

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561

Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2018

กลุ่มประชากรดังต่อไปนี้ ควรได้รับการเจาะเลือดตรวจ anti-HCV เพื่อคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี

- กลุ่มประชากรที่มีพฤติกรรมความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
 - ผู้เสพยาเสพติดโดยใช้เข็มฉีดยาและเสพผ่านทางการสูดดม
 - ผู้ชายที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ชาย
- กลุ่มประชากรที่มีโอกาสสัมผัสเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
 - บุคลากรทางการแพทย์
 - ผู้ป่วยที่ได้รับส่วนประกอบของเลือดหรือได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะก่อนปีพ.ศ. 2535
 - ผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกโลหิต
 - บุคคลที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
 - บุคคลที่เคยติดคุก
 - บุคคลที่เคยใช้อุปกรณ์ที่มีโอกาสสัมผัสกับเลือดหรือสารคัดหลั่งร่วมกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
- กลุ่มประชากรอื่น ๆ ที่มีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
 - ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและหรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี
 - ผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งหรือตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ
 - ผู้ป่วยที่มี extra-hepatic features ของไวรัสตับอักเสบ ซี

การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจซีรั่ม anti-HCV ให้ผลบวก

- ตรวจ HCV core antigen (HCV Ag) หรือปริมาณ HCV RNA ด้วยวิธีการตรวจที่มีความไวที่สามารถตรวจพบ HCV RNA ได้อย่างน้อย 15 IU/mL ในเลือดเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
- หากตรวจไม่พบ HCV Ag หรือ HCV RNA ให้ตรวจซ้ำอีกครั้งที่ 3-6 เดือนถัดมา
 - ถ้าไม่พบ HCV Ag หรือ HCV RNA แสดงว่าเป็นภาวะบวกปลอม (false positive) หรือหายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซีแล้ว ให้คำแนะนำและไม่ต้องตรวจติดตามต่อ
 - หากตรวจพบ HCV Ag หรือ HCV RNA แสดงว่าเป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ให้ประเมินดังนี้
 - ตรวจเลือดประเมินสภาพและการทำงานของตับ (Liver Function Test; LFT), CBC, coagulogram
 - ตรวจ HBsAg, anti-HBc, HIV Ab และ HAV Ab

- ตรวจอัลตราซาวด์เพื่อประเมินคุณสมบัติและระยะโรคของตับ
- ประเมินความรุนแรงของพังผืดในเนื้อตับด้วยวิธีการที่จะกล่าวต่อไป
- ประเมินโรคร่วมอื่นๆ เพื่อพิจารณาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย
- ตรวจสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV genotype) เพื่อวางแผนแนวทางการรักษา

ข้อแนะนำ ให้ตรวจ HCV RNA แม้ว่าการทดสอบ anti-HCV เบื้องต้นให้ผลลบ ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสตับ ซี ระยะแรก (acute hepatitis C) และผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วย HIV หรือผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน

การตรวจประเมินความรุนแรงของพังผืดในโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

- การตรวจประเมินที่บ่งชี้ significant fibrosis โดยวิธีดังต่อไปนี้
 - การตรวจชิ้นเนื้อตับ ประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยาพบพังผืดในเนื้อตับตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2
 - ตรวจวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับด้วย transient elastography ได้ค่ามากกว่า 7.0 kPascal
 - ตรวจวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (acoustic radiation force impulse imaging) ได้ค่ามากกว่า 1.2 เมตรต่อวินาที
 - การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับ α -2-macroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin และ total bilirubin ร่วมกับการนำข้อมูลอายุ และเพศของผู้ป่วย ไปคำนวณในระบบการตรวจที่เรียกว่า Fibrotest® ได้ค่ามากกว่า 0.48
- การตรวจประเมินที่บ่งชี้ภาวะตับแข็ง
 - การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยของตับ มีลักษณะบ่งชี้ภาวะตับแข็ง
 - การตรวจชิ้นเนื้อตับ ประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยาพบพังผืดในเนื้อตับตามระบบ Metavir เท่ากับ 4
 - ตรวจวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับด้วย transient elastography ได้ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 13.5 kPascal
 - ตรวจวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (acoustic radiation force impulse imaging) ได้ค่ามากกว่า 1.8 เมตรต่อวินาที
 - การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับ α -2-macroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin และ total bilirubin ร่วมกับการนำข้อมูลอายุ และเพศของผู้ป่วย ไปคำนวณในระบบการตรวจที่เรียกว่า Fibrotest® ได้ค่ามากกว่า 0.74

