

Update in management of hepatitis B in pregnancy and prevention of mother to child hepatitis B transmission

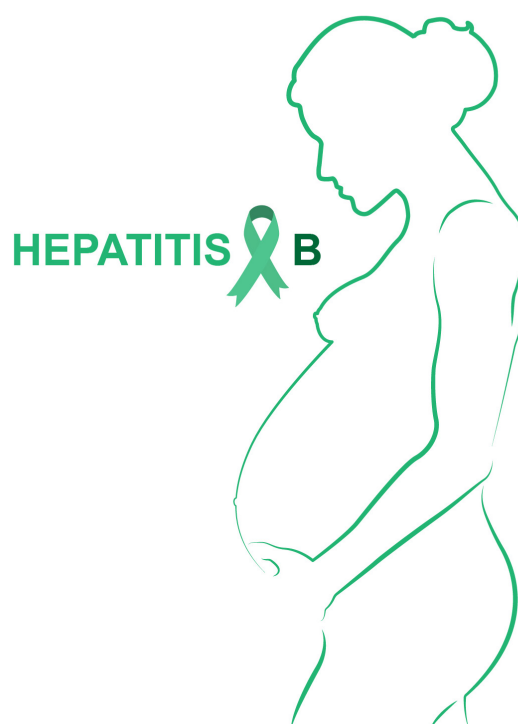
Naichaya Chamroonkul

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Even with two decades of widespread using hepatitis B vaccination, chronic hepatitis B remains a major global health problem. In Thailand, the prevalence of chronic hepatitis B infection was down from 8 - 10% in last decade to 5% recently. Failure to control mother to child transmission is one of the important barriers to the total elimination of hepatitis B infection from world population. In the majority, vertical transmission can be prevented with a universal screening program, immunoprophylaxis by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin (HBIG) for babies born to mothers with HBV. However, in mothers with a high viral load, the chance of immunoprophylaxis failure remains high. To date, there are standard recommendations by all international liver societies including AASLD, EASL and APASL suggest introducing an antiviral agent during the third trimester to CHB pregnant women with a high viral load. Previous US FDA pregnancy category B agents such as Tenofovir and Telbivudine are allowed through all trimesters of pregnancy and are effective for prevention of mother to child transmission. Breastfeeding for patients who receive antiviral agents can be allowed after a risk-benefit discussion with the patient and family.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Keywords: hepatitis B, pregnancy, mother to child transmission



Corresponding author

Naichaya Chamroonkul, M.D.
Division of Gastroenterology and Hepatology,
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Prince of Songkla University, Hatyai, Songkhla, Thailand, 90110
Tel: +66 7445 1479
Email: naichaya@gmail.com

Thai J Hepatol 2018;1(3):1-8
DOI: http://doi.org/10.30856/th.jhep2018vol1iss3_01

Learning points

- Universal screening of hepatitis B infection in pregnant women remains a crucial role in the prevention of mother to child transmission
- Treatment of chronic hepatitis B in pregnancy is initiated based on the severity of liver disease similar to the recommendation for treatment of CHB in an adult.
- In the patient with mild liver disease, antiviral therapy should be prescribed in 3rd trimester to the prevention of mother to child transmission in high viral load pregnant women together with standard immunoprophylaxis by HBV vaccine and hepatitis B immunoglobulin.
- Oral antiviral agents include Tenofovir, Telbivudine and Lamivudine have been shown safety and efficacy in the prevention of mother to child transmission.
- In mother who receives oral antiviral therapy, breastfeeding is not an absolute contraindication and could be allowed after a risk-benefit discussion with patient and family.

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญสำหรับประเทศไทย และเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดมะเร็งตับ ถึงแม้ว่าจะมีการให้วัคซีนแก่ทารกแรกคลอดทุกคนที่เกิดในประเทศตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 เป็นต้นมา แต่อัตราผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประเทศไทยยังอยู่ในระดับสูงคือมากกว่าร้อยละ 2 ของประชากร โดยจาก Meta-analysis ล่าสุดพบว่าอัตราผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประเทศไทยเท่ากับร้อยละ 5.1 ประเมินการคาดว่ามีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประเทศประมาณ 3 ล้านคนในปี พ.ศ. 2558 (1)

จากการศึกษาพบว่ามากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศที่มีอัตราการติดเชื้อในประชากรสูง มีต้นเหตุมาจากการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก (2) ดังนั้นเพื่อบรรลุถึงเป้าหมายการกำจัดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีให้หมดไป นอกเหนือจากการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีแก่ทารกแรกเกิดอย่างทั่วถึงและมีประสิทธิภาพแล้ว จึงยังต้องมุ่งเป้าไปที่นโยบายการป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ทั้งในแง่คัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์และแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระหว่างการตั้งครรภ์ เพื่อลดอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในทารกแรกเกิดและประชากรให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ความเปลี่ยนแปลงในแง่สรีระและระบบภูมิคุ้มกันหลายประการที่เกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ส่งผลต่อธรรมชาติของโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในผู้ป่วย ประกอบกับข้อกังวลถึงผลกระทบทั้งในด้านของมารดาและทารกจากการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ทำให้แนวทางการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังนั้นมีข้อแตกต่างจากการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วไป โดยในบทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงแนวทางการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ แนวทางการติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในระหว่างการตั้งครรภ์ ตลอดจนแนวทางการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก โดยมุ่งเน้นรวบรวมข้อมูลงานวิจัยในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ตรงกับบริบทของประเทศไทยมากที่สุด

การคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์

การคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ให้ประโยชน์อย่างยิ่งในการค้นหาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ตั้งครรภ์ ซึ่งทารกแรกเกิดจากผู้ป่วยนี้จะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับทำให้ภูมิคุ้มกันแบบพร้อมใช้ เพื่อลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกให้เหลือน้อยที่สุด หากแต่ในระยะสิบปีที่ผ่านมาพบว่า ในบางประเทศประสบปัญหาขาดแคลนภูมิคุ้มกันแบบพร้อมใช้เช่นในประเทศไทย ซึ่งถึงแม้จะพบว่าหญิงตั้งครรภ์นั้นติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ทารกที่เกิดมาก็จะได้รับเฉพาะวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียวไม่แตกต่างจากทารกทั่วไป จึงทำให้ความจำเป็นของการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ในช่วงเวลานั้นลดน้อยลงไปในช่วงประเทศ ในเวลาต่อมาได้มีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นพบว่า การให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีในช่วงไตรมาสสามของการตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีปริมาณไวรัสในเลือดสูงนั้นสามารถลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกให้ลดน้อยลงอย่างชัดเจน จึงทำให้ปัจจุบันการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์กลับมามีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการกำหนดแนวทางอีกครั้ง โดยปัจจุบันแนะนำให้คัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย

สำหรับการส่งตรวจที่แนะนำในการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ได้แก่ Hepatitis B Antigen (HBsAg) (3) และหากได้ผลเป็นบวกแล้วจึงดำเนินการประเมินความรุนแรงของโรคตับและความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในภายหลัง

ผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับการตั้งครรภ์

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นไม่มีผลต่ออัตราการเจริญพันธุ์ทั้งในหญิงและชาย ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็ง สำหรับผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังต่อการตั้งครรภ์ยังเป็นที่ถกเถียง มีรายงานว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดเบาหวานในระหว่างตั้งครรภ์ การตกเลือดก่อนคลอด เพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด และทารกน้ำหนักตัวน้อย โดยการศึกษาล่าสุดในประเทศไทย ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ตั้งครรภ์จำนวน 1,446 คน เทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติจำนวน 21,812 คน พบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอัตราการคลอดก่อนกำหนดสูงกว่าหญิงตั้งครรภ์ปกติเล็กน้อย (relative risk 1.013; 95% CI, 1.001 - 1.025) สำหรับผลด้านอื่นนั้นไม่มีความแตกต่าง โดยในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่มี Hepatitis B Envelop Antigen (HBeAg) เป็นบวกนั้นมีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดสูงกว่ากลุ่ม HBeAg เป็นลบ และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเบาหวานในระหว่างตั้งครรภ์ (relative risk 1.434; 95% CI, 0.999 - 2.057) (4) Meta-analysis เกี่ยวกับผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ล่าสุดรวบรวมการศึกษาจำนวน 41 การศึกษา พบว่า การศึกษามีความหลากหลายค่อนข้างมาก โดยผลการศึกษานั้นพบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 16 และร้อยละ 21 ในผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวก (5) ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งนั้นอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน พบอัตราการแท้งตามธรรมชาติและภาวะแทรกซ้อนในหญิงตั้งครรภ์ที่สูงกว่าปกติ ได้แก่ การเกิดความดันสูงระหว่างการตั้งครรภ์ ภาวะรกลอกก่อนกำหนด ภาวะตกเลือดระหว่างการคลอด ตลอดจนการเกิดหน้าที่การทำงานตับแยลง (liver decompensation) ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ตั้งครรภ์พบได้เกินร้อยละ 15 และอาจจะนำไปสู่การเสียชีวิตของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้ได้ (6) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยตับแข็งที่มีการตั้งครรภ์นั้นมีโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นได้มากถึงร้อยละ 30 และหากผู้ป่วยนั้นมีหลอดเลือดขดในหลอดอาหารอยู่แล้ว พบว่า มีโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นถึงร้อยละ 50 - 78 (7, 8) จึงเป็นที่มาของคำแนะนำในการคัดกรองหลอดเลือดขดในหลอดอาหารด้วยการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนต้นในไตรมาสสองของการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยตับแข็งที่ตั้งครรภ์ทุกราย และหากพบเส้นเลือดขดในหลอดอาหารจากการคัดกรองไม่ว่าขนาดใดก็ตามควรทำการป้องกันแบบปฐมภูมิเพื่อไม่ให้เกิดการแตกของเส้นเลือดดังกล่าว โดยการรับประทานหรือการใช้ยากลุ่ม Beta-blocker ตามความเหมาะสม

ผลกระทบจากการตั้งครรภ์กับการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบี

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในหญิงตั้งครรภ์ทำให้เกิดการเพิ่มสูงขึ้นของระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลและเอสโตรเจน ซึ่งทั้ง 2 ฮอร์โมนนี้มีผลทำให้ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดผู้ป่วยสูงขึ้น (9) อย่างไรก็ตามพบว่ารายงานการเกิดการทำงานของตับเลวลงขณะตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็งนั้นพบเพียงประปราย (10) เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันในหญิงตั้งครรภ์นั้นลดระดับลงจึงทำให้โอกาสเกิดตับอักเสบบีในระหว่างตั้งครรภ์ไม่มากนัก ภายหลังจากการคลอดระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะกลับมาทำงานปกติ ในเวลานั้นอาจจะทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบของตับขึ้นได้ โดยมีการรายงานอัตราการเกิด Spontaneous seroconversion และระดับของเอนไซม์ Aminotransferase ที่สูงขึ้นมากกว่าในช่วงเวลาอื่น ๆ โดยปกติพบว่า ระดับเอนไซม์ Aminotransferase ที่สูงขึ้นนั้นอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง (11)

สำหรับแนวทางการติดตามดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ระหว่างการตั้งครรภ์ ได้มีผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มแนะนำให้ติดตามค่าปริมาณไวรัส (HBV

DNA) และระดับเอนไซม์ Aminotransferase ทุก 4 - 6 สัปดาห์ในช่วงไตรมาสหนึ่งและสองของการตั้งครรภ์ และทุก ๆ 4 สัปดาห์ในช่วงไตรมาสที่สาม หลังจากคลอดในเดือนที่ 3 และ 6 (10)

