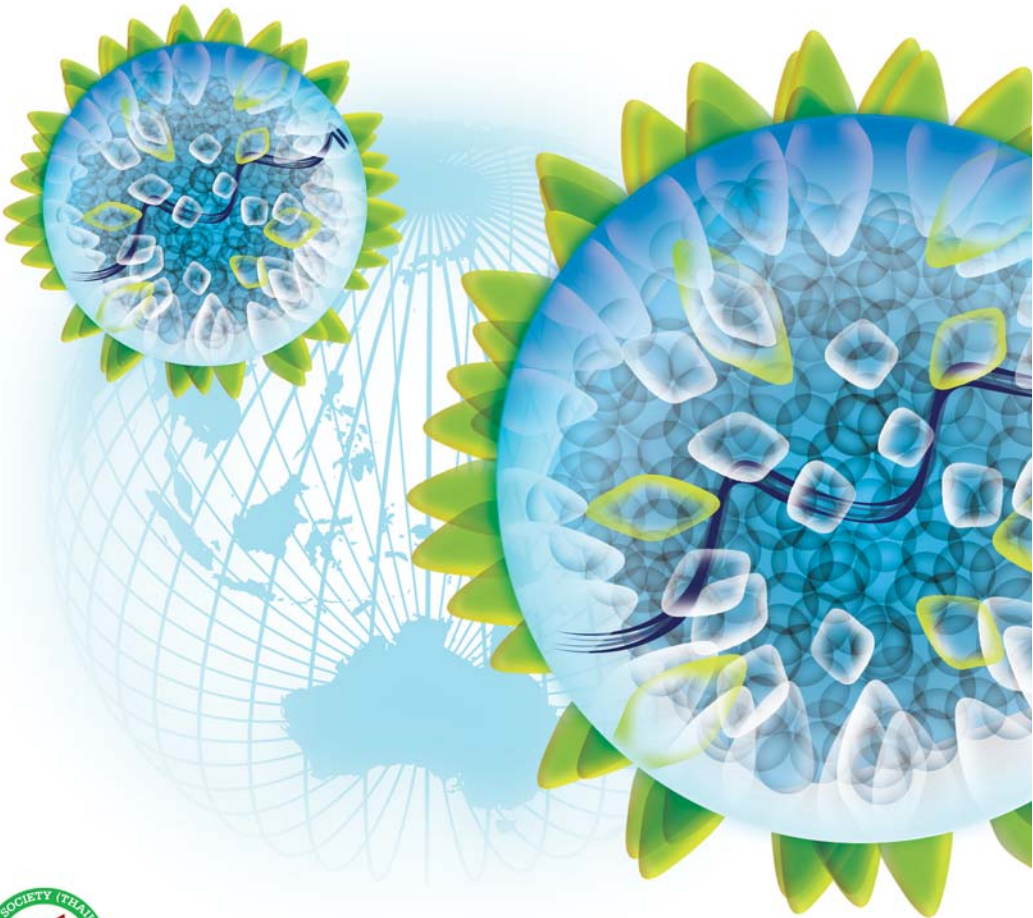
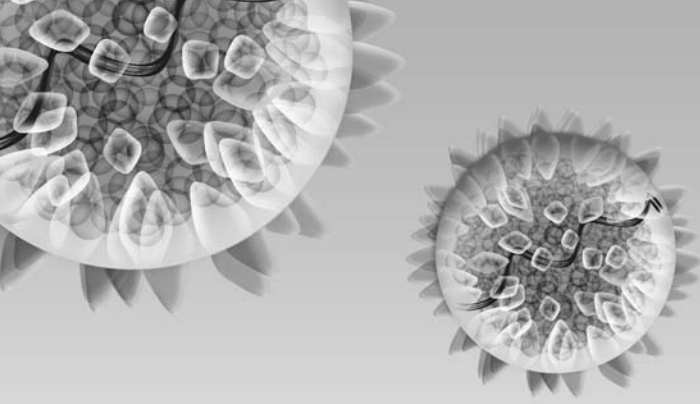


แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2552

# Thailand Consensus Recommendations for Management of Chronic **Hepatitis B and C 2009**



สมาคมโรคตับ (ประเทศไทย)



# Thailand Consensus Recommendations for Management of Chronic **Hepatitis B and C 2009**

---

ISBN 978-974-225-231-1

สงวนลิขสิทธิ์ พิมพ์ครั้งที่ 1  
มิถุนายน 2553

จำนวนหน้า  
40 หน้า

จำนวนพิมพ์  
4,000 เล่ม

จัดพิมพ์โดย

**สมาคมโรคตับ (ประเทศไทย)**

32/23 อาคารชีโน-ไทย ชั้น 14 โชนชี ยูนิตเอ

ถ.สุขุมวิท 21 เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110

โทร. 02-261-2428 โทรสาร 02-261-2429

เว็บไซต์ [www.liversocietythailand.org](http://www.liversocietythailand.org)

# คณะกรรมการบริหารสมาคมฯ วาระปีบริหาร 2552-2553

## นายกสมาคม

พล.ต.นพ.อนุชิต จูฑะพุทธิ

## อุปนายก

พญ.วโรชา มหาชัย

## เลขาธิการและปฏิคม

นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

## เทร่ญญิก

พญ.สุพร ตริ่พงษ์กรุณา

## ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง

นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี

## ประธานฝ่ายวิจัย

พญ.อาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข

## ประธานฝ่ายวารสาร

นพ.ดร.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศรี

## ประธานฝ่ายจริยธรรม

พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

## ประธานฝ่ายเงินออม

นพ.เต็มชัย ไชยนุวัตติ

## ประธานฝ่ายประชาสัมพันธ์

พญ.ศิวะพร ไชยนุวัตติ

## นายทะเบียน

นพ.ดร.ยงยุทธ คิริวัฒนอักษร

## กรรมการกลาง

นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

## ที่ปรึกษา

พญ.ชุติมา ประมูลสินทรัพย์



# คณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย ไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2552

นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณีจ	พญ.วรนุช	จงศรีสวัสดิ์
นพ.จรรณ	ชาสวัสดิ์	นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์
นอ.นพ.ชินวัตร์	สุทวิธนา	นพ.ศรัณย์	วรรณภาสนี
พญ.ชุดิมา	ประมุลสินทรัพย์	พญ.ศิระพร	ไชยณูวัตติ
นพ.เต็มชัย	ไชยณูวัตติ	นพ.สกุล	เล็กศรีสกุล
นพ.ถนอม	จิตสืบพงษ์	นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา
นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	พญ.สุพร	ตรีพงษ์ภรณา
นพ.ธีรนนท์	สรรพจิต	พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์
นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ	นพ.เสกสิต	โอสธากุล
นพ.นิพัทธ์	สีมาจจร	พล.ต.นพ.อนุชิต	จู่ทะพุทธิ
นพ.ดร.ปิยะวัฒน์	โกมลมิศรี	พญ.อภิญา	สิรพันธ์
นพ.ดร.รงยุทธ	ศิริวัฒนอักษร	พญ.อภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข
พญ.วัฒนา	สุชีพศาลเจริญ	นพ.เอกวีร์	ศรีปริวุฒิ
พญ.วโรชา	มหาชัย	นพ.โอฬาร	วิวัฒนาช่าง



