานของต่อมไทมัส การลดการทำงานของไขกระดูก และการทำลายโครงสร้างของต่อมน้ำเหลืองอีกด้วย[133] มีการศึกษาพบว่า memory CD4 cell มีแนวโน้มที่จะติดเชื้อ HIV ได้มากกว่าเซลล์ชนิดอื่น[135,136,137] และยังพบว่า memory CD4 cell ที่จำเพาะเจาะจงกับ HIV จะมี HIV RNA อยู่ในเซลล์มากกว่า memory CD4 ที่จำเพาะกับแอนติเจนอื่นๆ อีกด้วย[135]

2.5.2.1.2 CD8 lymphocyte

พบว่า CD8 lymphocyte ก็สามารติดเชื้อ HIV ได้โดยเฉพาะในระยะท้ายของโรค[138] พบความผิดปกติทั้งทางด้านจำนวนและการทำงานของ CD8 lymphocyte ได้ตลอดระยะของโรค โดยในช่วงแรกขณะที่มีการติดเชื้อเฉียบพลัน(acute primary infection) CD8 lymphocyte จะลดลงแต่หลังจากนั้นจะกลับสูงขึ้นและมักสูงกว่าปกติเป็นระยะเวลานานจนกระทั่งระยะสุดท้ายของโรคอาจกลับลดลงอีก[127] นอกจากนี้ CD8 lymphocyte ยังอาจลดลงจากกระบวนการ apoptosis ซึ่งเกิดจาก macrophage ที่มี CXCR4 ซึ่งสามารถถูกกระตุ้นโดย HIV envelop[139,140]

2.5.2.2 B-lymphocyte

การติดเชื้อ HIV จะกระตุ้นให้เกิด B-lymphocyte hyperactivation และมีภาวะ hypergammaglobulinemia แต่ความสามารถของ B-lymphocyte ที่จะตอบสนองอย่างจำเพาะเจาะจงกับแอนติเจนต่างๆกลับลดลง ในโรคเอดส์ระยะรุนแรง B-lymphocyte เชื่อว่าความผิดปกติของ CD40 ligand บน CD4 lymphocyte ทำให้การตอบสนองของ B lymphocyte ต่อ T cell-dependent antigen ลดลง [141,142]

2.5.3 การกลับคืนสู่ปกติของระบบภูมิคุ้มกันหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์

หลังจากที่ผู้ป่วยเอดส์ได้รับยาต้านไวรัส 3 ชนิด(HAART) ในเวลาไม่นานจะพบว่าความผิดปกติของภูมิคุ้มกันจะดีขึ้นทั้งหน้าที่การทำงานและจำนวน[143] พบว่าการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4 cell จะมีลักษณะเป็น biphasic[144,145] ในช่วง 8-12 สัปดาห์แรกจะมีการเพิ่มขึ้นของ CD4 cell, CD8 cell และ B lymphocyte แต่ไม่มีการเพิ่มของ natural killer cell ร่วมด้วย ซึ่งสนับสนุนว่าการเพิ่มขึ้นนี้เป็นผลจากที่เซลล์ต่างๆ เหล่านี้ออกมาจาก lymphoid tissue กลับเข้าสู่กระแสโลหิต ส่วนในช่วงที่สองจะมีการเพิ่มขึ้นอย่างคงที่ของ CD4 cell และ CD8 cell[144] ซึ่งมีหลักฐานเชื่อว่าเซลล์ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลมาจาก

การทำงานของต่อมไทมัส[146,147,148,149,150] ในช่วงนี้จะพบว่า memory CD4 cell จะมีจำนวนเพิ่มขึ้นด้วยในขณะที่ memory CD8 cell อาจลดลง ซึ่งการลดลงนี้อาจเป็นผลจากการที่จำนวนเชื้อ HIV ลดลงทำให้เซลล์ที่ติดเชื้อ HIV ลดลงด้วย[151] พบว่าผู้ป่วยที่มีต่อมไทมัสขนาดใหญ่จะมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์มากกว่าผู้ที่ต่อมไทมัสเล็กกว่า[152] ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นกับต่อมไทมัสนี้ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดต้องรอการศึกษาต่อไป[143]

การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสามารถวัดได้จากการตอบสนองของแบบภูมิไวเกินชนิด delayed-type และการเพิ่มจำนวนของ lymphocyte ต่อแอนติเจนต่างๆ พบว่าการตอบสนองต่อแอนติเจน เช่น candida, cytomegalovirus และ mycobacterial antigen มีการตอบสนองดีขึ้น แต่การตอบสนองต่อแอนติเจนจำพวก tetanus และ streptokinase ยังคงเหมือนเดิม[143,153,154] อย่างไรก็ตามการตอบสนองสามารถทำให้ดีขึ้นได้ด้วยฉีดวัคซีน[155]

2.6 โรคเอดส์กับวัคซีน

2.6.1 การตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยเอดส์

ลักษณะสำคัญของโรคเอดส์ คือมีการลดลงของ CD4 T-lymphocyte ทั้งปริมาณและการทำงานของเซลล์ รวมถึงการทำงานของ monocyte และ macrophage ที่ลดลงนำมาสู่ความผิดปกติของภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ (cell-mediated immunity) นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่ามีความผิดปกติในการทำงานของ B-lymphocytes ร่วมด้วยดังที่กล่าวมาแล้ว การหายไปของ memory T lymphocyte สามารถอธิบายถึงการไม่ตอบสนองต่อวัคซีนที่ได้รับเป็นครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยที่ CD4 T-lymphocyte น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.ซม. มักไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน[156,157] มีการศึกษาพบว่า memory response ต่อแอนติเจนที่เคยได้รับมาแล้วจะค่อนข้างปกติ ส่วนการตอบสนองต่อแอนติเจนที่เป็น T-cell dependent เช่นแอนติเจนที่เป็นโปรตีน ที่ได้รับใหม่จะน้อยกว่าคนปกติโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์ที่มีอาการของโรครุนแรง[158,159,160] ส่วนการตอบสนองต่อแอนติเจนที่เป็น polysaccharide ซึ่งเป็น T-cell independent พบว่าไม่สัมพันธ์กับจำนวน T-lymphocyte แต่การตอบสนองก็ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย[161] ในยุคปัจจุบันที่ผู้ป่วยเอดส์สามารถรักษาด้วยยาต้านไวรัสมีการศึกษาพบว่า การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนดีขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส มีการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส 3 ชนิด พบว่ามีการตอบสนองดีกว่าการศึกษาในอดีตที่ไม่มียาต้านไวรัสหรือได้รับยาต้านไวรัสเพียงชนิดเดียว[162]

2.6.2 ผลของการฉีดวัคซีนต่อโรคเอดส์

มีบางการศึกษาที่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ HIV RNA หลังฉีดวัคซีน แต่บางการศึกษาก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงนี้[163,164,165,166,167,168] ในการศึกษาที่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ HIV RNA มักพบการเปลี่ยนแปลงในช่วงไม่กี่สัปดาห์หลังฉีดวัคซีนและเป็นการเปลี่ยนแปลงชั่วคราว ในการศึกษาที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ HIV RNA นั้นเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ส่วนใหญ่ได้รับยาต้านไวรัส และยังไม่มีการศึกษาใดพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างชั่วคราวของ HIV RNA หลังฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส 3 ชนิดเลย[166]

2.6.3 การศึกษาการตอบสนองของวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์

ในปี คศ.1987 Carne และคณะทำการศึกษากการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิดที่ทำจากพลาสมาในผู้ป่วยที่เป็นรักร่วมเพศจำนวน 35 คน ซึ่งมีผู้ป่วย 17 คน ที่ anti-HIV ให้ผลบวก และ 18 คนที่ anti-HIV ให้ผลลบ พบว่าผู้ป่วย 8 ใน 17 รายที่ anti-HIV ให้ผลบวก ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนเทียบกับ 1 ใน 18 รายในกลุ่มที่ anti-HIV ให้ผลลบ คิดเป็นอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 53 ในกลุ่มที่ anti-HIV ให้ผลบวก ในศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดค่า CD4 แต่ผู้ป่วย 12 รายในกลุ่ม anti-HIV ให้ผลบวกตรวจพบว่ามึต่อมน้ำเหลืองโต[8]

Collier และคณะทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ HIV และการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนตับอักเสบบีชนิดที่ทำจากพลาสมา ในผู้ป่วยชายรักร่วมเพศที่ติดเชื้อ HIV ที่ไม่มีอาการจำนวน 16 ราย เทียบกับชายรักร่วมเพศที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV จำนวน 68 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 56.25 ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อ HIV เทียบกับร้อยละ 91.17 ในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV[9]

Odaka และคณะทำการศึกษาแบบ randomized double blind เปรียบกับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิดที่ทำจากพลาสมา กับชนิด recombinant ในผู้ป่วยชายรักร่วมเพศจำนวน 186 ราย ในจำนวนนี้ 17 รายเป็นผู้ป่วยที่มี anti-HIV ให้ผลบวก โดยวัดการตอบสนองต่อวัคซีนที่ 3 เดือนหลังจากวัคซีนเข็มที่ 3 ผู้ป่วย 8 รายที่ anti-HIV ให้ผลบวกที่ฉีดวัคซีนชนิดพลาสมา 4 รายตอบสนองต่อวัคซีน คิดเป็นอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 93 ในผู้ป่วยที่ anti-HIV ให้ผลลบ และผู้ป่วย 9 รายได้รับวัคซีนชนิด recombinant มีเพียง 2 รายที่ตอบสนองต่อวัคซีน คิดเป็นอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 22 เทียบกับร้อยละ 81 ในผู้ป่วยที่ anti-HIV ให้ผลลบ[10]

Mannucci และคณะทำการศึกษการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดพลาสมาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia) ที่มี anti-HIV ให้ผลบวกเทียบกับผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ anti-HIV ให้ผลลบ โดยให้วัคซีนเข็มแรกในวันที่ 0 เข็มที่ 2, 3 และ 4 ที่ 1, 2 และ 14 เดือนหลังจากเข็มแรก และวัดการตอบสนองที่ 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนครบ พบว่ามีผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ anti-HIV ให้ผลบวกก่อนการศึกษา 5 ราย และมีผลบวกระหว่างการศึกษารวม 6 ราย ซึ่งมีอายุตั้งแต่ 4-54 ปี และพบว่าที่ 1 เดือนหลังวัคซีนครบ ผู้ป่วยทุกรายมี anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU/ลิตร. แต่เมื่อติดตามไปที่ 4 ปีหลังจากวัคซีนเข็มแรกพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 6 รายที่ยังมี anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU/ลิตร [11]

Loke และคณะทำการศึกษการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิด recombinant ในชายรักร่วมเพศจำนวน 104 ราย พบว่า อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนในชายรักร่วมเพศที่มี anti-HIV ให้ผลบวกเท่ากับร้อยละ 33.3 เทียบกับชายรักร่วมเพศที่ไม่มี anti-HIV ให้ผลบวกเท่ากับร้อยละ 89.6 และในผู้ที่มี anti-HIV ให้ผลบวกที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนนั้น 5 รายมีอาการต่อมน้ำเหลืองโต 5 ราย มีลักษณะทางคลินิกของ AIDS-related complex และอีก 5 รายกลายเป็นโรคเอดส์เต็มขั้นในช่วงเวลา 2 ปีหลังจากฉีดวัคซีน [12]

Bruguera และคณะ ทำการศึกษการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิด recombinant โดยให้วัคซีนขนาด 20 ไมโครกรัม ที่เดือนที่ 0, 1 และ 6 แก่ผู้ติดเชื้อ HIV ระยะในที่ไม่มีอาการจำนวน 21 ราย และวัดค่า anti-HBs ที่ 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนครบ พบว่ามีเพียง 5 ราย (ร้อยละ 23.8) ที่ตอบสนองต่อการให้วัคซีน ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 5 คนมี จำนวน CD4 มากกว่า 700 เซลล์/มล³ ผู้ที่มี CD4 cell ต่ำกว่าระดับดังกล่าวไม่มีผู้ใดตอบสนองต่อการให้วัคซีน ผู้ป่วย 5 ใน 16 รายที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน 2 รายกลายเป็น AIDS-related complex และ 3 รายกลายเป็นเอดส์เต็มขั้น [13]

Keet และคณะทำการศึกษการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิด recombinant ในชายรักร่วมเพศจำนวน 32 ราย โดยให้วัคซีนขนาด 20 ไมโครกรัม ที่เดือนที่ 0, 1, 6 และ 9 และวัดผลการตอบสนองต่อวัคซีนที่ 9 เดือน และ 12 เดือน หลังจากวัคซีนเข็มแรก พบว่าที่ 3 เดือนหลังจากวัคซีนเข็มที่ 3 ผู้ที่มี anti-HIV ให้ผลบวกมีอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 28 เทียบกับผู้ที่ anti-HIV ให้ผลลบ อัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 88 และที่ 12 เดือนหลังจากวัคซีนเข็มแรก หรือ 3 เดือนหลังวัคซีนเข็มที่ 4 มีผู้ที่มีการตอบสนองต่อวัคซีนเพิ่มขึ้นอีก 1 ราย รวมอัตราการตอบสนองหลังวัคซีนเข็มที่ 4 ในผู้ที่มี anti-HIV ให้ผลบวกเท่ากับร้อยละ 31 โดยพบว่าผู้ตอบสนองต่อวัคซีนมีค่าเฉลี่ยของ CD4 ที่ 9 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนอง [14]

Tayal และคณะทำการศึกษากการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิด recombinant ขนาด 20 ไมโครกรัม ในผู้ติดเชื้อ HIV แบบไม่มีอาการจำนวน 13 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 33.3 [15]

ในปี คศ.2000 Rey และคณะทำการศึกษาในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ CD4 มากกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. และรับยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 2 เดือนจำนวน 20 คน โดยให้วัคซีนชนิด recombinant เดือนละครั้งเป็นเวลา 3 เดือนและวัด anti-HBs ที่ 2 สัปดาห์หลังวัคซีนเข็มที่ 3 ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อวัคซีนจะให้วัคซีนต่อเดือนละครั้งอีก 3 เข็ม และวัดการตอบสนองที่ 2 สัปดาห์หลังวัคซีนเข็มที่ 6 พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนหลังเข็มที่ 3 อยู่ที่ร้อยละ 55 โดยถ้าแบ่งตามจำนวน CD4 จะพบว่า ถ้า CD4 อยู่ระหว่าง 200 ถึง 500 เซลล์/ลบ.ซม. การตอบสนองเท่ากับร้อยละ 33.3 และถ้า CD4 มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.ซม. การตอบสนองเท่ากับร้อยละ 87.5 และในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 9 ราย เมื่อให้วัคซีนเข็มที่ 4, 5 และ 6 แล้ววัดการตอบสนองจะพบว่า เหลือเพียง 2 รายที่ยังไม่ตอบสนองต่อวัคซีน การตอบสนองต่อวัคซีนโดยรวมจึงเท่ากับร้อยละ 90 ในการศึกษาที่มีการวัดระดับ HIV RNA ในเลือดในผู้ป่วย 16 ราย พบว่ามี 5 รายที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ HIV RNA โดย 3 รายเป็นการเพิ่มขึ้นชั่วคราว และ 2 รายเป็นการเพิ่มขึ้นอย่างคงที่ โดย 1 ใน 2 รายนี้ได้รับยาต้านไวรัสเพียง 2 ชนิด [168]

Sasaki และคณะทำการศึกษาประสิทธิภาพของการให้ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) เพื่อเป็น vaccine adjuvant ในผู้ป่วยเอดส์ที่รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและมีจำนวน CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. โดยในการศึกษานี้ใช้วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิด recombinant ในขนาด 2 เท่าของขนาดมาตรฐาน คือ 40 ไมโครกรัมและให้ GM-CSF 20 มิลลิกรัม ร่วมกับวัคซีนเข็มแรก พบว่าระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ในกลุ่มที่ได้ GM-CSF สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สามกลับไม่ต่างกัน คือร้อยละ 72 ในกลุ่มที่ได้ GM-CSF และ ร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังมีระดับ HIV RNA ในระดับที่สามารถตรวจพบได้[169]