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในระหว่างการตั้งครรภ์

สำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบีเป็นครั้งแรกในช่วงตั้งครรภ์ การตัดสินใจให้การรักษานั้นจำเป็นต้องชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษา กับผลกระทบจากการรักษาที่อาจเกิดขึ้นกับมารดาและทารก ดังนั้นการเริ่มการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะกระทำต่อเมื่อผู้ป่วยมีโรคตับที่รุนแรง เช่น ตับแข็ง และตับอักเสบรุนแรง ซึ่งทั้งสองภาวะมีความจำเป็นต้องให้การรักษาอย่างเร่งด่วนแม้ว่าผู้ป่วยจะตั้งครรภ์ในไตรมาสแรกก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคตบ้น้อยกว่านั้น ข้อบ่งชี้ในการเริ่มรักษาไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังใช้เกณฑ์เดียวกับข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังในผู้ป่วยทั่วไป คือมีหลักฐานของการอักเสบของตับแบบเรื้อรังหรือมีหลักฐานการเกิดพังผืดในตับ (12) อย่างไรก็ตามพบว่า การประเมินผู้ป่วยแบบครบถ้วนในระหว่างการตั้งครรภ์นั้นทำได้ลำบาก เนื่องจากข้อจำกัดหลายประการทั้งในแง่การเจาะตับ หรือแม้กระทั่งการตรวจ Transient Elastography ก็มีข้อจำกัดเช่นกัน เนื่องจากการตั้งครรภ์เป็นข้อห้ามในการส่งตรวจ Transient Elastography ที่ระบุในคำแนะนำจากบริษัทเครื่องมือ (13) ดังนั้นการประเมินผู้ป่วยในช่วงนี้มักยึดถือตามระดับ Aminotransferase และผลอัลตราซาวด์เป็นหลัก โดยอาจจะตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยหลังจากผ่านไตรมาสแรกไปแล้วในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ถึงกระนั้นก็ต้องให้คำแนะนำข้อดีข้อเสียต่าง ๆ จากการรักษาไวรัสตับอักเสบบีอย่างถี่ถ้วนและให้ผู้ป่วยและญาติเป็นผู้ตัดสินใจ สำหรับผู้ป่วยโรคตับที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ไม่มีหลักฐานของการอักเสบของตับและ/หรือมีพังผืดตบอยู่ในระดับต่ำ การตัดสินใจให้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีระหว่างการตั้งครรภ์นั้นจะขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ซึ่งจะได้กล่าวโดยละเอียดในลำดับถัดไป

ตามปกติผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่อยู่ในระหว่างการรักษาควรได้รับคำแนะนำเรื่องคุมกำเนิด โดยเฉพาะหากได้รับยา Pegylated Interferon แต่หากเกิดการตั้งครรภ์ขึ้นแล้วระหว่างการรักษา การตัดสินใจจะดำเนินการรักษาต่อระหว่างการตั้งครรภ์นั้นจำเป็นต้องชั่งน้ำหนักระหว่างความเป็นไปได้ของการเกิดภาวะแทรกซ้อน เนื่องจากการใช้ยาด้านไวรัสในระหว่างการตั้งครรภ์กับการเกิดผลเสียต่อทารกหตุรับการรักษา โดยข้อมูลหลักที่ใช้ประกอบการตัดสินใจดังกล่าว ได้แก่ ความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วยเมื่อเริ่มการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังตั้งแต่ต้น โดยหากผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งหรือเคยมีภาวะ liver decompensation หรือมีพังผืดในระดับรุนแรง ผู้ป่วยเหล่านี้ควรดำเนินการรักษาต่อไปในระหว่างการตั้งครรภ์ เพราะหากหยุดการรักษาอาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคตับรุนแรงน้อย การพิจารณาหยุดยาและติดตามใกล้ชิดอาจสามารถทำได้ แต่แพทย์จำเป็นต้องแจกแจงข้อดีข้อเสียให้ผู้ป่วยเข้าใจอย่างถี่ถ้วน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Pegylated Interferon นั้นจำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วยยานี้ทันทีหากพบว่าตั้งครรภ์ จากนั้นผู้ป่วยและญาติจะต้องรับทราบถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ Interferon และหากจำเป็นต้องดำเนินการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังต่อไป ให้ทำการเปลี่ยนวิธีการรักษาเป็นยาด้านไวรัสตับอักเสบบีชนิดรับประทานที่เคยจัดอยู่ใน US FDA pregnancy category B แทน

ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ยกเลิกการเขียนเอกสารกำกับยา ซึ่งแจกแจงประเภทของยาตามผลต่อการตั้งครรภ์ จากที่เป็น pregnancy category A, B, C, D และ X โดยกำหนดให้มีการเปลี่ยนวิธีการเขียนเอกสารกำกับ

ยาที่ระบุรายละเอียดของผลจากยานั้น ๆ ต่อการตั้งครรภ์และการให้นมบุตรอย่างละเอียด และจำเป็นต้องมีการปรับปรุงข้อมูลให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ โดยใช้ข้อมูลอ้างอิงจากการติดตามผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ใช้นั้น ๆ ที่ลงทะเบียนติดตามผลของยาในระยะยาว เพื่อให้แพทย์และผู้ป่วยได้รับข้อมูลที่ครบถ้วนถูกต้องในการพิจารณาตัดสินใจในการใช้นั้น แต่เนื่องจากในแต่ละตัวยามีรายละเอียดเอกสารกำกับยากค่อนข้างมาก ทางผู้เขียนจึงยังขออ้างอิงถึงการจัดประเภทแบบเดิมเพื่อให้แพทย์เข้าใจได้ง่าย สำหรับยาในกลุ่มการรักษาไวรัสตับอักเสบบีชนิดรับประทานซึ่งเดิม US FDA ได้จัดประเภทให้อยู่ใน category B ได้แก่ Telbivudine และ Tenofovir ส่วน Lamivudine Entecavir และ Adefovir จัดอยู่ใน category C อย่างไรก็ตามสำหรับ Lamivudine นั้นถึงแม้จะจัดอยู่ใน category C แต่พบว่ามีข้อมูลการใช้จำนวนมากและยาวนานในผู้ป่วยเอชไอวี โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 จนถึงปัจจุบัน โดยติดตามหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา lamivudine ระหว่างการตั้งครรภ์มากกว่า 20,000 คน พบว่าอัตราการเกิดความพิการในทารกในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับยา Lamivudine นั้นไม่มีความแตกต่างจากการตั้งครรภ์ทั่วไป (14) จึงอาจสรุปได้เป็นนัยยะว่า หากพิจารณาข้อมูลนี้แล้วก็น่าจะสามารถให้น้ำหนักผู้ป่วยต่อไปได้ สำหรับยาอื่นใน category C นั้นมีคำแนะนำให้เปลี่ยนเป็นยาอื่นที่จัดอยู่ใน category B แทน