# คำนำ

ถ้าเรามียาที่สามารถรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังได้หายทุกราย ในราคาที่เป็นที่ยอมรับได้และไม่มีผลข้างเคียงก็คงไม่จำเป็นต้องมีแนวทาง (Guideline) ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี แต่เนื่องจาก 25% ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี และ 10% ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เท่านั้นที่จะเสียชีวิตเพราะโรคตับ เพราะฉะนั้น ด้วยประสิทธิภาพยาที่มีอยู่ตลอดจนราคาและการดื้อยาที่เป็นข้อพิจารณาจึงจำเป็นต้องมีแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่เบิกยาหรือไม่ได้เสียเงินเอง เพื่อให้การรักษาเป็นไปในแนวทางเดียวกัน และเกิดประโยชน์สูงสุดต่อทุกฝ่ายเหมาะสมกับเศรษฐกิจของประเทศ

สมาคมโรคตับ (ประเทศไทย) ได้จัดประชุมแนวทางการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีและโรคไวรัสตับอักเสบบี เมื่อวันที่ 12 สิงหาคม 2552 โดยมีผู้ทรงคุณวุฒิจากโรงเรียนแพทย์แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยในส่วนภูมิภาค จึงได้แนวทางฉบับนี้ซึ่งเป็นฉบับที่ 3 แล้ว

แนวทางที่จัดทำขึ้นเป็นเพียงแนวทางสำหรับแพทย์ในการรักษาผู้ป่วย โดยไม่สามารถใช้อ้างอิงทางกฎหมายได้ เนื่องจากการปฏิบัติต้องปรับตามสถานการณ์

สมาคมโรคตับ (ประเทศไทย) หวังว่าข้อมูลทันสมัยที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาไปจะก่อให้เกิดประโยชน์ทั้งแพทย์และผู้ป่วยในการรักษาโรคตับอักเสบบีจากไวรัสตับอักเสบบีและซี

**พล.ต.นพ.อนุชิต จูทะพุทธิ**

นายกสมาคมโรคตับ (ประเทศไทย)



# แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ในประเทศไทย ปี 2552

## Thailand Consensus Recommendations for Management of Chronic Hepatitis B 2009

### การประเมินผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามี HBsAg เป็นบวก

1. ตรวจเลือดประเมินดูภาวะ HBeAg และ HBeAb
2. ตรวจ serum ALT ถ้าค่าอยู่ในระดับเกณฑ์ปกติให้ติดตาม serum ALT ทุก 3-6 เดือน
3. ในกรณีที่ HBeAg เป็นลบ แต่ผู้ป่วยมี serum ALT ผิดปกติ หรือ มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับ เช่น ผู้ชายอายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติตับแข็งและมะเร็งตับ ในครอบครัว ตรวจร่างกายพบ chronic liver stigmata ค่า ALT อยู่ในเกณฑ์มากกว่าครึ่งของค่าปกติ อัลตราซาวด์มีลักษณะผิดปกติของตับ ควรตรวจดูปริมาณ serum HBV DNA ร่วมด้วย

### ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ควรได้รับการรักษา

ผู้ที่สมควรได้รับการรักษา ได้แก่ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. HBsAg บวกในเลือดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน
2. มีหลักฐานที่บ่งว่ามี active HBV viral replication คือ
  - a. HBeAg เป็นบวก หรือ HBV DNA มากกว่าหรือเท่ากับ 20,000 IU/ml
  - b. HBeAg เป็นลบ และมี HBV DNA มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 IU/ml
3. ระดับ serum ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 upper limit of normal (ULN) อย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 3 เดือน (ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยมีหลักฐานว่ามีตับแข็งหรือ impending decompensation พิจารณาให้การรักษาถึงแม้จะมี ALT ปกติ หรือไม่จำเป็นต้องรอห่างกันเกิน 3 เดือน)



4. ควรมีการตรวจพยาธิสภาพของตับในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า ALT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติโดยที่ไม่มีลักษณะทางคลินิกหรือรังสีวิทยาว่ามีตับแข็งหรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัดสาเหตุของตับอักเสบอื่นร่วมด้วยเพื่อยืนยันว่าสาเหตุของการเพิ่มของ serum aminotransferase เป็นจากไวรัสตับอักเสบบี และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีการอักเสบลุกลามของเนื้อตับอันเนื่องมาจากไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งควรมี HAI necroinflammatory score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือมี significant fibrosis (equivalent Metavir score มากกว่าหรือเท่ากับ 2)
5. ควรตรวจ HCV Ab และ HIV Ab ก่อนได้รับการรักษาทุกราย
6. ต้องไม่มีโรคอื่นที่เป็นสาเหตุหลักของตับอักเสบ

ในกรณีผู้ป่วย chronic hepatitis B infection ที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา หรือเป็น inactive chronic hepatitis B infection ไม่สมควรให้ยาต้านไวรัส แต่ควรได้รับการติดตาม ALT เป็นระยะๆ ทุก 3-6 เดือน ก่อนให้การรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis B ควรได้รับการประเมินและการแนะนำอย่างละเอียด ซึ่งรวมถึงภาวะของโรค โรคร่วม ข้อจำกัดหรือข้อห้ามในการใช้ยา การปฏิบัติตัว ค่าใช้จ่ายในการรักษาและการติดตามระยะยาว (III)

## การรักษาที่เหมาะสม

- ผู้ป่วย compensated chronic hepatitis B ที่มี **HBeAg เป็นบวก** สามารถเลือกใช้ยาได้ทุกขนานขึ้นกับปัจจัยของไวรัสบี ปัจจัยทางผู้ป่วย และระยะของโรค แพทย์ควรอธิบาย ให้ผู้ป่วยทราบถึงประโยชน์และข้อจำกัดของยาแต่ละชนิด เพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสร่วมตัดสินใจในการเลือกชนิดการรักษา ยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้
- Conventional interferon  $\alpha$  ขนาด 5-10 MU ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 3 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 6 เดือน
- Pegylated interferon  $\alpha$  ขนาด 180 mcg ในกรณี Pegylated interferon  $\alpha$  -2a หรือ 1.5 mcg/kg ในกรณี Pegylated interferon  $\alpha$  -2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง นาน 12 เดือน {ข้อมูลการรักษาด้วย Pegylated interferon  $\alpha$  ทั้ง 2a และ 2b เป็นเวลา 6 เดือน ยังไม่เพียงพอ ควรรอดูผลการศึกษาวิจัยที่เปรียบเทียบระยะเวลา 6 เดือน กับ 12 เดือน (NEPTUNE STUDY) ซึ่งจะทราบผลภายในต้นปี พ.ศ. 2553}
- Lamivudine 100-150 mg รับประทานวันละครั้ง



- Adefovir dipivoxil 10 mg รับประทานวันละครั้ง
- Entecavir 0.5 mg รับประทานวันละครั้ง ตอนท้องว่าง อย่างน้อย 2 ชั่วโมง ก่อนและหลังอาหาร
- Telbivudine 600 mg รับประทานวันละครั้ง
- Tenofovir<sup>#</sup> 300 mg รับประทานวันละครั้ง

