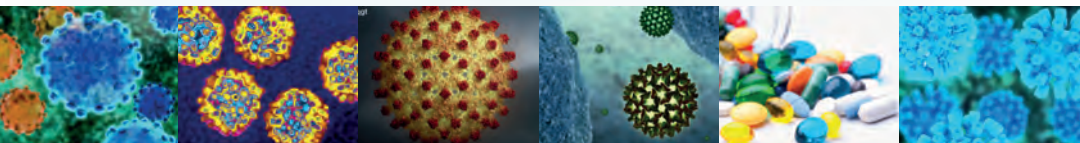
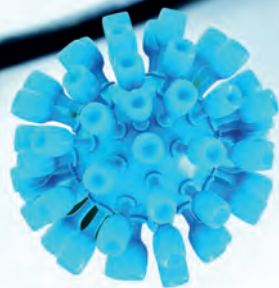
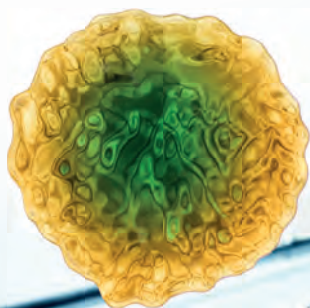
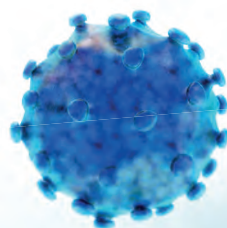


แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ  
บี และ ซี เรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558

# Thailand Practice Guideline for Management of Chronic

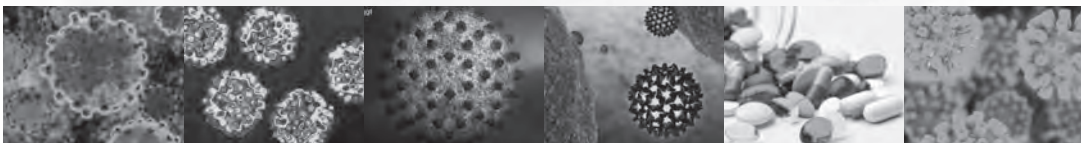
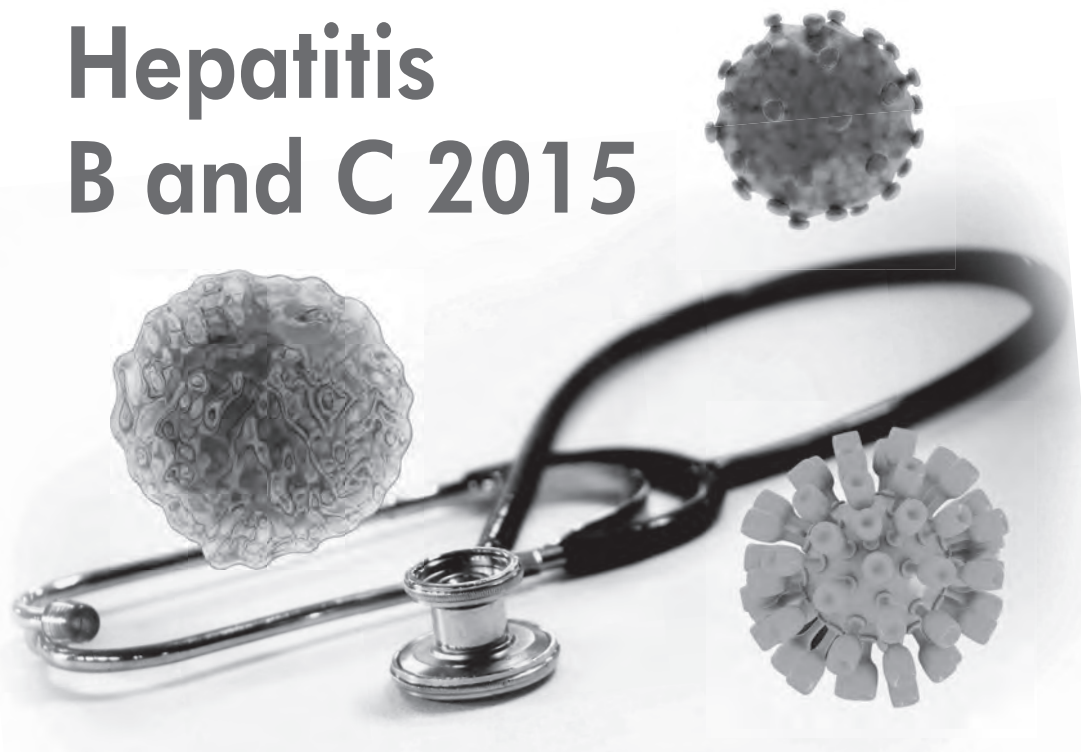
# Hepatitis B and C 2015



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี และ ซี เรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558

# Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis B and C 2015



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี และ ซี เรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558

Thailand Practice Guideline  
for Management of Chronic  
Hepatitis  
B and C 2015

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2558 จำนวน 4,000 เล่ม  
ISBN 978-616-279-685-2

ผู้จัดพิมพ์เผยแพร่

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย  
เลขที่ 1575/1 ชั้น 4 อาคารชัยสงวน  
ถ. เพชรบุรีตัดใหม่ มักกะสัน ราชเทวี  
กรุงเทพมหานคร 10400

พิมพ์ที่

ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์  
45/12-14, 33 หมู่ 4 ถนนบางกรวย-จตุรนต์  
ตำบลบางขนุน อำเภอบางกรวย  
จังหวัดนนทบุรี 11130  
โทรศัพท์ 02-879-9154-6 โทรสาร 02-879-9153  
parbpim@gmail.com  
www.parbpim.com

## คำนำ

เมื่อปี 2555 สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยที่มี ร.ศ.นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ เป็นนายกสมาคมฯ ได้จัดทำแนวทางการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัส บี และ ซี ขึ้น ซึ่งก็ได้ได้รับความนิยอย่างกว้างขวางจากแพทย์ทั่วประเทศ อาศัยใช้ช่วยชี้ทางหลักปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยให้เหมาะสมกับสภาพการณ์ของแพทย์ ผู้ป่วยและสถานพยาบาล

ทางสมาคมมีเจตนาปรับปรุงแนวทางให้ทันสมัย สอดคล้องกับความก้าวหน้าของวิทยาการอย่างทันการเสมอมา

ดังนั้น จากกรที่เมื่อปี 2557 องค์การอาหารและยาได้รับรองยารักษาตับอักเสบจากไวรัส บี และ ซี เพิ่มขึ้นอีก 2 ชนิด และยังมียาใหม่ที่ยื่นขอรับรองอีก คาดว่าอาจได้รับรองในปี 2558 นี้

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยจึงได้ปรับปรุงแนวทางการรักษาเป็นฉบับใหม่ให้สอดคล้องกับสภาพการณ์ขึ้น โดยคณะกรรมการที่จัดทำแนวทางฯ ชุดเดิมมีความเห็นให้ ร.ศ.นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี ช่วยร่างส่วนเพิ่มเติมของการรักษาไวรัส บี และ ร.ศ.นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ ช่วยร่างส่วนเพิ่มเติมของการรักษาไวรัส ซี แล้วเวียนให้คณะกรรมการปรับแก้ จากนั้นรวบรวมความเห็นเป็นฉบับสุดท้าย รับรองโดยคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษา ส่งให้คณะกรรมการบริหารสมาคมรับรองอีกชั้นหนึ่ง

ที่สุด ในที่ประชุมใหญ่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยครั้งล่าสุด เมื่อวันที่ 28 มีนาคม 2558 ก็ได้มีการนำเสนอให้แก่สมาชิกสมาคม ผ่านการอภิปรายและรับรอง เป็นรูปเล่มของแนวทางที่ท่านได้อ่านในขณะนี้

ผมในฐานะนายกสมาคมวาระ 2556-2557 ขอขอบพระคุณคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาทุกท่านที่สละแรงกายแรงใจจัดทำมาตั้งแต่ฉบับ 2555 ขอขอบพระคุณ ร.ศ.นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี และ ร.ศ.นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ที่รับภาระเป็นพิเศษในการร่างฉบับปรับปรุง 2557 นี้

หวังว่าสมาชิกสมาคม แพทย์ทุกท่านตลอดจนทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องจะได้ประโยชน์จากแนวทางการรักษาฉบับนี้ ดังที่เคยได้มา เพื่อประโยชน์แก่ผู้ป่วยชาวไทยทุกคนและแก่ประเทศที่รักยิ่งของเรา

ร.ศ.นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยวาระปี พ.ศ. 2556-2557



**คณะกรรมการสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย**  
**วาระปี พ.ศ. 2556-2557**

|                                       |                                 |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| นายกสมาคม                             | นายแพทย์ศตวรรษ ทองสวัสดิ์       |
| อุปนายก                               | นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี      |
| เลขาธิการ                             | นายแพทย์ชินวัตร สุทธิวนา        |
| ปฎิคม                                 | นายแพทย์ทีปวิทย์ วิถีสรวงจัน    |
| เหรัญญิก                              | แพทย์หญิงศิระพร ไชยอนุวัต       |
| ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง | นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์      |
| ประธานฝ่ายวิจัย                       | นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา   |
| ประธานฝ่ายวารสาร                      | นายแพทย์ปิยะวัฒน์ โกมลมิตร      |
| ประธานฝ่ายจริยธรรม                    | แพทย์หญิงวัฒนา สุชีไพศาลเจริญ   |
| ประธานฝ่ายเงินออม                     | พลตรีนายแพทย์อนุชิต จูตะพุทธิ   |
| ประธานฝ่ายประชาสัมพันธ์               | นายแพทย์ณัฐพงษ์ อัครผล          |
| นายทะเบียน                            | แพทย์หญิงอาภาสณี โสภณสฤษฏ์สุข   |
| กรรมการ                               | แพทย์หญิงจโรชา มหาชัย           |
|                                       | แพทย์หญิงวรรณุช จงศรีสวัสดิ์    |
|                                       | นายแพทย์ยงยุทธ ศิริวัฒน์อักษร   |
| ที่ปรึกษา                             | นายแพทย์เติมชัย ไชยอนุวัต       |
|                                       | แพทย์หญิงชุติมา ประมูลสินทรัพย์ |

# แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558

Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis B 2015

## การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจซีรัม HBsAg ให้ผลบวก

1. ตรวจสอบเลือดประเมินดูภาวะของโรค ได้แก่ HBeAg, HBeAb และ HBV DNA
2. ตรวจสอบติดตามการทำงานของตับโดยวัดระดับซีรัม alanine aminotransferase (ALT) อย่างน้อยทุก 3-6 เดือน
3. ตรวจสอบประเมินระยะของโรคตับเบื้องต้นด้วยการตรวจทางรังสีวิทยา และ/หรือวิธีอื่น เช่น อัลตราซาวนด์ หรือตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness) ด้วยเครื่อง transient elastography เป็นต้น

## ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ที่ควรได้รับการรักษา

ผู้ที่มีคุณสมบัติสมควรได้รับการรักษามีดังต่อไปนี้

### ผู้ป่วยที่ตรวจซีรัม HBeAg ให้ผลบวกหรือลบ

1. ตรวจพบ HBsAg ในเลือดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน HBeAg เป็นบวกหรือลบ
2. ปริมาณ HBV DNA ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 IU/ml
3. ระดับซีรัม ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลาอันยาวนานกว่า 3 เดือนขึ้นไป
4. ผู้ป่วยที่ตรวจพบหลักฐานว่ามีพังผืดในตับปานกลางถึงมาก เทียบเท่ากับ fibrosis stage Metavir มากกว่า 2 หรือ มีลักษณะทางคลินิกที่ชี้บ่งว่ามีตับแข็งหรือมี hepatic decompensation ในกรณีนี้หากยังตรวจพบ HBV DNA ในเลือด (detectable) ก็ควรให้การรักษาแม้พบว่าระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ
5. ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับซีรัม ALT สูงผิดปกติแต่น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ควรมีการตรวจพยาธิสภาพของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับหรือวิธีอื่นๆ เพื่อยืนยันว่ามีภาวะตับอักเสบบีจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับมีลักษณะทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงภายในเนื้อตับอยู่ในระยะที่สมควร

ให้การรักษา โดยตรวจพบมีการอักเสบทำลายเนื้อตับ (necroinflammation) ตามระบบ HAI มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ( $A \geq 2$ ) หรือมีลักษณะบ่งชี้โรคตับเรื้อรังโดยพบพังผืดในเนื้อตับ (significant fibrosis) ตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ( $F \geq 2$ ) หรือระบบ Ishak fibrosis มากกว่าหรือเท่ากับ 3 (Ishak fibrosis score  $\geq 3$ )

การตรวจพบความยืดหยุ่นของตับเช่น transient elastography หากสูงกว่า 7.0 kPa หรือวิธี non-invasive อื่นๆ ที่ได้รับการรับรองว่าสามารถประเมินพังผืดในตับได้มีค่าพังผืดเทียบเท่ากับ Metavir Fibrosis มากกว่าหรือเท่ากับ 2 สามารถใช้ทดแทนการเจาะตับได้

6. ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ เป็นผู้ชาย อายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติโรคตับแข็งหรือมะเร็งตับในครอบครัว ตรวจร่างกายพบลักษณะทางคลินิกบ่งชี้โรคตับเรื้อรัง (chronic liver stigmata) ควรตรวจประเมินพยาธิสภาพของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับหรือวิธีอื่นๆ เพื่อประเมินการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยข้อ 5
7. ตรวจ HCV Ab, HIV Ab และ HAV Ab ในเลือดก่อนการรักษาทุกราย
8. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรดื่มน้ำแอลกอฮอล์

### ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง

ผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่ามีตับแข็งและ/หรือมะเร็งตับ ให้การรักษาเมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือดถึงแม้มีระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ ในผู้ป่วยไวรัสตับ บี ที่รอการผ่าตัดเปลี่ยนตับหรือหลังการเปลี่ยนตับควรให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีทุกรายแม้ว่าตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาควรได้รับการตรวจติดตามและประเมินการเปลี่ยนแปลงของตับเป็นระยะทุก 3-6 เดือน

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังก่อนให้การรักษา ควรได้รับการประเมินและแนะนำอย่างละเอียดเกี่ยวกับความรุนแรงของโรค โรคพื้นฐาน ข้อจำกัดหรือข้อห้ามในการใช้ยา การปฏิบัติตัว ค่าใช้จ่ายในการรักษาและแนวทางการติดตามระยะยาว



## การรักษา

ยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้

- Conventional interferon  $\alpha$  ขนาด 5-10 MU ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 6 เดือน
- Pegylated interferon  $\alpha$ -2a ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ Pegylated interferon  $\alpha$ -2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 12 เดือน
- Lamivudine ขนาด 100-150 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- Adefovir dipivoxil ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- Entecavir ขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- Telbivudine ขนาด 600 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- Tenofovir disoproxil fumarate ขนาด 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- Clevudine ขนาด 30 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง สำหรับการปรับยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอาจอนุโลมเช่นเดียวกับ lamivudine หรือ telbivudine

## ข้อแนะนำ

1. พิจารณาใช้ยา pegylated interferon ในผู้ป่วยที่มีระดับซีรั่ม ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ ระดับไวรัสต่ำ (น้อยกว่า 8 log IU/mL ในผู้ป่วย HBeAg บวกหรือน้อยกว่า 6 log IU/mL ในผู้ป่วย HBeAg ลบ แต่ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (decompensated cirrhosis)
2. กรณีเลือกใช้ยาชนิดรับประทาน ให้พิจารณาใช้ entecavir หรือ tenofovir เป็นตัวแรกเพื่อลดความเสี่ยงต่อการดื้อยาในระยะยาว
3. กรณีที่รับประทานยาที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาสูงเช่น lamivudine, telbivudine หรือ clevudine แล้วยังคงตรวจพบ HBV DNA ในเลือดเมื่อให้การ

- รักษาไปนาน 24 สัปดาห์ ให้เพิ่มยา adefovir หรือ tenofovir หรืออาจเปลี่ยนเป็นยาที่กดไวรัสได้ดีกว่าเช่น tenofovir หรืออาจเป็น entecavir ในกรณีที่ไม่มียีนฐานของ rtM204V/I (YMDD) mutation
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยามาก่อน และตอบสนองดีต่อการรักษานั้นโดยไม่มี viral breakthrough มากกว่า 3 ปี ให้รับประทานยาชนิดเดิมนั้นต่อ ยกเว้นมีข้อบ่งชี้อื่นที่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา
  5. การวัดระดับ HBsAg มีข้อมูลมากขึ้นเรื่อยๆ อาจมีประโยชน์ในการพิจารณาหยุดการรักษาในผู้ป่วย HBeAg บวกที่ได้รับการรักษาด้วย pegylated interferon โดยหากระดับ HBsAg มากกว่า 20,000 IU/mL ที่สัปดาห์ 12-24 อาจพิจารณาหยุดยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงมากๆ หรือไม่อาจได้รับยาฉีดต่อเนื่องจากโอกาสได้ผลน้อย นอกจากนั้น HBsAg อาจมีประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงในการกลับซ้ำในผู้ป่วยที่ใส่ยาชนิดรับประทานเมื่อหยุดยา
  6. ในผู้ป่วย HBeAg บวก ที่ยัง compensated หากได้รับยารับประทานมานานแม้ควบคุมระดับไวรัสได้แต่ไม่มี HBeAg loss/seroconversion การ switch เป็น pegylated interferon อาจเพิ่มอัตราการเกิด HBeAg loss/seroconversion ทำให้สามารถหยุดยาได้
  7. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ให้พิจารณาปรับขนาดยา ดังตารางการปรับยา นอกจากนั้นมีข้อมูลมากขึ้นว่าผู้ป่วยที่ใช้ teбивudine อาจช่วยรักษาระดับการทำงานของไตหรือบางรายอาจดีขึ้นด้วย

## ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา Lamivudine

| Creatinine clearance<br>(มิลลิลิตร/นาที)   | ขนาดเริ่มต้น  | ขนาดต่อเนื่อง                                       |
|--|---------------|---|
| 30 – น้อยกว่า 50   | 100 มิลลิกรัม | วันละ 50 มิลลิกรัม หรือ<br>100 มิลลิกรัม วันเว้นวัน |
| 15 – น้อยกว่า 30   | 100 มิลลิกรัม | วันละ 25 มิลลิกรัม หรือ<br>100 มิลลิกรัม ทุก 3 วัน  |
| น้อยกว่า 15  | 35 มิลลิกรัม  | 100 มิลลิกรัม ทุก 7 วัน                             |
| ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ให้ Lamivudine ขนาด 100 มิลลิกรัม<br>สัปดาห์ละครั้ง ภายหลังจากการฟอกเลือด |               |   |

## ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา Adefovir dipivoxil

| Creatinine clearance<br>(มิลลิลิตร/นาที)  | ขนาดรับประทาน                              |
|---|--|
| 20-49   | 10 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง                |
| 10-19   | 10 มิลลิกรัม ทุก 72 ชั่วโมง                |
| ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการ<br>ฟอกเลือด*   | 10 mg สัปดาห์ละครั้ง ภายหลังจากการฟอกเลือด |
| *ขนาดยาดังกล่าวจากการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย<br>วิธี high flux dialysis จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ |  |