Tedaldi และคณะทำการศึกษาย้อนหลังในบุคคลที่เริ่มมีการให้ยาต้านไวรัสเอดส์ พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนตับอักเสบบีขึ้นอยู่กับระดับ CD4 cell และพบว่าระดับ HIV RNA ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนสูงกว่าในกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[18] ในขณะที่ Overton และคณะทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 149 รายพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนตับอักเสบบีขึ้นอยู่กับระดับ HIV RNA โดยไม่พบว่าสัมพันธ์กับระดับ CD4[19]

Veiga และคณะทำการศึกษาในผู้ติดเชื้อ HIV ที่รับยาต้านไวรัสจำนวน 55 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 59 และถ้าแบ่งตามจำนวน CD4 จะพบว่าถ้า CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. การตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 25 ถ้า CD4 อยู่ระหว่าง 200 ถึง 499 เซลล์/ลบ.ซม. การตอบสนองเท่ากับร้อยละ 65 และถ้า CD4 มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.ซม. การตอบสนองเท่ากับร้อยละ 81 นอกจากนี้ยังพบว่าค่ามัธยฐานของ CD4 และ memory T lymphocyte ในกลุ่มผู้ที่ตอบสนองต่อวัคซีนยังสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ค่า HIV RNA ของกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนสูงกว่าผู้ที่ตอบสนองต่อวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[170]

Ristola และคณะทำการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้วโดยใช้วิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง โดยใช้ วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิด recombinant ขนาด 0.1 มิลลิตรฉีดเข้าชั้นผิวหนังที่ วันที่ 0, 60 และที่ 1 ปี พบว่ามีการตอบสนองต่อวัคซีนร้อยละ 39 โดยพบว่าในกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนนั้น ร้อยละ 71 มีระดับ HIV RNA น้อยกว่า 50 copies/มล. เทียบกับร้อยละ 36 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน[171]

Fonseca และคณะทำการศึกษาโดยให้วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิด recombinant ในขนาด 2 เท่า เทียบกับขนาดปกติ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนขนาด 2 เท่า อยู่ที่ร้อยละ 47 เมื่อเทียบกับร้อยละ 34 ในกลุ่มที่ให้วัคซีนในขนาดมาตรฐาน เมื่อจำแนกตาม CD4 จะพบว่าถ้า CD4 น้อยกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. ถ้าให้ขนาดมาตรฐานอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 26.3 และถ้าให้ขนาด 2 เท่า อัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 23.8 ซึ่งไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่มที่ CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. ถ้าใช้วัคซีนขนาดมาตรฐานอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 39.3 และถ้าให้ขนาด 2 เท่า อัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 64.3 ซึ่งต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 27.6 ซึ่งต่ำกว่าผู้ที่ไม่เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ซึ่งมีอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 46.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [172]

Ahaja และคณะทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ไต่หายเรื้อรังและต้องรักษาด้วยการฟอกเลือดจำนวน 116 ราย พบว่ามีการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 53.4 เทียบกับเท่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ต้องรักษาด้วยการฟอกเลือดที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV ซึ่งมีการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 50.4 ในการศึกษาครั้งนี้ทั้งผู้ที่รับยาต้านไวรัสและไม่ได้รับยาต้านไวรัส[173]

ตารางที่ 2.1 การศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อ HIV ในอดีต

ผู้ศึกษา, คศ., ชนิดการศึกษา	กลุ่มประชากร	จำนวน	CD4 (เซลล์/ ลบ.ชม.	ชนิดของวัคซีน และตำแหน่งที่ ชนิด	ขนาด (μ g)	อัตรา การตอบ สนอง ร้อยละ	เอกสาร อ้างอิง หมายเลข
Carne et al., 1987, prospective	MSM	17	-	plasma- derived gluteal muscle	20	53	8
Collier et al., 1988, prospective	MSM	16	-	plasma- derived deltoid muscle	20	56	9
Okada et al., 1988, Prospective	MSM	8	-	plasma- derived recombinant deltoid muscle	20 20	50 22	10
Mannucci et al., 1989, prospective	hemophiliac	11	-	plasma- derived subcutaneous, deltoid region	10	100	11
Loke et al, 1990, prospective	MSM	27	-	recombinant deltoid muscle	20	33.3	12
Bruguera et al., 1992, prospective	asymptomatic	21	-	recombinant deltoid muscle		23.8	13

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) การศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อ HIV ในอดีต

ผู้เขียน, คศ., ชนิดการศึกษา	กลุ่มประชากร	จำนวน	CD4 (เซลล์/ ลบ.ซม.)	ชนิดของวัคซีน และ ตำแหน่งที่ ฉีด	ขนาด (μ g)	อัตรา การตอบ สนอง ร้อยละ	เอกสาร อ้างอิง หมายเลข
Keet et al, 1992 Prospective	MSM	14	-	recombinant deltoid muscle	20	28	14
Tayal et al., 1994, observational	Asymptomatic HIV	13	-	recombinant deltoid muscle	20	33.3	15
Wong et al.1996 prospective	MSM	14	-	plasma derived and recombinant deltoid muscle	20	42.9	16
Sasaki et al., 1998, prospective	HIV infection	22	-	recombinant deltoid muscle	20	45.5	17
Rey et al. 2000 prospective	HIV infection	12 8	200-500 >500	recombinant deltoid muscle	20	33.3 87.5	168
Quaglio et al, 2002, Observational	IVDU	19	>350	recombinant	20	47.36	174

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) การศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อ HIV ในอดีต

ผู้เขียน/ปี คศ ชนิดการศึกษา.	กลุ่ม ประชากร	จำนวน	CD4 (เซลล์/ ลบ.ซม.)	ชนิดของวัคซีน	ขนาด (μ g)	อัตรา การตอบ สนอง ร้อยละ	เอกสาร อ้างอิง หมายเลข
Sasaki et al., 2003, randomized control trial	HIV infection	40	-	recombinant	20	72	169
		40		และ GM-CSF, recombinant deltoid muscle	20	60	
Tedaldi et al., 2004, retrospective	HIV infection	51		recombinant, unknown site	20	37.2	18
Overton et al 2004 retrospective	HIV infection	149		recombinant deltoid		17.5	19
Veiga et al., 2004, prospective	HIV infection	55	All > 500 200-499 <200	recombinant	20	59 81 65 25	170
Ristola et al. 2004, prospective	HIV infection	20	>200	recombinant Intradermal	2	39	171

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) การศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อ HIV ในอดีต

ผู้เขียน/ปี คศ. ชนิดการศึกษา	กลุ่มประชากร	จำนวน	CD4 (เซลล์/ ลบ.ซม.)	ชนิดของวัคซีน	ขนาด (μ g)	อัตรา การตอบ สนอง ร้อยละ	เอกสาร อ้างอิง หมายเลข
Fonseca et al., 2005, prospective	HIV infection	98	<350 >350	recombinant	20 40 20 40	26.3 23.8 39.3 64.3	172
Ahuja et al., 2005, retrospective	hemodialysis	116	-	recombinant	20	53.4	173

2.6.4 การศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนอื่นๆ ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV

2.6.4.1 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัส

2.6.4.1.1 วัคซีนป้องกันโรคไข้วัดใหญ่

มีการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไข้วัดใหญ่ในผู้ป่วยเอดส์พบว่าอัตราการตอบสนองมีความแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 13-85 ซึ่งต่ำกว่าคนปกติ [162,175,176,177] ซึ่งความแตกต่างของการตอบสนองต่อวัคซีนนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ระดับ CD4 ในเลือด ระดับ HIV RNA ในเลือด การเข้ายาด้านไวรัสและความแตกต่างของสายพันธุ์ไข้วัดใหญ่ซึ่งเปลี่ยนแปลงทุกปี[158] Nelson และคณะทำการศึกษาในปี คศ.1988 พบว่าการตอบสนองของผู้ป่วยติดเชื้อที่ไม่มีอาการเท่ากับร้อยละ 52-89 ในผู้ป่วยเอดส์เท่ากับร้อยละ 13-50 เทียบกับคนปกติเท่ากับร้อยละ 94-100 [175] Kroon และคณะ ทำการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนไข้วัดใหญ่ในยุคที่มียาด้านไวรัส 3 ชนิดพบว่าการตอบสนองในผู้ป่วยเอดส์ที่รับยาด้านไวรัสเทียบเท่ากับคนปกติที่มีจำนวน CD4 ในเลือดเท่ากัน และการตอบสนองนี้สัมพันธ์กับระดับ memory CD4 lymphocyte ในเลือด ณ เวลาที่ฉีดวัคซีน เช่นเดียวกับอีกหลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 ในเลือดกับการตอบสนองต่อวัคซีน

[162,179,180,181] แต่ผู้ป่วยที่ CD4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. ที่รับยาต้านไวรัสมีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสในอดีต[162]

2.6.4.1.2 วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี

Hess และคณะทำการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยชายรักร่วมเพศที่ติดเชื้อ HIV เทียบชายรักร่วมเพศที่ไม่ติดเชื้อ โดยวัดระดับภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังวัคซีนเข็มที่ 1 และเข็มที่ 2 พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV มีการตอบสนองที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ติดเชื้อ HIV มีการตอบสนองต่อวัคซีนที่ 1 เดือนหลังเข็มที่ 2 เท่ากับร้อยละ 77 เทียบกับร้อยละ 100 ในคนที่ไม่ได้ติดเชื้อ[182] Neilson และคณะทำการศึกษาในชายรักร่วมเพศพบว่า การตอบสนองในผู้ที่ติดเชื้อ HIV ต่ำกว่าผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ และระดับการตอบสนองในผู้ติดเชื้อนั้นสัมพันธ์กับระดับ CD4 ในเลือด[183] Wallace และคณะทำการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีในผู้ที่มียาต้านไวรัส 3 ชนิดแล้วพบว่า การตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 94 ในผู้ติดเชื้อและร้อยละ 100 ในคนปกติ โดยพบว่าผู้ที่มี CD4 น้อยกว่า 300 เซลล์/ลบ.ซม. มีการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 87 และผู้ที่มี CD4 มากกว่า 300 เซลล์/ลบ.ซม. มีการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 100[184] Kemper และคณะพบว่า การตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วย CD4 มากกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. เท่ากับร้อยละ 68 และผู้ป่วยที่ CD4 มากกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. เท่ากับร้อยละ 9[185] Rimland และคณะรายงานผลการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยเอดส์ที่รับยาต้านไวรัส 3 ชนิดเท่ากับร้อยละ 60.7 และการตอบสนองแปรตามระดับ CD4 ในเลือด ณ เวลาที่ฉีดวัคซีน[186] Weissman และคณะรายงานผลการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ติดเชื้อ HIV เท่ากับร้อยละ 48 และพบว่า การตอบสนองต่อวัคซีนสัมพันธ์กับระดับ CD4 ในเลือด และเพศหญิงจะตอบสนองของภูมิคุ้มกันดีกว่าเพศชาย โดยพบไม่พบความแตกต่างในเรื่องชนิดของยาต้านไวรัสและจำนวนของผู้ป่วยที่ระดับไวรัสอยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบ [187]

2.6.4.1.3 วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

Jaijaroensup และคณะ ทำการศึกษาการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรคในผู้ติดเชื้อ HIV จำนวน 9 ราย โดยฉีดวัคซีนเข้าในชั้นผิวหนังจำนวน 8 จุด (2-2-2-0-1-1) ตามวิธีของสภากาชาดไทยและได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลก พบว่าผู้ป่วยที่ CD4 น้อยกว่า 300 เซลล์/ลบ.ซม. จำนวน 5 รายตอบสนองไม่ดีต่อการฉีดวัคซีน โดยผู้ป่วย 2 ราย มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าระดับป้องกันโรค (น้อยกว่า 0.5 IU/mL) และผู้ป่วยที่มี CD4 มากกว่า 300 เซลล์/ลบ.ซม. 4 ราย มี 1 รายที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าระดับป้องกันโรค[188] ธีระพงษ์ ตันทวิเชียรและคณะ

ทำการศึกษากการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค โดยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังโดยเพิ่มจำนวนจุดที่ฉีดเป็นสองเท่าของการศึกษาแรก (4-4-4-0-2-2) ในผู้ป่วยเอดส์จำนวน 10 ราย ผู้ป่วย 4 รายรับยาต้านไวรัส 2-3 ชนิด 3 ใน 7 รายของผู้ป่วยที่ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. มีการตอบสนองต่อวัคซีนที่ไม่ดี โดยมีระดับภูมิคุ้มกันน้อยกว่า 0.5 IU/mL ที่วันที่ 14 หลังฉีดวัคซีน [189]

พัททยา เรียงจันทร์ทำการศึกษากการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค โดยให้วัคซีน 0.1 มล.เข้าในชั้นผิวหนังในวันที่ 0,7,21,28 และตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคในวันที่ 42 ในผู้ป่วยจำนวน 16 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายรับยาต้านไวรัสจำนวน 3 ชนิด ระดับ CD4 อยู่ระหว่าง 204-385 เซลล์/ลบ.ซม. ผู้ป่วย 6 รายได้รับการตรวจระดับไวรัสในเลือด และ 5 ใน 6 รายตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด ผู้ป่วย 5 รายเคยมีประวัติโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน พบว่าผู้ป่วย 15 ใน 16 รายมีภูมิคุ้มกันอยู่ในระดับป้องกันโรคได้ (มากกว่า 0.5 IU/mL) [190]

2.6.4.2 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อแบคทีเรีย

2.6.4.2.1 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*

การศึกษากการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ในแต่ละการศึกษานำมาเปรียบเทียบกันยาก เนื่องจากมีความแตกต่างกันระหว่าง serotype และ immunogenicity ของวัคซีนที่ใช้ในการศึกษา[158] การศึกษาในยุคก่อนที่จะมียาต้านไวรัส 3 ชนิดพบว่าผู้ติดเชื้อ HIV จะมีการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ที่ต่ำกว่าคนปกติ [191,192] Rodriguez-Barradas และคณะพบว่าผู้ป่วยที่ CD4 ต่ำกว่า 500 เซลล์/ลบ.ซม. จะมีการตอบสนองต่อวัคซีนต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี CD4 สูงกว่า 500 เซลล์/ลบ.ซม. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 24 และ ร้อยละ 75) [193] Weiss และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เพิ่งติดเชื้อ HIV มาไม่นานพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนเทียบเท่าคนปกติ[194] ส่วน Vandenbraene และคณะ พบว่าไม่มีความแตกต่างของการตอบสนองต่อวัคซีนในแต่ละระยะของโรค[195] Glaser และคณะทำการศึกษากการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ในยุคที่มียาต้านไวรัสชนิดเดียวคือ AZT พบว่าผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับ AZT มีการตอบสนองที่ดีกว่าผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้รับยา AZT[196] Ahmed ทำการศึกษากการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด conjugated พบว่าในคนปกติที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV การตอบสนองต่อวัคซีนชนิด conjugated ดีกว่าวัคซีนชนิด polysaccharide แต่ในผู้ติดเชื้อ HIV พบว่าไม่แตกต่างกัน และในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ CD4 มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.ซม. มีการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ไม่ต่างจากคนปกติ[197] Kroon

และคณะทำการศึกษาค้นคว้าการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide พบว่าในผู้ที่ CD4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. ต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเมื่อติดตามไประยะยาวจะพบว่าที่ 3 ปี ผู้ติดเชื้อ HIV ที่เคยตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนจะมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อต่ำลงกว่าระดับที่จะป้องกันโรคได้ [198]

