

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ
บี และ ซี เรื้อรังในประเทศไทย ปี2555

THAILAND

Practice Guideline
for management of chronic

HEPATITIS
B and C

2012



THAILAND

Practice Guideline
for management of chronic

HEPATITIS
B and C

2012

ISBN 978-616-91308-0-2

สงวนลิขสิทธิ์ พิมพ์ครั้งที่ 2
 สิงหาคม 2555

จำนวนหน้า

52 หน้า

จำนวนพิมพ์

5,000 เล่ม

จัดพิมพ์โดย

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

1575/1 อาคารชัยสวณ ชั้น 4 ถนนเพชรบุรีตัดใหม่

แขวงมักกะสัน เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร 02-255-3051 โทรสาร 02-255-3052

เว็บไซต์ www.thasl.org

คณะกรรมการบริหารสมาคมฯ

วาระปีบริหาร 2554-2555

นายกสมาคม

นพ. ธีระ พิรัชวิสุทธิ

อุปนายก

นพ. ทวีศักดิ์ แทนวันดี

เลขาธิการ

นพ. ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

รองเลขาธิการและปฏิบัติ

นอ. นพ. ชินวัตร สุทธิวนา

เหรียญก

พญ. ศิวะพร ไชยนุวัติ

ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง

พญ. อารักษ์ณี ไสภณสฤกษ์สุข

ประธานฝ่ายวิจัย

นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

ประธานฝ่ายวารสาร

นพ. ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

ประธานฝ่ายจริยธรรม

พญ. วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

ประธานฝ่ายเงินออม

พล. ต. นพ. อนุชิต จุฑะพุทธิ

ประธานฝ่ายประชาสัมพันธ์

นพ. ณัฐพงษ์ อัครผล

นายทะเบียน

นพ. ทีปวิทย์ วิถีรุ่งโรจน์

กรรมการ

พญ. วโรชา มหาชัย

นพ. ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร

นพ. บุญชู ศิริจินดากุล

ที่ปรึกษา

นพ. เต็มชัย ไชยนุวัติ

พญ. ชุติมา ประมูลสินทรัพย์

**คณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย
ไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2555**

นพ. ก่อพงษ์	หังสพฤกษ์	พญ. พนิดา	ทองอุทัยศรี
นพ. คมสันต์	เลิศคุณิณี	นพ. พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา
นพ. เฉลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	พญ. รัตนา	บุญศิริจันทร์
นพ. ชินวัตร	สุทิวณา	พญ. วโรชา	มหาชัย
พญ. ชุตินา	ประมุขสินทรัพย์	พญ. วัฒนา	สุชีไพศาลเจริญ
นพ. ณัฐพงษ์	อัครพล	นพ. ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์
นพ. เต็มชัย	ไชยอนุวัติ	นพ. ศรัณย์	วรรณภาสนี
นพ. ทวีศักดิ์	แทนวันดี	พญ. ศิวะพร	ไชยอนุวัติ
นพ. ทวีปวิทย์	วิศิษฐ์โรจน์	นพ. สมชาย	เหลื่องจากรู
นพ. ธีระ	พิรัชวิสุทธิ	นพ. อนุชิต	จุฑะพุทธิ
พญ. บุบผา	พรธิสาร	พญ. อามัสณี	โสภณสฤกษ์สุข
นพ. ปิยะวัฒน์	โกมลมิศรี	นพ. เอกวีร์	ศรีปริวุฒิ

คำนำ

ไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังเป็นสาเหตุของโรคตับที่สำคัญในประเทศไทย นำไปสู่ตับแข็ง และมะเร็งตับ ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ

ปัจจุบันมีการพัฒนาการดูแลรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบบีอย่างต่อเนื่อง ทำให้มีการรักษาเพิ่มมากขึ้น และมีประสิทธิภาพดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากการศึกษาในด้านการพิจารณาการรักษา การเฝ้าระวังดูแล การปรับปรุงการรักษา เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย จึงได้เชิญแพทย์ผู้มีความรู้ความชำนาญจากทั้งโรงเรียนแพทย์ และโรงพยาบาลศูนย์ ร่วมกันจัดทำแนวทางการดูแลรักษาไวรัสตับอักเสบบีและซี โดยดูจากหลักฐานข้อมูลทางการแพทย์ ร่วมกับความเหมาะสมของประเทศไทยปี 2555