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยา Entecavir

| Creatinine clearance<br>(มิลลิลิตร/นาที)        | ขนาดปกติ   | Lamivudine<br>Refractory  |
|---|--|---|
| ≥ 50  | 0.5 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง   | 1 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง  |
| 30 - น้อยกว่า 50                                | 0.25 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 0.5 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง              | 0.5 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 1 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง              |
| 10 - น้อยกว่า 30                                | 0.15 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 0.5 มิลลิกรัม ทุก 72 ชั่วโมง              | 0.3 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 1 มิลลิกรัม ทุก 72 ชั่วโมง              |
| <10 ภายหลังการฟอกเลือด หรือการล้างไตทางช่องท้อง | 0.05 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 0.5 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งภายหลังล้างไต | 0.1 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 1 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งภายหลังล้างไต |

ตารางที่ 4 ขนาดยา Telbivudine

| Creatinine clearance<br>(มิลลิลิตร/นาที) | ขนาดรับประทาน                |
|--|------------------------------|
| ≥ 50                                     | 600 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง |
| 30 – 49                                  | 600 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง |
| < 30 (โดยไม่ได้ล้างไต)                   | 600 มิลลิกรัม ทุก 72 ชั่วโมง |
| End stage renal disease                  | 600 มิลลิกรัม ทุก 96 ชั่วโมง |

ตารางที่ 5 ขนาดยา Tenofovir disoproxil fumarate

| Creatinine clearance<br>(มิลลิลิตร/นาที)     | ขนาดรับประทาน  |
|--|--|
| ≥ 50   | 300 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง                                   |
| 30 – 49                                      | 300 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง                                   |
| 10 – 29                                      | 300 มิลลิกรัม ทุก 72 – 96 ชั่วโมง                              |
| ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการ<br>ฟอกเลือด | 300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง<br>ภายหลังล้างไตประมาณ 12 ชั่วโมง |

### การติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา

- ระหว่างการรักษาผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับซีรัม ALT อย่างน้อยทุก 3 เดือน และ HBeAg/ HBeAb (ในผู้ป่วยที่ HBeAg บวกก่อนเริ่มการรักษา) HBV DNA และ HBsAg อย่างน้อยทุก 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย interferon หรือ pegylated interferon ควรได้รับการตรวจวัดระดับซีรัม ALT ทุก 2 สัปดาห์ ในช่วง 1-2 เดือนแรก และหลังจากนั้นทุก 4-6 สัปดาห์ จนสิ้นสุดการรักษาก่อนเพื่อประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา ซึ่งรวมถึงการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ และผลข้างเคียงอื่นๆ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย adefovir หรือ tenofovir ควรตรวจการทำงานของไตและระดับซีรัมฟอสฟอรัสเป็นระยะๆ และผู้ป่วยที่ได้รับยา telbivudine, lamivudine, entecavir, clevudine ควรตรวจวินิจฉัยยืนยันภาวะ myopathy ในกรณีที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง
- ภายหลังสิ้นสุดการรักษาควรได้รับการติดตามเช่นเดียวกับขณะให้การรักษาซึ่งรวมถึงการตรวจ ระดับซีรัม ALT ทุก 3 เดือนและ HBeAg, HBeAb (ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg ก่อนเริ่มการรักษา) HBV DNA อย่างน้อยทุก 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาได้ผลดีคือ ตรวจพบระดับซีรัม ALT ปกติและมีปริมาณ HBV DNA ในเลือดต่ำ ภายหลังหยุดการรักษาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน ผู้ป่วยควรตรวจติดตามต่อเนื่องทุก 3-6 เดือน

## เมื่อใดควรหยุดยา

- ผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg ก่อนเริ่มการรักษา เมื่อรักษาจนเกิด HBe seroconversion (HBeAg เป็นลบและ HBeAb เป็นบวก) ร่วมกับตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือด ให้รับประทานยาต่อไปอีกเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 ปี อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย advanced fibrosis/cirrhosis ควรให้ยาต่อจนตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือดหรือเกิด HBsAg seroconversion
- ผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg เป็นลบ ก่อนเริ่มการรักษา ให้รับประทานยาจนตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือดหรือเกิด HBsAg seroconversion
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วย interferon หรือกลับเป็นซ้ำ (HBV reactivation) ภายหลังหยุดยา ให้รักษาด้วยยารับประทานหากมีข้อบ่งชี้ อย่างไรก็ตามการรักษาค้ำด้วย interferon-based ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน

## การดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในสภาวะดี้อย่า

หมายถึงผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับ HBV DNA ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ  $1 \log \text{ IU/mL}$  หรือกลับมามาตรวจพบ HBV DNA ในเลือดขณะที่ผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอ

- ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ decompensation หรือมีภาวะเสี่ยงต่อ decompensation และสามารถตรวจ HBV DNA ได้สะดวก อาจแนะนำให้เข้มงวดเรื่องการรับประทานยาแล้วตรวจ HBV DNA ซ้ำอีก 1-2 เดือนหากยังมีระดับ HBV DNA ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ  $1 \log \text{ IU/mL}$  ให้ถือว่าดี้อย่า
- ผู้ป่วยที่เกิดสภาวะดี้อย่า lamivudine, telbivudine, clevudine หรือ entecavir ควรเพิ่มยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่ม (cross resistance) ได้แก่ adefovir หรือ tenofovir หรืออาจเปลี่ยนการรักษาเป็น pegylated interferon หากจำเป็นอาจใช้ entecavir ขนาดวันละ 1 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ดี้อย่า lamivudine, telbivudine หรือ clevudine ได้แต่ควรเฝ้าระวังการดื้อยารับประทานชนิดนี้

- ผู้ป่วยที่เกิดสภาวะดื้อยา adefovir หรือ tenofovir ควรเพิ่มยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ไม่มีฤทธิ์ต่อยาข้ามกลุ่มได้แก่ lamivudine, telbivudine, entecavir, clevudine หรือเปลี่ยนการรักษาเป็นการฉีดยา pegylated interferon

### การดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในสภาวะพิเศษ

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย (co-infection) หากไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา เชื้อ HIV แต่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ให้รักษาด้วย adefovir หรือ pegylated interferon เพื่อป้องกันการเกิดการดื้อยาต่อเชื้อ HIV สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการรักษา HIV อยู่แล้ว ควรใช้สูตรยาที่มี tenofovir ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine
- ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิร่างกาย (immunosuppressive drugs) รวมทั้งสเตียรอยด์ ควรตรวจหา HBsAg ในเลือดก่อนเริ่มยาดังกล่าว ถ้าตรวจ HBsAg ให้ผลบวก ควรรับประทานยาเช่น lamivudine อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนได้รับยาดังกล่าว เพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ (reactivation) และควรให้ยาต่อไปอย่างน้อย 6 เดือนภายหลังหยุดยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิร่างกาย ผู้ป่วยที่รับยา rituximab หรือ anti-CD20 monoclonal antibody ควรให้รับประทานยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องภายหลังหยุดยา rituximab แล้วเป็นเวลานาน 1 ปี ผู้ป่วยที่การตรวจประเมินแล้วพบมีลักษณะบ่งชี้ในการรักษาโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสบี ให้การรักษาตามแนวทางเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่ควรได้รับการรักษา และควรตรวจ HBcAb ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab และถ้า HBcAb เป็นบวกอย่างเดียว ควรตรวจ HBVDNA และให้การรักษาด้วย lamivudine ไปจนหลังหยุดยา rituximab เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยที่พบ HBcAb อย่างเดียวหากได้รับยาที่มี moderate to severe immunosuppression เช่น doxorubicin high dose prednisolone ก็ควรให้ prophylaxis เช่นเดียวกันกับ rituximab
- ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ตรวจพบ HBsAg แม้ว่าตรวจ HBV DNA ไม่พบในเลือด เมื่อให้การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Transarterial Chemoembolization (TACE)

ควรได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ ตั้งแต่ก่อนรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

- ผู้หญิงตั้งครรภ์ ผู้หญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์และมีข้อบ่งชี้ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ให้ใช้ยาต้านไวรัสที่อยู่ใน class B ได้แก่ tenofovir หรือ telbivudine เพื่อลดการติดเชื้อในเด็กแรกเกิด ผู้หญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี แต่มีปริมาณ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 2,000,000 IU/ml ให้รับประทาน telbivudine หรือ tenofovir เมื่ออายุครรภ์ 24-32 สัปดาห์ และไปจนถึงคลอด ทั้งนี้เด็กแรกเกิดทุกรายต้องได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี และ Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) ร่วมด้วย
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีโรคไตวายเรื้อรังและผ่าตัดปลูกถ่ายไต
  - ผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง ควรพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเช่นเดียวกับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีการทำงานของไตปกติโดยปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ไม่แนะนำให้ใช้ยาฉีดในกลุ่มของ interferon
  - ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ บี เรื้อรัง ที่มีไตวายเรื้อรังและรอผ่าตัดปลูกถ่ายไต ควรประเมินความรุนแรงของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับและพิจารณาความจำเป็นและเวลาที่เหมาะสมของการเริ่มรักษาไวรัสตับอักเสบ บี
  - ถ้ารักษาด้วยยาต้านไวรัสก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายไต จำเป็นต้องรับประทานยาต้านไวรัสต่อหลังผ่าตัดตลอดไป โดยมีการติดตามการทำงานของตับ และ HBV DNA เป็นระยะๆ
  - ถ้ายังไม่ได้เริ่มยาต้านไวรัสก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต จำเป็นต้องรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบบีตลอดไป
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ บี ภายหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับ ควรรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบ บี และอาจรวมกับการฉีด HBIG ไปตลอด
- ผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปี พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ ยาที่รับรองให้ใช้รักษา ได้แก่
  - Conventional interferon ขนาด 5-10 MU/เมตร<sup>2</sup> ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 10 MU