ข้อบ่งชี้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ทุกคนควรได้รับการรักษา ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงอื่นร่วมจนส่งผลให้อายุคาดหวังต่ำ โดยไม่สามารถรักษาหรือแก้ไขได้

ยารักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน

- Pegylated interferon alfa 2a หรือ 2b
- Ribavirin
- Sofosbuvir
- Daclatasvir
- Ledipasvir/Sofosbuvir
- Elbasvir/Grazoprevir
- Sofosbuvir/Velpatasvir

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง

ทั้งที่ยังไม่มีภาวะตับแข็งหรือมีภาวะตับแข็งระยะเริ่มแรก (Child-Pugh A cirrhosis)

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 1

○ กรณีผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา (Treatment-naïve patients)

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: สามารถรักษาเพียง 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ไม่มี advanced fibrosis (Metavir F0-F2) และมี HCV RNA ก่อนการรักษาน้อยกว่า 6,000,000 IU/mL

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์ 1b หรือ สายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษาน้อยกว่า 800,000 IU/mL

หมายเหตุ: ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นสายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษามากกว่า 800,000 IU/mL ให้การรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ยกเว้นในกรณี

สามารถส่งตรวจ NS5A resistance และพบว่าไม่มี elbasvir NS5A RASs สามารถให้ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์โดยไม่จำเป็นต้องให้ ribavirin

○ **กรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin (Treatment-experienced, DAA-naïve patients)**

สูตรที่ 1: ให้การรักษาด้วย sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ให้การรักษาด้วย ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์ 1b หรือ สายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษาน้อยกว่า 800,000 IU/mL

หมายเหตุ: ในกรณีที่เป็นสายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษามากกว่า 800,000 IU/mL ให้การรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ยกเว้นในกรณีสามารถส่งตรวจ NS5A resistance และพบว่าไม่มี elbasvir NS5A RASs สามารถให้ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์โดยไม่จำเป็นต้องให้ ribavirin

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 2

- รวมผู้ป่วยทั้งกรณีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา (Treatment-naïve patients) และกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin (Treatment-experienced patients)

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 3

- กรณีผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา (Treatment-naïve patients)

สูตรที่ 1: pegylated interferon ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 2: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในกรณีไม่มีตับแข็ง แต่ในกรณีที่เป็นตับแข็งต้องให้ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

- กรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin (Treatment-experienced, DAA naïve patients)

สูตรที่ 1: pegylated interferon ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 2: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในกรณีที่มีตับแข็งให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทาน ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัมวันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 4

○ กรณีผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา(Treatment-naïve patients)

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทาน ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

○ กรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin (Treatment-experienced,DAA-naïve patients)

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทาน ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ให้การรักษาด้วย ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 5: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในกรณีผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำ โดยตรวจพบ HCV RNA viral load หลังจากได้รับการรักษาด้วย PegIFN/RBV ครบแล้ว (relapser)

หมายเหตุ: ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN/RBV (non-responder) คือยังตรวจพบว่ามี HCV RNA viral load ในระหว่างการรักษาด้วย PegIFN/RBV ให้การรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 16 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 5 และ 6

○ กรณีผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา (Treatment-naïve patients)

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

○ กรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin (Treatment-experienced, DAA naïve patients)

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทาน

วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษาด้วยยา sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง นานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ให้การรักษาด้วย ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

ตารางสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรัง

แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ในกรณีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน

Genotype	No cirrhosis /Cirrhosis	SOF+Peg+ RBV	SOF +DCV	SOF/LDV	SOF/VEL	Elbasvir/Grazoprevir
1a	No cirrhosis		12 wk	12 wk 8 wk if HCV RNA < 6,000,000 IU/ml	12 wk	12 wk 16 wk with RBV if HCV RNA > 800,000 IU/ml*
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk		
1b	No cirrhosis		12 wk	12 wk 8 wk if HCV RNA < 6,000,000 IU/ml	12 wk	12 wk
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk		
2**	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV 16-24 wk, no RBV			
3	No cirrhosis	12 wk	12 wk		12 wk	12 wk with SOF
	Cirrhosis		24 wk with RBV			
4	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV			
5 or 6	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV			

* 12 weeks without RBV in HCV genotype 1a without baseline NS5A RASs

** 12 weeks SOF and RBV in HCV genotype 2 without cirrhosis

แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
ด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin

Genotype	No cirrhosis /Cirrhosis	SOF+Peg+ RBV	SOF+DCV	SOF/LDV	SOF/VEL	Grazoprevir/Elbasvir
1a	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk 16 wk with RBV if HCV RNA > 800,000 IU/ml*
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk with RBV 24 wk, no RBV		
1b	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk with RBV 24 wk, no RBV		
2**	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV 16-24 wk, no RBV			
3	No cirrhosis	12 wk	12 wk		12 wk	12 wk with SOF
	Cirrhosis		24 wk with RBV		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	
4	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk in relapser 16 wk in non-responder
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk with RBV 24 wk, no RBV		
5 or 6	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV or 24 wk, no RBV			