แนวทางที่จัดทำขึ้นนี้เป็นเพียงแนวทางสำหรับแพทย์ในการรักษาผู้ป่วย โดยไม่สามารถใช้อ้างอิงทางกฎหมายได้ เนื่องจากการปฏิบัติต้องปรับตามสถานการณ์

คณะผู้จัดทำหวังว่าแนวทางการรักษาี้คงมีประโยชน์ช่วยแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ได้มาตรฐาน และเหมาะสมกับผู้ป่วยในประเทศไทย

ท้ายสุดผมขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการทำแนวทางการรักษาเล่มนี้ รวมถึงเลขานุการของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

นพ. ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2555

Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis B 2012

การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจซีรัม HBsAg ให้ผลบวก

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

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ที่ควรได้รับการรักษา

ผู้ที่มีคุณสมบัติสมควรได้รับการรักษามีดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยที่ตรวจซีรัม HBeAg ให้ผลบวก

1. ตรวจพบ HBsAg ในเลือดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน
2. ปริมาณ HBV DNA ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 20,000 IU/ml
3. ระดับซีรัม ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลาอันยาวนานกว่า 3 เดือนขึ้นไป
4. ผู้ป่วยที่ตรวจพบหลักฐานว่ามีพังผืดในตับมากแล้ว โดยพบ fibrosis stage 3-4 หรือ มีลักษณะทางคลินิกที่จะเกิดภาวะ hepatic decompensation ร่วมกับตรวจพบ HBV DNA ในเลือด ควรให้การรักษาแม้พบวาระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ
5. ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับซีรัม ALT สูงผิดปกติแต่น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ควรมีการตรวจพยาธิสภาพของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับหรือวิธีอื่นๆ เพื่อยืนยันว่าภาวะตับอักเสบบีมีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับมีลักษณะทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงภายในเนื้อตับอยู่ในระยะที่สมควรให้การรักษา โดยตรวจพบมีการอักเสบทำลายเนื้อตับ (necroinflammation) ตามระบบ HAI มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ ระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือมีลักษณะบ่งชี้โรคตับเรื้อรังโดยพบพังผืดในเนื้อตับ (significant fibrosis) ตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับสูงกว่า 7 kPa
6. ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ เป็นผู้ชาย อายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติโรคตับแข็งหรือมะเร็งตับในครอบครัว ตรวจร่างกายพบลักษณะทางคลินิกบ่งชี้โรคตับเรื้อรัง (chronic liver stigmata) ควรตรวจประเมินพยาธิสภาพของตับด้วยการ

ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือวิธีอื่นๆ เพื่อเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีโรคตับอยู่ในระยะที่ควรให้การรักษา โดยตรวจพบมีการอักเสบทำลายเนื้อตับตามระบบ HAI มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ ระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือมีลักษณะบ่งชี้โรคตับเรื้อรังโดยพบพังผืดในเนื้อตับตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับสูงกว่า 7 kPa

7. ตรวจ HCV Ab, HIV Ab และ HAV Ab ในเลือดก่อนการรักษาทุกราย
8. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรดื่มน้ำแอลกอฮอล์