Amendola และคณะ ทำการศึกษาในผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีประวัติติดยาเสพติดเข้าเส้นพบว่า การตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ในผู้ติดเชื้อ HIV ต่ำกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ แต่การตอบสนองต่อวัคซีนไม่ขึ้นกับจำนวนของ CD4 [199] Kroon และคณะพบว่าผู้ติดเชื้อ HIV มีการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด conjugated ไม่ดี แต่เมื่อให้วัคซีนชนิด conjugated ตามด้วยวัคซีน polysaccharide การตอบสนองต่อวัคซีนจะดีขึ้น [200]

2Subramaniam และคณะพบว่าผู้ที่รับยาต้านไวรัส 3 ชนิดจะมีการตอบสนองที่ดีกว่าต่อวัคซีนชนิด polysaccharide และการตอบสนองแปรผกผันกับระดับ HIV RNA ในเลือด [201] 3Rodriguez-Barradas และคณะทำการศึกษาค้นคว้าการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ในผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัส 3 ชนิดนานอย่างน้อย 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. ตอบสนองต่อวัคซีนไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ที่ CD4 มากกว่า 200 เซลล์/ลบ.ซม. [202] Falco และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัส 3 ชนิดและตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด (น้อยกว่า 50 copies/มล.) พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ไม่แตกต่างจากคนปกติ โดยการตอบสนองต่อวัคซีนนี้ไม่สัมพันธ์กับระดับ CD4 ก่อนฉีดวัคซีน หรือ CD4 ที่เคยต่ำที่สุด (nadir CD4) [203]

2.6.4.2.2 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ *Haemophilus influenzae*

Steinhoff และคณะทำการศึกษาค้นคว้าการตอบสนองต่อวัคซีน *Haemophilus influenzae* type b ชนิด polysaccharide เทียบกับชนิด conjugated ในคนปกติ ผู้ติดเชื้อ HIV ระยะไม่มีอาการ ผู้ติดเชื้อ HIV ระยะมีอาการ และผู้ป่วยเอดส์ ในปีค.ศ. 1991 พบว่าในคนปกติ ผู้ติดเชื้อ HIV ระยะไม่มีอาการ และ ผู้ป่วยเอดส์ จะมีการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด conjugated ดีกว่าชนิด polysaccharide แต่ในผู้ป่วยเอดส์ จะมีการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด polysaccharide ดีกว่า และในผู้ติดเชื้อ HIV การตอบสนองต่อวัคซีนแปรตามระดับ CD4 ในเลือด [204] Weiss และคณะพบว่า การตอบสนองต่อวัคซีน *Haemophilus influenzae* type b ชนิด conjugated ในผู้ที่เพิ่งติดเชื้อ HIV ไม่แตกต่างจากคนปกติ [194] Kroon และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.ซม. จะมีการตอบสนองที่ไม่ดีต่อ *Haemophilus influenzae* type b ชนิด conjugated [205] 5De Sousa dos Santos และคณะ

ทำการศึกษายเปรียบเทียบการตอบสนองต่อวัคซีนชนิด conjugated ในยุคที่มียาต้านไวรัส 3 ชนิด พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ติดเชื้อ HIV ยังต่ำกว่าคนปกติ[206]

2.6.4.2.3 วัคซีนป้องกันโรคบาดทะยัก

การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนแบบกระตุ้น (Booster immunization) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ติดเชื้อ HIV แบบไม่มีอาการกับคนปกติ[207,208] แต่ในผู้ป่วยเอดส์การตอบสนองต่อวัคซีนจะลดลง[157,208,209] Talesnik และคณะทำการศึกษาในผู้ติดเชื้อ HIV พบว่ามีการตอบสนองเพียงร้อยละ 23 และที่ 1 ปีหลังจากฉีดวัคซีนระดับภูมิคุ้มกันจะต่ำกว่าระดับป้องกันโรค[210] แต่ Janoff และคณะพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคบาดทะยักเท่ากับร้อยละ 80-100 และไม่แปรตามระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย[208]



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

3.2.1 ประชากร (population)

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ และมีการตอบสนองต่อการรักษา โดยวัดจาก HIV RNA อยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบ (น้อยกว่า 50 copies/มล)

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งจะมีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยเอดส์โดยทั่วไปของประเทศไทย ทั้งลักษณะการกระจายของอายุ เพศ การรักษาที่ได้รับ

3.2.2 กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. อายุ 21-45 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ได้รับการรักษาด้วย highly active antiretroviral therapy อย่างสม่ำเสมอ อย่างน้อย 3 เดือน
3. HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc ให้ผลลบ
4. ตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด (น้อยกว่า 50 copies/มล.) ก่อนได้รับวัคซีนไม่เกิน 1 เดือน
5. CD4 cells อยู่ในช่วง 100-500 เซลล์/ลบ.ซม.
6. เป็นผู้ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

3.2.3 กฎเกณฑ์การตัดชื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้วัคซีนใดๆ ในอดีต ตรวจสอบโดยใช้วิธีการสอบถามและดูจากบัตรผู้ป่วยนอก (OPD card)
2. มีโรคประจำตัวอื่นที่อาจทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนต่ำกว่าปกติ เช่น เบาหวาน โรคไต โรคตับแข็ง ตรวจสอบโดยใช้วิธีการสอบถามและดูจากบัตรผู้ป่วยนอก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. พบว่ามีหรือสงสัยว่ามีภาวะความเจ็บป่วย หรือติดเชื้อแทรกซ้อนใดๆ ในช่วงก่อนเข้ารับการศึกษา ภายใน 4 สัปดาห์ โดยใช้วิธีซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกที่มีในบัตรผู้ป่วยนอก
4. มีประวัติผ่าตัดม้าม
5. ผู้ป่วยที่เข้ายาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกายในช่วง 6 เดือนก่อนการศึกษา
6. มีประวัติได้รับวัคซีนตับอักเสบบีมาก่อน
7. หญิงมีครรภ์และให้นมบุตร

3.3 การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

การตรวจวัดระดับการตอบสนองต่อวัคซีนทำโดยการวัดค่า anti-HBs ที่ 1 เดือนหลังจากวัคซีนเข็มสุดท้าย โดยระดับ anti_HBs ที่ถือว่าอยู่ในระดับป้องกันโรคได้ คือ มากกว่า 10 IU/ลิตร

การตรวจวัดระดับ anti-HBs ทำโดยวิธี electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANYALYTICS E170 ของบริษัท Roche diagnostics, ประเทศสวิตเซอร์แลนด์)

การตรวจวัดระดับ HIV RNA ทำโดยวิธี polymerase chain reaction (AMPLICOR HIV-1 MONITOR® ของบริษัท Roche Molecular Diagnostics, ประเทศสวิตเซอร์แลนด์)

การวัดค่า CD4 ทำโดยวิธี Flow cytometry[211]

3.4 การควบคุมตัวกวน (confounding factor)

1. จำกัดอายุให้อยู่ในช่วง 21-45 ปี เพราะอายุที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การตอบสนองลดลง อาจมีปัญหาระดับภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอ โดยเป็นผลมาจากอายุของผู้ป่วยเอง
2. โรคร่วม เช่น เบาหวาน, ตับแข็ง ไตวายเรื้อรัง ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตรโดยวิธีตัดชื่อออกจากการศึกษา
3. การเข้ายาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน ภาวะความเจ็บป่วย หรือติดเชื้อก่อนการติดวัคซีน โดยวิธี exclusion

3.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size estimation)

$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 pq}{E^2}$$

$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96$ (two tail) เมื่อกำหนดความเชื่อมั่นที่ 95 %

$P =$ สัดส่วนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ถึงระดับป้องกันโรค คือ 0.6[101]

$E =$ acceptable error คิดเป็นร้อยละ 20

$$\begin{aligned} N &= \frac{1.96^2(0.6)(0.4)}{0.2^2} \\ &= 23 \end{aligned}$$

คิด drop out rate ที่ ร้อยละ 20%

$$\begin{aligned} \text{ดังนั้น } N \text{ per group} &= \frac{N \text{ ที่คำนวณได้}}{(1 - \text{dropout rate})} \\ &= \frac{23}{(1 - 0.2)} = 28.75 = 29 \end{aligned}$$

ดังนั้นต้องการจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 29 คน

3.6 วิธีการศึกษา (methods)

1. ถามประวัติ ตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจสอบยาที่ได้รับ และรวบรวมข้อมูลต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูล
2. ผู้เข้ารับการศึกษา ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการรักษา (inform consent)
3. ตรวจเลือด anti HBs anti-HBc HBsAg และ HIV RNA ก่อนการฉีดวัคซีน ใช้ปริมาณเลือดประมาณ 5 มล. โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดไว้ไม่เกิน 1 ปี
4. ฉีดวัคซีน recombinant hepatitis B (Engerix B[®]) 20 ไมโครกรัม Lot No. AHBVA 129 AD สำหรับวัคซีนเข็มที่ 1 และ 2 และ Lot No. AHBVB 128 AE สำหรับวัคซีนเข็มที่ 3 ที่กล้ามเนื้อต้นแขนซ้าย ในวันที่ 0, 30 และ 180
5. นัดผู้ป่วยมาตรวจที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนแต่ละเข็ม
6. สอบถามและบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนเข็มก่อนหน้านั้น
7. สอบถามเกี่ยวกับการรับประทานยาต้านไวรัสว่าครบและถูกต้องหรือไม่

8. ตรวจเลือดวัดระดับ anti-HBs, HIV RNA และ CD4 1 ครั้ง ที่ 1 เดือนหลังจากวัคซีนเข็มสุดท้าย ใช้ปริมาณเลือดประมาณ 5 มล. anti-HBs จะทำการตรวจภายใน 24 ชั่วโมง โดยผู้ทำคนเดียวกัน โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดไว้ไม่เกิน 1 ปี

3.7 การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ตรวจร่างกาย ผลเลือดต่างๆ จะได้รับการลงบันทึกในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าว โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

1. อัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนครบ
2. ดูความสัมพันธ์ของอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนกับปัจจัยต่างๆ เช่น อายุ, ระดับ CD4 , และระยะเวลาที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส
3. การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS for window version 13.0 โดยใช้วิธี chi-square สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และ Mann-whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

3.9 ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)

1. ผู้ป่วยต้องได้รับการฉีดวัคซีน ซึ่งทำให้ต้องเสี่ยงกับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น เช่น ไข้ต่ำๆ ปวดบวมบริเวณที่ฉีด ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ วิธีแก้ไข คือ ให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมการศึกษา ให้ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งให้ยาแก้ไข้หรือบรรเทาปวด เพื่อเตรียมไว้ในกรณีที่เกิดอาการ และให้เบอร์โทรศัพท์ที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาสามารถติดต่อได้ตลอด 24 ชั่วโมง
2. ต้องตรวจเลือดเพิ่มขึ้นโดยผู้ป่วยไม่ได้เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น
3. การให้วัคซีนตัวอีกเสบปีในผู้ป่วยเอดส์เป็นส่วนหนึ่งของแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยอยู่แล้ว งานวิจัยนี้จึงน่าจะเป็นผลดีต่อผู้ที่เข้าร่วมทำการศึกษา มากกว่าจะเป็นผลเสีย
4. ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

3.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

1. กรณีที่ฉีดวัคซีนไม่ตรงวันนัด แก้ไขโดยโทรศัพท์แจ้งเตือนล่วงหน้า ติดตามและเลื่อนวันฉีด และวัดระดับภูมิคุ้มกันภายหลังจากฉีดวัคซีนเข็มสุดท้าย 1 เดือน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถมาตรงตามวันนัดฉีดวัคซีนได้ โดยไม่เกิน 1 สัปดาห์จากวันนัดฉีดจริง

2. กรณีที่ฉีดวัคซีนไม่ครบ 3 เข็ม ไม่ว่าจะกรณีใดๆ จะติดตามผู้ป่วยมาวัดระดับภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 1 ครั้ง เพื่อดูการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน

3.11 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (administration & time schedule)

การดำเนินงาน	2547			2548												2549			
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1.ศึกษาเตรียมงาน	*	*	*																
2.รวบรวมข้อมูล				*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
3.วิเคราะห์ข้อมูล													*	*	*	*			
4.สรุปและเขียนรายงาน																	*	*	*
5.รายงานผล																			*

3.12 งบประมาณ(budget)

หมวดค่าใช้จ่าย

ค่าตรวจเลือด

ค่าตรวจ anti-HBs, HBsAg, anti-HBc ก่อนฉีดวัคซีน	450 บาท x 29 คน =	13,050 บาท
ค่าตรวจ anti-HBs หลังฉีดวัคซีน	150x29 =	4,350 บาท
ค่าตรวจ HIV RNA	2x 2000 x 29 =	116,000 บาท
ค่าตรวจ CD4	2x 400 x 29 =	23,200 บาท

หมวดค่าวัสดุ

recombinant hepatitis B vaccine ราคา 340 บาท/ครั้ง =	340x3x29 =	29,580 บาท
ค่ากระบอกฉีดยา และเข็มฉีดยา ครั้งละ 6 บาท x3 x29		522 บาท

หมวดเบ็ดเตล็ด

ค่าตอบแทนในการมาเจาะเลือดแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ คนละ 200 บาท	200x29 =	5,800 บาท
รวม		192,502 บาท

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเอดส์จากคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัยและสนใจเข้าร่วมการศึกษา จำนวนทั้งสิ้น 29 ราย โดยเริ่มตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2548 มีผู้ป่วย 1 รายที่ออกจากการศึกษาก่อนได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เนื่องจากเกิด recurrent deep vein thrombosis และต้องรับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยรายอื่นๆ มาฉีดวัคซีนครบตามกำหนด คือ วันที่ 0, 30 และ 180 และตรวจเลือดที่ 30 วันหลังฉีดวัคซีนครบ ผู้ป่วยทุกคนรับประทานยาต้านไวรัสครบ

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 4.1, 4.2 และ 4.3)

ผู้ป่วยเอดส์ที่รับการฉีดวัคซีนครบมีจำนวน 28 ราย เป็นผู้ป่วยชายจำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.3 ผู้ป่วยหญิง 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.7 อัตราส่วนของชายต่อหญิงเท่ากับ 1:1.54

ผู้ที่เข้าร่วมโครงการมีอายุเฉลี่ย (mean) 33.86 ปี ค่ามัธยฐาน (median) 35 ปี โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่อายุ 24 ถึง 44 ปี

ค่าเฉลี่ย (mean) ของ CD4 เท่ากับ 331 เซลล์/ลบ.ซม. ค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 324 เซลล์/ลบ.ซม. โดยอยู่ในช่วง 126 – 500 เซลล์/ลบ.ซม.