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก

การติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ใน 3 ระยะ ได้แก่ ก่อนการคลอด ระหว่างการคลอด และหลังการคลอด โดยความสำเร็จของการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกในช่วงระหว่างการคลอดเป็นเรื่องยืนยันสำคัญที่พิสูจน์ว่าการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงระหว่างการคลอด ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก ได้แก่ ปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในกระแสเลือดมารดา โดยมีรายงานว่ามีทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะได้รับป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกโดยการให้วัคซีนและภูมิคุ้มกันแบบพร้อมใช้สำหรับไวรัสตับอักเสบบีแล้วก็ตาม ยังพบรายงานการติดเชื้อในทารกกลุ่มนี้ได้ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด ได้แก่ หากมารดามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า $6 \log \text{ IU/mL}$ (15) ก่อนหน้าที่จะมีการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกด้วยวัคซีนและภูมิคุ้มกันแบบพร้อมใช้นั้นพบว่า ปัจจัยทางมารดา เช่น การที่มดลูกบีบตัวเป็นเวลานาน การแท้งคุกคาม ซึ่งมีโอกาสทำให้ระบบไหลเวียนเลือดของทารกและมารดาเชื่อมต่อกัน มีโอกาสทำให้เกิดการติดเชื้อเพิ่มขึ้น แต่ยุคที่มีการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกแล้วนั้น พบว่าปัจจัยด้านแม่ไม่ได้ส่งผลต่อความล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกแต่อย่างใด (15)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกในระยะก่อนการคลอด (intrauterine infection) เป็นเหตุผลหนึ่งที่อยู่เบื้องหลังความล้มเหลวของการให้การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกในช่วงระหว่างการคลอด โดยพบรายงานประมาณร้อยละ 10 - 16 ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก (16) ซึ่งกลไกหลักคาดว่าเกิดจากการรั่วซึมของรก (placenta leakage) ข้อมูลดังกล่าวทำให้เกิดความกังวลในการทำหัตถการก่อนการคลอดต่าง ๆ เช่น การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ว่า อาจจะมีผลเพิ่มอัตราเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวในช่วงต้นพบว่า อัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการเจาะน้ำคร่ำกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีตั้งครรภ์ปกติ นั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่หลังจากนั้นมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า โอกาสการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกเพิ่มขึ้น

เมื่อมารดามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า $1 \times 10^7 \text{ copies/mL}$ ($2 \times 10^6 \text{ IU/mL}$) (17) ด้วยข้อมูลดังกล่าวทำให้ The Society for Maternal-Fetal Medicine ของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้แพทย์ให้ข้อมูลก่อนทำ amniocentesis และ chorionic villus sampling ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีไวรัสตับอักเสบบีและมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า $1 \times 10^7 \text{ copies/mL}$ ว่า หัตถการดังกล่าวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก (18) อย่างไรก็ตามถึงแม้หัตถการดังกล่าวจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าวแต่อย่างใด

แนวทางในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก

การให้วัคซีนร่วมกับภูมิคุ้มกันพร้อมใช้สำหรับไวรัสตับอักเสบบี (Immunoprophylaxis)

การให้วัคซีนต้านไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับภูมิคุ้มกันพร้อมใช้สำหรับไวรัสตับอักเสบบี (HBIG) แก่ทารกซึ่งเกิดจากมารดาซึ่งติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังเป็นแนวทางมาตรฐานที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก โดยแนะนำให้รับวัคซีนร่วมกับ HBIG ภายใน 12 ชั่วโมงหลังคลอด ตามด้วยวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อยอีก 2 ครั้ง ที่ 1 และ 6 เดือน รวมเป็นวัคซีนอย่างน้อย 3 ครั้ง (19) โดยการให้ HBIG คู่กับวัคซีนนั้นพบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกได้ดีกว่าการให้วัคซีน หรือ HBIG อย่างเดียว (20) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย HBeAg เป็นบวก (21) ซึ่งความเสี่ยงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกสูงถึงร้อยละ 90 หากไม่ได้รับการป้องกันใด ๆ (22) แต่อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ภูมิคุ้มกันพร้อมใช้สำหรับไวรัสตับอักเสบบีนั้นยังมีปัญหาหลายประการในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย เนื่องจากการเข้าถึง HBIG นั้นมีข้อจำกัด จึงมีการศึกษาซึ่งมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อจำกัดการใช้ HBIG ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ศึกษาในทารกซึ่งกำเนิดจากมารดาที่ HBeAg เป็นลบและไม่ได้รับการให้ HBIG พบว่าการให้เฉพาะวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีนั้นมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการให้วัคซีนร่วมกับ HBIG (23) อย่างไรก็ตามการกำหนดแนวทางดังกล่าวขึ้นกับการศึกษาเรื่องความคุ้มค่าของแนวทางนี้ในแต่ละประเทศ โดยในประเทศไทยยังยึดถือตามคำแนะนำของ WHO แต่ในที่ที่มีทรัพยากรจำกัดผู้พนธ์มีความเห็นว่าอาจจะเลือกให้ HBIG ในเฉพาะหญิงตั้งครรภ์ที่มี HBeAg positive หรือหากรับวัคซีนอย่างเดียวในทารกที่กำเนิดจากมารดาที่มี HBeAg positive ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองว่าทารกยังมีโอกาสที่จะติดเชื้อได้ประมาณร้อยละ 22 (24)

วิธีการคลอด

ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับผลของวิธีการคลอดกับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกนั้นยังเป็นที่ถกเถียง การศึกษาในระยะแรกแสดงผลการศึกษาว่า การคลอดตามธรรมชาติและการผ่าตัดคลอดนั้นไม่มีความแตกต่างในเรื่องการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก แต่การศึกษาถัด ๆ มาได้ผลในทางตรงกันข้าม การศึกษาขนาดใหญ่ที่สุดทำในประเทศจีนโดยเก็บข้อมูลจากทารก 1,409 คน ซึ่งกำเนิดจากมารดาที่มีไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg เป็นบวก ที่ได้รับ immunoprophylaxis ตามมาตรฐาน พบว่าการคลอดด้วยวิธีผ่าคลอดแบบไม่ฉุกเฉิน (elective caesarean section) มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกต่ำกว่าการผ่าคลอดแบบฉุกเฉินและการคลอดธรรมชาติอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า เมื่อจำแนกผู้ป่วยด้วยปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือดมารดาแล้ว พบว่าความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญ (25) นั่นแปลว่าหากสามารถลดไวรัสในเลือดแม่ด้วยกรรมวิธีอื่น เช่น การให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ผลของวิธีการคลอดต่ออัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