ผู้ป่วยที่ตรวจ HBeAg ให้ผลลบ

1. ตรวจพบ HBsAg ในเลือดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน
2. ปริมาณ HBV DNA ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 IU/ml
3. ระดับซีรัม ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลาเกินกว่า 3 เดือนขึ้นไป
4. ผู้ป่วยที่ตรวจพบหลักฐานว่ามีพังผืดในตับมากแล้ว โดยพบ fibrosis stage 3-4 หรือ มีลักษณะทางคลินิกที่จะเกิดภาวะ hepatic decompensation ร่วมกับการตรวจพบ HBV DNA ในเลือด ควรให้การรักษาแม้พบระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ
5. ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับซีรัม ALT สูงผิดปกติแต่น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ควรมีการตรวจพยาธิสภาพของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับหรือวิธีอื่นๆ เพื่อยืนยันว่าภาวะตับอักเสบมีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับมีลักษณะทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงภายในเนื้อเยื่ออยู่ในระยะที่ควรให้การรักษา โดยพบมีการอักเสบทำลายเนื้อตับ (necroinflammation) ตามระบบ HAI มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ ระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือมีลักษณะบ่งชี้โรคตับเรื้อรังโดยพบพังผืดในเนื้อตับ (significant fibrosis) ตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับสูงกว่า 7 kPa
6. ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับซีรัม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ เป็นผู้ชาย อายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติตับแข็งหรือมะเร็งตับในครอบครัว ตรวจร่างกายพบลักษณะทางคลินิกบ่งชี้โรคตับเรื้อรัง (chronic liver stigmata) ควรตรวจประเมินพยาธิสภาพของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับหรือวิธีอื่นๆ เพื่อเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีโรคตับอยู่ในระยะที่ควรให้การรักษาโดยตรวจพบมีการอักเสบทำลายเนื้อตับตามระบบ HAI มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ ระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือมีลักษณะบ่งชี้โรคตับเรื้อรังโดยพบพังผืดในเนื้อตับตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับสูงกว่า 7 kPa
7. ตรวจ HCV Ab, HIV Ab และ HAV Ab ในเลือดก่อนการรักษาทุกราย
8. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรดื่มน้ำแอลกอฮอล์

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง

ผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่ามีตับแข็งและ/หรือมะเร็งตับ ให้การรักษาเมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด ถึงแม้จะมีระดับซีรั่ม ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นผู้ป่วยที่รอการผ่าตัดเปลี่ยนตับควรให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีแม้ว่าตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาควรได้รับการตรวจติดตามและประเมินการเปลี่ยนแปลงของตับเป็นระยะทุก 3-6 เดือน

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังก่อนให้การรักษา ควรได้รับการประเมินและแนะนำอย่างละเอียดเกี่ยวกับความรุนแรงของโรค โรคพื้นฐาน ข้อจำกัดหรือข้อห้ามในการใช้ยา การปฏิบัติตัว ค่าใช้จ่ายในการรักษาและแนวทางการติดตามระยะยาว

การรักษา

ยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้

- Conventional interferon α ขนาด 5-10 MU ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 6 เดือน
- Pegylated interferon α -2a ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ Pegylated interferon α -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

ข้อแนะนำ

ควรพิจารณาใช้ยา Pegylated interferon ในผู้ป่วยอายุน้อยและมีระดับซีรั่ม ALT สูง แต่ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (decompensated cirrhosis)

กรณีเลือกให้ยารับประทานควรพิจารณา entecavir หรือ tenofovir เพื่อลดความเสี่ยงต่อการดื้อยา

กรณีที่ได้รับประทานยาที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาสูงเช่น lamivudine หรือ telbivudine แล้วยังตรวจพบ HBV DNA ในเลือดเมื่อให้การรักษาไปนาน 24 สัปดาห์ ให้เพิ่มยา adefovir หรือ tenofovir หรือเปลี่ยนเป็น tenofovir

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยามาก่อน และตอบสนองดีต่อการรักษา ให้รับประทานยาชนิดเดิมนั้นต่อ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ให้พิจารณาปรับขนาดยา ดังตารางการปรับยา

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา Lamivudine

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

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา Adefovir dipivoxil

Creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดรับประทาน
20-49	10 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง
10-19	10 มิลลิกรัม ทุก 72 ชั่วโมง
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ ได้รับการฟอกเลือด*	10 mg สัปดาห์ละครั้ง ภายหลังจากการฟอกเลือด
*ขนาดยาดังกล่าวจากการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี high flux dialysis จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์	

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยา Entecavir

Creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดปกติ	Lamivudine 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 หรือ การล้างไตทางช่องท้อง	0.05 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 0.5 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง ภายหลังล้างไต	0.1 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 1 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง ภายหลังล้างไต

ตารางที่ 4 ขนาดยา Telbivudine

Creatinine clearance (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 disproxil fumarate

Creatinine clearance (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 ฟอกเลือด	300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง ภายหลังล้างไตประมาณ 12 ชั่วโมง

การติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา

- ระหว่างการรักษาผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับซีรัม ALT อย่างน้อยทุก 3 เดือน และ HBeAg/ HBeAb (ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg ก่อนเริ่มการรักษา) HBV DNA และ HBsAg อย่างน้อยทุก 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย interferon หรือ pegylated interferon ควรได้รับการตรวจวัดระดับซีรัม ALT ทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 1-2 เดือนแรก และหลังจากนั้นทุก 4-6 สัปดาห์ จนถึงสิ้นสุดการรักษาเพื่อประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา ซึ่งรวมถึงการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ และผลข้างเคียงอื่นๆ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย adefovir หรือ tenofovir ควรตรวจการทำงานของไตและระดับซีรัมฟอสฟอรัสเป็นระยะๆ และผู้ป่วยที่ได้รับยา telbivudine, lamivudine, entecavir ควรตรวจวินิจฉัยยืนยันภาวะ myopathy ในกรณีที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง
- ภายหลังสิ้นสุดการรักษาควรได้รับการติดตามเช่นเดียวกับขณะให้การรักษาซึ่งรวมถึงการตรวจระดับซีรัม ALT ทุก 3 เดือนและ HBeAg, HBeAb (ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg ก่อนเริ่มการรักษา) HBV DNA อย่างน้อยทุก 6 เดือน ในผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลดีคือ 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

- ผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg เป็นลบ ก่อนเริ่มการรักษา ให้รับประทานยาจนกระทั่งตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือด
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วย interferon หรือกลับเป็นซ้ำ (HBV reactivation) ภายหลังหยุดยา ให้รักษาด้วยยารับประทาน

การดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในสภาวะดีดื้อยา

หมายถึงผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับ HBV DNA ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 log หรือกลับมาตรวจพบ HBV DNA ในเลือดขณะที่ผู้ป่วยกินยาสม่ำเสมอ

- ผู้ป่วยที่เกิดสภาวะดีดื้อยา lamivudine, telbivudine หรือ entecavir ควรเพิ่มยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ไม่มี การดื้อยาข้ามกลุ่ม (cross resistance) ได้แก่ adefovir หรือ tenofovir หรือเปลี่ยนการรักษาเป็น pegylated interferon หรือ entecavir ขนาดวันละ 1 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ดื้อยา lamivudine หรือ telbivudine แต่ควรเฝ้าระวังการดื้อยารับประทานชนิดนี้
- ผู้ป่วยที่เกิดสภาวะดีดื้อยา adefovir หรือ tenofovir ควรเพิ่มยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ไม่มี การดื้อยาข้ามกลุ่ม ได้แก่ lamivudine, telbivudine, entecavir หรือ เปลี่ยนการรักษาเป็นการฉีดยา 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 ควร รับประทานยาเช่น lamivudine อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนได้รับยาดังกล่าว เพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ (reactivation) และควรให้ยาต่อไปอย่างน้อย 6 เดือนภายหลังหยุดยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิร่างกาย ผู้ป่วยที่รับยา rituximab หรือ anti-CD20 monoclonal antibody ควรให้รับประทานยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องภายหลังหยุดยา rituximab แล้วเป็นเวลานาน 1 ปี ผู้ป่วยที่การตรวจประเมินแล้ว พบมีลักษณะบ่งชี้ในการรักษาโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสบี ให้การรักษาตามแนวทางเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่ควรได้รับการรักษา และควรตรวจ anti-HBc Ab ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab และถ้า anti-HBc Ab เป็นบวกอย่างเดียว ควรตรวจ HBVDNA จากนั้นให้การรักษาด้วย lamivudine ไปจนหลังหยุดยา rituximab เป็นเวลา 1 ปี

- ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ตรวจพบ HBsAg แม้ว่าตรวจ HBV DNA ไม่พบในเลือด เมื่อให้การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Transarterial Chemoembolization (TACE) ควรได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ ตั้งแต่ก่อนรักษาด้วยวิธีดังกล่าวไปจนถึง 6 เดือน ภายหลังจากการรักษา
- ผู้หญิงตั้งครรภ์ ผู้หญิงหรือสามีของผู้หญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์และมีข้อบ่งชี้ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี 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
 - ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ที่มีไตวายเรื้อรังและรอผ่าตัดปลูกถ่ายไต ควรประเมินความรุนแรงของตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับและพิจารณาความจำเป็นและเวลาที่เหมาะสมของการเริ่มรักษาไวรัสตับอักเสบบี
 - ถ้ารักษาด้วยยาต้านไวรัสก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายไต จำเป็นต้องรับประทานยาต้านไวรัสต่อหลังผ่าตัดตลอดไป โดยมีการติดตามการทำงานของตับ และ HBV DNA เป็นระยะๆ
 - ถ้ายังไม่ได้เริ่มยาต้านไวรัสก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบบีตลอดไป
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังจากผ่าตัดเปลี่ยนตับ ควรรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบบี และฉีด HBIG ไปตลอด
- ผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปี พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ ยาที่รับรองให้ใช้รักษา ได้แก่
 - Conventional interferon ขนาด 5-10 MU/เมตร² 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 ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสหรือตรวจไม่พบภูมิต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบี 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. *Hepatology* 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 hepatitis 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. *Hepatol 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 B e 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 alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169–2179
78. Lampertico P, Viganò 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, Marcellin 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, Vigano 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-naive 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 denovo 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 chemo-lipiodolization. *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

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2555 Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2012

การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจซีรั่ม anti-HCV ให้ผลบวก

- ตรวจปริมาณ HCV RNA ในเลือดเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
 - ถ้าตรวจไม่พบ HCV RNA ให้ตรวจ HCV RNA อีกครั้งที่ 6 เดือน ถ้าไม่พบ ให้หยุดติดตามได้
 - ถ้าตรวจพบ HCV RNA ให้ประเมินสภาวะของโรคตับ ด้วยการตรวจเลือดแสดงการทำงานของตับ (liver function test; LFT) การตรวจทางรังสีวิทยาเช่น อัลตราซาวนด์ และ/หรือวิธีอื่นได้แก่ ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness) ด้วย transient elastography เป็นต้น และตรวจ HBsAg, anti-HBc, HIV Ab และ HAV Ab เพื่อพิจารณาแนวทางการดูแลรักษาในผู้ป่วยทุกราย
 - ตรวจสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV genotype) เพื่อวางแผนการรักษา

ข้อแนะนำ ให้ตรวจหาหลักฐานการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุของภาวะตับอักเสบ โดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง หรือผู้ป่วย HIV หรือ ผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน 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 ว่ามีลักษณะบ่งชี้การทำลายเนื้อตับอย่างเรื้อรัง โดยการตรวจชิ้นเนื้อตับประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยาว่ามีพังผืดในเนื้อตับ (significant fibrosis) ตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับสูงกว่า 7 kPa
- ไม่มีข้อห้ามของการรักษา

ข้อห้ามของการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี มีดังนี้

- ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (decompensated cirrhosis) ยกเว้นระหว่างรอการผ่าตัดเปลี่ยนตับ
- มีประวัติแพ้ยา Interferon และ Ribavirin
- ภาวะซีมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
- ตั้งครรภ์หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะได้แก่ ไต, หัวใจ หรือ ปอด ยกเว้นการผ่าตัดเปลี่ยนตับ
- มีโรคที่เป็นข้อห้ามต่อการใช้ยา interferon
- มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาได้ไม่ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ถุงลมโป่งพอง และโรคภัยรายนต์ เป็นต้น

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธ์ 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