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาต้านไวรัสจนกระทั่งได้รับวัคซีนเฉลี่ย (mean) 19.6 เดือน ค่ามัธยฐาน (median) 18 เดือน โดยอยู่ในช่วง 3 -50 เดือน

ผู้ป่วยจำนวน 10 (ร้อยละ 35.7) ราย เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน โดยมีผู้ป่วย 2 รายที่มีโรคติดเชื้อมากกว่า 1 ชนิด โรคติดเชื้อที่พบ ได้แก่ mycobacterial infection 7 ราย disseminated fungal infection 2 ราย และ cytomegalovirus 2 ราย ผู้ป่วย 1 ราย ที่ anti-HCV ให้ผลบวก และมีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีประวัติ cervical intraepithelial neoplasia

ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 60.7) ได้รับยาต้านไวรัสเป็นสูตรที่มี efavirenz เป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 35.7) ได้รับยาต้านไวรัสที่มี nevirapine เป็นส่วนประกอบ โดยในจำนวนนี้ 7 รายใช้ยา

GPOvir (3TC, D4T และ nevirapine) และอีก 3 รายใช้ nevirapine ร่วมกับยาอื่น และผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.5) รับประทานในกลุ่ม protease inhibitor เป็นส่วนประกอบซึ่งเป็นยาสูตรที่ 2 ของผู้ป่วยรายนี้

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 28 ราย

	ค่าเฉลี่ย (พิสัย)
อายุ (ปี)	33.86±5.681 (24-44)
Body mass index (กิโลกรัม/ม ²)	20.91±2.772 (16.98-29.97)
ค่า CD4 ที่เคยต่ำที่สุด (เซลล์/ลบ.ซม.)	110.04±73.488 (12-271)
Absolute CD4 ก่อนได้รับวัคซีน (เซลล์/ลบ.ซม.)	331±124.562 (126-500)
ร้อยละ CD4 ก่อนได้รับวัคซีน	15.28±5.579 (7-27)
ระยะเวลาตั้งแต่รับยาต้านไวรัสจนกระทั่งได้รับวัคซีน (เดือน)	19.64±12.181 (3-50)
Absolute CD4 หลังได้รับวัคซีน (เซลล์/ลบ.ซม.)	429.25±157.022 (182-857)
ร้อยละ CD4 หลังได้รับวัคซีน	19.46±6.454 (7-30)
จำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับวัคซีน (เซลล์/ลบ.ซม.)	98.25±102.85 (-75-384)
ร้อยละ CD4 ที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับวัคซีน	1.17±2.543 (-6-5)

ตารางที่ 4.2 ประวัติโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต

โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	จำนวนผู้ป่วย (คน, ร้อยละ)
Mycobacterial infection	5 (17.86)
Disseminated fungal infection	2 (7.14)
Mycobacterial infection และ cytomegalovirus disease	2 (7.14)
Cervical intraepithelial neoplasia	1 (3.57)
รวม	10

ตารางที่ 4.3 จำนวนผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสในแต่ละสูตร

สูตรยาต้านไวรัส	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
สูตรยาต้านไวรัสที่มี efavirenz	17 (60.7)
GPOvir*	7 (25.0)
สูตรยาต้านไวรัสอื่นที่มี nevirapine	3 (10.7)
สูตรยาต้านไวรัสที่มี protease inhibitor	1 (3.6)

* GPOvir ได้แก่ยารวมที่ประกอบด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ D4T, 3TC และ nevirapine

4.2 การตอบสนองต่อยาต้านไวรัส (ตารางที่ 4.1)

ผู้ป่วยทุกคนมีค่า HIV RNA น้อยกว่า 50 copies/มล. ทั้งก่อนได้รับวัคซีนและที่หนึ่งเดือนหลังได้รับวัคซีนครบ มีค่าเฉลี่ย (mean) ของ CD4 ภายหลังการฉีดวัคซีนเท่ากับ 429.25 เซลล์/มล ค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 422.5 เซลล์/ลบ.ซม. โดยอยู่ในช่วง 182 -857 เซลล์/ลบ.ซม.

ผู้ป่วยมีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย (mean) 98.25 เซลล์/ลบ.ซม. ค่ามัธยฐาน (median) 81 เซลล์/มล โดยอยู่ในช่วง - 75 - 384 เซลล์/ลบ.ซม.

4.3 การตอบสนองต่อการให้วัคซีน (ตารางที่ 4.4, 4.5, 4.6 ,4.7,4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13,4.14 และ 4.15)

มีผู้ป่วยตอบสนองต่อการให้วัคซีน (anti-HBs >10 IU/ลิตร) จำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.4 โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs มากกว่า 100 IU/ลิตร จำนวน 16 ราย ผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs อยู่ระหว่าง 10 ถึง 100 IU/ลิตร จำนวน 4 ราย และ anti-HBs น้อยกว่า 10 IU/ลิตร หรือไม่ตอบสนองต่อวัคซีน จำนวน 8 ราย

ถ้าแบ่งตามเพศของผู้ป่วยจะพบว่าผู้ป่วยชายตอบสนอง 7 ราย ใน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.64 ผู้ป่วยหญิงตอบสนอง 13 ราย ใน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.47 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.671$)

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามจำนวน CD4 ก่อนได้รับวัคซีน (ตารางที่ 4.3) พบว่า ผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. มีจำนวน 15 ราย ตอบสนอง 9 ราย (ร้อยละ 60) ไม่ตอบสนอง 6 ราย (ร้อยละ 40) ผู้ป่วยที่มี CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. มีจำนวน 13 ราย ตอบสนอง 11 ราย (ร้อยละ 85) ไม่ตอบสนอง 2 ราย (ร้อยละ 15) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ($p =$

0.221) ผู้ป่วย 2 รายที่มี CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. แต่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน คือ ผู้ป่วยรายที่ 1 และ รายที่ 8 ตามตารางที่ 4.9 ผู้ป่วยทั้ง 2 รายเป็นผู้ป่วยหญิง เคยมีประวัติเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน โดยรายที่ 1 อายุ 44 ปี เคยมีประวัติเป็น CMV retinitis และรายที่ 8 อายุ 37 ปี เคยเป็น cervical intraepithelial hyperplasia และได้ทำการรักษาหายแล้ว และผู้ป่วยทั้ง 2 คนได้รับยาต้านไวรัสเป็น GPOvir ซึ่งประกอบด้วย D4T 3TC และ nevirapine ผู้ป่วยที่ 1 มีจำนวน CD4 ก่อนฉีดวัคซีนเท่ากับ 395 เซลล์/ลบ.ซม. (ร้อยละ 15) หลังฉีดวัคซีน 507 เซลล์/ลบ.ซม. (ร้อยละ 17) ส่วนผู้ป่วยรายที่ 8 มี CD4 ก่อนได้รับวัคซีนเท่ากับ 316 (ร้อยละ 16) หลังฉีดวัคซีน 338 (ร้อยละ 16)

ตารางที่ 4.4 การตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 28 ราย

ระดับภูมิคุ้มกัน IU/ลิตร	จำนวนผู้ป่วย, ราย (ร้อยละ)
< 10	8 (28.57)
10-100	4 (14.29)
>100	16 (57.14)

ตารางที่ 4.5 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามจำนวน CD4 ก่อนได้รับวัคซีน(1)

CD4 (เซลล์/ลบ.ซม.)	ตอบสนอง (N=20), ร้อยละ	ไม่ตอบสนอง(N=8), ร้อยละ	รวม (ราย)
< 350	9 (60)	6 (40)	15
> 350	11 (85)	2 (15)	13

ตารางที่ 4.6 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามจำนวน CD4 ก่อนได้รับวัคซีน(2)

CD4 (เซลล์/ลบ.ซม.)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	จำนวนผู้ตอบสนอง (ร้อยละ)
>200	24	18 (75)
>350	13	11 (85)
>400	10	9 (90)

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามร้อยละของ CD4 เมื่อเทียบกับ lymphocyte ทั้งหมดก่อนฉีดวัคซีน (ตารางที่ 4.7) พบว่า ผู้ป่วยที่มีร้อยละของ CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 มีจำนวน 14 ราย มีการ

ตอบสนองต่อวัคซีน 9 ราย (ร้อยละ 64.3) ไม่ตอบสนอง 5 ราย (ร้อยละ 35.7) ผู้ป่วยที่มี CD4 มากกว่าร้อยละ 15 มีจำนวน 14 ราย มีการตอบสนองต่อวัคซีน 11 ราย (ร้อยละ 78.6) ไม่ตอบสนอง 3 ราย (ร้อยละ 21.4) โดยการตอบสนองต่อวัคซีนของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.678$) ผู้ป่วยที่มี CD4 มากกว่าร้อยละ 15 ของ lymphocyte ทั้งหมด แต่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนได้แก่ผู้ป่วยรายที่ 1 รายที่ 3 และรายที่ 8 ตามตารางที่ 4.9 โดยผู้ป่วยรายที่ 3 เป็นผู้ชายอายุ 27 ปี มีประวัติใช้ยาเสพติดเข้าเส้นเลือดดำในอดีตและเลิกมานานกว่า 5 ปี ไม่เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่สำคัญมาก่อน ได้รับยาต้านไวรัส 3 ตัว คือ AZT 3TC และ nevirapine มานาน 44 เดือน จำนวน CD4 ก่อนฉีดวัคซีนเท่ากับ 326 เซลล์/ลบ.ซม. (ร้อยละ 22) จำนวน CD4 หลังฉีดวัคซีนเท่ากับ 376 เซลล์/ลบ.ซม. (ร้อยละ 24) ผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่เคยเป็น cytomegalovirus disease ไม่มีผู้ใดตอบสนองต่อวัคซีน

ตารางที่ 4.7 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามร้อยละของ CD4 เมื่อเทียบกับ lymphocyte ทั้งหมด ก่อนได้รับวัคซีน

CD4(ร้อยละเมื่อเทียบกับ lymphocyte ทั้งหมด)	ตอบสนอง (N=20), ร้อยละ	ไม่ตอบสนอง (N=8), ร้อยละ	รวม (ราย)
≤15	9 (64.3)	5 (35.7)	14
>15	11 (78.6)	3(21.4)	14

ตารางที่ 4.8 รายละเอียดของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 20 ราย

ผู้ป่วย รายที่	เพศ	อายุ (ปี)	ประวัติโรคติดเชื้อ ฉวยโอกาสในอดีต	ยาต้านไวรัส	ระยะเวลาที่รับ ยาต้านไวรัส (เดือน)	CD4ก่อนฉีดวัคซีน เซลล์/มล (%)	CD4หลังฉีดวัคซีน เซลล์/มล (%)	CD4ที่เพิ่มขึ้น เซลล์/มล (%)
1	หญิง	28	-	AZT/3TC/efavirenz	26	392 (21)	399 (20)	7 (-1)
2	หญิง	26	-	GPOvir*	3	151(7)	239(9)	88(2)
3	ชาย	35	Cryptococemia	D4T/3TC/efavirenz	11	169 (9)	265 (9)	96 (0)
4	หญิง	43	-	GPOvir*	14	484(16)	479(21)	-5(5)
5	ชาย	38	-	D4T/3TC/efavirenz	33	500 (20)	482 (20)	-18 (0)
6	หญิง	32	Mycobacterial	GPOvir*	23	294 (15)	678 (20)	384 (5)
7	ชาย	28	-	D4T/3TC/efavirenz	6	208(13)	294(16)	86(3)
8	ชาย	40	Mycobacterial	D4T/3TC/efavirenz	7	454 (19)	585 (23)	131 (4)
9	หญิง	29	-	AZT/3TC/nevirapine	18	454 (21)	530 (23)	76 (2)
10	ชาย	35	Mycobacterial	AZT/3TC/efavirenz	27	434 (16)	501 (17)	67(1)
11	หญิง	33	-	AZT/3TC/efavirenz	26	402 (16)	521 (14)	119 (-2)
12	ชาย	35	-	D4T/3TC/efavirenz	27	253(15)	397(17)	144(2)

* ประกอบด้วย D4T, 3TC และ nevirapine ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย

ตารางที่ 4.8 (ต่อ) รายละเอียดของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 20 ราย

ผู้ป่วย รายที่	เพศ	อายุ (ปี)	ประวัติโรคติดเชื้อ ฉวยโอกาสในอดีต	ยาต้านไวรัส	ระยะเวลาที่รับ ยาต้านไวรัส (เดือน)	CD4ก่อนฉีดวัคซีน เซลล์/มล (%)	CD4หลังฉีดวัคซีน เซลล์/มล (%)	CD4ที่เพิ่มขึ้น เซลล์/มล (%)
13	หญิง	38	Cryptococcosis	D4T/3TC/efavirenz	27	371 (13)	456 (15)	185 (2)
14	หญิง	29	-	D4T/3TC/efavirenz	8	500(22)	857(23)	357(1)
15	หญิง	28	-	AZT/3TC/efavirenz	12	221 (8)	297 (10)	76 (2)
16	หญิง	40	-	GPOvir*	32	457(12)	661(17)	204(5)
17	ชาย	24	-	AZT/DDI/efavirenz	20	360 (24)	285 (18)	-75 (-6)
18	หญิง	36	-	AZT/3TC/efavirenz	12	205 (9)	394 (11)	189 (2)
19	หญิง	25	-	D4T/3TC/efavirenz	37	497(27)	573(30)	76(3)
20	หญิง	40	-	AZT/DDI/efavirenz	50	322 (20)	446 (21)	124 (1)

* ประกอบด้วย D4T, 3TC และ nevirapine ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย

ตารางที่ 4.9 รายละเอียดของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 8 ราย

ผู้ป่วย รายที่	เพศ	อายุ (ปี)	ประวัติโรคติดเชื้อ ฉวยโอกาสในอดีต	ยาต้านไวรัส	ระยะเวลาที่รับ ยาต้านไวรัส (เดือน)	CD4ก่อนฉีดวัคซีน เซลล์/มล (%)	CD4หลังฉีดวัคซีน เซลล์/มล (%)	CD4ที่เพิ่มขึ้น เซลล์/มล (%)
1	หญิง	44	Mycobacterial Cytomegalovirus	GPOvir*	14	395 (15)	507 (17)	161 (2)
2	ชาย	30	Mycobacterial Cytomegalovirus	D4T/3TC/efavirenz	12	126 (7)	182 (7)	56 (0)
3	ชาย	27	-	AZT/3TC/nevirapine	44	326 (22)	376 (24)	50 (2)
4	หญิง	33	-	AZT/3TC/ indinavir/ritonavir	4	207 (9)	224 (11)	17 (2)
5	ชาย	38	-	GPOvir*	23	203 (10)	275 (10)	72 (0)
6	หญิง	40	Mycobacterial	D4T/3TC/efavirenz	18	497 (19)	456 (15)	-41 (-4)
7	ชาย	40	Mycobacterial	GPOvir*	8	170 (9)	273 (7)	103 (-2)
8	หญิง	37	Cervical intraepithelial neoplasia	AZT/3TC/nevirapine	8	316 (16)	338 (16)	22 (0)

* ประกอบด้วย D4T, 3TC และ nevirapine ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย

ตารางที่ 4.10 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งจำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้น

จำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้น (เซลล์/ลบ.ชม.)	ตอบสนอง (N=20), ร้อยละ	ไม่ตอบสนอง (N=8), ร้อยละ	รวม (ราย)
> 25	16(76.19)	5 (23.8)	21
> 50	12 (80)	3 (20)	15
>100	9 (81.82)	2 (18.18)	11
> 150	5 (83.33)	1 (16.67)	6
> 200	3 (100)	0	3

เมื่อแบ่งการตอบสนองต่อวัคซีนตามจำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 4.10) จะพบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 เซลล์/ลบ.ชม.มีจำนวน 3 ราย ทุกรายตอบสนองต่อวัคซีน ผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 150 เซลล์/ลบ.ชม.มีจำนวน 6 ราย ตอบสนอง 5 ราย (ร้อยละ 83.33) ไม่ตอบสนอง 1 ราย คือผู้ป่วยรายที่ 1 ตามตารางที่ 4.9 ผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 100 เซลล์/ลบ.ชม. มีจำนวน 11 ราย ตอบสนอง 9 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน คือ ผู้ป่วยรายที่ 1 และรายที่ 7 ตามตารางที่ 4.9 ทั้งสองรายมีประวัติเคยเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน ผู้ป่วยที่จำนวน CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 50 เซลล์/ลบ.ชม.) มีจำนวน 15 ราย ตอบสนองต่อวัคซีน 12 ราย (ร้อยละ 80)

ตารางที่ 4.11 การตอบสนองต่อวัคซีนแบ่งตามระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส

ระยะเวลา (เดือน)	ตอบสนอง (N=20), ร้อยละ	ไม่ตอบสนอง (N=8), ร้อยละ	รวม (ราย)
≤ 12	7 (63.64)	4 (36.36)	11
> 12	13 (76.47)	4 (23.53)	17