**\*ปัจจุบันยังไม่มีจำหน่ายในช่องทางซื้อของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย**

ให้พิจารณาปรับขนาดยา กรณีที่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ดูตารางการปรับยา)

**ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา Lamivudine**

<b>Creatinine clearance (ml/min)</b>	<b>First dose of Lamivudine</b>	<b>Maintenance dose once daily</b>
30 ≤ CrCl < 50	100 mg	50 mg
15 ≤ CrCl < 30	100 mg	25 mg
5 ≤ CrCl < 15	35 mg	15 mg
CrCl < 5	35 mg	10 mg

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกโลหิตให้ Lamivudine 100 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งหลังการฟอกโลหิต

**ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา Adefovir**

	<b>Creatinine clearance (ml/min)</b>		<b>Hemodialysis patients*</b>
	20-49	10-19	
<b>Recommended Dose and Dosing Interval</b>	10 mg every 48 hours	10 mg every 72 hours	10 mg every 7 days following dialysis

\* Dosing recommendation derived in study where high flux dialysis was conducted three times a week





**ตารางที่ 3 การปรับขนาดยา Entecavir**

<b>CrCl (ml/min)</b>	<b>Usual Dose (0.5 mg)</b>	<b>Lamivudine Refractory (1 mg)</b>
≥ 50	0.5 mg once daily	1 mg once daily
30 to <50	0.25 mg once daily or 0.5 mg every 48 hours	0.5 mg once daily or 1 mg every 48 hours
10 to <30	0.15 mg once daily or 0.5 mg every 72 hours	0.3 mg once daily or 1 mg every 72 hours
<10 Hemodialysis* or CAPD	0.05 mg once daily or 0.5 mg every week after dialysis	0.1 mg once daily or 1 mg every week after dialysis
*Administer after hemodialysis		

**ตารางที่ 4 ขนาดยา Telbivudine**

<b>Creatinine clearance (ml/min)</b>	<b>Dose of Telbivudine</b>
≥ 50	600 mg once daily
30-49	600 mg once every 48 hours
< 30 (not requiring dialysis)	600 mg once every 72 hours
ESRD*	600 mg once every 96 hours
* End stage renal disease	

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดเรื่องค่าใช้จ่ายหรือต้องได้รับยาที่มี Low genetic barrier เช่น Lamivudine หรือ Telbivudine มีข้อแนะนำในการเลือกรักษาผู้ป่วยเพื่อให้ได้ผลในการรักษาดีและลดการดื้อยาดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวก และมี HBV DNA น้อยกว่า 8 logs IU/ml และ ALT มากกว่า 2x ULN จะมีผลต่อการรักษาดีและโอกาสดื้อยาลดลงอย่างชัดเจน



2. ควรตรวจ HBV DNA ทุก 6 เดือน ถ้ายังตรวจพบ HBV DNA มากกว่า 60 IU/ml ที่ 6 เดือน หลังเริ่มรักษา พิจารณาเพิ่มยาที่เป็น non cross-resistant drugs เช่น Adefovir หรือ Tenofovir

- ผู้ป่วย compensated chronic hepatitis B ที่มี HBeAg เป็นลบ สามารถเลือกใช้ได้ทุกขนานขึ้นกับปัจจัยของไวรัสบี ปัจจัยทางผู้ป่วย และระยะของโรค แพทย์ควรอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงประโยชน์และข้อจำกัดของยาแต่ละชนิดเพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสร่วมตัดสินใจในการเลือกชนิดการรักษา ยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้

- Conventional interferon  $\alpha$  ขนาด 5-10 MU ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์นาน 12 เดือน
- Pegylated interferon  $\alpha$  ขนาด 180 mcg ในกรณี Pegylated interferon  $\alpha$  -2a หรือ 1.5 mcg/kg ในกรณี Pegylated interferon  $\alpha$  -2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งนาน 12 เดือน
- Lamivudine 100-150 mg รับประทานวันละครั้ง อย่างน้อย 12 เดือน
- Adefovir dipivoxil 10 mg รับประทานวันละครั้ง อย่างน้อย 12 เดือน
- Entecavir 0.5 mg รับประทานวันละครั้ง ตอนท้องว่าง อย่างน้อย 2 ชั่วโมง ก่อนและหลังอาหาร อย่างน้อย 12 เดือน
- Telbivudine 600 mg รับประทานวันละครั้ง อย่างน้อย 12 เดือน
- Tenofovir<sup>#</sup> 300 mg รับประทานวันละครั้ง อย่างน้อย 12 เดือน

**\*ปัจจุบันยังไม่มีจำหน่ายในข้อบ่งชี้ของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย**

**ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดเรื่องค่าใช้จ่ายหรือต้องได้รับยาที่มี Low genetic barrier เช่น Lamivudine, Telbivudine มีข้อแนะนำในการเลือกรักษาผู้ป่วยเพื่อให้ได้ผลในการรักษาดีและลดการดื้อยาดังต่อไปนี้**

1. ผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นลบ และมี HBV DNA น้อยกว่า 6 logs IU/ml จะมีผลต่อการรักษาดีและโอกาสดื้อยาลดลงอย่างชัดเจน



2. ควรตรวจ HBV DNA ทุก 6 เดือน ถ้ายังตรวจพบ HBV DNA มากกว่า 60 IU/ml ที่ 6 เดือน หลังเริ่มรักษา อาจพิจารณาเพิ่มยาที่เป็น non cross-resistant drugs เช่น Adefovir หรือ Tenofovir ในกรณีที่เริ่มด้วย low resistant drugs เช่น Lamivudine, Telbivudine
- ในผู้ป่วยที่มี hepatic decompensation หรือมีความกังวลว่าจะเกิด decompensation ควรเริ่มด้วย Lamivudine, Telbivudine, Entecavir และควรตรวจ HBV DNA ทุก 6 เดือน เนื่องจากมีรายงาน Nucleoside analogues อาจทำให้เกิด Mitochondrial toxicity ได้ในผู้ป่วยที่มี hepatic decompensation ซึ่งเป็น class toxicity ของยาในกลุ่ม Entecavir, Lamivudine, Telbivudine ดังนั้นควรติดตามอาการและเฝ้าระวังการเกิด mitochondrial toxicity ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้

## การติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา

ขณะรักษาผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับ ALT อย่างน้อยทุก 3 เดือน และ HBeAg, HBV DNA อย่างน้อยทุกๆ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Interferon หรือ Pegylated interferon ควรได้รับการตรวจทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 1-2 เดือนแรก หลังจากนั้นทุก 4-6 สัปดาห์ จนสิ้นสุดการรักษาเพื่อดูอาการข้างเคียงที่เกิดจากการเข้ายาซึ่งรวมถึง การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) การตรวจการทำงานของ thyroid และอาการข้างเคียงอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Adefovir หรือ Tenofovir ควรตรวจการทำงานของไตและระดับฟอสฟอรัสในเลือดร่วมด้วย