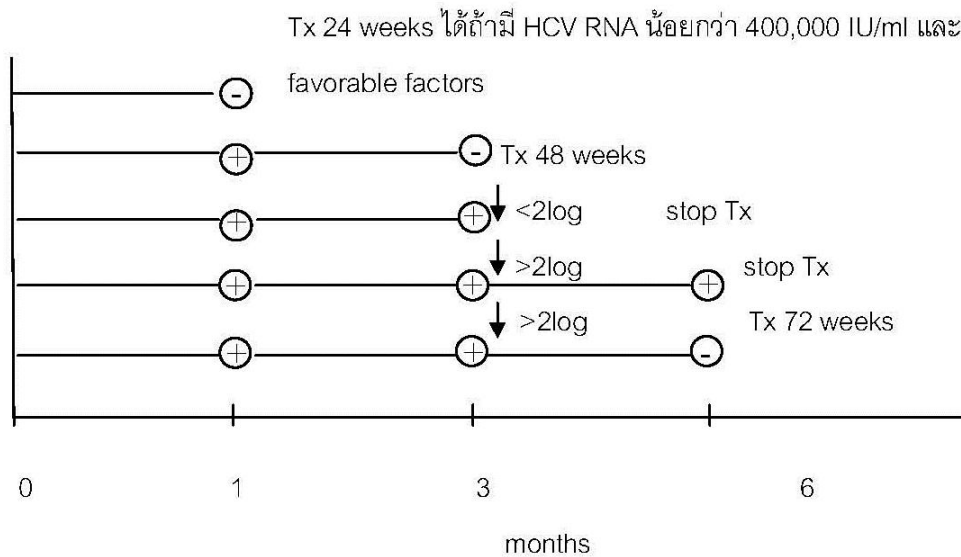
ตาราง การตอบสนองต่อการรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin

Sustained virological response (SVR)	ตรวจไม่พบ HCV RNA level (<50 IU/ml) สัปดาห์ที่ 24 ภายหลังหยุดการรักษา
Rapid virological response (RVR)	ตรวจไม่พบ HCV RNA ด้วยวิธีที่ไว (ค่าต่ำสุดในการตรวจพบเชื้อ <50 IU/ml) ที่ 4 สัปดาห์หลังเริ่มรักษาและต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการรักษา
Early virological response (EVR)	ตรวจพบ HCV RNA ที่ 4 สัปดาห์หลังเริ่มรักษา แต่ตรวจไม่

	พบที่ 12 สัปดาห์และต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการรักษา
Extended RVR (eRVR)	Undetectable HCV RNA ที่สัปดาห์ที่ 8 และ 24 เมื่อรักษาด้วยยา boceprevir-based หรือ undetectable HCV RNA ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 เมื่อรักษาด้วยยา telaprevir-based
Delayed virological response (DVR)	HCV RNA ลดลงมากกว่า $2 \log_{10}$ และตรวจพบที่ 12 สัปดาห์, แต่ตรวจไม่พบเชื้อที่ 24 สัปดาห์และต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการรักษา
Null response (NR)	HCV RNA ลดลงน้อยกว่า $2 \log_{10}$ ที่ 12 สัปดาห์หลังเริ่มรักษา
Partial nonresponse (PR)	HCV RNA ลดลงมากกว่า $2 \log_{10}$ ที่ 12 สัปดาห์หลังเริ่มรักษาแต่ยังตรวจพบเชื้อที่ 12 และ 24 สัปดาห์ หลังเริ่มรักษา
Breakthrough (BT)	ตรวจพบ HCV RNA ขึ้นมาใหม่ภายหลังระหว่างการรักษา

แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1

- ผู้ป่วยที่ได้ EVR ให้รักษานาน 48 สัปดาห์
- ผู้ป่วยที่พบ HCV RNA ลดลงน้อยกว่า $2 \log$ เมื่อรักษาไปนาน 12 สัปดาห์ ให้หยุดการรักษา
- ผู้ป่วยที่พบ HCV RNA ลดลงมากกว่า $2 \log$ แต่ยังคงตรวจพบ HCV RNA เมื่อรักษาไปนาน 12 สัปดาห์ ควรทำการตรวจ HCV RNA ติดตามเมื่อรักษาไปนาน 24 สัปดาห์ และถ้ายังตรวจพบ HCV RNA ให้หยุดการรักษา
- ผู้ป่วยที่ได้ delayed VR (DVR) พิจารณาขยายระยะเวลาการรักษาเป็น 72 สัปดาห์
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่ก่อนการรักษา ตรวจพบ HCV RNA น้อยกว่า 400,000 IU/ml และไม่มีภาวะที่อาจลดประสิทธิภาพของการรักษาเช่น ตับแข็ง อ้วน ภาวะดื้ออินซูลิน เป็นต้น รวมทั้งตอบสนองดีระหว่างรักษาโดยตรวจไม่พบ HCV RNA เมื่อรักษาไปนาน 4 สัปดาห์ สามารถพิจารณาให้การรักษาเพียง 24 สัปดาห์
- ตรวจ HCV RNA ด้วยวิธีที่มีความไวสูงเมื่อสิ้นสุดการรักษา หากผลตรวจเป็นลบ ควรได้รับการตรวจ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดยาเพื่อประเมิน SVR



การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธ์ 2 หรือ 3

- รักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin เป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยให้ ribavirin ขนาดวันละ 800-1400 มิลลิกรัม ตามน้ำหนัก
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธ์ 2, 3 ที่ไม่ได้ RVR หลังรักษาได้ 4 สัปดาห์ อาจพิจารณาใช้ระยะเวลาการรักษาเป็น 48 สัปดาห์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตรวจชิ้นเนื้อตับพบพังผืดมาก (advanced fibrosis)

การรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังหยุดยา

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธ์ 1 ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin หรือ pegylated interferon เพียงอย่างเดียวพิจารณาให้การรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลานาน 48-72 สัปดาห์
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธ์ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังรักษาด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin พิจารณาให้การรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลานาน 48-72 สัปดาห์ หรือ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin และ boceprevir หรือ telaprevir เป็นเวลานาน 36-48 สัปดาห์
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธ์ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin พิจารณาให้การรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin และ boceprevir หรือ telaprevir เป็นเวลานาน 36-48 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง

- การวินิจฉัยโรคและการตรวจในเด็กควรปฏิบัติเหมือนกับผู้ใหญ่
- ไม่แนะนำให้ตรวจ anti-HCV ในเด็กแรกเกิดที่มารดาติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เนื่องจากแอนติบอดีจากแม่อาจผ่านมายังบุตรระหว่างตั้งครรภ์ สามารถทำให้การตรวจ 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/เมตร² สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาดวันละ 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสรวม (co-infection)

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบ บีและซี

- 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
- พิจารณาให้รับประทานยารักษาไวรัสตับอักเสบ บี เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 2,000 IU/มล เมื่อรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ไปนาน 24 สัปดาห์
- ภายหลังหยุดการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ถ้าตรวจพบ HBV DNA ในเลือดให้การรักษาต่อเนื่องเช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี เรื้อรังทั่วไป

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบ ซีและ 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) ให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบี ด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาไวรัส HIV ด้วย HAART ให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบี เมื่อปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด CD₄ มากกว่า 350 เซลล์/มล และหรือตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด
- การรักษาไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ควรใช้ pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลา 48 สัปดาห์ ในขนาดยาเช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพียงอย่างเดียว
- ผู้ป่วยที่รักษาการติดเชื้อ HIV ด้วยยาต้านไวรัสดังต่อไปนี้คือ zidovudine (AZT), didanosine (ddI) และ stavudine ควรเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์คล้ายกัน ก่อนเริ่มทำการรักษาด้วย Ribavirin

การประเมินและการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีโรคไต

- ผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง ควรพิจารณาการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ที่มีการทำงานของไตเสื่อมลงเล็กน้อย (Glomerular Filtration Rate; GFR >60 มล/นาที) สามารถให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ที่มีการทำงานของไตปกติ
- ผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง ให้รักษาไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ด้วย conventional interferon ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 3 MU จำนวน 3 ต่อสัปดาห์ หรือ pegylated interferon alfa-2a ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 135 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ pegylated interferon alfa-2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง อาจพิจารณาให้ ribavirin แต่ต้องใช้ในขนาดที่ต่ำและต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพราะอาจเกิดภาวะโลหิตจางและผลข้างเคียงอื่นได้
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ที่มีไตวายเรื้อรังและรบกวนไต ควรประเมินความรุนแรงของโรคตับด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับและพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
- ไม่แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ภายหลังจากการปลูกถ่ายไตเพราะอาจเกิดการต่อต้านเนื้อไตใหม่ (graft rejection) หรือ ไตใหม่ทำงานผิดปกติ ยกเว้นผู้ป่วยที่เกิด fibrosing cholestatic hepatitis
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรังที่มี cryoglobulinemia และมีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะปริมาณเล็กน้อยถึงปานกลาง หรือสมรรถภาพไตเสื่อม ยังสามารถรักษาไวรัสตับอักเสบบี

เรื้อรังด้วย conventional interferon ขนาดมาตรฐาน หรือ ลดขนาด pegylated interferon และ ribavirin

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มี cryoglobulinemia และมีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ ปริมาณมากร่วมกับไตวายอย่างรวดเร็ว สามารถให้การรักษาด้วย rituximab, cyclophosphamide ร่วมกับ methylprednisolone หรือ plasma exchange และตามด้วยการรักษาสูตรที่มี interferon

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ภายหลังเปลี่ยนตับสามารถให้การรักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin โดยเฉพาะเมื่อมีหลักฐานว่าโรคตับอักเสบเรื้อรังเกิดจากไวรัสตับอักเสบ ซี
- การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี ภายหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ให้รักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin
- ไม่ควรให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ด้วย interferon แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ ปอด และ ไต ยกเว้นผู้ป่วยที่เกิด fibrosing cholestatic hepatitis

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ฉับพลัน (acute hepatitis C)

- พิจารณารักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ฉับพลัน ถ้ายังตรวจพบ HCV RNA ในเลือดภายหลังจากเกิดการอักเสบฉับพลันจากการติดเชื้อไวรัสดังกล่าวแล้ว 12 สัปดาห์
- รักษาด้วย conventional interferon หรือ pegylated interferon เพียงอย่างเดียว เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ โดยไม่ต้องรับประทาน Ribavirin

การรักษาผู้ป่วยไวรัสซี ที่ยังคงฉีดยาเสพติดอยู่

- พิจารณารักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในบุคคลที่ยังใช้ยาเสพติดหรือได้รับการรักษาด้วย methadone ถ้าผู้ป่วยเต็มใจที่จะรักษา สามารถคุมกำเนิดและมาติดตามอย่างใกล้ชิด ให้การรักษาด้วยยาด้านไวรัสเหมือนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังทั่วไป
- บุคคลที่ใช้ยาเสพติดควรได้รับการประเมินและคำแนะนำจากจิตแพทย์ เพื่อประกอบการพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซีที่มีโรคทางจิตเวช

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีความผิดปกติทางจิตใจ สามารถรักษาด้วย pegylated interferon และ ribavirin แต่ควรได้รับการประเมินและติดตามอาการร่วมกับจิตแพทย์

การดูแลแนะนำ

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ควรตรวจการตีเมแอลกอฮอล์
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง แต่ไม่มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบเอ หรือ บี ควรฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสดังกล่าว
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่มีพังผืดในตับมาก หรือตับแข็ง แม้ว่ามีผลตอบสนองต่อการรักษาดีจนเกิด SVR ควรต้องเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับแทรกซ้อนต่อไป
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) และการตีเมสุรา มักมีโรคตับลุกลามเร็วขึ้น จึงแนะนำผู้ป่วยให้ปฏิบัติตนเพื่อลดภาวะหรือปัจจัยดังกล่าว ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น หรือช่วยชะลอการลุกลามของโรคในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
- ผู้ป่วยและคู่ครองของผู้ป่วยทุกราย แนะนำคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี และภายหลังหยุดการรักษาไปนาน 6 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำระหว่างการรักษาด้วย interferon โดยมีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) น้อยกว่า 500 เซลล์/มล อาจพิจารณาลดขนาด interferon เหลือเป็นร้อยละ 75 ของขนาดเริ่มต้น และถ้าเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลยังน้อยกว่า 500 เซลล์/มลอย่างต่อเนื่องภายหลังลดขนาด 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 g/dl พิจารณาให้เลือดทดแทนถ้ามีอาการจากภาวะโลหิตจางหรือหยุด 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, Moucari 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. Fytilli 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. Peginterferonalpha-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 alfa-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. Peginterferon- α -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- α 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, Gluud C. Proceed with caution peginterferon α -2a versus peginterferon α -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 peginterferon-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 alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-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 peginterferonalpha-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. Peginterferonalpha-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 peginterferonalpha-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. Epoetinalpha 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. Epoetinalpha 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, Zachoval 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-naive 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 peginterferon-alfa-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. Dalgard 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. Peginterferon-alfa-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-naive 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, Trepo 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, Cadranel 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, Forns 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, Kroeger 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.