เมื่อแบ่งการตอบสนองต่อวัคซีนตามระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส (ตารางที่ 4.11) พบว่าผู้ป่วยที่รับยามาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน มีจำนวน 11 ราย ตอบสนองต่อวัคซีน 7 ราย (ร้อยละ 63.64) ผู้ป่วยที่รับยามานานกว่า 12 เดือน มีจำนวน 17 ราย ตอบสนองต่อวัคซีน 13 ราย (ร้อยละ 76.47) ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.671$)

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา efavirenz

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้รับยา efavirenz (N=17)	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา efavirenz (N=11)	p value
การตอบสนองต่อวัคซีน, จำนวน (ร้อยละ)	15 (88.23%)	5 (45.45%)	0.030
ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส (เดือน)	21.12±12.098	17.36±12.532	0.370
จำนวน CD4 ที่เคยต่ำที่สุด (เซลล์/มล)	113.06±75.838	105±73.073	0.792
จำนวน CD4 ก่อนฉีดวัคซีน (เซลล์/มล)	341.82±129.113	314.27±121.298	0.480
ร้อยละ CD4 ก่อนฉีดวัคซีน	16.35±5.894	13.82±4.916	0.299
จำนวน CD4 หลังฉีดวัคซีน (เซลล์/มล)	434.71±156.793	416.36±164.353	0.724
ร้อยละ CD4 หลังฉีดวัคซีน	16.82±5.822	16.82±7.380	0.555
จำนวน CD4 หลังฉีดวัคซีน (เซลล์/มล)	92.882±100.509	106.546±110.785	0.738
ร้อยละ CD4 หลังฉีดวัคซีน	0.470±2.577	14.45±2.256	0.092

เมื่อจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา efavirenz (ตารางที่ 4.12) จะพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz มีจำนวน 17 คน ตอบสนองต่อวัคซีน 15 คน คิดเป็น 88.23 % และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา efavirenz มีจำนวน 11 คน ตอบสนองต่อวัคซีน 5 คน คิดเป็น 45.45 % ซึ่งการตอบสนองของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.030$) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา efavirenz มีแนวโน้มที่จะได้รับยามานานกว่า โดยค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัสของกลุ่ม efavirenz เท่ากับ 21.12 เดือน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยา efavirenz เท่ากับ 17.36 เดือน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.370$)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองต่อการให้วัคซีนกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้วัคซีน

ค่าเปรียบเทียบ	กลุ่มที่ตอบสนอง (N=20)	กลุ่มที่ไม่ตอบสนอง (N=8)	p value
อายุเฉลี่ย (ปี)	32.95±5.558	36.13±5.693	0.168
เพศชาย (จำนวน, %)	7 (35%)	4 (50%)	0.376
Body mass index	20.95±3.107	20.82±1.851	0.133
CD4 ที่เคยต่ำที่สุด (nadir CD4) (เซลล์/ลบ.ชม.)	113±75.007	103±73.848	0.718
CD4 ก่อนฉีดวัคซีน (เซลล์/ลบ.ชม.)	351.4±121.177	280±125.812	0.162
CD4 % ก่อนฉีดวัคซีน	16.1±5.575	13.1±5.423	0.240
CD4 หลังฉีดวัคซีน (เซลล์/ลบ.ชม.)	466.95±156.942	335±112.624	0.035
CD4 % หลังฉีดวัคซีน	17.7±5.400	13.37±6.989	0.078
จำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้น(เซลล์/ลบ.ชม.)	115.55±112.170	55±60.479	0.103
% CD4 ที่เพิ่มขึ้น	1.55±2.605	0±2.138	0.148
ประวัติโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	5 (25%)	5 (62.5%)	0.091
ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส (เดือน)	20.95±12.050	16.38±12.694	0.296
ผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz (จำนวน, %)	15 (75%)	2(25%)	0.030
ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน	7 (35%)	2 (25%)	1.000

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนกับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน (ตารางที่ 4.13) จะพบว่า ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนจะมีจำนวน CD4 หลังจากฉีดวัคซีนสูงกว่า และมีอัตราของผู้ป่วยได้รับยา efavirenz ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนมีแนวโน้มของค่าเฉลี่ยของอายุที่มากกว่า มีอัตราส่วนของเพศชายมากกว่า มีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสที่มากกว่า มีจำนวน CD4 และร้อยละ

ของ CD4 ก่อนฉีดวัคซีนที่ต่ำกว่า มีการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4 ที่ต่ำกว่า และมีระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัสที่สั้นกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเลือกตัวแปร ผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz และค่า CD4 หลังจากฉีดวัคซีน ในตารางที่ 4.14 มาทำ multivariate analysis โดย binary logistic regression จะพบว่าทั้ง 2 ปัจจัยยังมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.14 multivariate analysis โดยวิธี binary logistic regression

ปัจจัยที่ศึกษา	P value	OR	95% CI
ผู้ป่วยที่ได้ efavirenz	0.024	13.589	1.402-131.706
ค่า CD4 หลังฉีดวัคซีน	0.040	1.009	1.00-1.018

4.4 ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน (ตารางที่ 4.15)

ผู้ป่วย 9 ใน 28 ราย (32%) มีผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน โดย 8 ราย (28.5%) มีการปวดบริเวณที่ฉีดยา และ 3 ราย (10.7%) มีอาการปวดเมื่อยตามตัว ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือต้องหยุดการฉีดวัคซีนในเข็มต่อไป หรือต้องรับไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจากฉีดวัคซีน

ตารางที่ 4.15 ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน

ผลข้างเคียง	จำนวนผู้ป่วย (%)
ปวดบริเวณที่ฉีดยา	6 (21.43)
ปวดเมื่อยตามตัว	1 (3.57)
ปวดบริเวณที่ฉีดยาและปวดเมื่อยตามตัว	2 (7.14)

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้สนับสนุนการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตที่ผู้ติดเชื้อ HIV จะมีการตอบสนองต่อวัคซีนต่ำกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป ยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วยยา 3 ตัวสามารถลดระดับ HIV RNA ในเลือดจนอยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบและทำให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกลับมาสู่ภาวะปกติจึงทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนดีขึ้น

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 24-44 ปี ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 33.86 ปี ตรงกับค่าอายุของผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุอยู่ในช่วง 20-39 ปี โดยพบผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงอายุ 29-34 ปี คิดเป็นร้อยละ 25.85 ของผู้ป่วยทั้งหมด รองลงมาคิดช่วงอายุ 25 – 29 ปี และ 35- 39 ปี คิดเป็นร้อยละ 24.81 และ 16.97 ตามลำดับ การติดต่อส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83.7) เป็นการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ และโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยที่สุด คือ mycobacterial infection (ร้อยละ 25) ซึ่งก็ตรงกับข้อมูลผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย[212] แต่จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยหญิงมากกว่าชายซึ่งแตกต่างจากข้อมูลของผู้ป่วยเอดส์ทั่วไปของประเทศไทยซึ่งมีผู้ป่วยชายมากกว่าผู้ป่วยหญิง[213]

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Veiga และคณะ[170] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสแต่ยังสามารถตรวจพบไวรัสในเลือด พบว่าถ้า CD4 อยู่ช่วง 200 – 499 เซลล์/ลบ.ซม. อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 65 เทียบกับการศึกษานี้ซึ่งเท่ากับร้อยละ 75 ในการศึกษาของ Fonseca และคณะ[172] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสแต่ยังตรวจพบไวรัสในกระแสเลือดเช่นกัน พบว่าในกลุ่ม CD4 น้อยกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. มีอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 26.3 การศึกษาปัจจุบันเท่ากับร้อยละ 60 ในกลุ่ม CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. การศึกษาของ Fonseca และคณะ มีการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 39.3 .ในการศึกษาปัจจุบันเท่ากับร้อยละ 85 ซึ่งข้อแตกต่างที่ชัดเจนของ 2 การศึกษากับการศึกษาปัจจุบัน คือ ระดับ HIV RNA ในเลือด ซึ่งในการศึกษาของ Fonseca และคณะ มีการใช้วัคซีนขนาด 2 เท่าของขนาดมาตรฐานพบว่าผู้ป่วยที่ CD4 < 350 เซลล์/ลบ.ซม. มีอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 23.8 และผู้ป่วยที่ CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. อัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 64.3 ซึ่งก็ยังต่ำกว่าการศึกษาปัจจุบัน

เมื่อเทียบกับการตอบสนองต่อวัคซีนในกลุ่มประชากรปกติพบว่าการตอบสนองในผู้ป่วยเอดส์กลุ่มนี้ยังต่ำกว่าคนปกติที่ตอบสนองต่อวัคซีนในอัตราร้อยละ 85-100 แต่ถ้าพิจารณาในกลุ่มที่ CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ชม. ซึ่งตอบสนองต่อวัคซีนร้อยละ 85 หรือ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา efavirenz ที่ตอบสนองในอัตราร้อยละ 88.23 จะพบว่าใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรปกติมาก

ตารางที่ 5.1 เปรียบเทียบอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนในการศึกษาปัจจุบันเทียบกับการศึกษาของ Fonseca และคณะ

	CD4 < 350 เซลล์/ลบ.ชม. ร้อยละ	CD4 > 350 เซลล์/ลบ.ชม. ร้อยละ
Fonseca et al 2005 [172] ขนาดมาตรฐาน	26.3	39.3
ขนาด 2 เท่า	23.8	64.3
การศึกษาปัจจุบัน	60	85

จากการศึกษาของ Fonseca และคณะ[172] พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต จะมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนต่ำกว่าผู้ที่ไม่เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 27.6 ในกลุ่มที่มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเทียบกับ ร้อยละ 46.3 ในคนที่ไม่ประวัติในการศึกษาปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติโรคติดเชื้อฉวยโอกาสจะมีอัตราการตอบสนองเท่ากับ ร้อยละ 50 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ประวัตินี้อัตราการตอบสนองเท่ากับ ร้อยละ 83.33 เมื่อทดสอบทางสถิติแล้วพบว่าไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่เคยมีการติดเชื้อฉวยโอกาส 2 ชนิด คือ mycobacterial infection และ cytomegalovirus ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน ซึ่งการติดเชื้อ cytomegalovirus อาจบ่งถึงความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันที่เคยบกพร่องซึ่งถึงแม้จะได้รับยาต้านไวรัสและมีค่า CD4 สูงขึ้นจากเดิมแล้วแต่หน้าที่การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอาจจะยังไม่กลับอย่างสมบูรณ์ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า CD4 ที่เคยต่ำที่สุด (nadir) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนอง (nadir CD4 = 113 เซลล์/ลบ.ชม) และไม่ตอบสนองต่อวัคซีน (nadir CD4 = 103 เซลล์/ลบ.ชม) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Lange และคณะที่ทำการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคบาดทะยักและคอตีบ (dT) ในผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัส 3 ชนิด CD4 มากกว่า 450 เซลล์/ลบ.ชม. และ HIV RNA น้อยกว่า 400 copies/มล. มากกว่า 1 ปี ที่พบว่าค่า CD4 ที่ต่ำที่สุด (nadir CD4) มีผลต่อการ

ตอบสนองต่อวัคซีน[214] แต่ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีค่า CD4 ที่ต่ำที่สุดนี้จะมีประวัติโรคติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วยจึงไม่สามารถบอกได้ว่าการไม่ตอบสนองต่อวัคซีนนี้เป็นผลจากค่า CD4 ที่ต่ำอย่างเดียวหรือเป็นผลจากการมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

จากการศึกษาในอดีตพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ mycobacterium tuberculosis จะมีภาวะ anergy คือมีปฏิกิริยาแบบ delayed-type hypersensitivity ลดลง ในการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้ง 7 รายรักษาหายแล้ว แต่การที่เคยมีโรคติดเชื้ออยู่อาจเป็นปัจจัยเสริมให้ภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติจากการติดเชื้อ HIV เป็นมากขึ้น และใช้เวลานานในการที่ภูมิคุ้มกันจะกลับมาสู่ภาวะปกติ ซึ่งผู้ป่วย 4 ใน 7 รายนี้ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน[215]

จากหลายการศึกษา[18,170,172] พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนแปรตามค่า CD4 เลือด ในการศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยของ CD4 ก่อนฉีดวัคซีนเท่ากับ 351.4 เซลล์/ลบ.ซม. ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนเทียบกับ 280 เซลล์/ลบ.ซม. ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน ซึ่งแตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจเป็นผลมาจากขนาดตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก ส่วนการที่ CD4 ภายหลังจากฉีดวัคซีนครบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอาจเป็นตัวบ่งถึงการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ดีกว่าทำให้ CD4 สูงขึ้นมากกว่าและตอบสนองต่อวัคซีนที่ดีกว่าของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีน ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัสก่อนที่จะฉีดวัคซีนน่าจะมีส่วนสำคัญต่อการตอบสนองต่อวัคซีน เนื่องจากถ้ารับยานาน โอกาสที่ระบบภูมิคุ้มกันจะกลับเป็นปกติก็น่าจะสูงขึ้น แต่ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่รับยาด้านน้อยกว่า 1 ปีมีการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 63.64 เทียบกับร้อยละ 76.47 ในกลุ่มที่รับยาต้านไวรัสมากกว่า 1 ปี ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.671$) โดยที่ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อวัคซีนที่มีระยะเวลาสั้นที่สุดเท่ากับ 3 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่รับยามานาน 44 เดือนกลับไม่ตอบสนองต่อวัคซีน จึงคิดว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้อง

สาเหตุของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไม่น่าจะเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีใหม่เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการของโรคปรากฏให้เห็นตลอดระยะเวลาของการศึกษาและการตรวจเลือดหลังจากฉีดวัคซีนครบก็ไม่ปรากฏว่าผู้ป่วยรายใดที่มี HBsAg หรือ antiHBc ให้ผลบวก

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสที่มี efavirenz เป็นส่วนประกอบ กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสที่มี efavirenz เป็นส่วนประกอบ ซึ่ง 10 ใน 11 ราย ใช้ nevirapine เป็นส่วนประกอบ และอีกหนึ่งรายใช้ Boosted protease inhibitor เป็นส่วนประกอบพบว่าการตอบสนองในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคติด

เชื้อฉวยโอกาส จำนวน CD4 ทั้งก่อนและหลังฉีดวัคซีนและค่าเฉลี่ยของ CD4 ที่เพิ่มขึ้นต่อปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าเปรียบเทียบเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz กับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา nevirapine จะพบว่าผู้ที่ได้รับยา efavirenz มีอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 88.24 และผู้ป่วยที่ได้รับ nevirapine เท่ากับร้อยละ 50 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.065$) ผู้ป่วยที่ใช้ยา efavirenz แต่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนมีจำนวน 2 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 2 และ 6 ตามตารางที่ 4.7) ซึ่งทั้ง 2 รายมีประวัติเคยมีโรคติดเชื้อ mycobacterium มาก่อน

ผู้ป่วย 1 รายที่รับยาต้านไวรัสในกลุ่ม boosted protease inhibitor เป็นผู้ป่วยที่เคยได้ยารับยาในกลุ่มอื่นมาก่อน และเคยมีช่วงที่หยุดรับยาต้านไวรัสมาก่อนที่จะเข้าการศึกษานี้ ซึ่งอาจเป็นผลที่ทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนไม่ดี เนื่องจากมีผู้ป่วยที่รับยากกลุ่ม protease inhibitor มีเพียงรายเดียวจึงไม่อาจเปรียบเทียบการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยที่รับยาชนิดนี้เทียบกับยาตัวอื่นได้