จากมารดาสู่ทารกนั้นอาจจะไม่ชัดเจน การศึกษาในเรื่องดังกล่าวในยุคที่มีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกโดยการให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี

การให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก

แม้การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกด้วยการให้วัคซีนร่วมกับ HBIg จะสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกได้มากถึงเฉลี่ยร้อยละ 90 (26) แต่ข้อมูลที่ทำการศึกษาในทารกซึ่งกำเนิดจากมารดาที่มีปริมาณไวรัสในเลือดสูงกว่า 1,000,000 copies/mL (200,000 IU/mL) พบว่า มีถึงร้อยละ 30 ที่ล้มเหลวจากการให้ immunoprophylaxis คือยังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก (27) ดังนั้นในปัจจุบันจึงเป็นคำแนะนำสากลเริ่มให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีแก่มารดาที่มีปริมาณไวรัสในเลือดสูงกว่า 200,000 IU/mL สำหรับ The American Association of the Study of Liver Disease (AASLD) (28) และ 1,000,000 IU/mL สำหรับ The European Association of Study of the Liver (EASL) และ The Asian-Pacific Association of Study of the Liver (APASL) (12, 29) ในไตรมาสสุดท้ายของการตั้งครรภ์ โดยเริ่มที่ 28 - 32 สัปดาห์ สำหรับยาที่มีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก ได้แก่ Lamivudine, Telbivudine และ Tenofovir ดังสรุปในตารางที่ 1 (Table 1)

Table 1: การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ในแง่การป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก

ดัดแปลงจาก Chamroonkul N, Piratvisuth T. Hepatitis B During Pregnancy in Endemic Areas: Screening, Treatment, and Prevention of Mother-to-Child Transmission. Paediatric drugs. 2017;19(3):173-81.

Study	Year of publication (D.C.)	Medication (daily dose)	Treatment initiation (weeks)	Initial viral load in treatment group log ₁₀ copies/ml (Median + range)	Rate of transmission (%)	
					Treatment	Control
van Zonneveld et al. (30)	2003	LAM 150 mg OD.	34	9.38 (9.07–9.55)	12.5	28
Xu et al. (31)	2009	LAM 150 mg OD	32	9.34 ± 9.2	18	39
Han et al. (32)	2011	LdT 600 mg OD	20–32	8.16 (7.04–9.45)	0	8
Greenup et al. (34)	2014	TDF 300 mg OD	32	7.8 ± 0.72	1.1	20
Zhang et al. (36)	2014	LdT 600 mg or LAM 100 mg OD	28	7.65 ± 0.41	0	2.8
Chen et al. (38)	2015	TDF 300 mg OD	30–32	8.18 ± 0.47	1.54	10.71
Pan et al. (39)	2016	TDF 300 mg OD	30–32	8.2 ± 0.5	0	7
Jourdain et al. (40)	2018	TDF 300 mg OD	28	7.5 ± 1.6	0	3

Lamivudine

การศึกษาเริ่มต้นการใช้ยา Lamivudine ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2546 รายงานการให้ยา Lamivudine 150 mg ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีตั้งครรภ์ที่มีปริมาณไวรัสในเลือดจำนวนมากกว่า 1.2×10^9 geq/mL จำนวน 8 คน เมื่อตั้งครรภ์ได้ 34 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มควบคุมผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีตั้งครรภ์ที่มีระดับไวรัสในเลือดสูงซึ่งไม่ได้รับยาต้านไวรัสจำนวน 25 คน โดยทารกทั้ง 2 กลุ่มได้รับ immunoprophylaxis ด้วยวัคซีนและ HBIg ตามมาตรฐานพบว่า อัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกในกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (12.5% ในกลุ่มได้รับยาเทียบกับ 28% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา) (30) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวนน้อยและไม่ใช้การศึกษาแบบสุ่ม จึงทำให้เกิดการศึกษาที่ใหญ่ขึ้นในลำดับถัดๆ มาตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2552 ทำการศึกษาแบบ double blind randomized placebo control ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีตั้งครรภ์ที่มีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่า 1,000 MEq/mL ($>250,000,000$ IU/mL) จำนวน 150 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ Lamivudine 100 mg ในสัปดาห์ที่ 32 ของการตั้งครรภ์จนถึง 4 สัปดาห์หลังคลอดและกลุ่มยาหลอก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 52 สัปดาห์หลังคลอด ผู้ป่วยที่ได้รับยา Lamivudine ร่วมกับ

immunoprophylaxis ด้วยวัคซีนและ HBIg นั้นมีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ immunoprophylaxis ด้วยวัคซีนและ HBIg อย่างมีนัยสำคัญ (18% และ 39% ตามลำดับ) (31) ข้อจำกัดของการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มยาหลอกนั้นมีอัตราผู้ป่วยที่ขาดการติดตามซึ่งจะถูกรวมเป็นผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการให้การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกสูงถึง 31% เทียบกับ 18% ในกลุ่มได้รับยา ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แยกผู้ป่วยที่ขาดการติดตามออกไป พบว่าความแตกต่างของการเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกสูงไม่มีความแตกต่างทางสถิติ Meta-analysis จากการศึกษาจำนวน 15 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มของการใช้ยา Lamivudine ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก จำนวนผู้ป่วย 1,693 คน ทุกการศึกษาทำในประเทศจีนและมีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่มีกระบวนการวิจัยในระดับคุณภาพดี พบว่าการให้ยา Lamivudine มี relative risk ต่อการเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกเทียบกับยาหลอกที่ 0.33 (95% CI 0.21 - 0.50) แต่พบว่าความเสี่ยงดังกล่าวลดลงเฉพาะในกลุ่มเมื่อได้รับยา Lamivudine แล้วปริมาณไวรัสในมารดาลดลงต่ำกว่า 200,000 IU/mL เท่านั้น สำหรับผลข้างเคียงของการใช้ยาพบว่าไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มยาหลอก (32)