- Lamivudine ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม รับประทานไม่เกินวันละ 100 มิลลิกรัม
- Adefovir dipivoxil ขนาด 10 มิลลิกรัม ในเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี หรือขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม รับประทานไม่เกินวันละ 10 มิลลิกรัม ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี

### การเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับ Hepatocellular carcinoma

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกลุ่มต่อไปนี้

- ผู้ชายอายุมากกว่า 40 ปี
- ผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี
- ผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว
- ผู้ป่วยตับแข็ง

ควรตรวจอัลตราซาวนด์และซีรัม alpha fetoprotein (AFP) ทุก 6-12 เดือน เพื่อเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

พิจารณาฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เอ ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสหรือตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี เอ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีตับแข็งแล้ว

### เอกสารอ้างอิง

1. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int 2012. DOI 10.1007/s12072-012-9365-4
2. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1315–1341
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661–662

4. European Association for The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85
5. Liaw YF. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: opportunities and challenges in Asia. *J Hepatol* 2009;51:403-410
6. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592
7. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401
8. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-767
9. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: Implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastro-enterol Hepatol* 2003;18:246-252
10. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(Suppl 1):123-130
11. Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834
12. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527
13. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-1465
14. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:435-444

15. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastro-enterol* 2009;104:1693–1699
16. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, et al. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hep-atitis B. *Hepatology* 2007;46:1057–1070
17. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493–496
18. Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45–52
19. Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:383–388
20. Wu CF, Yu MW, Lin CL, et al. Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men. *Carcinogenesis* 2008;29:106–112
21. Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141:1240–1248
22. Chen YC, Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long term follow-up study. *Hepatology Int* 2007;1:267–273
23. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:142–152
24. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168–174

25. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–686
26. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73
27. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111–121
28. Yu MW, Shih WL, Lin CL, et al. Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol* 2008;26:5576–5582
29. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859–1867
30. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:535–540
31. Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138–146
32. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138:1747–1754
33. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2010;15:133–143
34. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139:474482

35. Chu CM, Liaw YF. Prevalence of and risk factors for hepatitis B viremia after spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B carrier. *Clin Infect Dis* 2012;54:88–90
36. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology* 2011;53:2121–2129
37. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 -- A Core Group Report. *J Hepatol* 2011;55:1121–1131
38. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52:508–513
39. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52:514–522
40. Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232–1241
41. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. *Gastroenterology* 2011;141:517–525
42. Chan HL, Wong GL, Tse CH, et al. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e anti-gen-negative chronic hepatitis B patients. *J Infect Dis* 2011;204:408–414
43. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in HBeAg-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68–76
44. Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, Liaw YF. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:297–302

45. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452–1457
46. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265–272
47. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, et al. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:165–170
48. Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, et al. Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006;45:646–653
49. Chan HL, Tse CH, Mo F, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype Ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:177–182
50. Zhang HW, Yin JH, Li YT, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China. *Gut* 2008;57:1713–1720
51. Chen CH, Hung CH, Lee CM, et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 2007;133:1466–1474
52. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134–1143
53. Lim SG, Cheng Y, Guindon S, et al. Viral quasi-species evolution during hepatitis Be antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2007;133:951–958
54. Wang HY, Chien MH, Huang HP, et al. Distinct hepatitis B virus dynamics in the immunotolerant and early immunoclearance phases. *J Virol* 2010;84:3454–3463

55. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885–894
56. Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1095–1103
57. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. The use of transient elastography in the management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2011;5: 868–875
58. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80–88
59. Wong VW, Chan SL, Mo F, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660–1665
60. Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010;28:2437–2444
61. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011;12:568–574
62. Chien RN. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2: 296–303
63. Piratvisuth T. Immunomodulator therapy of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:140–146
64. Luo K, Mao Q, Karayiannis P, et al. Tailored regimen of interferon alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective controlled study. *J Viral Hepat* 2008;15:684–689

65. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756–763
66. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on longterm nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121–129
67. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2003; 10:298–305
68. Zhao H, Kurbanov F, Wan MB. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: A trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis Be antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007;44:541–548
69. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695
70. Piratvisuth T, Lau GKK, Chao YC, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102–110
71. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;15(142):240–250
72. Liaw YF, Jia JD, Chan HLY, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior HBeAg seroconversion rates in HBV genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591–1599



73. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459–467
74. Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953
75. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2 alone, lamivudine alone and the two in combination combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217
76. Papadopoulos VP, Chrysagis DN, Protopapas AN, et al. Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomised study. *Med Sci Monit* 2009;15:CR56–CR61
77. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169–2179
78. Lampertico P, Vigano` M, Colombo M. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon. *Liver Int* 2011;31 (Suppl 1):90–94
79. Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388–394
80. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2009;14:1165–1174
81. Sarin SK, Sood A, Kumar M, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2007;102(1):96–104

82. Moucari R, Boyer N, Ripault MP, et al. Sequential therapy with adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for HBeAg-negative patients. *J Viral Hepat* 2011;18:580–586
83. Chen CC, Wang PC, Chang HW, Chen CF. Safety and efficacy of two-step peginterferon a-2a treatment in patients of chronic hepatitis B with acute exacerbation. *J Viral Hepat* 2012;19: 161–192
84. Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, et al. Polymorphisms near IL28B and serological response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;142:513–520
85. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137: 2002–2009
86. ter Borg MJ, Hansen BE, Bigot G, et al. ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2008;42:160–164
87. Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antivir Ther* 2009;14: 13–22
88. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, et al. Hepatitis B surface antigen: Association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011; doi:10.1007/s12072-011-9280-0.
89. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–1257
90. Piratvisuth T, Marcelin P. Further analysis is required to identify an early stopping rule for peginterferon therapy that is valid for all hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2011;53: 1054–1055

91. Chien RN, Liaw YF, Chen TC, et al. Efficacy of thymosin alpha-1 in patients with chronic type B hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1998;27:1383–1387
92. Chien RN, Lin CY, Yeh CT, et al. Hepatitis B virus genotype B is associated with better response to thymosin alpha-1 therapy than genotype C. *J Viral Hepat* 2006;13:845–850
93. Iino S, Toyota J, Kumada H, et al. The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial. *J Viral Hepat* 2005;12: 300–306
94. Chan HL, Tang JL, Tam W, et al. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1899–1905
95. Lim SG, Wai CT, Lee YM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of thymosin-alpha1 and lymphoblastoid interferon for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2006;11: 245–253
96. Lee HW, Lee JI, Um SH, et al. Combination therapy of thymosin alpha-1 and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: a prospective randomized, comparative pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:729–735
97. You J, Zhuang L, Cheng HY, et al. A randomized, controlled, clinical study of thymosin alpha-1 versus interferon-alpha in Chinese patients with chronic hepatitis B lacking hepatitis B envelope antigen. *J Chin Med Assoc* 2005;68:65–72.
98. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276–1282
99. Yao GB, Zhu M, Cui AY. A 7-year study of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *J Dig Dis* 2009;10:131–137

100. Chien RN, Liaw YF, Atkins M, for Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:770–774
101. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Members of the International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: Durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20–27
102. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415–421
103. Kuo YH, Chen CH, Wang JH, et al. Extended lamivudine consolidation therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients improves sustained hepatitis B e antigen seroconversion. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:75–81
104. Yeh CT, Hsu CW, Chen YC, Liaw YF. Withdrawal of lamivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients after achieving effective maintained virological suppression. *J Clin Virol* 2009;45:114–118
105. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. The determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267–1273
106. Chan HL, Wang H, Niu J, et al. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007;12:345–353
107. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;11:432–438
108. Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study

- in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:456–460
109. Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg-negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther* 2006;11:947–952
110. Chan HL, Wong GL, Chim AM, et al. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. *Antivir Ther* 2011;16:1249–1257
111. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531
112. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S112–122
113. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696
114. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567–572
115. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495
116. Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology* 2008;47:447–454
117. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745–754

118. Gane E, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676–684
119. Wurthorn K, Jung M, Riva A, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 year of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611–1620
120. Cai W, Xie Q, An B, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol* 2010;48:22–26
121. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51: 11–20
122. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750–758
123. Zeng M, Mao Y, Yao GB, et al. Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2012;32:137–146
124. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131: 1743–1751
125. Liaw YF, Gigi-Raptopoulou M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100
126. Warner N, Locarnini S. The antiviral drug selected hepatitis B virus rtA181T/sW172\* mutant has a dominant negative secretion defect and alters the typical profile of viral rebound. *Hepatology* 2008;48: 88–98

127. Lee JM, Park JY, Kim DK, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:235–241
128. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol* 2008;48:923–931
129. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414–1419
130. Liang Y, Jiang J, Su M, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:344–352
131. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxilfumarate versus adefovir- dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455
132. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxilfumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143
133. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72
134. Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;55:1235–1240
135. Gutiérrez F, Masia M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev* 2011;13:109–118
136. Van Bommel F, de Man R, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients

- after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73–80
137. Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxilfumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011;60:247–254
  138. Ong A, Wong VW, Wong GL, et al. Management options for lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with suboptimal virological suppression by adefovir. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:972–981
  139. Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pretreated chronic hepatitis B patients. An international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520–526
  140. Chang TT, Lai CL, Yoon SK, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422–433
  141. Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264–1271
  142. Zoutendijk R, Peijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443–451
  143. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010;52:791–799
  144. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological



- improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893
145. Fung J, Lai CL, Young J, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B after 2 years of entecavir treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1766–1773
146. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50: 2001–2006
147. Shim JH, Lee JC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182
148. Wong VW, Wong GL, Yiu KK, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:236–242
149. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503–1514
150. Flischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787–791
151. Yuen MF, Han KH, Um SH, et al. Antiviral activity and safety of LB80380 in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant disease. *Hepatology* 2010;51: 767–776
152. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:728–735
153. Si-Ahmed SN, Pradat P, Zoutendijk R, et al. Efficacy and tolerance of a combination of tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine in patients with chronic hepatitis B: a European multicenter study. *Antiviral Res* 2011;92:90–95

154. Hongthanakorn C, Chotiyaputta W, Oberhelman K, et al. Virological breakthrough and resistance in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues in clinical practice. *Hepatology* 2011;53:1854–1863
155. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S185–S195
156. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther* 2011;16:621–628
157. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus, A systematic review and meta-analysis. *Obs Gyn* 2010;116:147–159
158. Han GR, Cao MK, Zhao W, 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. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221
159. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol* 2011;55: 1171–1173
160. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496–504
161. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82–88
162. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934–1941

163. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:322–327
164. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719–727
165. Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52: 2192–2205
166. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, et al. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007;45:943–949
167. Jeng WJ, Sheen IS, Liaw YF. Hepatitis B virus DNA level predicts hepatic decompensation in patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:541–545
168. Sun J, Hou JL, Xie Q, et al. Randomised clinical trial: Efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:424–431
169. Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management. *Hepatol Int* 2011; doi: 10.1007/s12072-011-9279-6.
170. Jang JW, Kwon JH, You CR, et al. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011;16:969–977
171. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immune suppressed patients: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008;15: 89–102

172. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877–883
173. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59–68
174. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2011; doi:10.1016/j.jhep.2011.10.011
175. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011;55: 474–482
176. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 696–700
177. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931–937
178. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, et al. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008;48:1460–1466
179. Fung J, Cheung C, Chan SC, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212–1219
180. Patterson SJ, Angus PW. Post-liver transplant hepatitis B prophylaxis: the role of oral nucleos(t)ide analogues. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:225–230

181. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279
182. Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;51:890–897
183. Goto T, Yoshida H, Tateishi R, et al. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int* 2011;5:767–773
184. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemolipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233–240
185. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1104–1112
186. Chan AC, Chok KS, Yuen WK, et al. Impact of antiviral therapy on the survival of patients after major hepatectomy for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2011;146:675–681
187. Kim JH, Kwon SY, Lee YS, et al. Virologic response to therapy increases health-related quality of life for patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:291–296
188. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, et al. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:12–18
189. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol*. 2012;57:196-202

190. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25 Suppl 1:40-7
191. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007;14:147-152
192. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics* 2011;29:1063-1073
193. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology.* 2011;54(5):1591-9
194. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol.* 2014;61(4):777-84
195. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP., et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterol.* 2015; 148:215-219.

# แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558

Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2015

## การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจซีรั่ม anti-HCV ให้ผลบวก

- ตรวจปริมาณ HCV RNA ในเลือดเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
  - ถ้าตรวจไม่พบ HCV RNA ให้ตรวจ HCV RNA อีกครั้งที่ 6 เดือนถัดมา ถ้าไม่พบ แสดงว่าอาจเป็นภาวะบวกปลอม (false positive) หรือหายจากการติดเชื้อไวรัสซีแล้ว ให้หยุดติดตามได้
  - ถ้าตรวจพบ HCV RNA ให้ประเมินสภาวะของโรคตับ ด้วยการตรวจเลือด แสดงการทำงานของตับ (liver function test; LFT) CBC coagulogram การตรวจทางรังสีวิทยาเช่น อัลตราซาวนด์ และ/หรือวิธีอื่นได้แก่ ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness) ด้วย transient elastography เป็นต้น และตรวจ HBsAg, anti-HBc, HIV Ab และ HAV Ab และประเมินโรคร่วมอื่นๆ เพื่อพิจารณาแนวทางการดูแลรักษาในผู้ป่วย
  - ตรวจสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV genotype) เพื่อวางแผนทางการรักษา

**ข้อแนะนำ** ให้ตรวจหาหลักฐานการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุของภาวะตับอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง หรือผู้ป่วย HIV หรือผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน ด้วยการตรวจ HCV RNA ในเลือด แม้ว่าการทดสอบ anti-HCV เบื้องต้นให้ผลลบ

## ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่ควรได้รับการรักษาคือ

- อายุ 18 ปี ขึ้นไป
- ตรวจพบ HCV RNA ในเลือด
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซีทุกรายควรได้รับการรักษา และควรมีการประเมินระยะของโรคตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1, 4 และ 6 ว่ามีลักษณะ

- บ่งชี้การทำลายเนื้อตับอย่างเรื้อรัง โดยการตรวจชิ้นเนื้อตับประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยาว่ามีพังผืดในเนื้อตับ (significant fibrosis) ตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับด้วยtransient elastography ได้ค่ามากกว่า 7 kPa
- ไม่มีข้อห้ามของการรักษา

### ข้อห้ามของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ด้วยยา Interferon และ Ribavirin มีดังนี้

- ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (Decompensated cirrhosis)
- มีประวัติแพ้ยา Interferon และ / หรือ Ribavirin
- ภาวะซึมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
- ตั้งครรภ์หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะได้แก่ ไต, หัวใจ หรือ ปอด ยกเว้นการผ่าตัดเปลี่ยนตับ
- มีโรคที่เป็นข้อห้ามต่อการใช้ยา interferon
- มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาได้ไม่ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ฤกษ์ลมโป่งพอง และโรคธัยรอยด์ เป็นต้น

### ข้อห้ามของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ด้วยยา Boceprevir ดังนี้

- มีประวัติแพ้ยา Interferon และ / หรือ Ribavirin และ / หรือ Boceprevir
- ผู้ป่วยตับแข็งที่มีระดับซีรัม albumin น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. และ / หรือ เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/มม<sup>3</sup>
- จำเป็นต้องใช้ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับยา Boceprevir เนื่องจากมีปฏิกิริยาระหว่างยา ทำให้ผลหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา Boceprevir เปลี่ยนไป



## การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1, 4 หรือ 6

- รักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin นาน 48 สัปดาห์โดยมีขนาดยา ดังนี้

Pegylated interferon alfa-2a ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด

1,000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 กิโลกรัม

1,200 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 กิโลกรัมขึ้นไป

Pegylated interferon alfa-2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1-1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด

800 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 กิโลกรัม

1,000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 65 กิโลกรัมถึง 85 กิโลกรัม

1,200 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัมถึง 105 กิโลกรัม

1,400 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 105 กิโลกรัม

### ตาราง การตอบสนองต่อการรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin

| Sustained virological response (SVR) | ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (<25 IU/ml) สัปดาห์ที่ 24 หลังหยุดการรักษา  |
|--------------------------------------|---|
| Rapid virological response (RVR)     | ตรวจไม่พบ HCV RNA ด้วยวิธีที่ไว (ค่าต่ำสุดในการตรวจพบเชื้อ <25 IU/ml) ที่ 4 สัปดาห์หลังเริ่มรักษา และต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา |
| Early virological response (EVR)     | ตรวจพบ HCV RNA ที่ 4 สัปดาห์หลังเริ่มรักษา แต่ตรวจไม่พบที่ 12 สัปดาห์และต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา                              |