* 12 weeks without RBV in HCV genotype 1a without baseline NS5A RASs

** 16-20 weeks SOF and RBV in HCV genotype 2 with cirrhosis

○ กรณีที่รักษาร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด

- 1,000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 กิโลกรัม
- 1,200 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 กิโลกรัมขึ้นไป

ข้อห้ามของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ด้วยยา interferon และ ribavirin

- ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (decompensated cirrhosis, CTP score > 6)
- มีประวัติแพ้ยา interferon และ/หรือ ribavirin
- ภาวะซึมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
- ตั้งครรภ์หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ยกเว้นการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

- มีโรคที่เป็นข้อห้ามต่อการใช้ยา interferon
- มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาได้ไม่ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ฤกษ์ลมโป่งพอง และโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Direct-acting Anti-viral (DAA)

○ หลักการในการเลือกยารักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ DAA-based therapy

1. เลือกใช้ DAA คนละกลุ่มกับที่เคยได้รับการรักษาในครั้งก่อน ยกเว้น sofosbuvir ใช้ร่วมในการรักษาซ้ำได้
2. ให้รับประทาน ribavirin ร่วมด้วยวันละ 2 ครั้ง
3. ยืดระยะเวลาการรักษาเป็น 24 สัปดาห์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา ribavirin ได้
4. ส่งตรวจ Resistance-Associated Substitution (RAS) ก่อนเลือกการรักษาในกรณีที่สามารถส่งตรวจได้

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ที่ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อ boceprevir

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีพังผืดมาก (F3 fibrosis) หรือมีตับแข็งแล้ว

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาไรบาเวอรินได้ให้ sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

ในผู้ป่วยที่มีพังผืดมาก (F3 fibrosis) หรือมีตับแข็งแล้วให้รับประทาน ยาสูตรผสมระหว่าง ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์ 1b หรือ สายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษาน้อยกว่า 800,000 IU/mL

หมายเหตุ: ในกรณีที่เป็นสายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษามากกว่า 800,000 IU/mL ให้การรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 16 สัปดาห์

**การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง
ที่ไม่ตอบสนองต่อ Non-NS5A inhibitor ที่มี sofosbuvir อยู่ในสูตรการรักษา**

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1a, 1b, 2, 4, 5 or 6 ให้รักษาด้วย

สูตรที่ 1: ยาสูตรผสมระหว่าง ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 3 ให้รักษาด้วย

- ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็งให้ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

**การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง
ที่ไม่ตอบสนองต่อ NS5A inhibitors**

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ให้รักษาด้วย

สูตรที่ 1: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 2, 3, 5, 6 ให้รักษาด้วย

- ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

Retreatment of patients

Failure regimens	Genotype	Recommendation	Duration
- Triple complication			
PegIFN/RBV + Telaprevir or Boceprevir or Simeprevir	G1 (with or without cirrhosis)	SOF/LDV (+ RBV in compensated cirrhosis)	12 weeks
		SOF/VEL	12 weeks
		SOF + DCV + RBV SOF + DCV	12 weeks 24 weeks
		ELB/GRA + RBV	12 weeks*
- DAA-containing regimen			
Non-NS5A inhibitor, Sofosbuvir-containing	G1a, G1b, G2, 4, 5 or 6	SOF/LDV + RBV	12 weeks
	All genotypes	SOF/VEL (+ RBV in G3 cirrhosis)	12 weeks
NS5A inhibitor (LDV, VEL, ELB, DCV)	G1	GRA/ELB + RBV	24 weeks
		SOF/LDV + RBV	24 weeks
	G2, G3, G5, G6	SOF/VEL + RBV	24 weeks

* 16 weeks in HCV genotype 1a with baseline NS5A RASs

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ที่มีตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (decompensated cirrhosis)

- ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี MELD score ≥ 18 และผู้ป่วยสามารถเข้ารับการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับได้ ควรพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบซี หลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะตับ
- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ Protease Inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated cirrhosis

แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับแข็งที่มี MELD score < 18 ดังนี้

- ไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 1, 2, 4, 5 และ 6

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์ ส่วน ribavirin ให้เริ่มที่ขนาด

600 มิลลิกรัมแล้วปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 200 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ จนได้ปริมาณที่มากที่สุดที่ทนได้ หรือถึงขนาดที่ควรได้รับเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่มีตับแข็ง