การศึกษานี้ไม่พบว่าผู้ป่วยคนใดมีระดับ HIV RNA สูงขึ้นภายหลังจากฉีดวัคซีนครบ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภายหลังจากฉีดวัคซีนอาจมีระดับไวรัสในเลือดสูงขึ้นได้ชั่วคราว[163,164] จากข้อจำกัดด้านงบประมาณทำให้การศึกษานี้ตรวจระดับ HIV RNA ที่ก่อนให้วัคซีนและภายหลังฉีดวัคซีน 1 เดือนเท่านั้น หากผู้ป่วยมีจำนวน HIV RNA เพิ่มขึ้นชั่วคราวระหว่างการศึกษาก็จะไม่สามารถตรวจพบได้ และเนื่องจากค่าใช้จ่ายในการเจาะเลือดเพื่อตรวจหา HIV RNA ในประเทศไทยยังคงค่อนข้างแพง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้เจาะเลือดเพื่อหาค่า HIV RNA ก่อนรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทำให้ขาดข้อมูลส่วนนี้

ในประชากรปกติพบว่าเพศหญิงจะตอบสนองต่อวัคซีนดีกว่าเพศชาย⁽⁵²⁾ แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการตอบสนองต่อวัคซีนระหว่างเพศ โดยเพศชายตอบสนองร้อยละ 63.64 ในขณะที่เพศหญิงตอบสนองร้อยละ 76.47 ($p = 0.671$) และในคนปกติพบว่าอายุที่มากกว่า 30 ปีจะมีการตอบสนองต่อวัคซีนลดลง⁽⁷⁹⁾ แต่ในการศึกษานี้ก็ไม่พบความแตกต่างระหว่างอายุ โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปี มี 10 ราย มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 80 ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 30 ปี มี 18 ราย มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 66.67 ($p= 0.669$)

ข้อเด่นของการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยทุกคนรับประทานยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอและมีระดับ HIV RNA อยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบและผลการศึกษาที่ออกมาดีกว่าการศึกษาในอดีตดังนั้นในอนาคตการที่จะฉีดวัคซีนแก่ผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต้านต่อโรคไวรัสตับอักเสบบีอาจรอให้ผู้ป่วยเริ่มยาต้านไวรัสจนกระทั่งพบว่า HIV RNA น้อยกว่า 50 copies/ลบ.ซม. ก่อนซึ่งอาจใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน แล้วจึง

ฉีดวัคซีนเพื่อให้ได้การตอบสนองที่ดีขึ้น โดยในระหว่างที่ผู้ป่วยที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันทานควรให้คำแนะนำ ผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องเพื่อป้องกันมิให้เกิดการติดเชื้อในระหว่างที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันโรค และเนื่องจากอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนยังไม่เท่าคนปกติจึงแนะนำว่าควรตรวจ anti-HBs หลังจากฉีดวัคซีนครบ และติดตามดูระยะยาวว่าภูมิคุ้มกันจะยังคงอยู่หรือไม่

ในการศึกษาของ Fonseca และคณะพบว่าการศึกษาฉีดวัคซีนขนาด 2 เท่าของขนาดมาตรฐานจะให้ประโยชน์ในรายที่ CD4 มากกว่า 350 เซลล์/ลบ.ซม. และมีค่า HIV RNA ที่ต่ำ แต่จากข้อมูลที่ได้ การศึกษานี้ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะว่า ในผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสที่มี efavirenz เป็นส่วนประกอบ ไม่เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่สำคัญ และตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือดแล้ว การให้วัคซีนขนาดมาตรฐานก็น่าจะเพียงพอที่จะกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้

ในอนาคตอาจทำการศึกษาเพื่อเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยเอดส์ เช่นใช้วัคซีนขนาด 2 เท่าเหมือนการศึกษาของ Fonseca แต่ทำในผู้ป่วยที่ตรวจ HIV RNA ไม่พบเหมือนการศึกษาดังกล่าว โดยอาจมุ่งศึกษาในกลุ่มที่ตอบสนองไม่ดี เช่น กลุ่มที่ CD4 ต่ำ กลุ่มที่ไม่ได้ใช้ efavirenz หรือกลุ่มที่เคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน หรืออาจทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเอดส์กลุ่มต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่รับยากลับ protease inhibitor เทียบกับผู้ป่วยที่รับยากลับ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor หรือ ศึกษาการตอบสนองในผู้ป่วยที่เป็นชายรักร่วมเพศ เป็นต้น

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 4 รายที่มีการตอบสนองอยู่ในระดับต่ำ (anti-HBs 10-100 IU/L) ซึ่งต้องเฝ้าติดตามผู้ป่วยทั้ง 4 รายนี้ว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะคงอยู่นานเพียงใด

ข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้ คือ

1. จำนวนขนาดตัวอย่างที่เล็กทำให้มีข้อจำกัดเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มมีน้อย อาจทำให้ความแตกต่างไม่ชัดเจน
2. การคัดเลือกผู้ป่วยเป็นแบบ consecutive case ทำให้การกระจายของข้อมูลไม่สม่ำเสมอ อาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรที่เป็นโรคเอดส์ทั้งหมด เช่นในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็นชายรักร่วมเพศเพียง 2 ราย และมีผู้ป่วยที่เคยใช้ยาเสพติดเข้าเส้นเพียง 1 ราย เป็นต้น
3. ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปใช้กับกลุ่มประชากรที่ตรงกับผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ คือผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ CD4 อยู่ในช่วง 100-500 เซลล์/ลบ.ซม. และ HIV RNA น้อยกว่า 50 copies/มล. เท่านั้น ไม่สามารถประยุกต์ใช้ในกลุ่มอื่นได้

4. การศึกษานี้ไม่ได้เทียบกับกลุ่มคนปกติทำให้ไม่สามารถทราบได้ว่าการไม่ตอบสนองต่อวัคซีนนั้นเป็นผลมาจากตัววัคซีนหรือไม่
5. การวัดค่า anti-HBs ในการศึกษานี้ ที่วัดได้อยู่ในช่วง 2-1000 ผู้ป่วยที่มี anti-HBs มากกว่า 1000 IU/ลิตร จะรายงานผลเป็น มากกว่า 1000 IU/ลิตร ทำให้ไม่สามารถหาค่าเฉลี่ย (mean) ของ anti-HBs ได้
6. การเลือกใช้ยาต้านไวรัสในการศึกษานี้เป็นการตัดสินใจของผู้ป่วยแต่ละคนไม่ได้ทำอย่างสุ่ม ดังนั้นอาจมีอคติในการแปลผลการศึกษาในแง่ของยาต้านไวรัสได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยเอดส์ที่มีการตอบสนองของไวรัสต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ ที่มีค่า CD4 มากกว่า 100 เซลล์/ลบ.ซม. มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 71.4 โดยพบว่า ผู้ที่ตอบสนองต่อวัคซีนจะมีค่า CD4 ภายหลังจากฉีดวัคซีนสูงกว่าผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน ($p = 0.035$) และ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ยา efavirenz เป็นส่วนประกอบของยาต้านไวรัสมีอัตราการตอบสนองดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา efavirenz เป็นส่วนประกอบ ($p = 0.030$)

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ descriptive study ในช่วงเวลาและในงบประมาณที่จำกัดและใช้การเปรียบเทียบกับ historical control และเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาแบบ consecutive case ไม่ได้แยกประเภทของผู้ป่วย เช่นผู้ป่วยชายรักร่วมเพศ หรือผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาเสพติดเข้าเส้น หรือแบ่งตามประเภทการรักษา หรือแบ่งตามค่า CD4 ทำให้กลุ่มประชากรผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ามาศึกษาขาดความหลากหลาย อาจไม่ได้เป็นตัวแทนของผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีอยู่จริง ดังนั้นควรมีการศึกษาแบบแบ่งประเภทและสุ่มตัวอย่าง (stratification and randomization) เพื่อให้ได้กลุ่มประชากรที่หลากหลายมากขึ้น
2. ควรมีการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวว่าภูมิคุ้มกันที่ขึ้นจากการฉีดวัคซีนนี้จะคงอยู่ไปนานเพียงใด เหมือนคนปกติหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาการให้วัคซีนกระตุ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้
3. เนื่องจากการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่เท่าคนปกติ จึงควรมีการศึกษาเพื่อหาวิธีเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อวัคซีน เช่นเพิ่มขนาดของวัคซีน หรือเพิ่มจำนวนครั้งการฉีด เป็นต้น

รายการอ้างอิง

1. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten D, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. J Infect Dis 2003;188:571-7.
2. Gilson RJC, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. AIDS 1997;11:597-606.
3. Colin JF, Hatem DC, Lorient MA, Peignoux MM, Phan BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology 1999;29:1306-1310.
4. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1991;163:454-9.
5. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency type 1 infection on the development of the hepatitis B carrier state. J Infect Dis 1991;163:1138-40.
6. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002;360:1921-6.
7. Jonathan EK, Masur H, Holmes KK, Freedberg KA, Holtgrave D, Piscitelli SC, et al. An overview of the 1999 US public health service/infectious diseases society of America guidelines for preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons. Clin Infect Dis 2000; 30:S15-28.
8. Carne CA, Weller IVD, Waite J, Briggs M, Pearce F, Adler MW, et al. Impaired responsiveness of homosexual men with HIV antibodies to plasma derived hepatitis B vaccine. Br Med J 1987;294:866-8.

9. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. Ann Intern Med 1988;109:101-5.
10. Odaka N, Ederd L, Cohn S, Munoz A, Fields HA, Fox R, et al. Comparative immunogenicity of plasma and recombinant hepatitis B vaccines in homosexual men. JAMA 1988;260:3245-60.
11. Mannucci PM, Zanetti AR, Gringeri A, Tanzi E, Morfini M, Messori A, et al. Long-term immunogenicity of a plasma-derived hepatitis B vaccine in HIV seropositive and HIV seronegative hemophiliacs. Arch Intern Med 1989;149:1333-7.
12. Loke RH, Murray-Lyon IM, Coleman JC, Evans BA, Zuckerman AJ. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. J Med Virol 1990;31:109-11.
13. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. J Clin Gastroenterol 1992;14:27-30.
14. Keet IPM, Van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV positive homosexual men. AIDS 1992;6:509-10.
15. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. AIDS 1994;8:558-9.
16. Wang EKL, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. Int J STD AIDS 1996;7:490-4.
17. Sasaki MG, Mello RS, Siciliano RF, Wang L. Response of HIV/AIDS patients to hepatitis B recombinant vaccine. Brazil J Infect Dis 1998;2:236-40.
18. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2004;38:1478-1484.

19. Overton ET, Sungkanuparh S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 2005; 41:1045-8.
20. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004;351:2832-7.
21. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. Clin Liver Dis 2004;8:283-300.
22. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL. 1993 Revised classification system for HIV Infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;42(No.RR-17).
23. Lee JY, Locarnini S. Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates, and viral replication. Clin Liver Dis 2004;8:301– 320.
24. Ganem D, Schneider R. Hepatitis B and hepatitis Delta virus. In Knipe DM, Howley PM. Fields virology 4th edition. Philadelphia. Lippincott. 2001:2043-94.
25. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL, London WT, Kaplan PM, McAuliffe VJ, et al. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. Infect Immun. 1977;16:928-33.
26. Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. J Hepatol. 1987;4:37-44.
27. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, McAuliffe VJ, Wright EC, Gerin JL. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. N Engl J Med. 1976;295:909-13.
28. Jenison SA, Lemon SM, Baker LN, Newbold JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. J Infect Dis. 1987;156:299-307.
29. Inaba N, Ohkawa R, Matsuura A, Kudoh J, Takamizawa H. Sexual transmission of hepatitis B surface antigen. Infection of husbands by HBsAg carrier-state wives.

- Br J Vener Dis. 1979;55:366-8.
30. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis Delta virus in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principle and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier;2005:1864-90.
31. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New Engl J Med 1997;337:1733-45.
32. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-29.
33. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089–94.
34. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2005;40:S131-235.
35. Uriez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis 2005;5:374-82.
36. Oriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV–HBV International Panel. AIDS 2005;19:221–240.
37. Ellerman S, Hanson D, McNaghten A, Fleming P. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2003;188:571–577.
38. Burnett RJ, Francois G, Kew MC, Leroux-Roels G, Meheus A, Hoosen AA, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus co-infection in sub-Saharan Africa: a call for further investigation. Liver Int. 2005;25:201-13.
39. Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, Moropeng LM, Ngobeni JM. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa. J Clin Virol. 2005;21:14-20.
40. Onopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis

- B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005;19:593-601.
41. Sud A, Singh J, Dhiman RK, Wanchu A, Singh S, Chawla Y. Hepatitis B virus co-infection in HIV infected patients. Trop Gastroenterol. 2001;22:90-2.
42. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangeli S, Gialeraki A, Kordossis T. The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients. J Infect. 2000 Mar;40:127-31.
43. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. J Hepatol 1997;27:18-24.
44. Rodriguez-Mendez ML, Gonzalez-Quintela A, Aguilera A, Barrio E. Prevalence, patterns, and course of past hepatitis B virus infection in intravenous drug users with HIV-1 infection. Am J Gastroenterol 2000;95:1316-22.
45. Herrero Martinez E. Hepatitis B and hepatitis C co-infection in patients with HIV. Rev Med Virol 2001;11:253-70.
46. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JMA, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. AIDS 2004;18:1169-1177.
47. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Atamasirikul K, Aumkhyan 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;87:1349-54.
48. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. Clin Infect Dis. 1994;18:339 – 347.
49. Hadler S, Judson F, O'Malley P. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior HIV infection. J Infect Dis 1991;163:454–459.

50. Rector W, Govindarajan S, Horsburgh C, Penley K, Cohn D, Judson F. Hepatic inflammation, hepatitis B replication, and cellular immune function in homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to HIV. Am J Gastroenterol 1988;83:262–266.
51. Colin J, Cazals-Hatem D, Lioriot M. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology 1999; 29:1306–1310.
52. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24:211–217.
53. Thio C, Seaberg E, Skolasky R. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the MACS. Lancet 2002;360:1921–1926.
54. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. AIDS 1997;11:597–606.
55. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, Bertone C, Lingua A, Salassa B, et al. Co-infection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. Scand J Infect Dis 1997;29:111–115.
56. Solomon RE, van Raden M, Kaslow RA, Lyter D, Visscher B, Farzadegan H, et al. Association of hepatitis B surface antigen and coantibody with acquisition and manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. Am J Public Health 1990;80:1475–1478.
57. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Wang JT, Hung CC, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. Clin Infect Dis 2004;15:1471–1477.
58. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. J Hepatol. 2006;44:S25-7.
59. Zuckerman AJ. Novel hepatitis B vaccines. J Infect. 1986 Jul;13 Suppl A:61-71.

60. Petre J, Van Wijnendaele F, De Neys B, Conrath K, Van Opstal O, Hauser P, Et al. Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells. Postgrad Med J. 1987;63 Suppl 2:73-81.
61. Emini EA, Ellis RW, Miller WJ, McAleer WJ, Scolnick EM, Gerety RJ. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. J Infect. 1986;13 Suppl A:3-9.
62. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336:196-204.
63. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. Clin Liver Dis 2004;8:283-300
64. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B). A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. Drugs 2003;63:1021-1051.
65. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004;351:2832-38.
66. Koff RS. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications of immune memory. Vaccine 2002;20:3695-3701.
67. Coleman PJ, Shaw Jr FE, Serovich J, Hadler SC, Margolis HS. Intradermal hepatitis B vaccination in a large hospital employee population. Vaccine 1991;9:723-7.
68. Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. Hepatology 2000;31:521-7.
69. Crovari P, Crovari PC, Petrilli RC, Icardi GC, Bonanni P. Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine (Engerix-B) in healthy young adults. Postgrad Med J 1987; 63:161-4.
70. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. N Engl J Med. 1982;307:1481-6.