- ภายหลังสิ้นสุดการรักษาควรได้รับการติดตามเช่นเดียวกับขณะให้การรักษาซึ่งรวมถึงการตรวจ ALT ทุก 3 เดือนและ HBeAg/Anti HBe (ในกรณีที่ผู้ป่วย HBeAg เป็นบวก), HBV DNA อย่างน้อยทุกๆ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลดีคือ หลังหยุดการรักษาแล้วอย่างน้อย 6 เดือนยังมีระดับ ALT ปกติและมีระดับ HBV DNA ต่ำกว่า 2,000 IU/ml และควรติดตามต่อทุก 6 เดือน
- ในผู้ป่วยที่ relapse หรือไม่ได้ผลจากการรักษาควรติดตามทุก 3-6 เดือน



## เมื่อใดควรหยุดยา

- ในผู้ป่วยที่ได้รับ Interferon ควรให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วย HBeAg เป็นบวก สำหรับผู้ป่วย HBeAg เป็นลบ ควรได้รับยาอย่างน้อย 1 ปี
- สำหรับ Pegylated interferon ในผู้ป่วย HBeAg เป็นบวก ควรได้รับการรักษา 6-12 เดือน สำหรับผู้ป่วย HBeAg เป็นลบ ควรได้รับการรักษา 1 ปี
- สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Lamivudine, Telbivudine, Tenofovir, Adefovir dipivoxil หรือ Entecavir ควรได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี
- ผู้ป่วยที่ HBeAg เป็นบวก หากพบว่ามี HBeAg seroconversion โดยตรวจพบ HBeAg seroconversion ร่วมกับ ตรวจ HBV DNA น้อยกว่า 400 copies/ml (60 IU/ml) อย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 6 เดือน สามารถพิจารณาหยุดยาหลังจากได้ยาต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 6-12 เดือน
- สำหรับในผู้ป่วยที่ HBeAg เป็นลบ ต้องได้รับการรักษาระยะยาวจนกว่าจะมี HBsAg clearance หรือ อาจพิจารณาหยุดยาได้หลังจากตรวจไม่พบ HBV DNA 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 6 เดือน แต่ต้องเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ

## การดูแลผู้ป่วย chronic hepatitis B ในสภาวะพิเศษ

- ผู้ป่วย HBV ในกรณี HIV co-infection หากไม่ได้รับการรักษาด้วย antiretroviral agents และมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษา hepatitis B ควรเริ่มด้วย Adefovir dipivoxil หรือ Telbivudine เพื่อป้องกันการเกิด cross resistance
- แต่สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ anti-retroviral agents อยู่แล้วหากเป็น regimens ที่มี Lamivudine หรือ Tenofovir อยู่แล้วก็สามารถควบคุม hepatitis B ได้ด้วย เนื่องจากการรักษามีความซับซ้อนและอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการทรุดลงหรือเป็นอันตรายแก่ชีวิตได้ ในการรักษาแนะนำให้ส่งต่อไปยังผู้เชี่ยวชาญ
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมี CD4 count น้อยกว่า 200 cells/ml และมี liver cirrhosis แล้วควรให้ยา 2 ชนิดก่อน เช่น Lamivudine และ Tenofovir พิจารณาเพิ่ม anti-retroviral agents ชนิดที่ 3 หลังจาก HBV DNA น้อยกว่า 400 copies/ml เพื่อป้องกันการเกิดตับอักเสบ ตับวาย จากภาวะ immune reconstitution syndrome



- ผู้ป่วยที่มี overt hepatic decompensation หรือ impending hepatic decompensation ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย Lamivudine, Telbivudine, Tenofovir, Entecavir เพราะลดปริมาณไวรัสได้เร็วและมีความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- ก่อนให้ chemotherapy หรือ immunosuppressive drugs ควรตรวจกรองผู้ป่วยก่อนว่ามี HBsAg หรือไม่ หาก HBsAg เป็นบวก ควรได้รับยา Lamivudine เพื่อป้องกัน reactivation ของ hepatitis B และควรให้ยาต่อไปอย่างน้อย 12 สัปดาห์หลังหยุด immunosuppressive drugs (หากในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา chronic hepatitis B ให้ยึดตามข้อแนะนำข้างต้น) อาจพิจารณาให้ยาต่อ 1 ปี ในกรณีที่ HBV DNA ก่อนเริ่ม chemotherapy มากกว่า 2,000 IU/ml
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ rituximab หรือ anti CD20 Monoclonal antibody อาจพิจารณาให้ Lamivudine เป็นเวลา 1 ปี หลังสิ้นสุดการฉีด rituximab
- ในผู้ป่วยที่เกิด Lamivudine, Telbivudine หรือ Entecavir resistance ควรเพิ่มยาด้านไวรัส ในกลุ่มที่ไม่มี cross resistance เช่น Adefovir dipivoxil, Tenofovir หรือเปลี่ยนเป็น Pegylated interferon
- ในผู้ป่วยที่เกิด Adefovir resistance ควรเพิ่มยาด้านไวรัส ในกลุ่มที่ไม่มี cross resistance เช่น Lamivudine, Telbivudine หรือ Entecavir หรืออาจเปลี่ยนการรักษาเป็น Pegylated interferon
- ในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 2 ปี พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ (ยกเว้นกรณี HBeAg เป็นลบยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในการกำหนดแนวทางรักษา)
  - ยาที่มีการศึกษาและได้รับการยอมรับให้ใช้ในเด็ก ได้แก่
    - Lamivudine 3 mg/kg/day ไม่เกิน 100 mg/day
    - Adefovir dipivoxil 10 mg ในเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี, 0.25 mg/kg/day (ไม่เกิน 10 mg) ในเด็กอายุ 7-12 ปี และ ในเด็กอายุ 2-6 ปี
    - Conventional interferon 5-10 million unit per m<sup>2</sup> (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 10 million unit) 3 ครั้งต่อสัปดาห์



# ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกลุ่มต่อไปนี้

- ผู้ชายอายุมากกว่า 40 ปี
- ผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี
- มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว ไม่จำกัดอายุ
- ผู้ป่วยตับแข็ง ไม่จำกัดอายุ

ควรได้รับการเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) โดยได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ และ serum AFP ทุก 6 เดือน

พิจารณาให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือตรวจไม่พบว่ามีภูมิต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบีโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง

## เอกสารอ้างอิง

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
2. Lok ASF, Heathcote EJ, Hoofnagle JH, Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop, *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
3. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:87-106.
4. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.
5. The EASL jury. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S3-S25.
6. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50: 227-242.



7. Liaw YF, Leung N, Guan R et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:239-245.
8. Fattovich G. Natural History of Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S50-S58.
9. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection, *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843.
10. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis, *Ann Intern Med.* 1993;119 :312-323.
11. Craxi A, Bona DD, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S99-S105.
12. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al., Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study, *J Hepatol* 2002;36 :263-270.
13. Cooksley WGE, Pirathvisuth T, Wang YJ et al., Evidence for the efficacy of Peg-Interferon alpha 2A (40Kd) (Pegasys) in the treatment of HBeAntigen positive chronic hepatitis B and impact of baseline factors [abstract], *J Hepatol* 2002; 36: 8.
14. Lau G, Piratvisuth T, Luo KX. Et al. Peg-Interferon alpha 2A (40Kd) (Pegasys) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBsAg-positive chronic hepatitis B: results from a large , multinational study. *AASLD* 2004, abstract 20.
15. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, et al Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004 16;351(12) :1206-17.