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง ledipasvir ขนาด 90 มิลลิกรัม ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา ribavirin ได้ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

ส่วน ribavirin ให้เริ่มที่ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 200 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ จนได้ปริมาณที่มากที่สุดที่ทนได้หรือถึงขนาดที่ควรได้รับเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่มีตับแข็ง

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา ribavirin ได้ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

ส่วน ribavirin ให้เริ่มที่ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 200 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ จนได้ปริมาณที่มากที่สุดที่ทนได้หรือถึงขนาดที่ควรได้รับเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่มีตับแข็ง

○ ไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 3

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

ส่วน ribavirin ให้เริ่มที่ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 200 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ จนได้ปริมาณที่มากที่สุดที่ทนได้หรือถึงขนาดที่ควรได้รับเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่มีตับแข็ง

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

ส่วน ribavirin ให้เริ่มที่ขนาด 600 มิลลิกรัมแล้วปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 200 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ จนได้ปริมาณที่มากที่สุดที่ทนได้หรือถึงขนาดที่ควรได้รับเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่มีตับแข็ง

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา ribavirin ได้ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบ ซี และ HIV

- พิจารณาให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ตามปกติเหมือนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วม
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือปรับขนาดของยาที่มีปฏิกริยาระหว่างยาที่ใช้รักษา HCV และ HIV ตามคำแนะนำในเว็บไซต์ เรื่อง hep drug interaction
- ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและมี CD4 count > 500 cells/mm³ พิจารณารักษาไวรัสตับอักเสบซี จนครบก่อนเริ่มยา anti-retroviral drugs
- ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาทั้ง HIV และ HCV พร้อมกัน ควรเริ่มรักษา HCV หลังจากรักษาด้วย anti-retroviral drugs จนสูตร anti-retroviral drugs คงที่แล้ว

- แนะนำให้ตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี ปีละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีพฤติกรรมความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบบี และ ซี

- พิจารณาให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบี ตามปกติเหมือนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วม
- พิจารณาให้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
- ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ให้เจาะเลือดติดตามปริมาณ HBV DNA ในเลือดที่สิ้นสุดการรักษาและที่ 3 เดือนหลังหยุดการรักษาไวรัสตับอักเสบบี และให้การรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ ได้แก่ ปริมาณ HBV DNA มากกว่า 2,000 IU/mL หรือมากกว่า 1,000 IU/mL ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือดก่อนการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
- พิจารณาหยุดยารักษาไวรัสตับอักเสบบี โดยใช้ตามแนวทางการหยุดยารักษาไวรัสตับอักเสบบี เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอย่างเดียว
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมี anti-HBc เป็นบวก แต่ HBsAg เป็นลบ ให้เจาะเลือดตรวจ HBsAg และ HBV DNA เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีตับอักเสบบีโดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี ที่มีโรคไตร่วมด้วยทั้งที่มีและไม่มีภาวะตับแข็ง

- กรณีที่การทำงานของไตเสื่อมเล็กน้อย (Glomerular Filtration Rate; GFR มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73เมตร²) สามารถให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ
- กรณีที่การทำงานของไตเสื่อมมาก (GFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73เมตร²) รวมไปถึงผู้ป่วยโรคไตเสื่อมระยะสุดท้าย ที่ต้องได้รับการฟอกไต ยากินต้านไวรัสตับอักเสบบี ซี (direct acting antiviral, DAA) ที่สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ได้แก่ daclatasvir, velpatasvir หรือยาสูตรผสมระหว่าง grazoprevir และ elbasvir ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยา sofosbuvir ในผู้ป่วยที่มี GFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73เมตร² เนื่องจากยา sofosbuvir ขับออกทางไต และยังไม่มีความชัดเจน
โดยมีแนวทางรักษา ดังนี้

○ ไวรัสตับอักเสบบี ซี สายพันธุ์ที่ 1, 4

- ยาสูตรผสมระหว่าง grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม และ elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

○ ไวรัสตับอักเสบบี ซี สายพันธุ์ที่ 2

- หากจำเป็นต้องรีบให้การรักษาและผู้ป่วยไม่มีภาวะตับแข็ง หรือมีตับแข็งระยะต้น (compensated cirrhosis) พิจารณาการรักษาด้วย pegylated interferon alfa-2a ฉีดเข้า ชั้นใต้ผิวหนังขนาด 135 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ pegylated interferon

alfa-2b ฉีด เข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ อาจพิจารณาให้ ribavirin ร่วมด้วย แต่ต้องใช้ในขนาดที่ต่ำ โดยแนะนำ เริ่มด้วยขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน และต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพราะอาจเกิดภาวะโลหิตจางและผลข้างเคียงอื่นได้