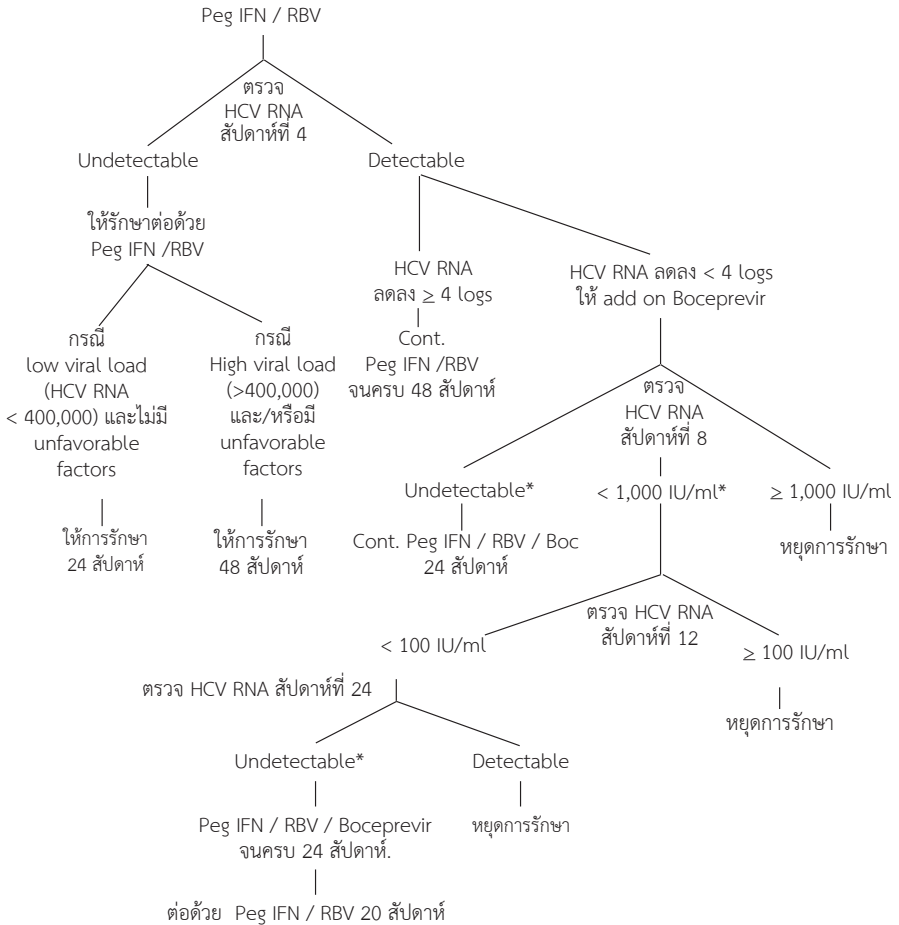
| Sustained virological response (SVR) | ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (<25 IU/ml) สัปดาห์ที่ 24 หลังหยุดการรักษา  |
|--------------------------------------|---|
| Extended RVR (eRVR)                  | ตรวจไม่พบ HCV RNA ที่สัปดาห์ที่ 8 และ 24 เมื่อรักษาด้วยยา boceprevir-based หรือที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 เมื่อรักษาด้วยยา telaprevir-based   |
| Delayed virological response (DVR)   | HCV RNA ลดลงมากกว่า $2 \log_{10}$ แต่ยังคงตรวจพบ HCV RNA ที่ 12 สัปดาห์, แต่ตรวจไม่พบ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์และต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา |
| Null response (NR)                   | HCV RNA ลดลงน้อยกว่า $2 \log_{10}$ ที่ 12 สัปดาห์ หลังเริ่มรักษา  |
| Partial nonresponse (PR)             | HCV RNA ลดลงมากกว่า $2 \log_{10}$ ที่ 12 สัปดาห์หลังเริ่มรักษาแต่ยังคงตรวจพบเชื้อที่ 12 และ 24 สัปดาห์ หลังเริ่มรักษา                     |
| Breakthrough (BT)                    | ตรวจพบ HCV RNA ขึ้นมาใหม่ภายหลังระหว่างการรักษา   |

### แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 หรือ 6

- ผู้ป่วยที่ได้ RVR ให้รักษาด้วย Pegylated Interferon และ Ribavirin ต่อจนครบ 48 สัปดาห์ อาจพิจารณาการรักษาเพียง 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มี HCV RNA ก่อนการรักษาน้อยกว่า 400,000 IU/ml และไม่มีภาวะอื่นที่ลดประสิทธิภาพของการรักษาเช่น ตับแข็ง อ้วน ภาวะคืออินซูลิน เป็นต้น
- ผู้ป่วยที่ได้ EVR ให้รักษานาน 48 สัปดาห์
- ผู้ป่วยที่พบ HCV RNA ลดลงน้อยกว่า  $2 \log_{10}$  เมื่อรักษาไปนาน 12 สัปดาห์ ให้หยุดการรักษา

- ผู้ป่วยที่พบ HCV RNA ลดลงมากกว่า 2 logs แต่ยังคงตรวจพบ HCV RNA เมื่อรักษาไปนาน 12 สัปดาห์ ให้ตรวจ HCV RNA เมื่อรักษาไปนาน 24 สัปดาห์ และถ้ายังตรวจพบ HCV RNA ให้หยุดการรักษา
- ผู้ป่วยไวรัส ซี สายพันธุ์ 1 ที่ยังตรวจพบ HCV RNA ที่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี HCV RNA ลดลงน้อยกว่า 4 logs ควรเพิ่มยา Boceprevir (200 มิลลิกรัม) 4 เม็ดรับประทานพร้อมอาหารทุก 8 ชั่วโมง
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ Boceprevir ร่วมกับ peginterferon-Ribavirin (triple therapy)
- ถ้าตรวจไม่พบ HCV RNA ที่ 8 สัปดาห์ของการรักษาหรือ 4 สัปดาห์หลังเพิ่มยา Boceprevir ให้การรักษาเป็นระยะเวลา 28 สัปดาห์
- ถ้าตรวจพบ HCV RNA ที่ 8 สัปดาห์ของการรักษา หรือ 4 สัปดาห์ หลังเพิ่มยา Boceprevir ให้รักษาเป็นเวลา 28 สัปดาห์ แล้วต่อด้วย Peginterferon-Ribavirin อีก 20 สัปดาห์
- ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งแล้วให้รักษาต่อด้วย Boceprevir ร่วมกับ peginterferon และ Ribavirin เป็นเวลา 44 สัปดาห์
- ในกรณีรักษาด้วย Boceprevir ร่วมกับ Peginterferon และ Ribavirin ให้หยุดการรักษาด้วยยาทุกตัวในกรณีต่อไปนี้
  1. ตรวจพบ HCV RNA มากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 IU/mL หลังได้ Boceprevir ไป 4 สัปดาห์
  2. ตรวจพบ HCV RNA มากกว่าหรือเท่ากับ 100 IU/mL หลังได้ Boceprevir ไป 8 สัปดาห์
  3. ตรวจพบ HCV RNA หลังได้ Boceprevir ไป 20 สัปดาห์
- ในกรณีที่มียา Sofosbuvir สามารถรักษาด้วย Sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon และ Ribavirin เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยไวรัสซีดับอีกเสบ ซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1, 4 หรือ 6
- ตรวจ HCV RNA ด้วยวิธีที่มีความไวสูงเมื่อสิ้นสุดการรักษา หากผลตรวจเป็นลบ ควรได้รับการตรวจ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดยาเพื่อประเมิน SVR

## ไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา



\* ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามให้การรักษาด้วย Peg IFN / RBV / Boceprevir จนครบ 44 สัปดาห์

### การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 2 หรือ 3

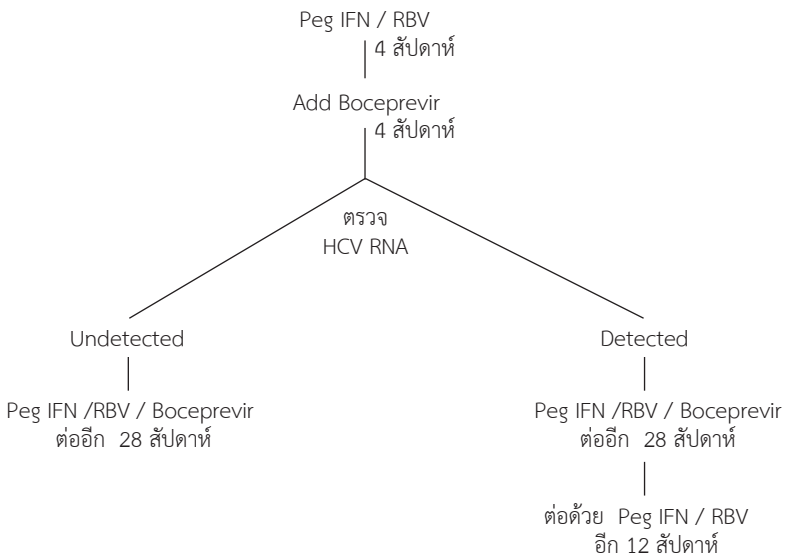
- รักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin เป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยให้ ribavirin ขนาดวันละ 800-1,400 มิลลิกรัม ตามน้ำหนัก
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 2, 3 ที่ไม่ได้ RVR หลังรักษาได้ 4 สัปดาห์ พิจารณายืดระยะเวลาการรักษาเป็น 48 สัปดาห์
- ในกรณีที่มียา Sofosbuvir สามารถรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ Ribavirin 800-1,000 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 2
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 3 สามารถรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ Peginterferon และ Ribavirin 800-1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์

### การรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาด้วย Interferon และ Ribavirin

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1 ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วย pegylated interferon และ Ribavirin ให้รักษาด้วย pegylated interferon และ Ribavirin 4 สัปดาห์ และตามด้วย Boceprevir ร่วมกับ pegylated interferon และ ribavirin
- ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ที่สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา หรือ 4 สัปดาห์หลังได้รับยา Boceprevir ให้รักษาด้วย boceprevir triple therapy ต่อจนครบ 32 สัปดาห์
- ในผู้ป่วยที่ยังตรวจพบ HCV RNA ที่สัปดาห์ที่ 8 ให้รักษาด้วย Boceprevir ร่วมกับ Peginterferon และ Ribavirin เป็นเวลา 32 สัปดาห์ และต่อด้วย Peginterferon และ Ribavirin อีก 12 สัปดาห์
- ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งแล้วให้รักษาด้วย Peginterferon และ Ribavirin เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วต่อด้วย Boceprevir ร่วมกับ Peginterferon และ Ribavirin จนครบ 48 สัปดาห์

- ผู้ป่วยตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 2 ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วย pegylated interferon และ Ribavirin ให้รักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัมวันละครั้ง ร่วมกับ Ribavirin 800-1,000 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งแล้วให้การรักษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์
- ในกรณีที่มียา Sofosbuvir ให้รักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัมวันละครั้ง ร่วมกับ pegylated interferon และ Ribavirin 800-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1, 4, 6 หรือ 3 ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin

### ไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Peg IFN / RBV



## การรักษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง

- การวินิจฉัยโรคและการตรวจในเด็กควรปฏิบัติเหมือนกับผู้ใหญ่
- ไม่แนะนำให้ตรวจ anti-HCV ในเด็กแรกเกิดที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เนื่องจากแอนติบอดีจากแม่อาจผ่านมายังบุตรระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งทำให้การตรวจ anti-HCV ได้ผลบวก จึงแนะนำให้ตรวจ anti-HCV เมื่อเด็กที่มีอายุ 18 เดือนขึ้นไป
- เด็กอายุ 3-17 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี อาจพิจารณาให้การรักษาโดยใช้เกณฑ์เดียวกับผู้ใหญ่
- ผู้ป่วยเด็กควรได้รับการรักษาด้วย pegylated interferon alfa-2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม หรือ 60 ไมโครกรัม/เมตร<sup>2</sup> สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาดวันละ 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

## การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสรวม (co-infection)

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบ บี และซี

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บีและซี ควรตรวจซีรัม HBV DNA และ HCV RNA
- รักษาไวรัสตับอักเสบชนิดที่มีหลักฐานว่าเป็นสาเหตุหลักของตับอักเสบในผู้ป่วยแต่ละรายโดยประเมินจากปริมาณไวรัสในเลือด ถ้าตับอักเสบน่าจะมีสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบ ซี ให้รักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin
- ตรวจติดตามปริมาณ HCV RNA และ HBV DNA ในเลือดทุก 3-6 เดือน
- ให้รับประทานยารักษาไวรัสตับอักเสบ บี (nucleos(t)ide analogues) ร่วมด้วยเมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 2000 IU/มล เมื่อรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ไปนาน 24 สัปดาห์
- ภายหลังหยุดการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ถ้าตรวจพบ HBV DNA ในเลือดให้รักษาไวรัสตับอักเสบ บี เรื้อรังต่อด้วยยาต้านไวรัสบี (nucleos(t)ide analogues)

### การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบ ซี และ HIV

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ทุกรายควรได้รับการทดสอบ Anti-HCV
- ตรวจ HCV RNA เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีผล anti-HCV เป็นบวก
- ตรวจ HCV RNA ในผู้ป่วยที่มีผลตรวจเลือดแสดงการทำงานของตับผิดปกติ หรือสงสัยว่าจะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ร่วมด้วย แม้ว่าผลการตรวจ anti-HCV เป็นลบ
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV แต่ยังไม่ต้องการรักษาด้วย Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin
- ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และต้องได้รับการรักษาไวรัส HIV ด้วย HAART ให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เมื่อปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 มากกว่า 350 เซลล์/มล. และหรือตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด
- การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ควรใช้ pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลา 48 สัปดาห์ ในขนาดยาเช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เพียงอย่างเดียว
- ผู้ป่วยที่รักษาการติดเชื้อ HIV ด้วยยาต้านไวรัสดังต่อไปนี้คือ zidovudine (AZT), didanosine (ddi) และ stavudine ควรเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์คล้ายกัน ก่อนเริ่มทำการรักษาด้วย Ribavirin
- ในกรณีที่มียา Sofosbuvir สามารถรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ Ribavirin 1000-1200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- ในกรณีที่มียา Ledipasvir สามารถรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับ Ledipasvir 90 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์
- ในกรณีที่มียา Daclatasvir สามารถรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับ Daclatasvir 60 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์



## การประเมินและการรักษาไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วยที่มีโรคไต

- ผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง ควรพิจารณาการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่มีการทำงานของไตเสื่อมลงเล็กน้อย (Glomerular Filtration Rate; GFR >60 มล/นาที) สามารถให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่มีการทำงานของไตปกติ
- ผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง ให้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ด้วย conventional interferon ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 3 MU จำนวน 3 ต่อสัปดาห์ หรือ pegylated interferon alfa-2a ฉีดเข้า ชั้นใต้ผิวหนังขนาด 135 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ pegylated interferon alfa-2b ฉีด เข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง อาจพิจารณาให้ ribavirin แต่ต้องใช้ในขนาดที่ต่ำและต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพราะอาจเกิดภาวะโลหิตจางและผลข้างเคียงอื่นได้
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่มีไตวายเรื้อรังและรอปเปลี่ยนไต ควรประเมินความรุนแรงของโรคตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับและพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี โดยพิจารณาการรักษาด้วยยากินต้านไวรัสซี (direct acting antiviral, DAA) simeprevir, daclatasvir และ combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir และ dasabuvir สามารถใช้ได้ไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ ห้ามใช้ sofosbuvir ในผู้ป่วยที่มี GFR <30 มล/นาที
- ไม่แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ภายหลังจากการปลูกถ่ายไตเพราะอาจเกิดการต่อต้านเนื้อไตใหม่ (graft rejection) หรือไตใหม่ทำงานผิดปกติ ยกเว้นผู้ป่วยที่เกิด fibrosing cholestatic hepatitis
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มี cryoglobulinemia และมีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะปริมาณเล็กน้อยถึงปานกลาง หรือสมรรถภาพไตเสื่อมไม่มาก ยังสามารถรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังด้วย conventional interferon ขนาดมาตรฐาน หรือลดขนาด pegylated interferon และ ribavirin
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มี cryoglobulinemia และมีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะปริมาณมากร่วมกับไตวายอย่างรวดเร็ว สามารถให้การรักษา

ด้วย rituximab, cyclophosphamide ร่วมกับ methylprednisolone หรือ plasma exchange และตามด้วยการรักษาสูตรที่มี interferon

### การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่รอการปลูกถ่ายตับควรได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบซี โดยสามารถรักษาด้วย Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin ในผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของตับดี (Compensated cirrhosis) ในกรณีที่มียา Sofosbuvir ควรพิจารณารักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ Peginterferon และ Ribavirin 800-1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ หรือสามารถพิจารณารักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัมวันละครั้งร่วมกับ Ribavirin 1,000-1,200 มิลลิกรัมต่อวัน จนได้รับการปลูกถ่ายตับ
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่รอการปลูกถ่ายตับที่มีการทำงานของตับไม่ดี (decompensated cirrhosis) ควรได้รับการรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัมวันละครั้งร่วมกับ Ribavirin 1,000-1,200 มิลลิกรัมต่อวัน จนได้รับการปลูกถ่ายตับ หรือสามารถรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับ Ribavirin 1,000-1,200 มิลลิกรัมต่อวันและ Daclatasvir 60 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ หรือจนได้ปลูกถ่ายตับ
- ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบ ซี หลังการปลูกถ่ายอวัยวะตับ ควรได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบซี ดังนี้
- ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 2 ควรรักษาด้วย Ribavirin 1,000-1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ Sofosbuvir 400 มิลลิกรัมวันละครั้ง เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์
- ไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ 1, 3 , 4 หรือ 6 ควรรักษาด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัมวันละครั้งร่วมกับ Daclatasvir 60 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์ พิจารณาให้ Ribavirin 1,000-1,200 มิลลิกรัมต่อวันร่วมด้วยในกรณีไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ 3
- พิจารณาให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ ปอด และไต ด้วย Sofosbuvir ร่วมกับ Ribavirin หรือร่วมกับ Ledipasvir หรือ Daclatasvir

### การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ฉับพลัน (acute hepatitis C)

- พิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ฉับพลัน ถ้ายังตรวจพบ HCV RNA ในเลือด ภายหลังจากเกิดการอักเสบฉับพลันจากการติดเชื้อไวรัสดังกล่าวแล้ว 12 สัปดาห์
- รักษาด้วย conventional interferon หรือ pegylated interferon เพียงอย่างเดียว เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ โดยไม่ต้องรับประทาน Ribavirin

### การรักษาผู้ป่วยไวรัสซี ที่ยังคงฉีดยาเสพติดอยู่

- พิจารณาการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในบุคคลที่ยังใช้ยาเสพติดหรือได้รับการรักษาด้วย methadone ถ้าผู้ป่วยเต็มใจที่จะรักษา สามารถคุมกำเนิดและมาติดตามอย่างใกล้ชิด ให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเหมือนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังทั่วไป
- บุคคลที่ใช้ยาเสพติดควรได้รับการประเมินและคำแนะนำจากจิตแพทย์ เพื่อประกอบการพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี

### การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ที่มีโรคทางจิตเวช

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีความผิดปกติทางจิตใจ สามารถรักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin แต่ควรได้รับการประเมินและติดตามอาการร่วมกับจิตแพทย์ พิจารณาการรักษาด้วย Sofosbuvir ร่วมกับ Ledipasvir หรือ Daclatasvir และหรือ Ribavirin ในกรณีที่มียาเหล่านั้น

### การดูแลแนะนำ

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ควรงดการดื่มแอลกอฮอล์
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง แต่ไม่มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบเอ หรือ บี ควรฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสดังกล่าว

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่มีพังผืดในตับมาก หรือตับแข็ง แม้ว่ามีผลตอบสนองต่อการรักษาดีจนเกิด SVR ควรต้องเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับแทรกซ้อนต่อไป
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคอ้วนลงพุง (Metabolic syndrome) และการดื่มสุรา มักมีโรคตับลุกลามเร็วขึ้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยให้ปฏิบัติตนเพื่อลดภาวะหรือปัจจัยดังกล่าว ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น หรือช่วยชะลอการลุกลามของโรคในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
- ผู้ป่วยและคู่ครองของผู้ป่วยทุกราย แนะนำคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี และภายหลังหยุดการรักษาไปนาน 6 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำระหว่างการรักษาด้วย interferon โดยมีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (Neutrophil) น้อยกว่า 500 เซลล์/มล อาจพิจารณาลดขนาด interferon เหลือเป็นร้อยละ 75 ของขนาดเริ่มต้น และถ้าเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลยังน้อยกว่า 500 เซลล์/มล อย่างต่อเนื่องภายหลังลดขนาด interferon แล้ว ให้ลดขนาดยาลงอีก เหลือเป็นร้อยละ 50 ของขนาดเริ่มต้น
- ผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางระหว่างการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี โดยมีปริมาณฮีโมโกลบิน (hemoglobin) น้อยกว่า 10 กรัม/ดล ให้ลดขนาด ribavirin ลง 200 มิลลิกรัม แต่ถ้ายังมีฮีโมโกลบินลดลงต่อเนื่อง ให้ลดขนาด ribavirin ลงอีก 200 มิลลิกรัม แต่ถ้ามีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8.5 กรัม/ดล. พิจารณาให้เลือดทดแทน ถ้ามีอาการจากภาวะโลหิตจางหรือหยุด Ribavirin ชั่วคราว แล้วกลับมาให้ ribavirin ใหม่และเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

## เอกสารอ้างอิง

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74–81.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
3. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.
4. SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47:1371–1383.
5. van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812.
6. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962–973.
7. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Mouchari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342–355.
8. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
9. Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:860–865.
10. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–8.
11. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1–206.
12. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448–458.

13. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009;51:810–820.
14. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008;49:175–183.
15. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, Deltenre P, Canva-Del-cambre V, Dharancy S, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 2009;50:1351–1359.
16. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611–636, ix.
17. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
18. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and CobasAmpliPrep/CobasTaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–3891.
19. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the Abbott Real-Time PCR assay using m2000(sp) and m2000(rt) for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2009;47:1726–1732.
20. Fytili P, Tiemann C, Wang C, Schulz S, Schaffer S, Manns MP, et al. Frequency of very low HCV viremia detected by a highly sensitive HCV-RNA assay. *J Clin Virol* 2007;39:308–311.
21. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.

22. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
23. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
24. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Massard J, Moussalli J, et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antiviral Therapy* 2010;15:617–631.
25. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.
26. Ge DL, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
27. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105–1109.
28. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100–1174.
29. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338–1345, 1345.e1–7.
30. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’HUigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798–801.

31. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139: 1586–1592.
32. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49: 1335–1374.
33. McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 615–633.
34. de Bruijne J, Buster EHCJ, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Knegt RJ, van Erpecum KJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. *Netherlands J Med* 2008;66: 311–322.
35. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious td, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/ SIMIT/SIMAST. *Dig Liver Dis* 2010;42:81–91.
36. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 2010;48:289–351.
37. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon-alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2009;361:580–593.
38. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D’Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108–115.



39. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferonalpha-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116–122.
40. Shiffman ML. Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:70–75.
41. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin. *Hepatology* 2010;52:430A.
42. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology*2010;52:427A.
43. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferonalpha-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naive patients with hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010;52:402A.
44. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferonalpha2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:401A.
45. Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *J Hepatol* 2011.
46. Kubitschke A, Bahr MJ, Aslan N, Bader C, Tillmann HL, Sarrazin C, et al. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle

- stick injury in the absence of HCV-viraemia. *Eur J Clin Invest* 2007;37:54–64.
47. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol* 2008;48:1019–1020.
  48. Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Sola R, Vegara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J. Hepatol* 2008:48.
  49. Helbling B, Renner EL, Kammerlander R. Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1999;131:314.
  50. Hasle G, Hoel T, Jensenius M. Mortality of hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies. *Lancet* 1998;351:1888.
  51. Deterding K, Tegtmeyer B, Cornberg M, Hadem J, Potthoff A, Boker KH, et al. Hepatitis A virus infection suppresses hepatitis C virus replication and may lead to clearance of HCV. *J Hepatol* 2006;45:770–778.
  52. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Masiello A, Tonziello G, Sagnelli C, et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. *Hepatology* 2009;49:1090–1097.
  53. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286–290.
  54. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG* 2001;108:371–7.
  55. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferonalpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002;347:975–982.

56. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C – a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
57. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–1359.
58. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Glud C. Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials reply. *Hepatology* 2010;52:2241–2242.
59. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferonalfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:554–63.
60. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Muller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54:415–421.
61. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618–1628.
62. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:W97–W528.
63. Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:4–7.
64. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257–264.

65. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–974.
66. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
67. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821–1827.
68. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the APRI for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:833A.
69. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
70. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011;18:23–31.
71. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
72. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
73. Mangia A, Dalgard O, Minerva N, Verbaan H, Bacca D, Ring-Larsen H, et al. Ribavirin dosage in patients with HCV genotypes 2 and 3 who completed short therapy with peg-interferon alpha-2b and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1346–1353.

74. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.
75. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1–113.
76. Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost effectiveness of interferon or peginterferon with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55:1332–1338.
77. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer R, Muhlberger N, Wright D, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010;17:34–50.
78. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon-alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
79. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49:729–738.
80. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22–31.
81. Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon-alfa-2a (40kDa) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897–1903.

82. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124–134.
83. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954–960.
84. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451–458.
85. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97–103.
86. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
87. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
88. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
89. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
90. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected

patients receiving combination therapy.

91. Hepatology 2004;40:1450–1458. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zchoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. Hepatology 2003;37: 600–609.
92. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38: 645–652.
93. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. Hepatology 2008;47:43–50.
94. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. J Hepatol 2010;52:25–31.
95. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006;130:1086–1097.
96. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. Hepatology 2007;46:1688–1694.
97. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. Gastroenterology 2006;131:451–460.
98. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon-alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes

- 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503–512.
99. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferonalpha-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201–1207.
100. Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:884–890.
101. Dalgaard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35–42.
102. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferonalpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *New Engl J Med* 2005;352:2609–2617.
103. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40kDa) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522–527.
104. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553–559.
105. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634–651.
106. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to



- treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721–727.
107. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon-alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–999.
  108. Lam KD, Trinh HN, Do ST, Nguyen TT, Garcia RT, Nguyen T, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa2a and ribavirin in treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 6. *Hepatology* 2010;52:1573–1580.
  109. Zhou YQ, Wang XH, Hong GH, Zhu Y, Zhang XQ, Hu YJ, et al. Twenty-four weeks of pegylated interferon plus ribavirin effectively treat patients with HCV genotype 6a. *J Viral Hepat* 2011;18:595–600.
  110. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Treppe C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061–1069.
  111. Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40:120–124.
  112. Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, et al. Hepatitis C treatment in “difficult-to-treat” psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 2007;46:991–998.
  113. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443–451.
  114. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment

- in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.
115. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bin EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
  116. Romero-Gomez M, Vilorio MD, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636–641.
  117. Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.
  118. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *New Engl J Med* 2007;357:2227–2236.
  119. Afdhal N, Giannini E, Tayyab GN, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag in chronic liver disease patients with thrombocytopenia undergoing an elective invasive procedure: results from elevate, a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2010;52:S460.
  120. Bezemer G, Van Gool AR, Drenth JP, Hansen BE, Fortuyn HAD, Weegink CJ, et al. A double blind, placebo-controlled trial with escitalopram to prevent psychiatric adverse events during treatment with pegylatedinterferonalpha and ribavirin for chronic hepatitis c: the “prevention of psychiatric side effects (Pops)-study”. *Hepatology* 2008;48:1139A.
  121. Schaefer M, Mauss S. Hepatitis C treatment in patients with drug addiction: clinical management of interferon-alpha-associated psychiatric side effects. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:177–187.

122. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:75–90.
123. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429–2441.
124. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Mar;140(3):840-9
125. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014–1020.
126. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
127. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389–396.
128. Everson G, Trouillot T, Trotter J, Halprin A, McKinley C, Fey B. Treatment of decompensated cirrhotics with a low accelerating dose regimen (LADR) of interferon-alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy. *Hepatology* 2001;32:595.
129. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50: 719–728.

130. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250–256.
131. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
132. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8: 679–687.
133. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
134. Blasco A, Forn X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilbert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
135. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SNS, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642–650.
136. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–1756.
137. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708–1713.

138. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353–367.
139. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–624.
140. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:919–928.
141. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49: 688–694.
142. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487–1490.
143. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low-dose peginterferonalpha-2a (40KD) is safe and produces a SVR in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:242–248.
144. Potthoff A, Wiegand J, Luth JB, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann HL. Superiority of standard interferon-alpha2b compared to pegylated interferon-alpha2b (12kDa) in a hemodialysis patient with chronic hepatitis C? *Clin Nephrol* 2005;63:232–235.
145. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat.* 2011;18:e263-9.
146. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427–437.

147. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613–624.
148. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–755.
149. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305–315.
150. Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* 2002;36:S210–S219.
151. Harmatz P, Jonas MM, Kwiatkowski JL, Wright EC, Fischer R, Vichinsky E, et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematol – Hematol J* 2008;93:1247–1251.
152. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
153. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroege J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98–107.
154. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006;43:250–256.
155. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
156. Dienstag JL. Management of hepatitis C – reply. *Gastroenterology* 2006;131:332–333.
157. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Gangl A, Ferenci P. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C:

- predictability by repeated measurements of serum HCV concentration. *Hepatology* 2002;36:286A.
158. Flisiak R, Parfieniuk A. Investigational drugs for hepatitis C. *Expert Opin Invest Drugs* 2010;19:63–75.
159. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi ZM, Foster GR, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk R, de Meyer S, Luo D, Picchio G, Beumont M. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. Abstracts of the International Liver Congress™ 2011.
160. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887
161. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1867-77.
162. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatology*. 2014;60:392-420.
163. Rockstroh JK, et al AASLD 2014. Abstract 195. Reproduced with permission.
164. Townsend KS, et al. AASLD 2014. Abstract 2014.
165. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:680-687.
166. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin prevents recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013;58(Suppl. 1): 314A
167. Len S, Gambato M, Londono MC, et al. Interferon-free regimens in the liver transplant setting. *Semin Liv Dis* 2014;in press.

168. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
169. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: Relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-256.
170. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679-687.
171. Blasco A, Forns X, Carrion JA, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492-499.
172. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830-836
173. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165-1171.