16. Janssen HLA, von Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005; 365:123-129.
17. Chan HL, Leung NW, Hui AY et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: Comparing pegylated interferon-alpha-2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 15;142:240-50.
18. Lai CL, Chien RN, Leung NW et al., A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group, *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
19. Liaw YF, Leung NW, Chang TT et al., Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group, *Gastroenterology* 2000;119:172-180.
20. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A et al., Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg- negative precore mutant HBV liver disease, *Hepatology* 2002;36:219-226.
21. Marcellin P, Goodman Z, Chang TT, et al., Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2003; 348:808-816.
22. Hadziyannis S, Tassopolous N, Heathcote EJ, et al., Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis, *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
23. Yeo W, Chan PK, Ho WM. Et al Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Clin Oncol.* 2004 ;22:927-34.
24. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of





- preemptive lamivudine administration. *Liver Int.* 2004;24:540-6.
25. Heller S, Gonzalez RP, Murray KF, et al. Chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:225-33.
  26. Shah U, Kelly D, Chang MW, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
  27. Maureen M, Kelly DA, Pollack H, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-71.
  28. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I, McCaughan G et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
  29. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-962.
  30. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver Int* 2006;26:47-58.
  31. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
  32. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 1982;29:403-415.
  33. Yokosuka O, Omata M, Imazeki F, Okuda K, Summers J. Changes of hepatitis B virus DNA in liver and serum caused by recombinant leukocyte interferon treatment: analysis of intrahepatic replicative hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1985;5:728-734.



34. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
35. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-767.
36. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:246-252.
37. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B, progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-417.
38. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834.
39. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
40. 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.
41. Chu CM, Liaw YF. Spontaneous relapse of hepatitis in inactive HBsAg carriers. *Hepatol Int* 2007;1:311-315.
42. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;46:1057-1070.



43. 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.
44. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
45. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:383-388.
46. Chen YC, Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a longterm follow-up study. *Hepatol Int* 2007;1:267-273.
47. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:142-152.
48. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
49. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ 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.
50. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
51. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
52. Chou YC, Yu MW, Wu CF, Yang SY, Lin CL, Liu CJ et al. Temporal relationship between hepatitis B virus enhancer II/basal core promoter



- sequence variation and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2008;57:91-97.
53. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow up. *Hepatology* 2007;45:1187-1192.
  54. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089.
  55. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39:1694-1701.
  56. Kao JH. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2007;1:415-430.
  57. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH 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.
  58. Ni YH, Chang MH, Wang KJ, Hsu HY, Chen HL, Kao JH et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:1733-1738.
  59. Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, Izumi A, Nakata K, Ikeda H et al. Influence of viral load and genotype in the progression of hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:220-225.
  60. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004;72:363-369.



61. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-1498.
62. Yuen MF, Wong DK, Zheng BJ, Chan CC, Yuen JC, Wong BC et al. Difference in T helper responses during hepatitis flares in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive patients with genotypes B and C: implication for early HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007;14:269-275.
63. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:165-170.
64. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124:327-334.
65. Chen CH, Hung CH, Lee CM, Hu TH, Wang JH, Wang JC 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.
66. Chien RN. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008. doi:10.1007/s12072-008-9066-1.
67. Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:669-679.
68. Piratvisuth T. Immunomodulator therapy of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008. doi:10.1007/s12072-008-9046-5.
69. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D'Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007;45:943-949.



70. Mellerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P, Gluud C, Poynard T. Sequential combination of glucocorticosteroids and alfa interferon versus alfa interferon alone for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 005;(3):CD000345.Review.
71. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
72. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-313.
73. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
74. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
75. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two in combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
76. Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kDa) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102-110.
77. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-394.



78. Flink HJ, Hansen BE, Heathcote EJ, Feinman SV, Simsek H, Karayalcin S et al. Successful treatment with peginterferon alfa-2b of HBeAg-positive HBV non-responders to standard interferon or lamivudine. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2523-2529.
79. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van Zonneveld M, de Man RA, Schalm SW et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604-1609.
80. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434.
81. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
82. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
83. Sarin SK, Sood A, Kumar M, Arora A, Amrapurkar D, Sharma BC 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;102:96-104.
84. Lim SG, Wai CT, Lee YM, Dan YY, Sutedja DS, Wee A 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.



85. Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin a1 in patients with chronic type B hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1998;27:1383-1387.
86. You J, Zhuang L, Cheng HY, Yan SM, Qiao YW, Huang JH et al. A randomized, controlled, clinical study of thymosin alpha-1 versus interferon-alpha in [corrected] patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg in China [corrected] *J Chin Med Assoc* 2005;68:65-72.
87. Chien RN, Lin CY, Yeh CT, Liaw YF. Hepatitis B virus genotypes B is associated with better response to thymosin a1 therapy than genotype C. *J Viral Hepat* 2006;13:845-850.
88. Iino S, Toyota J, Kumada H, Kiyosawa K, Kakumu S, Sata M 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.
89. Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1899-1905.
90. Vandepapelière P, Lau GKK, Leroux-Roels G, Horsmans Y, Gane E, Tawandee T et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. *Vaccine* 2007;25:8585-8597.
91. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatology* 2008. doi:10.1007/s12072-008-9061-6.
92. Liaw YF. Results of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 2003;39:S111-S115.





93. 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.
94. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. The determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-1273.
95. Chein RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg-negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther* 2006;11:947-952.
96. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;11:432-438.
97. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. 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.
98. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
99. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
100. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int* 2008. doi:10.1007/s12072-008-9048-3.
101. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-572.



102. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;31:1318-1326.
103. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
104. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-891.
105. Liaw YF, Tsai SL, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Prednisolone priming enhances Th1 response and efficacy of subsequent lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:604-609.
106. Sarin SK, Sandhu BS, Sharma BC, Jain M, Singh J, Malhotra V. Beneficial effects of "lamivudine pulse" therapy in HBeAg positive patients with normal ALT. *J Viral Hepat* 2004;11:552-558.
107. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
108. Liaw YF, Lee CM, Chien RN, Yeh CT. Switching to adefovir monotherapy after emergence of lamivudine resistant mutations in patients with liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006;13:250-255.
109. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313.



110. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
111. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
112. Liaw YF. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: when and how? *Hepatology* 2007;26:266-268.
113. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
114. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
115. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
116. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
117. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
118. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754.



119. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
120. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, Koh KC, Um SH, Kim YS et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology* 2007;46:1041-1048.
121. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425.
122. Hann HW, Chae HB, Dunn SR. Tenofovir (TDF) has stronger antiviral effect than adefovir (ADV) against lamivudine (LAM) resistant hepatitis B virus (HBV). *Hepato Int* 2008. doi: 10.1007/s12072-008-9045-6.
123. Marcellin P, Heathcote J, Gane E, Balabanska R, Husa P, Gurel S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) demonstrated superior antiviral efficacy to adefovir dipivoxil in two pivotal, randomized, double-blind, studies for the treatment of HBeAg-negative and HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB): study 102 and study 103. *Hepato Int* 2008;2:A139.
124. Gane E. The roadmap concept: using early on-treatment virologic responses to optimize long-term outcomes for patients with chronic hepatitis B. *Hepato Int* 2008; In press.
125. Dan YY, Aung MO, Lim SG. The economics of treating chronic hepatitis B in Asia. *Hepato Int* 2008; In press.
126. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.