- หมายเหตุ: ในกรณีที่สามารถหายาสูตรผสมระหว่าง glecaprevir 100 mg ร่วมกับยา pibrentasvir 40 mg สามารถรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง glecaprevir 100 mg ร่วมกับ ยา pibrentasvir 40 mg รับประทานวันละ 3 เม็ดวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

○ ไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 3

- หากจำเป็นต้องรีบให้การรักษาและผู้ป่วยไม่มีภาวะตับแข็ง หรือมีตับแข็งระยะต้น (compensated cirrhosis) พิจารณาการรักษาด้วย pegylated interferon alfa-2a ฉีด เข้า ชั้นใต้ผิวหนังขนาด 135 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ pegylated interferon alfa-2b ฉีด เข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ อาจพิจารณาให้ ribavirin ร่วมด้วย แต่ต้องใช้ในขนาดที่ต่ำ โดยแนะนำ เริ่มด้วยขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน และต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพราะอาจเกิดภาวะโลหิตจางและผลข้างเคียงอื่นได้
- หมายเหตุ: ในกรณีที่สามารถหายาสูตรผสมระหว่าง glecaprevir 100 mg ร่วมกับยา pibrentasvir 40 mg สามารถรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง glecaprevir 100 mg ร่วมกับ ยา pibrentasvir 40 mg รับประทานวันละ 3 เม็ดวันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ใน กรณีผู้ป่วยมีตับแข็งที่เคยได้รับการรักษาด้วย peg-IFN/RBV แล้วต้องให้การรักษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ซ้ำหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำทุกรายต้องได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี โดยมีแนวทางการรักษาดังนี้

○ ไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 1, 2, 4, 5 และ 6

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทาน ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ledipasvir รับประทาน ขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้ยานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้อานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้อานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

หมายเหตุ: ในกรณีที่ เป็น สายพันธุ์ที่ 1a ที่มี HCV RNA ก่อนการรักษา มากกว่า 800,000 IU/ml หรือมี NS5A RASs ให้รักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัม และ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ ribavirin เป็น 16 สัปดาห์

○ **ไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 2**

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้อานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 3: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ledipasvir รับประทานขนาด 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้อานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

สูตรที่ 4: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้อานานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์

○ **ไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 3**

สูตรที่ 1: sofosbuvir รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ daclatasvir รับประทานขนาด 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์

สูตรที่ 2: ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในกรณีไม่มีตับแข็ง แต่ในกรณีที่ เป็นตับแข็งต้องให้ร่วมกับ ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยา ribavirin ได้ ให้รักษานานขึ้นเป็นเวลา 24 สัปดาห์

*** ยกเว้นสามารถส่งตรวจ NS5A resistance และพบว่าไม่มี NS5A RAS Y93H สามารถให้ยาสูตรผสมระหว่าง sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ velpatasvir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยไม่จำเป็นต้องให้ ribavirin

สูตรที่ 3: ยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir ขนาด 50 มิลลิกรัมและ grazoprevir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ sofosbuvir ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ฉับพลัน (acute hepatitis C)

- ตรวจ HCV RNA ซ้ำอีกครั้งที่ 12-16 สัปดาห์ถัดมา
 - ถ้าไม่พบ HCV RNA แสดงว่าหายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้เอง ให้คำแนะนำและไม่ต้องตรวจติดตามต่อ
 - หากตรวจพบ HCV RNA ให้การรักษาด้วย pegylated interferon เพียงอย่างเดียว เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ โดยไม่ต้องให้ ribavirin ร่วมด้วย หรือยารับประทาน sofosbuvir/ledipasvir ในสัปดาห์ที่ 1, 4, 5 และ 6 หรือยา sofosbuvir/velpatasvir หรือ sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ในทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์

References

1. AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;(62):932-954.
2. AASLD-IDSA . Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. 2017. <http://hcvguidelines.org/>
3. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):1-10.
4. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Loustaud-Ratti V, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459-464.
5. Afdhal NH, Zeuzem S, Kwo PY, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-1898.
6. Afdhal NH, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz EJ, Gordon SC, Schiff ER, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-1493.
7. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvirsofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2017;66(2):371 - 378.
8. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, S. Jones C, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With irect-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(11):792 - 798.
9. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):32 - 39.
10. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of All-Oral Antiviral Regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Genotype 1-Coinfected Patients Treated in Routine Practice. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(12):1711 - 1720.
11. Bourliere M, Bronowicki J, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al.. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):397-404.
12. Brown RS, O'Leary JG, K. Reddy R, Kuo A, Morelli GJ, Burton JR, et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(1):24 - 33.

13. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. *JAMA Intern Med.* 2016;176:65-73.
14. Chidi AP, Rogal S, Bryce CL, Bryce CL. Cost-Effectiveness of New Antiviral Regimens for Treatment-Naive US Veterans with Hepatitis C. *Hepatology.* 2016;63(2):428-36.
15. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With edipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2017;166(2):109 - 117.
16. Cooper CL, Naggie S, Saag M, Yang JC, Stamm LM, Dvory-Sobol H, et al. Retreatment of HCV/HIV-Coinfected Patients Who Failed 12 Weeks of LDV/SOF [Abstract 573]. In 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22-25. 2016.
17. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown, Jr. RS, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology.* 2015;148(1):100-107.
18. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2016;78:27 - 30.
19. Del Bello D, Cha A, Sorbera M, Bichoupan K, Levine C, Doyle E, et al. Real-World Sustained Virological Response Rates of Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients Coinfected with Hepatitis C and HIV. *Clin Infect Dis.* 2016 March 1st ed. 2016;62(12):1497-504.
20. Desnoyer A, Pospai D, Lê MPatrick, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, et al.. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2016;65(1):40 - 47.
21. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2016;165(9):625 - 634.
22. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology.* 2017;66(1):153 - 194.
23. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-264.
24. Elbasha E, Greaves W, Roth D, Nwankwo C. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States. *J Viral Hepat.* 2016;.
25. Esmat G, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *Journal of Hepatology.* 2015;63(3):581 - 585.

26. Esmat GE, Doss WH, Qaqish RB, Waked I, Shiha GE, Yosry A, et al. Efficacy and Safety of Co-Formulated Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Chronic HCV Genotype 4 Infection in Egypt (AGATE-II) [Abstract 708]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), November 13-17, 2015. San Francisco, CA; 2015.
27. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al.. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(27):2599 - 2607.
28. Feng HP, Caro L, Dunnington KM, Guo Z, Cardillo-Marricco N, Wolford D, et al. A clinically meaningful drug-drug interaction observed between Zepatier (Grazoprevir/Elbasvir) and Stribild HIV fixed dose combination in healthy subjects [Abstract O-22]. In International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy. June 8-10. 2016.
29. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Fernández I, Baliellas C, et al.. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J Hepatology* . 2016;64(2):S133.
30. Forns X, Charlton MR, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2015;61(5):1485-1494.
31. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):564 - 572.
32. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462 - 1470.
33. Foster GR, Afdhal NH, Roberts SK. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-17.
34. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Cohort study of the impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016.
35. Foster GR, Agarwal K, Cramp M, Moreea S, Barclay ST, Collier J, et al. C-ISLE: Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir in Treatment-naïve and Treatment-experienced HCV GT3 Cirrhotic Patients Treated for 8, 12 or 16 weeks [Abstract 74]. In the Liver Meeting. 2016.
36. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2017;66(1): S33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30326-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30326-4)

37. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.
38. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. In 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 13-17. Barcelona, Spain; 2016.
39. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman CAM, Davis MN, et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* (Baltimore, Md.).2017;.
40. Garimella T, Wang R, Luo WL, Luo WL. Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subjects with renal function impairment. *Antivir Ther*. 2015;20(5):535-43.
41. Garrison KL, Custodio JM, Pang PS, Das M, Cheng F, Ma G, et al. Drug interactions between anti-HCV antivirals ledipasvir/sofosbuvir and integrase strand transfer inhibitor-based regimens. 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy. 2015;.
42. Gerber L, Estep M, Stepanova M, Escheik C, Weinstein A, Younossi ZM. Effects of Viral Eradication With Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*.2016;14(1):156 - 164.e3.
43. German P, Garrison K, Pang PS, Stamm LM, Ray AS, Shen G, et al. Drug-drug Interactions Between Anti-HCV Regimen Ledipasvir/Sofosbuvir and Antiretrovirals [Abstract 82]. In 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 23-26. Seattle, WA; 2015.
44. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109-120.
45. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2014;312(4):410-425.
46. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much?. *Current Hepatology Reports*.2017;16(2):152 - 157.
47. Harris RJ, Martin NK, Rand E, Mandal S, Multimer D, Vickerman P, et al. New treatments for hepatitis C virus (HCV): scope for preventing liver disease and HCV transmission in England. *J Viral Hepat*. 2016.
48. Hézode C, Reau N, Svarovskaia ES, Svarovskaia ES. Resistance Analysis in 1284 Patients with Genotype 1-6 HCV Infection Treated with Sofosbuvir/Velpatasvir in the Phase 3 ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, and ASTRAL-4 Studies,. In 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) April 13-17. Barcelona, Spain; 2016.