จากข้อมูลดังกล่าวจึงทำให้มีแนวคิดที่จะเริ่มให้ยาต้านไวรัส ในระยะเวลาที่เร็วขึ้น เพื่อลดปริมาณไวรัสก่อนการคลอดให้ได้มากที่สุด อย่างไรก็ตามก็ยังมีความกังวลถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นกับทารก ในครรภ์ การศึกษาในเรื่องดังกล่าวเพิ่งมีการตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2560 เป็น retrospective cohort จากประเทศจีน เปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับ Lamivudine ในไตรมาสสองและสามของการตั้งครรภ์ พบว่าทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วน ของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดก่อนคลอดต่ำกว่า 200,000 IU/mL และอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกไม่แตกต่างกัน คือไม่มีผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่ม เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ ทารก เทียบกับ 12% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยการได้รับยา Lamivudine ทั้งไตรมาสสองและสามไม่มีผลข้างเคียงที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (33) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสตับอักเสบบี ตั้งต้นที่ต่ำกว่าการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้า (range 6 - 9 log₁₀ IU/mL) ดังนั้นผลของการศึกษาอาจต่างออกไปหากในผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัส สูงกว่า 9 log₁₀ IU/mL สำหรับการศึกษานี้ที่ใช้ยา Lamivudine ในการ ป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก ในช่วงหลังนั้น มีจำนวนลดน้อยลงอย่างมาก เนื่องจากความกังวลในเรื่องการเกิดภาวะ เชื้อดื้อยาตามมา ภายหลังจากการให้ยาดังกล่าวในระหว่างตั้งครรภ์ โดย ความสนใจพุ่งไปที่ยากลับที่มีอัตราการดื้อยาดังกล่าว เช่น Tenofovir

Telbivudine

Telbivudine เป็นยาตัวแรกในท้องตลาดที่ใช้ในการรักษา ไวรัสตับอักเสบบีซึ่งจัดอยู่ใน US FDA pregnancy category B การศึกษาแรกที่ใช้อย่างกว้างขวางในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากมารดาสู่ทารกเป็นการศึกษาแบบ open labeled ในหญิงตั้งครรภ์ที่มี เชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบ HBe Antigen เป็นบวกและมีปริมาณไวรัส ในเลือดมากกว่า 7 log copies/mL โดย 135 คน ได้รับ Telbivudine ในระหว่างตั้งครรภ์สัปดาห์ที่ 20 - 32 จนถึง 4 สัปดาห์หลังคลอดเทียบกับกลุ่มที่ได้เฉพาะ immunoprophylaxis จำนวน 94 คน พบว่าอัตรา การติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ในทารกที่มารดาได้รับ Telbivudine นั้น ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (0% เทียบกับ 8%; p = 0.002) (34) ที่น่าสนใจอย่างยิ่งคือ การศึกษาชิ้นนี้ได้มีการเผยแพร่ผลการติดตามทารก ในกลุ่มมารดาที่ได้รับ Telbivudine ไปในระยะเวลายาวเป็นเวลา 5 ปี พบว่า ทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยาดังกล่าวมีอัตราการเจริญเติบโต และพัฒนาการไม่แตกต่างจากเด็กปกติ (35) ซึ่งในปัจจุบันน่าจะเป็นการ ศึกษาเดียวที่มีการรายงานผลระยะยาวของทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับ ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี การศึกษาที่ตามมาเป็นการศึกษาแบบเปิด ที่เปรียบเทียบผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับ Lamivudine 51 คน Telbivudine 252 คน กับกลุ่มควบคุม 345 คน ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสในผู้ป่วย HBe Antigen เป็นบวกและมีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่า 200,000 IU/mL พบว่าทั้ง Lamivudine และ Telbivudine มีอัตราการติดเชื้อจาก มารดาสู่ทารกน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเทียบ ทั้ง 2 ตัวยานั้นไม่แตกต่างกัน (36) ข้อจำกัดที่สำคัญสำหรับการใช้ยา Telbivudine ด้วยข้อบ่งชี้คือการไม่มีการศึกษาคุณภาพดีแบบ RCT มายืนยัน ประสิทธิภาพของยาดังกล่าว นอกจากนี้เนื่องจากเป็นยาที่มีความเสี่ยง การดื้อยาสูงจึงไม่เป็นที่นิยมมากนักเมื่อมียากลับอื่นที่สามารถทดแทนได้

Tenofovir

เนื่องจากทั้ง Lamivudine และ Telbivudine นั้นเป็นยาที่มีโอกาสเกิดการดื้อยาสูง จึงทำให้เกิดความสนใจในการใช้ tenofovir ซึ่งเป็นยาที่มีอัตราการดื้อยาดังกล่าวจะจัดอยู่ pregnancy category B ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก เริ่มต้นจาก