127. Farci P, Chessa C, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007;14(Suppl 1):58-63.
128. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A et al. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:657-663.
129. 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.
130. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.
131. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and postliver transplantation. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
132. Sokal E, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Lu B, Kleber K et al. The pharmacokinetics (PK) and safety of a single dose of adefovir dipivoxil (ADV) in children and adolescents aged 2-17 with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):132.
133. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy—two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008. doi: 10.1007/s12072-008-9056-3.
134. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Kim CW, Yoon SK, Cho SH et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:427-435.
135. Hui CK, Cheung WWW, Au WY, Zhang HY, Yueng YH, Leung N et al. Rituximab increases the risk of de novo hepatitis B infection in hepatitis B surface antigen negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.



136. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-937.
137. Angus P, Strasser S, Patterson S, McCaughan G, Gane E. A randomized study to assess the safety and efficacy of adefovir dipivoxil substitution for hepatitis B immune globulin in liver transplantation patients receiving long-term low dose IM HBIG and lamivudine prophylaxis. *Hepatology* 2007;46:238A.
138. Gane E, Strasser S, Patterson S, McCaughan G, Angus P. A prospective study on the safety and efficacy of lamivudine and adefovir prophylaxis in HBsAg positive liver transplantation candidates. *Hepatology* 2007;46:479A.
139. Ong SC, Mak B, Aung MO, Li SC, Lim SG. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008;47:1108-1117.
140. Han KH. Chronic HBV infection with persistently normal ALT: not to treat. *Hepatol Int* 2008. doi:10.1007/s12072-008-9068-z.
141. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):40-47.
142. 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.
143. Sheen IS, Hsu CW, Chen YC, Yeh CT, Chu CM, Liaw YF. Timing of lamivudine in treating acute exacerbation of chronic hepatitis B: role of HBV viral load. *Hepatol Int* 2007;1:125.
144. Lau G, Marcellin P, Peters M. Chronic hepatitis B: a global health problem requiring coherent worldwide treatment strategies. *Hepatol Int* 2007;1:316-325.



145. Hsu C, Hsiung C, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF et al. A revisit for prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-853.



# แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ในประเทศไทย ปี 2552

## Thailand Consensus Recommendations for Management of Chronic Hepatitis C 2009

1. บุคคลดังต่อไปนี้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับการทดสอบหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
  - ผู้ที่มีประวัติได้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อนปี พ.ศ.2538
  - Intravenous drug use (IVDU) ถึงแม้ว่าทดลองใช้เพียงครั้งเดียว
  - ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV infection
  - ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย Hemodialysis
  - ผู้ที่มี Unexplained abnormal ALT
  - ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะก่อนปี พ.ศ.2538
  - เด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
  - บุคลากรทางการแพทย์ที่ถูกเข็มตำจากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
  - ผู้ที่มีประวัติมีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
2. ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับคำแนะนำในการหลีกเลี่ยงการแพร่เชื้อสู่ผู้อื่น

### วิธีการหลีกเลี่ยงการแพร่เชื้อ

- ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่ควรบริจาคเลือด อวัยวะ น้ำเชื้อ หรือ น้ำอสุจิ
- ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรหลีกเลี่ยงการใช้แปรงสีฟัน และของมีคมร่วมกับผู้อื่น
- หยุดการใช้ยาเสพติด





- ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับคำแนะนำว่าความเสี่ยงของการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ต่ำ จึงไม่มีคำแนะนำให้ป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ยกเว้นในกรณีที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย แต่ควรหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์ทางทวารหนัก
3. ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี acute หรือ chronic HCV infection ควรได้รับการทดสอบหา anti-HCV และ HCV-RNA viral load
  4. การทดสอบ HCV RNA ควรทำเมื่อผู้ป่วย
    - มีผลการทดสอบ anti-HCV เป็นบวก
    - มีแนวโน้มจะให้การรักษาถ้าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
    - ไม่สามารถอธิบายสาเหตุตับอักเสบบีได้ และมีผลการทดสอบ anti-HCV เป็นลบ โดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง หรือผู้ป่วย HIV หรือ ผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน
  5. ก่อนให้การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ต้องทำการตรวจ genotype เพื่อวางแผนในการรักษาและคาดคะเนการตอบสนอง
  6. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยเฉพาะ genotype 1 (หรือที่ไม่ใช่ genotype 2, 3) ควรได้รับการเจาะชิ้นเนื้อตับมาตรวจเพื่อทราบระดับ fibrosis มาประกอบการตัดสินใจในการรักษา
  7. การตรวจประเมิน fibrosis ของตับโดยวิธีอื่นๆ นอกเหนือจากการเจาะชิ้นเนื้อตับ เช่น fibroscan หรือวิธีอื่นๆ อาจใช้แทนได้ แต่ความแม่นยำอาจยังไม่เป็นที่ยอมรับเท่าพยาธิสภาพของตับจากการเจาะชิ้นเนื้อตับ
  8. การตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแต่ละบุคคลขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคตับ โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง โอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาโรคอื่นๆ ที่ผู้ป่วยมีอยู่ และความพร้อมของผู้ป่วยในการรักษา
  9. การรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง คือ การใช้ยา ร่วมกันระหว่าง Pegylated interferon alfa และ Ribavirin
  10. ควรตรวจหาปริมาณ HCV RNA ก่อนการรักษา



## ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่สมควรได้รับการรักษา คือ

- อายุ 18 ปี ขึ้นไป (ถ้าอายุน้อยกว่า 18 ปี ดูในข้อคำแนะนำการรักษาในเด็ก)
- HCV RNA positive
- ผลการเจาะตับพบว่า มี significant fibrosis (Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2) ในกรณีที่เป็น genotype 1, 4, 6
- เป็นโรคตับแข็งในระยะเริ่มต้น หรือมี Child-Pugh score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10
- มีความเข้าใจและพร้อมที่จะรับการรักษา
- ไม่มีข้อห้ามของการรักษา

## ข้อห้ามของการรักษาโรคตับอักเสบซีเรื้อรังจากไวรัสซี มีดังนี้

- อายุต่ำกว่า 2 ปี
- มีประวัติแพ้ยา Interferon และ Ribavirin
- ภาวะซึมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
- ตั้งครรภ์ หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ (ไต, หัวใจ หรือ ปอด)
- มีโรคที่อาจจะแย่งลงถ้าได้รับ Interferon โดยเฉพาะ immune mediated diseases
- มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาไม่ได้ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือด ฤกษ์ลมโป่งพอง โรคธัยรอยด์

## การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสซี genotype 1 หรือ 4, 6

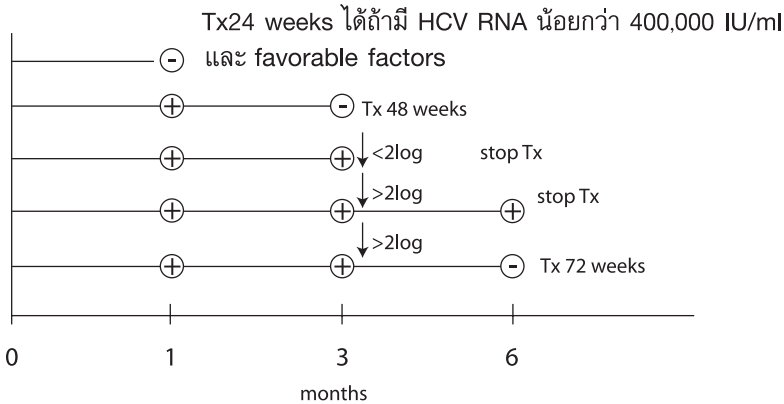
11. การรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin ควรวางแผนสำหรับ 48 สัปดาห์ โดยมีขนาดยาดังนี้



- Pegylated interferon alfa-2a 180 µg sc. ต่อสัปดาห์ ร่วมกับ Ribavirin  
ในขนาด
    - 1,000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 กิโลกรัม
    - 1,200 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 กิโลกรัมขึ้นไป
  - Pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg sc. ต่อสัปดาห์ ร่วมกับ Ribavirin  
ในขนาด
    - 800 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 กิโลกรัม
    - 1,000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 65 ถึง 85 กิโลกรัม
    - 1,200 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 ถึง 105 กิโลกรัม
    - 1,400 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักมากกว่า 105 กิโลกรัม
12. ควรหยุดให้การรักษาในกรณีผู้ป่วยไม่ได้รับการตอบสนอง (no EVR) คือมี HCV RNA ลดลงน้อยกว่า 2 log ที่สัปดาห์ที่ 12
  13. ผู้ป่วยที่ได้ partial EVR ( HCV RNA ลดลงมากกว่า 2 log แต่ยังคงตรวจพบ HCV RNA ที่ 12 สัปดาห์) ควรทำการทดสอบใหม่ในสัปดาห์ที่ 24 และถ้า HCV RNA ยังคงเป็นบวก ควรหยุดการรักษา
  14. ผู้ป่วยที่ได้ partial EVR และตรวจไม่พบ HCV RNA (หรือ HCV RNA <50 IU/ml) ที่ 24 สัปดาห์ อาจพิจารณาขยายเวลาการรักษาออกเป็น 72 สัปดาห์
  15. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มี HCV RNA น้อยกว่า 400,000 IU/ml ก่อนการรักษา และมี HCV RNA น้อยกว่า 50 IU/ml ที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา สามารถพิจารณาให้การรักษา 24 สัปดาห์ ถ้าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังมีผลข้างเคียงมาก ทุนน้อย และไม่มีภาวะที่อาจลดประสิทธิภาพของการหาย เช่น ดับ แฉ่ง อ้วน ภาวะดื้ออินซูลิน ฯลฯ
  16. ผู้ป่วยที่รักษาต่อเนื่องครบ 48-72 สัปดาห์ ควรตรวจ HCV RNA ที่มีความไวสูงเมื่อสิ้นสุดการรักษา และหากผลตรวจเป็นลบ ควรได้รับการตรวจ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดยาเพื่อประเมิน SVR



## Diagram สรุปข้อ 12-16 Genotype 1



## การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสซี genotype 2 หรือ 3

17. การรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin เป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยการให้ Ribavirin ในขนาดยา 800-1400 มิลลิกรัมต่อวัน (ตามน้ำหนัก)
18. หลังจากการรักษาครบ 24 สัปดาห์แล้ว ควรตรวจ HCV RNA ที่มีความไวสูงเมื่อสิ้นสุดการรักษา และที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดยาเพื่อประเมิน SVR
  - 18.1 ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง Genotype 2, 3 ที่มี HCV RNA น้อยกว่า 400,000 IU/ml ก่อนการรักษา และมี HCV RNA น้อยกว่า 50 IU/ml หลังรักษาได้ 4 สัปดาห์ อาจพิจารณาหยุดการรักษาที่ 14-16 สัปดาห์ ถ้าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงมาก ทุนน้อย และไม่มีภาวะที่อาจลดประสิทธิภาพของการหาย เช่น ตับแข็ง อ้วน
  - 18.2 ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง Genotype 2, 3 ที่ไม่ได้ RVR หลังรักษาได้ 4 สัปดาห์ อาจพิจารณายืดระยะเวลาการรักษาเป็น 48 สัปดาห์ โดยเฉพาะในกรณีที่เป็น advanced fibrosis

## Retreatment ในผู้ป่วยที่ไม่มี SVR หลังการรักษาครั้งแรก

19. ในขณะนี้ยังไม่แนะนำให้การรักษาใหม่ด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Pegylated interferon ร่วมกับ Ribavirin แม้ว่าการเปลี่ยนชนิดของ Pegylated interferon



20. ควรพิจารณาการรักษาใหม่ด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin ในผู้ป่วย nonresponders หรือ relapsers ที่เคยรักษาด้วย Conventional interferon ( $\pm$  Ribavirin) หรือด้วย Pegylated interferon monotherapy โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี bridging fibrosis หรือ cirrhosis
21. ไม่แนะนำ maintenance therapy ด้วย Pegylated interferon ในขนาดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin

## การรักษาในผู้ป่วยที่มีค่า ALT ปกติ

22. ในผู้ป่วยที่มีค่า ALT ปกติ การตัดสินใจเริ่มทำการรักษาควรขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคตับโดยประเมินพยาธิสภาพของตับโดยการทำให้ liver biopsy ควรให้การรักษาลำพังพยาธิสภาพตับมี fibrosis = F2 หรือ F1 แต่มีการอักเสบของตับปานกลางหรือรุนแรง การรักษาผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ปกติ ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป

## การรักษาในเด็ก

23. การวินิจฉัยโรค และ การตรวจในเด็กควรปฏิบัติเหมือนกับผู้ใหญ่
24. ไม่แนะนำการตรวจ anti-HCV ในเด็กแรกเกิดที่แม่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเนื่องจาก antibody ที่มีค่าบวก อาจเกิดจาก anti-HCV จากแม่ผ่านมายังลูก แนะนำให้ตรวจ anti-HCV เมื่อเด็กมีอายุ 18 เดือนขึ้นไป
25. เด็กอายุ 2-17 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจพิจารณาให้การรักษาโดยใช้เกณฑ์เดียวกับผู้ใหญ่
26. ผู้ป่วยเด็กควรได้รับการรักษาด้วย Pegylated interferon alpha-2b 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  หรือ 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  ต่อสัปดาห์ ร่วมกับ Ribavirin 15 mg/kg ทุกวัน

## การรักษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย

27. ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ทุกคนควรได้รับการทดสอบ Anti-HCV
28. ตรวจ HCV RNA เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีผล anti-HCV เป็นบวก