49. Hézode C, Lebray P, de Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al.. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme [Epub ahead of print]. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;.
50. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015;64(3):495-503.
51. Hussein NR, Sidiq Z, Saleem M. Successful treatment of hepatitis c virus genotype 4 in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant*. 2016th ed. 2016;.
52. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the treatment of chronic hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected individuals: Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1320-1324.
53. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients with Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.e5.
54. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT. Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-infected Patients with Child–Pugh class B cirrhosis (C-salt part A) [Abstract O008]. In 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 22-26. Vienna, Austria; 2015.
55. Jacobson IM, Asante-Appiah E, Wong P, Black T, Howe A, Wahl J, et al. Prevalence and Impact of Baseline NSA Resistance Associated Variants (RAVs) on the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Against GT1a Infection [Abstract LB-22]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), November 13-17, 2015. San Francisco, CA; 2015.
56. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, Renard I, Laine F, Lelan C, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2015;:S589.
57. Kamal S, Khan MAli, Seth A, Cholankeril G, Gupta D, Singh U, et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(10):1495 - 1505.
58. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al.. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(5):1474 - 1479.
59. Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, et al. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist*. 2014;7:41-56.

60. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2015;15(9):1049 -1054.
61. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-1888.
62. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. Eight weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 Hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;.
63. Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N. ENDURANCE-2: Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Hepatitis C Virus Genotype 2-Infected Patients Without Cirrhosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. [Abstract 73]. In AASLD Liver Meeting. November 11-15. 2016.
64. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Ng T, Reisch T, Beyer J, et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials [Abstract FRI-205]. In The Liver Meeting. EASL. Amsterdam. 2017.
65. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014;60(6):1871 - 1878.
66. Kwo PY, Gane EJ, Peng C-Y, et al. P0886: Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-edge treatment-experienced trial. *J Hepatol*. 2015;62:Supplement 2:S674-5.
67. Kwo PY, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):164-175.e4.
68. Kwok RM, Ahn J, Schiano TD, Te HS, Potosky DR, Tierney A, et al. Sofosbuvir plus ledipasvir for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(11):1536 - 1543.
69. Lawitz EJ, Poordad F, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383(9916):515-523.
70. Lawitz EJ, Gane EJ, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 wks vs 18 wks of treatment w/ GRZ and ELB w/ or without RBV for HCV GT1 infection in previously untreated pts w/ cirrhosis and pts w/previous null response w/ or without cirrhosis (C-WORTHY), randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385(9973):1075-86.

71. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hézode C, Pianko S, et al.. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016 Mar 4.th ed. 2016;63(5):1430-41.
72. Levitsky J, Verna EC, O'Leary JG, Bzowej NH, Moonka DK, Hyland RH, et al. Perioperative Ledipasvir-Sofosbuvir for HCV in Liver-Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2106 - 2108.
73. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, Pho MT, Leff JA, Schackman BR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Ann. Intern. Med.* 2015;162(9):619-629.
74. Lo Re V, Gowda C, Urlick PN, Halladay JT, Binkley A, Carbonari DM, et al. Disparities in Absolute Denial of Modern Hepatitis C Therapy by Type of Insurance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14(7):1035 - 1043.
75. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Diseases*. 2016;16(6):685-697.
76. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, et al. Prioritization of HCV treatment in the directacting antiviral era: An economic evaluation. *J Hepatol*. 2016;65(1):17-25.
77. McCombs JS, Tonnu-MiHara I, Matsuda T, McGinnis J, Fox S. Can hepatitis C treatment be safely delayed? Evidence from the Veterans Administration Healthcare System. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2015;;S191.
78. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane PJ, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):705-713.
79. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):407-19.
80. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz EJ, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-1135.
81. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV coinfection. *JAMA*.2015;313(12):1232-1239.
82. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(11):809 - 817.
83. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hézode C, Dorival C, Larrey D, et al.. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):39 - 47.

84. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493 -1505.
85. Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*. 2017;66(6):1173 - 1181.
86. Puoti M, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Gori A, Mastroianni C, Rizzardini G, et al. Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human immunodeficiency virus. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(4):267.e1 -267.e4.
87. Reau N, Kwo PY, Rhee S. MAGELLAN-2: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Liver or Renal Transplant Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1-6 Infection. In EASL International Liver Meeting, April. 2017.
88. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;[Ahead of print].
89. Rein DB, Wittenborn JS, Smith BD, et al. The cost-effectiveness, health benefits, and financial costs of new antiviral treatments for hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):157-68.
90. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S113-S120.
91. Rogal SS, Yan P, Rimland D, et al. ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans) Study Group. Incidence and progression of chronic kidney disease after hepatitis C seroconversion: results from ERCHIVES. *Dig Dis Sci*. 2016;61(3):930-936.
92. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537-45.
93. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Pang PS, Chuang SM, et al. Prevalence of Resistance-Associated Substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and Outcomes of Treatment With Ledipasvir and Sofosbuvir. *Gastroenterology*. 2016 June 11th ed. 2016;151(3):501-512.E1.
94. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1588-1595.
95. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. HCV-TARGET. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016 March 24th ed. 2016;36(6):807-16.
96. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Hassan MA, et al. Safety and Efficacy of Current DAA Regimens in Kidney and Liver Transplant Recipients with Hepatitis C: Results from the HCV-TARGET Study[Epub ahead of print].*Hepatology (Baltimore, Md.)*.2017;,-

97. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2016;63(2):408 - 417.
98. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312(4):353-361.
99. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson IM, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-221.
100. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, et al. No Evidence of Reactivation of Hepatitis B Virus Among Patients Treated With Ledipasvir-Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;.
101. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated with Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1131-1140.e5.
102. Thompson A, Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, Roth D, Lawitz EJ, et al. The Combination of Grazoprevir and Elbasvir +RBV is highly effective for the treatment of GT1a-Infected patients. American Association for the Study of Liver Diseases. The Liver Meeting 2015. San Francisco, CA; 2015.
103. Torres HA, Hosry J, Mahale P, Economides MP, Jiang Y, Lok AS. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study [Epub ahead of print]. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2017;.
104. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1601-3.
105. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;.
106. Welzel TM, Zeuzem S, Petersen J, et al. Safety and efficacy of daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV genotype 3 infection: Interim results of a multicenter European compassionate use program [Abstract 37]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 13-17. San Francisco, CA; 2016.
107. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017;41(1):39 - 45.
108. Wilder JM, Jeffers LJ, Ravendhran N, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: A retrospective analysis of phase 3 data. *Hepatology*. 2016;63(2):437-444.

109. Wong RJ, et al. Community-based real-world treatment outcomes of Sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the US. *J Viral Hepatitis*. 2017;24:17-21.
110. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714-725.
111. Wyles DL, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia ES, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793-1797.
112. Wyles DL, Brau N, Kottitil S, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Patients Co-infected with HCV and HIV-1: The Phase 3 ASTRAL-5 Study Abstract PS104. In *International Liver Congress 2016*. April 13-17. Barcelona, Spain; 2016.
113. Wyles D, Mangia A, Cheng W, Shafran S, Schwabe C, Ouyang W, et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir [Epub ahead of print]. *Antiviral Therapy*. 2017;.
114. Wyles D, Brau N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al.. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(1):6-12.
115. Yoshida EM, Kwo P, Agarwal K, Duvoux C, Durand F, Peck-Radosavljevic M, et al. Persistence of Virologic Response after Liver Transplant in Hepatitis C Patients Treated with Ledipasvir / Sofosbuvir Plus Ribavirin Pretransplant. *Annals of Hepatology*. 2017;16(3):375 - 381.
116. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015;41(6):544-563.
117. Younossi ZM, Jiang Y, Smith NJ, Stepanova M, Beckerman R. Ledipasvir/sofosbuvir regimens for chronic hepatitis C infection: Insights from a work productivity economic model from the United States. *Hepatology*. 2015;61(5):1471-1478.
118. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal NH, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol*. 2015;63(2):337-345.
119. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski MS, Naggie S, Puoti M, Orkin C, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV: the impact on patient-reported outcomes. *J Infect Dis*. 2015;212(3):367-377.
120. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2016;65(1):33 - 39.
121. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(6):808 - 816.

122. Zeuzem S, Ghalib R, K. Reddy R, Pockros PJ, Ben Ari, iv Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(1):1 - 13.
123. Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, et al. Predictors of Response to Grazoprevir/Elbasvir Among HCV Genotype 1 (GT1)-Infected Patients: Integrated Analysis of Phase 2-3 Trials [Abstract 700]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), November 13-17, 2015. San Francisco, CA.; 2015.
124. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
125. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol*. 2017;66(5):910-918.
126. Zuckerman E, Ashkenasi E, Kovaleve Y, et al. The real world Israeli experience of treating chronic hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis with Parataprevir/ Ritonavir/ ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin:A large, multicenter cohort. *J Hepatology*. 2016;64:PS004.
127. Øvrehus ALH, Blach S, Christensen PB, Gerstoft J, Weis N, Krarup H, et al.. Impact of prioritizing treatment in a high resource setting - minimizing the burden of HCV related disease in 15 years. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2015;;S591.