การศึกษาแบบ retrospective ขนาดเล็ก เปรียบเทียบผู้ป่วยไวรัสตับ อักเสบบีตั้งครรภ์ที่มี HBe Antigen เป็นบวกและมีไวรัสในเลือด มากกว่า 7 log copies/mL จำนวน 21 คน ได้รับยา tenofovir ในสัปดาห์ที่ 18 - 27 ของการตั้งครรภ์ เทียบกับผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ไม่ ได้รับยาและทารกได้รับเฉพาะ immunoprophylaxis จำนวน 24 คน พบว่าอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทารกซึ่งประเมินจากการ มี HBV DNA ในเลือดที่ 28 สัปดาห์ หลังคลอด พบว่ากลุ่มได้รับยามีอัตรา การติดเชื้อที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (0% เทียบกับ 8.4%, P = 0.02) (37) การศึกษาต่อมาในประเทศไต้หวันแบบ open labeled non randomized trial ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีตั้งครรภ์ HBe Antigen เป็นบวกและมีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่า 7log IU/mL จำนวน 118 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Tenofovir 300 mg เริ่มที่สัปดาห์ที่ 30 - 32 ของการตั้งครรภ์จนถึง 4 สัปดาห์หลังคลอด จำนวน 62 คนและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาจำนวน 56 คนตามความสมัครใจ ของผู้ป่วย โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Tenofovir นั้นมีอัตราการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกที่ต่ำกว่า 1.54% เทียบกับ 10.71%, P = 0.0481 และมีการติดตามมารดาที่อยู่ในการศึกษาไปจนมากกว่า 3 เดือนหลังคลอด พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Tenofovir มีอัตราของผู้ป่วย ที่มีค่า ALT สูงมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมากกว่า 3 เดือน และอัตรา ของผู้ป่วยที่มีค่า ALT สูงมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติต่ำกว่าในกลุ่ม ควบคุม ตลอดจนระยะเวลาที่มีค่า ALT ผิดปกติที่สั้นกว่า โดยที่ไม่มีผลต่อ อัตราการเกิด seroconversion (38) การศึกษาแบบสุ่มแรกตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2559 ศึกษาในประเทศจีน โดยทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ตั้งครรภ์ที่มี HBe Antigen เป็นบวกและมีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่า 200,000 IU/mL จำนวน 200 คน ให้ได้รับ Tenofovir 300 mg ตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 30 - 32 ของการตั้งครรภ์จนถึง 4 สัปดาห์หลังคลอด และ ยาหลอกในอัตราส่วน 1:1 โดยทั้งสองกลุ่มได้รับ immunoprophylaxis ตามมาตรฐานปกติ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Tenofovir นั้นมีอัตราการติดเชื้อ จากมารดาสู่ทารกที่ 28 สัปดาห์หลังคลอดที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทั้ง จากการศึกษาแบบ intention to treat analysis และ per protocol analysis สำหรับข้อมูลเรื่องความปลอดภัยนั้นพบว่า หลังจากหยุดยา ในกลุ่ม Tenofovir มีอัตราของผู้ป่วยที่มี ALT สูงกว่าค่าปกติมากกว่าใน กลุ่มควบคุมและผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenofovir มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า creatine kinase ที่สูงกว่าปกติมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ส่วนใหญ่ พบว่ามีระดับสูงขึ้นแบบไม่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการจากการเพิ่ม สูงขึ้นของค่านี้ (39) การศึกษาที่ตีพิมพ์ล่าสุดศึกษาในประเทศไทยเป็น การศึกษาแบบ multicenter ใน 17 สถาบันในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ตั้งครรภ์ที่มี HBe Antigen เป็นบวก จำนวน 331 คน โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับ Tenofovir ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 28 ของการตั้งครรภ์จนถึง 8 สัปดาห์หลังคลอด 168 คน และกลุ่มยาหลอกจำนวน 163 คน ที่เป็น จุดสังเกตพิเศษคือ ในการศึกษาครั้งนี้ให้ immunoprophylaxis program ที่แตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ โดยให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ทั้งหมด 5 เข็มที่แรกเกิด 1, 2, 4 และ 6 เดือน ร่วมกับ HBIg เมื่อแรกเกิด ซึ่งผลการศึกษาพบว่า อัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในทั้งสอง กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน 0% ในกลุ่ม Tenofovir และ 2% กลุ่มควบคุม ทั้งนี้พบว่าอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในกลุ่มควบคุม ในการศึกษาดังกล่าวนั้น มีความแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ เป็น อย่างมาก ทั้งนี้เชื่อว่าอาจจะเป็นผลของการให้ immunoprophylaxis ที่แตกต่างกัน ทั้งจำนวนครั้งของการรับวัคซีนและระยะเวลาระหว่างการ คลอดกับการรับ immunoprophylaxis แรกคลอด ซึ่งในการศึกษานี้ ระยะเวลาหลังคลอดกับวัคซีนเข็มแรกกับ HBIg นั้น 96% ได้รับ ภายใน 4 ชั่วโมง (median 1.2 ชั่วโมง) นอกจากนี้ผู้เขียนยังกล่าวถึง ประเด็นการเจาะน้ำคร่ำ ซึ่งพบว่ามีอัตราที่สูงในการศึกษาจาก ประเทศจีนและอาจเพิ่มการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกดังที่ได้กล่าว ไปในช่วงต้นของบทความ (40)

บทสรุปในการป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกด้วยยาต้านไวรัสตับอักเสบบี

จากการรวบรวมการศึกษาทั้งหมดที่ได้กล่าวถึงในทุกตัว จะเห็นได้ว่ายังมีข้อมูลทั้งสนับสนุนและคัดค้านการใช้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก เพราะมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เข้ามาเกี่ยวข้องทำให้ผลการรักษาของแต่ละงานวิจัยได้ผลที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเริ่มให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกนั้น ยังคงจำเป็นต้องกระทำหลังจากที่แพทย์ได้แจกแจงข้อดีข้อเสียแก่ผู้ป่วยและญาติอย่างละเอียดรอบคอบ และให้ตัวผู้ป่วยเองเป็นผู้ตัดสินใจเลือกการรักษาด้วยตนเองเป็นหลัก อย่างไรก็ตามหากอ้างอิงจากคำแนะนำสากลที่แนะนำโดย AASLD, EASL, APASL และแนวทางการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกในประเทศไทยที่เพิ่งประกาศใช้ในปี พ.ศ. 2560 แนะนำให้ยาต้านไวรัสแก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีไวรัสตับอักเสบบีที่มีปริมาณเชื้อในเลือดสูงและหรือมี HBe antigen เป็นบวก โดยยาที่แนะนำให้พิจารณาเป็นอันดับแรก ได้แก่ Tenofovir สิ่งสำคัญไม่แพ้กัน คือการผลักดันการเข้าถึง standard immunoprophylaxis ให้เป็นไปอย่างทั่วถึงและมีประสิทธิภาพที่ดีโดยเฉพาะในพื้นที่ห่างไกล

การให้นมบุตรในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสามารถให้นมบุตรได้ตามปกติ เนื่องจากในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยยืนยันแล้วว่า การให้นมบุตรไม่เพิ่มอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกจาก Meta-analysis ซึ่งรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 10 การศึกษา โดยเปรียบเทียบทารกที่ได้รับการให้นมแม่จำนวน 751 คน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการให้นมแม่จำนวน 873 คน พบว่าอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นไม่แตกต่างกัน (41) อย่างไรก็ตามมารดาจะให้ให้นมบุตรควรระวังการเกิดบาดแผลรอบหัวนม ซึ่งหากมีแผลหรือเลือดออก ควรงดการให้นมไปก่อนในช่วงเวลาดังกล่าว