71. Henderson EA, Louie TJ, Ramotar K, Ledgerwood D, Hope KM, Kennedy A. Comparison of higher-dose intradermal hepatitis B vaccination to standard intramuscular vaccination of healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21:264-9.
72. Promjunyakul K, Limsuwan A. Hepatitis B vaccination in Ramathibodi health personnel 1986–1987. J Med Assoc Thai 1989;72:23–5.
73. Bock HL, Kruppenbacher J, Sanger R, Hobel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. Arch Intern Med 1996; 156:2226–31.
74. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. Am J Prev Med 1998;15:1–8.
75. Louthier J, Feldman J, Rivera P, Villa N, DeHovitz J, Sepkowitz KA. Hepatitis vaccination program at a New York City hospital: seroprevalence, seroconversion, and declination. Am J Infect Control 1998; 26:423–7.
76. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the centers for disease control multi-center efficacy trial among homosexual men. Ann Intern Med. 1982;97:362-6.
77. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med. 1986;315:209-14.
78. Prinsen H, Goilav C, Safary A, Andre FE, Piot P. Immunogenicity and tolerance of a yeast-derived hepatitis B vaccine in homosexual men. Postgrad Med J. 1987;63:147-9.
79. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2002;35:1368-75.
80. Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota

- health care workers. 68JAMA. 1993;270:2935-9.
81. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. 74JAMA. 1985;254:3187-9.
82. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. Vaccine. 1989;7:425-30.
83. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. Dig Dis Sci. 1988;33:263-9.
84. Horlander JC, Boyle N, Manam R, Schenk M, Herring S, Kwo PY. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. Am J Med Sci. 1999;318:304-7.
85. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan IS, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2002;40:365-72.
86. Bruguera M, Cremades M, Rodicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, et al. Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Med. 1989;87:30S-32S.
87. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. N Engl J Med. 1984;311:496-501.
88. de Graeff PA, Dankert J, de Zeeuw D, Gips CH, van der Hem GK. Immune response to two different hepatitis B vaccines in haemodialysis patients: a 2-year follow-up. Nephron. 1985;40:155-60.
89. Regenstein FG, Perrillo RP, Bodicky C, Stern K, Zelman S. Clinical and immunologic features of chronic dialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccine.

- Vaccine. 1985;3:27-30.
90. Bruguera M, Cremades M, Mayor A, Sanchez Tapias JM, Rodes J. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. Postgrad Med J. 1987;63 Suppl 2:155-8.
91. Buti M, Viladomiu L, Jardi R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 1992;12:144-7.
92. Bouter KP, Diepersloot RJ, Wismans PJ, Gmelig Meyling FH, Hoekstra JB, Heijtkink RA, et al. Humoral immune response to a yeast-derived hepatitis B vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 1992;9:66-9.
93. Ficiocioglu C, Mikla S, Midilli K, Aydin A, Cam H, Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. Acta Paediatr Jpn. 1995;37:687-90.
94. Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. Am J Med. 2005;118 Suppl 10A:34S-39S.
95. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ. Et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. N Engl J Med. 1989;321:708-12.
96. McDermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Human leukocyte antigens influence the immune response to a pre-S/S hepatitis B vaccine. Vaccine. 1999;17:330-9.
97. Heijtkink RA, Kruining J, Bakker M, Schalm SW. Immune response after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine as compared to that after plasma-derived vaccine. Antiviral Res. 1985;Suppl 1:273-9.
98. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. N Engl J Med. 1982;307:1481-6.
99. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three

- different vaccination schedules. J Infect Dis. 1989;160:766-9.
100. Lindsay KL, Herbert DA, Gitnick GL. Hepatitis B vaccine: low postvaccination immunity in hospital personnel given gluteal injections. Hepatology. 1985;5:1088-90.
101. de Lalla F, Rinaldi E, Santoro D, Pravettoni G. Immune response to hepatitis B vaccine given at different injection sites and by different routes: a controlled randomized study. Eur J Epidemiol. 1988;4:256-8.
102. Mclean AA, Guess HA, Scolnick EM. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. Morb Mortal Wkly Rep. 1985;34:105-8.
103. Bryan JP, Sjogren M, Iqbal M, Khattak AR, Nabi S, Ahmed A, et al. Comparative trial of low-dose, intradermal, recombinant- and plasma-derived hepatitis B vaccines. J Infect Dis. 1990;162:789-93.
104. Clarke JA, Hollinger FB, Lewis E, Russell LA, Miller CH, Huntley A et al. Intradermal inoculation with Heptavax-B. Immune response and histologic evaluation of injection sites. JAMA. 1989 ;262:2567-71.
105. Payton CD, Scarisbrick DA, Sikotra S, Flower AJ. Vaccination against hepatitis B: comparison of intradermal and intramuscular administration of plasma derived and recombinant vaccines. Epidemiol Infect. 1993;110:177-80.
106. Redfield RR, Innis BL, Scott RM, Cannon HG, Bancroft WH. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. A cost reduction strategy. JAMA. 1985;254:3203-6.
107. Gonzalez ML, Usandizaga M, Alomar P, Salva F, Martin F, Erroz MJ, et al. Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. Vaccine. 1990;8:402-5.
108. Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. Expert Opin Drug Saf 2003;2:225-31.
109. Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine? Vaccine 1999;17:2473-2475.
110. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al.

- Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. Arch Neurol 2003;60:504-509.
111. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med 2001;344:319-326.
 112. Expanded Programme on Immunization (EPI): lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. Wkly Epidemiol Rec 1997;72:149-152.
 113. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001;344:327-332.
 114. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20-21 June 2002. Wkly Epidemiol Rec 2002;77:389-394
 115. Engerix-B. Philadelphia: Smithkline Beecham Pharmaceuticals, 2005 (package insert)
 116. Bock HL, Kruppenbacher J, Sanger R, Hobel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. Arch Intern Med. 1996;156:2226-31.
 117. Chiaramonte M, Majori S, Ngatchu T, Moschen ME, Baldo V, Renzulli G et al. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. Vaccine. 1996;14:135-7.
 118. Crovari P, Crovari PC, Petrilli RC, Icardi GC, Bonanni P. Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine (Engerix-B) in healthy young adults. Postgrad Med J. 1987;63 Suppl 2:161-4.
 119. Hammond GW, Parker J, Mimms L, Tate R, Sekla L, Minuk G. Comparison of immunogenicity of two yeast-derived recombinant hepatitis B vaccines. Vaccine. 1991;9:97-100.
 120. Treadwell TL, Keeffe EB, Lake J, Read A, Friedman LS, Goldman IS, et al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. Am J Med. 1993;95:584-8.
 121. Leroux-Roels G, Abraham B, Fourneau M, De Clercq N, Safary A. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents. Vaccine.

- 2000;19:937-42.
122. Horvat RT, Tegtmeyer GE. Hepatitis B and D viruses. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology* 8th edition. Washington DC. ASM press. 2003:1464-79
123. Elecsys[®] 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170. Basel, Switzerland. Roche. 2004 (package insert).
124. International group. Immunisation against hepatitis B. Lancet 1988;i:875-6.
125. Centers for disease control. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Recommendations for protection against viral hepatitis. MMWR 1985;34:329-35.
126. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? J Infect Dis 1999;179:489-92.
127. Fauci AS, Cohen OJ. Pathogenesis and medical aspects of HIV-1 infection. In Knipe DM, Howley PM. *Fields virology* 4th edition. Philadelphia. Lippincott. 2001:2043-94.
128. Kuritzkes DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Infect Dis. 2000;30:256-60.
129. Ellis M, Gupta S, Galant S, Hakim S, VandeVen C, Toy C, et al. Impaired neutrophil function in patients with AIDS or AIDS-related complex: a comprehensive evaluation. J Infect Dis. 1988;158:1268-76.
130. Pitrak DL, Bak PM, DeMarais P, Novak RM, Andersen BR. Depressed neutrophil superoxide production in human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 1993;167:1406-10.
131. Pitrak DL, Tsai HC, Mullane KM, Sutton SH, Stevens P. Accelerated neutrophil apoptosis in the acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Invest. 1996;98:2714-9.
132. Muller F, Rollag H, Froland SS Reduced oxidative burst responses in monocytes and

- monocyte-derived macrophages from HIV-infected subjects. Clin Exp Immunol 1990;82:10-5.
133. Stebbing J, Gazzard B, Douek DC. Where does HIV live? N Engl J Med. 2004;350:1872-80.
134. Lane HC, Depper JM, Greene WC, Whalen G, Waldmann TA, Fauci AS. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition. N Engl J Med. 1985 Jul 11;313(2):79-84.
135. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. Nature. 2002;417:95-8.
136. Brenchley JM, Hill BM, Ambrozak DR, Price DA, Guenaga FJ, Casazza JP, et al. T-cell subsets that harbor human immunodeficiency virus (HIV) in vivo: implications for HIV pathogenesis. J Virol. 2004 78:1160-8.
137. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RM, Paul WE. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? Nat Med. 2002;8:319-23.
138. Livingstone WJ, Moore M, Innes D, Bell JE, Simmonds P. Frequent infection of peripheral blood CD8-positive T-lymphocytes with HIV-1. Edinburgh Heterosexual Transmission Study Group. Lancet. 1996;348:649-54.
139. Herbein G, Mahlknecht U, Batliwalla F, Gregersen P, Pappas T, Butler J, et al. Apoptosis of CD8+ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4. Nature. 1998;395:189-94.
140. Decrion AZ, Varin A, Estavoyer JM, Herbein G. CXCR4-mediated T cell apoptosis in human immunodeficiency virus infection. J Gen Virol. 2004;85:1471-8.
141. Wolthers KC, Otto SA, Lens SM, Van Lier RA, Miedema F, Meyaard L. Functional B cell abnormalities in HIV type 1 infection: role of CD40L and CD70. AIDS Res Hum Retroviruses. 1997;13:1023-9.

142. Muller F, Aukrust P, Nordoy I, Froland SS. Possible role of interleukin-10 (IL-10) and CD40 ligand expression in the pathogenesis of hypergammaglobulinemia in human immunodeficiency virus infection: modulation of IL-10 and Ig production after intravenous Ig infusion. Blood. 1998;92:3721-9.
143. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. AIDS 2001;15:S11-5
144. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. Science. 1997;277:112-6.
145. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. J Infect Dis. 1998 ;178:70-9.
146. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. Nature. 1998;396:690-5.
147. Franco JM, Rubio A, Martinez-Moya M, Leal M, Merchante E, Sanchez-Quijano A, et al. T-cell repopulation and thymic volume in HIV-1-infected adult patients after highly active antiretroviral therapy. Blood. 2002;99:3702-6.
148. De Rossi A, Walker AS, Klein N, De Forni D, King D, Gibb DM. Increased thymic output after initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children in the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 5 Trial. J Infect Dis. 2002;186:312-20.
149. Diaz M, Douek DC, Valdez H, Hill BJ, Peterson D, Sanne I. T cells containing T cell receptor excision circles are inversely related to HIV replication and are selectively and rapidly released into circulation with antiretroviral treatment. AIDS. 2003;17:1145-9.

150. Rubio A, Martinez-Moya M, Leal M, Franco JM, Ruiz-Mateos E, Merchante E. et al. Changes in thymus volume in adult HIV-infected patients under HAART: correlation with the T-cell repopulation. Clin Exp Immunol. 2002;130:121-6.
151. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Moss P, Nowak MA, Monard S, et al. Decay kinetics of human immunodeficiency virus-specific effector cytotoxic T lymphocytes after combination antiretroviral therapy. J Virol. 1999;73:797-800.
152. Smith KY, Valdez H, Landay A, Spritzler J, Kessler HA, Connick E, et al. Thymic size and lymphocyte restoration in patients with human immunodeficiency virus infection after 48 weeks of zidovudine, lamivudine, and ritonavir therapy. J Infect Dis. 2000;181:141-7.
153. Wendland T, Furrer H, Vernazza PL, Frutig K, Christen A, Matter L, et al. HAART in HIV-infected patients: restoration of antigen-specific CD4 T-cell responses in vitro is correlated with CD4 memory T-cell reconstitution, whereas improvement in delayed type hypersensitivity is related to a decrease in viraemia. AIDS. 1999;13:1857-62.
154. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Alario C, Sacco G, Muratori DS, 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.
155. Valdez H, Smith KY, Landay A, Connick E, Kuritzkes DR, Kessler H, et al. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. ACTG 375 team. AIDS Clinical Trials Group. AIDS. 2000;14:11-21.
156. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. Vaccine 2000; 18:825-831.
157. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. AIDS. 1994;8:469-76.
158. Tasker SA, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected patients. Curr Infect Dis Rep

- 2000;2:247-56.
159. Rhoads JL, Birx DL, Wright DC, Brundage JF, Brandt BL, Redfield RR, et al. Safety and immunogenicity of multiple conventional immunizations administered during early HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:724-31.
160. Janoff EN, Hardy DW, Smith PD, Wahl SM. Humeral recall responses in HIV infection. *J Immunol* 1991;147:2130-35.
161. Moore D, Nelson M, Henderson D. Pneumococcal vaccination and HIV infection. *Int J STD AIDS* 1998;9:1-7.
162. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MTL, Osterhaus AD, Hamann D, Miedema Fet al. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:F217-23.
163. Cheeseman SH, Davaro RE, Ellison III RT. Hepatitis B vaccination and plasma HIV-1 RNA. *New Engl J Med* 1996;334:1272.
164. Janoff EN, Tasker SA, Stevenson M, Rubins JB, O'Brien J, Utz G, et al. Immune activation and virologic response to immunization in recent HIV type-1 seroconverters. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:837-45.
165. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:1332-36.
166. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV-type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999;28:541-47.
167. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, Pottage JC Jr, Benson CA, Sha BE, et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS* 1997;11:1013-21.
168. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the

- number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. Vaccine 2000;18:1161-5.
169. Sasaki MG, Foccacia R, de Messias-Reason IJ. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) as a vaccine adjuvant for hepatitis B virus in patients with HIV infection. Vaccine 2003;21:4545-49.
170. Veiga APR, Casseb J, Duarte AJS. Efficacy to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+(naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. XV Intl AIDS conference, Bangkok. Abstract B110392.
171. Ristola MA, Vuola JM, Valle M, Fordham von Reyn C. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. Vaccine 2004;23:203-9.
172. Fonseca MO, Pang LW, Cavalheiro NP, Barone AA, Lopes MH, Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005;23:2902-8.
173. Ahuja TS, Kumar S, Mansoury H, Rodriguez, Kuo YF. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. Kidney Int 2005;67:1136-41
174. Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Des Jarlais DC, et al. Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. Addiction 2002;97:985-92.
175. Nelson KE, Clements ML, Miotti P, Cohn S, Polk BF. The influence of human immunodeficiency virus (HIV) infection on antibody responses to influenza vaccines. Ann Intern Med. 1988;109:383-8.
176. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, Farzadegan H, Margolick J, Clements ML. The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. JAMA. 1989;262:779-83.
177. Huengsborg M, Chakraverty MP, Cooper G, Shahmanesh M. Response to influenza

- immunisation in asymptomatic HIV infected men. Genitourin Med. 1995;71:355-7.
178. Iorio AM, Alatri A, Francisci D, Preziosi R, Neri M, Donatelli I, et al. Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and -seronegative ex-intravenous drug users. Vaccine. 1997;15:97-102.
179. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. Clin Infect Dis. 1999;28:541-7.
180. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. Vaccine. 2000;18:3040-9.
181. Banic S, Koren S, Tomazic J, Vidmar L, Ihan A, Poljak M, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus 1-infected patients receiving antiretroviral therapy. Acta Virol. 2001;45:39-44.
182. Hess G, Clemens R, Bienzle U, Schonfeld C, Schunck B, Bock HL. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. J Med Virol. 1995;46:40-2.
183. Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. J Infect Dis. 1997;176:1064-7.
184. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, Kuter BJ, Grosso AD, Lakkis H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. Clin Infect Dis. 2004;39:1207-13.
185. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, Dubin G, Buscarino C, McCutchan JA, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Infect Dis. 2003;187:1327-31.