29. ควรตรวจ HCV RNA ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับผิดปกติ หรือสงสัยว่าจะติดเชื้อไวรัสซีด้วยแม้ว่า anti-HCV จะเป็นลบ
30. ควรทำการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ถ้าโรคตับมีโอกาสลุกลาม โดยพิจารณาจากประโยชน์และผลข้างเคียงของการรักษาร่วมกัน ผู้ป่วยที่สมควรพิจารณาให้การรักษาควรมีระดับ CD4 อย่างน้อย 250 cell/mm<sup>3</sup>
31. การเริ่มต้นรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วย HIV ควรใช้ Pegylated interferon alfa ร่วมกับ Ribavirin เป็นเวลา 48 สัปดาห์ ในปริมาณยาเช่นเดียวกับผู้ป่วย HCV mono-infection ในทุกสายพันธุ์
32. ถ้าเป็นไปได้ผู้ป่วยควรเปลี่ยน zidovudine (AZT) และ didanosine (ddi) ไปใช้ยา antiretroviral agent ชนิดอื่นที่ออกฤทธิ์คล้ายกัน ก่อนเริ่มทำการรักษาด้วย Ribavirin เพราะ AZT และ ddi จะทำให้เกิดภาวะซีดมากขึ้น
33. ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็น decompensated liver disease (CTP Class B or C) ไม่ควรรักษาด้วย Pegylated interferon alfa และ Ribavirin

## การรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีโรคไต

34. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รอรับการปลูกถ่ายไต หรือรอรับการรักษา Replacement therapy ควรได้รับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี
35. การตัดสินใจเจาะชิ้นเนื้อตับมาตรวจในผู้ป่วยโรคไตควรพิจารณาเป็นรายๆ ขึ้นอยู่กับความจำเป็นในการรักษาและควรพิจารณาเป็นรายบุคคลโดยขึ้นกับแผนการรักษาของผู้ป่วย
36. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและมีภาวะที่มีการทำงานของไตเสื่อมลงเล็กน้อย (GFR > 60 ml/min) สามารถทำการรักษาเหมือนผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ
37. ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีภาวะไตวายที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วย hemodialysis สามารถให้การรักษาโดยการลดขนาดยาของทั้ง Pegylated interferon (alpha-2a, 135 µg/week; alpha-2b, 1 µg/kg/week) และ Ribavirin (200-800 mg/day) โดยติดตามผลแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิด



38. การรักษาผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาด้วย hemodialysis อาจรักษาด้วย interferon-alpha (2a หรือ 2b) ปริมาณยา 3 MU t.i.w. หรือ ลดขนาดยา Pegylated interferon-2a 135 µg/week or 2b 1 µg/kg/week เพียงขนานเดียว อาจพิจารณาให้ Ribavirin แต่ต้องใช้ในขนาดที่ต่ำมากและต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพราะจะเกิดภาวะซีดและผลข้างเคียงได้มาก
39. ไม่แนะนำให้การรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังหลังการปลูกถ่ายไต เพราะอาจเกิด graft rejection หรือ graft ทำงานผิดปกติ ยกเว้นผู้ป่วยที่เกิด fibrosing cholestatic hepatitis
40. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี cryoglobulinemia และมี mild to moderate proteinuria หรือไตเสื่อม สามารถรักษาด้วย Interferon ขนาดมาตรฐาน หรือลดขนาด Pegylated interferon alfa และ Ribavirin
41. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี cryoglobulinemia และมี proteinuria มากร่วมกับไตวายรวดเร็วสามารถรักษาด้วย rituximab, cyclophosphamide ร่วมกับ methylprednisolone หรือ plasma exchange และตามด้วย interferon-based treatment

## การรักษาผู้ป่วยไวรัสซีที่มี compensated and decompensated cirrhosis

42. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีตับแข็งในระยะเริ่มต้น (CTP class A), สามารถรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin แต่จะต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียง
43. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีตับแข็งมาก (CTP มากกว่า 9) ควรได้รับการพิจารณาการปลูกถ่ายตับ
44. การรักษาด้วย Interferon อาจเริ่มด้วยปริมาณยาต่ำ สำหรับผู้ป่วยที่ตับแข็งมาก (CTP class B and C) หรือผู้ป่วยที่รอปลูกถ่ายตับ แต่ต้องดูแลใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
45. อาจพิจารณาใช้ Growth factor ในการรักษา anemia และ leukopenia เพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของการรักษา และป้องกันการลดขนาดของยา



## การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ:

46. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง หลังปลูกถ่ายตับสามารถให้การรักษาด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin ถ้ามีหลักฐานว่ามีพยาธิสภาพตับที่รุนแรง
47. Pegylated interferon alfa ร่วมกับ Ribavirin เป็นการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบี หลังการปลูกถ่ายตับ โดยควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด
48. การรักษาด้วย Interferon ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ปลูกถ่ายหัวใจ ปอด และ ไต ยกเว้นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ fibrosing cholestatic hepatitis

## การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีฉบับพลัน

49. ผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีฉบับพลันควรได้รับการรักษาด้วย Interferon based therapy
50. สามารถรอเวลาได้ 8 ถึง 12 สัปดาห์ หลังจากมี acute hepatitis C เพราะอาจมีผู้ป่วยบางรายหายเองได้
51. การรักษาด้วย Interferon หรือ Pegylated interferon เพียงอย่างเดียวให้ผลการรักษาที่ดี โดยไม่ต้องใช้ Ribavirin
52. แนะนำให้รักษาเป็นเวลา 12 ถึง 24 สัปดาห์ อาจพิจารณารักษา 24 สัปดาห์ในรายที่ติดเชื้อ genotype 1
53. การพิจารณาให้ Ribavirin ร่วมกับ ควรพิจารณาเป็นราย ๆ

## การรักษาผู้ป่วยไวรัสซี ที่ยังคงติดเชื้อเสถียรอยู่

54. สามารถพิจารณารักษาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ที่ยังใช้ยาเสถียรอยู่ หรือ ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย methadone maintenance program ถ้าผู้ป่วยเต็มใจที่จะรักษาและพบแพทย์อย่างใกล้ชิด และยืนยันการคุมกำเนิด
55. ผู้ที่ใช้ยาเสถียรควรได้รับการให้คำปรึกษาและประเมินโดยจิตแพทย์เพื่อประกอบการพิจารณารักษาไวรัสตับอักเสบบี





## การรักษาผู้ป่วยไวรัสซีที่มี Psychiatric illnesses

56. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี และมีความผิดปกติทางจิตใจ สามารถทำการรักษาได้ด้วย Pegylated interferon และ Ribavirin ถ้าอาการความผิดปกติทางจิตใจสามารถควบคุมได้ แต่ควรได้รับการประเมินและดูแลโดยมีจิตแพทย์ร่วมด้วย

## การดูแลแนะนำ

57. ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบบี หรือ บี ควรให้วัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 2 ชนิดนี้
58. ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ควรงดการดื่มแอลกอฮอล์
59. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี advanced fibrosis หรือ cirrhosis แม้ว่าได้ SVR จากการรักษาแล้ว ควรเฝ้าระวังการเกิด HCC ต่อไป
60. มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างการลุกลามของโรคในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีภาวะอ้วน ภาวะคือ insulin หรือ metabolic syndrome และการดื่มสุราดังนั้นจึงควรแนะนำผู้ป่วยในการปฏิบัติตนเพื่อลดภาวะหรือปัจจัยดังกล่าวซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น หรือ ช่วยชะลอการลุกลามของโรคในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

## เอกสารอ้างอิง

1. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 615-633.
2. Marc G. Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, and Leonard B. Seeff. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374.