ในทางกลับกัน การให้นมในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบีนั้นยังเป็นที่ถกเถียง เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาที่จะผ่านทางน้ำนมนั้นยังไม่ชัดเจนพอ ทำให้เกิดข้อกังวลคือ ระยะเวลาในการที่ทารกจะได้รับยาอาจจะยาวนานในบางราย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อเจริญเติบโตและพัฒนาการได้ ในการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่จึงงดการให้นมบุตรระหว่างการรับประทานยาต้านไวรัส แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากนมแม่มีประโยชน์ในหลาย ๆ ประการต่อทารกและการใช้นมสูตรสำเร็จมีข้อจำกัดในเรื่องการเข้าถึงและราคาในหลาย ๆ ประเทศ ประกอบกับมีข้อมูลจากผู้ป่วย HIV ซึ่งไม่สามารถหยุดยาได้ รายงานความปลอดภัยที่สูงในทารกกลุ่มนี้ โดยเฉพาะ Tenofovir ซึ่งมีข้อมูลว่าระดับในน้ำนมต่ำมาก ดังนั้นการให้นมบุตรในระหว่างการรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบบีนั้นจึงไม่ได้จัดเป็นข้อห้าม แต่จำเป็นต้องมีการแจกแจงข้อดีข้อเสียแก่มารดาและครอบครัวให้ชัดเจนก่อนการตัดสินใจ

สรุป

การป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกยังเป็นกระบวนการสำคัญในการลดอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากร กระบวนการดังกล่าวเริ่มต้นจากการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหญิงตั้งครรภ์ทุกคน และให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในระหว่างการตั้งครรภ์ ร่วมกันกับการให้การป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกระหว่างคลอด โดยในปัจจุบันคำแนะนำสากลจากทุกสมาคมแพทย์แนะนำให้หญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและมีปริมาณไวรัสในเลือดสูงได้รับยาต้านไวรัสในระหว่างไตรมาสสามของการตั้งครรภ์จนถึงหลังคลอด ร่วมกับการให้วัคซีนและภูมิคุ้มกันพร้อมใช้ในทารกอย่างทันที่ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาในเรื่องประสิทธิภาพการให้ยาต้านไวรัส เพื่อลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกยังมีข้อถกเถียงอยู่ประปราย ดังนั้นการดำเนินการรักษาใด ๆ จึงยังต้องอยู่ภายใต้การให้คำแนะนำอย่างละเอียดแก่ผู้ป่วยและให้ผู้ป่วยและญาติเป็นผู้ตัดสินใจรับการรักษาดังกล่าว

References

1. Leroi C, Adam P, Khamduang W, Kawilapat S, Ngo-Giang-Huong N, Ongwandee S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in Thailand: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;51:36-43.
2. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009;29:133-9.
3. Hellard ME, Chou R, Easterbrook P. WHO guidelines on testing for hepatitis B and C - meeting targets for testing. *Bmc Infect Dis.* 2017;17.
4. Sirilert S, Traisrisilp K, Sirivatanapa P, Tongsong T. Pregnancy outcomes among chronic carriers of hepatitis B virus. *Int J Gynecol Obstet.* 2014;126(2):106-10.
5. Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2018;90(1):93-100.
6. Shaheen AAM, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int.* 2010;30(2):275-83.
7. Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998;22(2):156-65.
8. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg.* 1982;143(4):421-5.
9. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Vir Hepat.* 2008;15(1):37-41.
10. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, et al. Serum Alanine Aminotransferase and Hepatitis B DNA Flares in Pregnant and Postpartum Women with Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1410-5.
11. Dyson JK, Waller J, Turley A, Michael E, Moses S, Valappil M, et al. Hepatitis B in pregnancy. *Frontline Gastroenterol.* 2014;5(2):111-7.
12. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
13. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol.* 2009;15(12):1409-14.
14. The Antiretroviral Pregnancy Registry interim report [Internet]. 1 January 1989 through 31 January 2018. Available from: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.
15. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Australia.* 2009;190(9):489-92.
16. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ, Wang KY, et al. Efficacy of Hepatitis-B Immune Globulin for Prevention of Perinatal Transmission of the Hepatitis-B Virus Carrier State - Final Report of a Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology.* 1983;3(2):135-41.
17. Yi W, Pan CQ, Hao JZ, Hu YH, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *Journal of Hepatology.* 2014;60(3):523-9.
18. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):6-14.
19. Global routine vaccination coverage--2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2013;62(43):858-61.
20. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Letlie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England).* 1984;1(8383):921-6.
21. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, Yeh CL, Wang JY, Chiang BN, et al. Combined Passive and Active Immunization for Interruption of Perinatal Transmission of Hepatitis-B Virus in Taiwan. *Hepato-Gastroenterol.* 1985;32(2):65-8.
22. Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in Pregnancy: Challenges and Treatment. *Gastroenterol Clin N.* 2011;40(2):355-+.
23. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(7):584-8.
24. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine.* 2002;20(31-32):3739-43.
25. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang XH, Zhang H, Li J, et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen-Positive Women to Their Infants. *Clin Gastroenterol H.* 2013;11(10):1349-55.
26. Luo ZB, Li LJ, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):E82-E8.

27. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepatitis*. 2012;19(2):E18-E25.
28. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
29. Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Lampertico P, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370-98.
30. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HGM, de Man RA, Schalm SW, Janssen HLA. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003;38(4):707a-a.
31. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepatitis*. 2009;16(2):94-103.
32. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroentero*. 2011;17(38):4321-33.
33. Pan CQ, Yi W, Liu M, Wan G, Hu YH, Zhou MF. Lamivudine therapy during the second vs the third trimester for preventing transmission of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis*. 2017;24(3):246-52.
34. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011;55(6):1215-21.
35. Shang J, Wen Q, Wang CC, Liu K, Bai L, Tang H. Safety and efficacy of telbivudine for chronic hepatitis B during the entire pregnancy: Long-term follow-up. *J Viral Hepatitis*. 2017;24:43-8.
36. Zhang H, Pan CQ, Pang QM, Tian RH, Yan ME, Liu X. Telbivudine or Lamivudine Use in Late Pregnancy Safely Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus in Real-Life Practice. *Hepatology*. 2014;60(2):468-76.
37. Celen MK, Mert D, Ay M, Dal T, Kaya S, Yildirim N, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroentero*. 2013;19(48):9377-82.
38. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015;62(2):375-86.
39. Pan CQ, Duan ZP, Dai EH, Zhang SQ, Han GR, Wang YM, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *New Engl J Med*. 2016;374(24):2324-34.
40. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *New Engl J Med*. 2018;378(10):911-23.
41. Shi ZJ, Yang YB, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li XM, et al. Breastfeeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus A Meta-analysis and Systematic Review. *Arch Pediat Adol Med*. 2011;165(9):837-46.