- 186 Rimland D, Guest JL. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. AIDS. 2005;19:1702-4.
187. Weissman S, Feucht C, Moore BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. J Viral Hepat. 2006;13:81-6.
188. Jaijaroensup W, Tantawichien T, Khawplod P, Tepsumethanon S, Wilde H. Postexposure rabies vaccination in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1999;28:913-4.
189. 526Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprijia V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. Clin Infect Dis. 2001;33:E122-4.
190. พัทยา เรียงจันทร์. “การศึกษามิคุ้มกันภายหลังการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ,” วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.
191. Janoff EN, Douglas JM Jr, Gabriel M, Blaser MJ, Davidson AJ, Cohn DL, et al. Class-specific antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in men infected with human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis. 1988;158:983-90.
192. Klein RS, Selwyn PA, Maude D, Pollard C, Freeman K, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis. 1989;160:826-31.
193. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, Lacke C, Groover J, Watson D, Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. J Infect Dis. 1992 Mar;165:553-6.
194. Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield EC 3rd, O'Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal

- polysaccharide vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. J Infect Dis. 1995;171:1217-22.
195. 558Vandenbruaene M, Colebunders R, Mascart-Lemone F, Haerden Y, Van Hove D, Peeters M, Equal IgG antibody response to pneumococcal vaccination in all stages of human immunodeficiency virus disease. 564J Infect Dis. 1995;172:551-3.
196. Glaser JB, Volpe S, Aguirre A, Simpkins H, Schiffman G. Zidovudine improves response to pneumococcal vaccine among persons with AIDS and AIDS-related complex. J Infect Dis. 1991;164:761-4.
197. 571Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, Hamilton RG, Musher DM, Nelson KE. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. 576J Infect Dis. 1996;173:83-90.
198. Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Antibodies against pneumococcal polysaccharides after vaccination in HIV-infected individuals: 5-year follow-up of antibody concentrations. Vaccine. 1999;18:524-30.
199. Amendola A, Tanzi E, Zappa A, Colzani D, Boschini A, Musher DM, et al. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected former drug users. Vaccine. 2002;20:3720-4.
200. Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. Vaccine. 2000;19:886-94.
201. 596Subramaniam KS, Segal R, Lyles RH, Rodriguez-Barradas MC, Pirofski LA. Qualitative change in antibody responses of human immunodeficiency virus-infected individuals to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination associated with highly active antiretroviral therapy. 601J Infect Dis. 2003;187:758-68.
202. Rodriguez-Barradas MC, Alexandraki I, Nazir T, Foltzer M, Musher DM, Brown S, et al.

- Response of human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy to vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Clin Infect Dis. 2003;37:438-47.
203. Falco V, Jordano Q, Cruz MJ, Len O, Ribera E, Campins M, et al. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: One year follow-up study. Vaccine. 2006;24:2567-2574.
204. Steinhoff MC, Auerbach BS, Nelson KE, Vlahov D, Becker RL, Graham NM, et al. Antibody responses to Haemophilus influenzae type B vaccines in men with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1991;325:1837-42.
205. Kroon FP, van Dissel JT, Rijkers GT, Labadie J, van Furth R. Antibody response to Haemophilus influenzae type b vaccine in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1997;25:600-6.
206. De Sousa dos Santos S, Lopes MH, Simonsen V, Caiiffa Filho HH. Haemophilus influenzae type b immunization in adults infected with the human immunodeficiency virus. AIDS Res Hum Retroviruses. 2004;20:493-6.
207. Rhoads JL, Birx DL, Wright DC, Brundage JF, Brandt BL, Redfield RR, et al. Safety and immunogenicity of multiple conventional immunizations administered during early HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991;4:724-31.
208. Janoff EN, Hardy WD, Smith PD, Wahl SM. Humoral recall responses in HIV infection. Levels, specificity, and affinity of antigen-specific IgG. J Immunol. 1991;147:2130-5.
209. Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, van Loon AM, van Furth R. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1995;21:1197-203.
210. Talesnik E, Vial PA, Labarca J, Mendez C, Soza X. Time course of antibody response to tetanus toxoid and pneumococcal capsular polysaccharides in patients infected

- with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;19:471-7.
211. Bene MC, Kolopp Sarda MN, El Kaissouni J, De March Kennel A, Mole C, et al. Automated cell count in flow cytometry: a valuable tool to assess CD4 absolute levels in peripheral blood. *Am J Clin Pathol.* 1998;110:321-6.
212. ศูนย์ข้อมูลทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. “สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ ณ วันที่ 31 มกราคม 2549” Available from http://epid.moph.go.th/epi32_aids.html.
213. ศูนย์ข้อมูลทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. “จำนวนผู้ป่วยเอดส์ จำแนกตามกลุ่มอายุและเพศ ระหว่าง กันยายน พ.ศ.2527 - 31 มกราคม 2549” available from <http://203.157.19.193/aids/Aidstab1.html>.
214. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al. Nadir CD4+ T-cell and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003;17:2015-23.
215. Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest.* 2000;105:1317-25.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เกี่ยวกับระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วย เอดส์ที่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัส

ก่อนที่ท่านจะให้ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยขอชี้แจงเกี่ยวกับโครงการวิจัย ดังนี้

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี

ผู้ป่วยเอดส์เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคไวรัสตับอักเสบบีเนื่องจากทั้งสองโรคมีวิธีการติดต่อคล้ายกัน และพบว่าการดำเนินโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์จะรุนแรงกว่าผู้ป่วยทั่วไป การฉีดวัคซีนเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยป้องกันโรคได้ เนื่องจากวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นวัคซีนที่ปลอดภัย จึงมีคำแนะนำให้ฉีดในผู้ป่วยเอดส์ แต่จากการศึกษาในอดีตซึ่งทำในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัส หรือได้รับยาแล้วแต่ยังไม่สามารถลดระดับไวรัสให้อยู่ในระดับที่วัดไม่ได้ ซึ่งว่าการตอบสนองต่อวัคซีนน้อยกว่าคนทั่วไป โดยในคนปกติจะมีการตอบสนองของวัคซีนประมาณ 95-100% ส่วนในผู้ป่วยเอดส์ที่เคยศึกษาในอดีตพบว่าตอบสนองประมาณ 20-70% แต่ผู้ป่วยเอดส์ที่เคยศึกษาไม่ใช่ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสดีแล้วดังเช่นกรณีของท่าน

การศึกษานี้จึงมีขึ้นเพื่อศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนโรคไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอดส์ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสดีจนตรวจไม่พบไวรัสในกระแสเลือดแล้ว

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวภายหลังการได้รับวัคซีน

หากท่านตัดสินใจให้คำยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้ ท่านจะได้รับการถามประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจเลือดเบื้องต้น หลังจากนั้นท่านจะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ตามวิธีมาตรฐาน คือฉีดวัคซีนในวันแรก, ที่หนึ่งเดือนหลังจากเข็มแรก และที่หกเดือนหลังจากเข็มแรก ตามลำดับดังกล่าวรวมทั้งสิ้น 3 เข็ม และจะมีการเจาะเลือดประมาณ 5 มิลลิลิตร เพื่อวัดระดับภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อวัคซีนที่ 1 เดือนหลังจากเข็มสุดท้าย ซึ่งตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการศึกษานี้

วัคซีนตับอักเสบบีที่ใช้ในโครงการนี้เป็นวัคซีนที่ผลิตและใช้กันมานานแล้ว ตัววัคซีนผลิตจากเทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรม มีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการได้รับวัคซีน คือปวด บวม แดง คัน ตรงบริเวณที่ฉีดวัคซีนบางรายอาจมีไข้ต่ำๆ หรือปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัวได้ พบ

ได้ประมาณ 1-10 % ของผู้ที่รับการฉีดวัคซีน โดยอาการจะหายไปภายใน 3-7 วันหลังจากฉีดวัคซีน หากท่านมีอาการข้างเคียงมากควรปรึกษาแพทย์ตามหมายเลขที่ให้ไว้ หรือมาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยแพทย์ผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้ดูแลรักษา และรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในกรณีที่ท่านเกิดผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน

3. ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยครั้งนี้

ท่านจะได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี จำนวน 3 เข็ม และได้รับการตรวจระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีน ส่วนประโยชน์ที่ทางการแพทย์จะได้รับ คือ ได้ทราบถึงการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสดีแล้ว ซึ่งถ้าการตอบสนองยังไม่ดีเท่าที่ควรก็จะได้ค้นคว้าหาวิธีที่จะเพิ่มการตอบสนองต่อไป

4. ค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายทั้งในส่วนของค่าวัคซีนและค่าตรวจเลือดข้างต้น และการเข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นตามความสมัครใจของอาสาสมัคร ดังนั้นผู้เข้าร่วมสามารถปฏิเสธไม่เข้าร่วมการศึกษาก็ได้ หรือหลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัยแล้วก็สามารถออกจากการศึกษาได้ตามสมัครใจ โดยที่การถอนตัวนั้นจะไม่มีผลใดๆ ต่อการได้รับการรักษาพยาบาลตามมาตรฐาน

5. คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนและผู้วิจัยได้ตอบข้อซักถามของข้าพเจ้าจนเป็นที่เข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมที่จะร่วมในการศึกษานี้ โดยการรับวัคซีนและตรวจเลือดตามวันและเวลาที่กำหนด ด้วยความสมัครใจของข้าพเจ้าเองโดยไม่มีการบังคับหรือการให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่...../...../.....

ลงชื่อ.....(ผู้เข้าร่วมโครงการ)

(.....)

.....(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

.....(พยาน)

(.....)

ในกรณีที่ผู้ถูกทดลองไม่สามารถตัดสินใจได้ (โรคจิต-หมดสติ) ให้ผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมาย หรือ
ผู้ปกครอง หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุดเป็นผู้ลงนามยินยอม

ลงนาม ผู้แทน/ผู้ปกครอง/ญาติ

(.....)

ลงนาม(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

ลงนาม (พยาน)

(.....)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูล

No. _____

Case record formกฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (inclusion criteria)

1. อายุ 21 -45 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ได้รับการรักษาด้วย HAART อย่างสม่ำเสมอ อย่างน้อย 3 เดือน
3. HBsAg, Anti-HBs และ Anti-HBc ให้ผลลบ
4. ตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด (น้อยกว่า 50 copies/มล.) ก่อนได้รับวัคซีนไม่เกิน 1 เดือน
5. CD₄ cells อยู่ในช่วง 100 -500 cell/มล.
6. เป็นผู้ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

กฎเกณฑ์การตัดชื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้วัคซีนใดๆ ในอดีต ตรวจสอบโดยใช้วิธีการสอบถามและดูจากบัตรผู้ป่วยนอก
2. มีโรคประจำตัวอื่นที่อาจทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนต่ำกว่าปกติ เช่น เบาหวาน โรคไต โรคตับแข็ง ตรวจสอบโดยใช้วิธีการสอบถามและดูจากบัตรผู้ป่วยนอก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. พบว่ามีหรือสงสัยว่ามีภาวะความเจ็บป่วย หรือติดเชื่อแทรกซ้อนใดๆ ในช่วงก่อนเข้ารับการศึกษา ภายใน 4 สัปดาห์ โดยใช้วิธีซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกที่มีในบัตรผู้ป่วยนอก
4. มีประวัติผ่าตัดม้าม
5. ผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกาย
6. มีประวัติได้รับวัคซีนดับอักเสบบีมาก่อน
7. หญิงมีครรภ์และให้นมบุตร
8. ผู้ที่ไม่สามารถมาตรวจและรับวัคซีนตามนัดได้

1. Sex Male Female

2. Age _____ years

3. Marital status single Married Divorced/ Separated4. HIV risk factor Heterosexual Homosexual Bisexual IVDU Unknown Other _____

5. Diagnosis of HIV infection date ___/___/___

6. CD4 _____ date ___/___/___

CD4 = _____ date ___/___/___

CD4 _____ date ___/___/___

CD4 = _____ date ___/___/___

CD4 _____ date ___/___/___

CD4 = _____ date ___/___/___

7. HIV-RNA < 50 copied date ___/___/___

8. Previous HIV-RNA _____ copied log _____ date ___/___/___

HIV-RNA _____ copied log _____ date ___/___/___

HIV-RNA _____ copied log _____ date ___/___/___

HIV-RNA _____ copied log _____ date ___/___/___

9. Previous Major OI No

_____ 1. Mycobacterium infection

_____ 2. PCP

_____ 3. Disseminated fungal infection

_____ 4. CMV disease

_____ 5. Herpes infection

_____ 6. Toxoplasmosis

_____ 7. other specified _____

10. Antiretroviral therapy

_____ 1. GPOVir S30 S40

_____ 2. Other Nevirapine-based regimen specified _____

_____ 3. Efavirenz -based specified _____

_____ 4. PI -based regimen specified _____

_____ 5 other specified _____

11. Other medications

_____ 1. Cotrimoxazole dose _____

_____ 2. Fluconazole dose _____

_____ 3. AntiTB drug specified _____

_____ 3. other specified _____

12. Check list for Contraindication

- Symptom and sign of Chronic liver disease yes _____ no _____

- Symptom and sign of Chronic renal failure yes _____ no _____

- Symptom and sign of Diabetes mellitus yes _____ no _____

- Pregnancy yes _____ no _____

- Splenectomy yes _____ no _____

- History of previous Hepatitis B vaccine yes _____ no _____

- History of Vaccine allergy yes _____ no _____

13. Bw _____ kg height _____ cm

14. Previous Blood tests with 6 months

14.1. CBC date ____/____/____

Hb _____ g/dl Hct _____ %

Wbc _____ cell/mm³ PMN _____ % lymphocyte _____ % Mono _____ %

Eosinophil _____ % Basophil _____ % Platelet _____

14.2. FPG _____ mg% date ____/____/____

14.3. Bun/Cr _____ date ____/____/____

14.4. LFT date ____/____/____

Alb _____ Glob _____ SGOT/SGPT _____

TB/DB _____ ALP _____

14.5 VDRL non-reactive reactive titer _____ unknown

15. Hepatitis profile

15.1 Anti HAV IgG positive negative unknown

15.2 Anti HCV positive negative unknown

16. Date of Hepatitis B vaccine

First dose at Day 0 = date ___/___/___

Second dose at Day 28 = date ___/___/___

Third dose at 6th month = date ___/___/___

17. Anti HBs at 7th month = date ___/___/___

18. Viral load at 7th month = date ___/___/___



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Follow up sheet

Side effect after vaccination	Vaccination date		
	1 st dose	2 nd dose	3 rd dose
1. Local (0=no symptom, 1=mild, 2=severe) <ul style="list-style-type: none"> - pain - redness - swelling - warm - pus 			
2. Systemic (Yes or No) <ul style="list-style-type: none"> - fever - headache - arthralgia - myalgia - nausea - vomiting - rash - anaphylaxis 			
3. Delayed vaccination (Yes or No, if yes tell the duration)			
4. Discontinue vaccination (Yes or No)			
5. Other complaint (Yes or No, if yes specified)			
6. Illness during vaccination (Yes or No, if yes specified)			
7. compliance			

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวเลลานี ไพฑูรย์พงษ์ เกิดเมื่อวันที่ 13 ตุลาคม พ.ศ.2517 ที่จังหวัดอุดรธานี สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ.2540 เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ 4 ที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอ่างทอง ตั้งแต่สำเร็จการศึกษาจนถึงปี 2543 ได้ลาศึกษาต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้าน ฝายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2543-2546 หลังจบการศึกษากลับไปทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ 5 ที่กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอ่างทอง ปีพ.ศ.2546-2547 และกลับมาเรียนต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อ 1 มิถุนายน 2547 จนถึงปัจจุบัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย