

แนวทางการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส ซี ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

ภาณุสสิต เพชรวิรัตน์*
รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร*

**Petcharapirat P, Rerknimitr R. Treatment of chronic hepatitis C in HIV- infected patients.
Chula Med J 2006 Apr;50(4): 259 - 70**

With the development of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), the survival and the quality of life of HIV-infected patients have improved. However, complications of chronic hepatitis C in these patients can be seen due to the longer survival of the patients. In coinfecting patients, progression to end-stage liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma are faster than in HCV patients without HIV coinfection. Moreover, in some coinfecting patients, advanced fibrosis can be demonstrated from liver histopathology even though their serum alanine aminotransferase are within normal limits. There are many factors that may influence the decision to initiate anti-HCV therapy. Factors that favor the therapy are stable HIV disease, higher CD4 counts, stable HAART regimen, no active opportunistic infections, compensated liver disease and favorable HCV genotype (2 and 3). The aims of anti-HCV treatment are to eradicate HCV and to slow the progression of fibrosis. Data from standard interferon monotherapy and combined therapy with ribavirin showed that sustained virologic response (SVR) ranged from 0 – 44 %. This outcome is much lower than SVR in HCV patients without HIV coinfection. To date, the most effective anti-HCV regimen in HIV / HCV coinfecting patients is Peginterferon alfa-2a 180 micrograms subcutaneous weekly plus ribavirin 800 mg daily, 48 weeks in all HCV genotypes that show 40 % of sustained virologic response.

Keywords : Chronic hepatitis C, HIV, Treatment.

Reprint request : Petcharapirat P. Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 5, 2005.

หลังจากมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัส HIV (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV คุณภาพชีวิตและอัตราการรอดชีวิตก็เพิ่มขึ้นอย่างมากและส่งผลให้มีอายุยืนยาวขึ้น แต่ขณะเดียวกัน ก็พบว่ามีความเสี่ยงจากโรคตับ จากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรังเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย HIV เนื่องจากการติดเชื้อทั้ง 2 ชนิด มีการแพร่กระจายของโรคเหมือนกันทั้งนี้ ในประเทศสหรัฐอเมริกาความชุกของการติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดรวมกันอยู่ระหว่าง 16 ถึง 25 %⁽¹⁾ โดยถ้าพิจารณาถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดรวมกันแล้ว พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน (Intravenous Drug Uses, IDU) และผู้ป่วย hemophilia ซึ่งได้รับ blood component มีความชุกของการติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดรวมกันถึง 73 % ในขณะที่ผู้ป่วยชายรักร่วมเพศ หรือมีคู่นอนหลายคน และในกลุ่ม health care worker มีความชุกเพียง 3 %⁽²⁾ เนื่องจากในปัจจุบันมีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรัง คือ Peginterferon ร่วมกับ ribavirin จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทราบถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดรวมกัน ทั้งในแง่ของการพิจารณาเริ่มการรักษา ประสิทธิภาพการรักษา ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา drug interaction ระหว่าง ribavirin กับยาต้านไวรัส HIV การติดตามผลการรักษา และผลข้างเคียงของการรักษาที่อาจเกิดขึ้นได้

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV

ในคนปกติการตรวจ anti HCV ด้วยวิธี Third generation enzyme immunoassay (EIA) มี sensitivity และ specificity สูงถึง 99 % ส่วนในผู้ป่วย HIV ที่ตรวจพบ anti HIV สามารถตรวจพบ HCV-RNA ด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) ได้ถึง 60-90 %⁽³⁾ ถึงแม้ EIA จะเป็น test ที่มี sensitivity สูง แต่ในผู้ป่วย HIV มี False negative ได้ถึงประมาณ 4 %⁽⁴⁾ เชื่อว่าอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง

อาจมี impaired anti HCV production ได้ หรือมีการลดลงของ anti HCV titer อย่างมากและอาจเกิด anti HCV seroreversion state ขึ้น⁽⁵⁾ ในขณะเดียวกันภาวะ hypergammaglobulinemia ในผู้ป่วย HIV ก็อาจทำให้เกิด false positive anti HCV ได้⁽⁶⁾ ดังนั้นในผู้ป่วย HIV ควรได้รับ screening การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี ด้วย anti HCV และอาจจำเป็นต้องตรวจ serum HCV-RNA ในกรณีที่การตรวจ anti HCV ให้ผลเป็นลบ แต่ผู้ป่วยมีหลักฐานของการเป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) ทั้งนี้การตรวจ serum HCV-RNA นั้นอาจส่งตรวจด้วยวิธี qualitative เพื่อยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี และในกรณีที่จะเริ่มทำการรักษาก็ควรส่งตรวจด้วยวิธี quantitative ไม่ว่าจะด้วยเทคนิค PCR หรือ signal amplification เพื่อเป็นข้อมูลก่อนการรักษาด้วย Peginterferon และ ribavirin เนื่องจาก baseline HCV-RNA มีผลต่อการทำนายผลการรักษา และเพื่อเปรียบเทียบกับ serum HCV-RNA หลังการรักษา 12 สัปดาห์ (Early virologic response) เนื่องจากเป็นค่าที่สามารถทำนายถึงผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 72 สัปดาห์ได้ (sustained virologic response)

ผลของการติดเชื้อ HIV ต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ซี

พบว่า การติดเชื้อ HIV มีผลต่อการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบบี ซี โดยพบว่ามีระดับ serum HCV-RNA เพิ่มสูงขึ้นทันทีหลังมี HIV seroconversion และระดับของ serum และ liver HCV-RNA ในผู้ป่วย HIV จะมีระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV⁽⁷⁾ ในผู้ป่วย HIV และ HCV coinfection จะพบมีการดำเนินโรคไปสู่โรคตับเรื้อรัง โรคตับแข็ง และ hepatocellular carcinoma เร็วกว่าผู้ป่วย HCV ที่ไม่มี HIV ร่วมด้วย⁽⁸⁾ มีรายงานการเกิดอุบัติการณ์ของ HCV-related cirrhosis ในผู้ป่วย HIV เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 15 ปี อยู่ระหว่าง 15-25 % เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV เพียง 2.6-6.5 %^(9,10) โดยรวมแล้ว relative risk ของการเกิด end stage liver disease ในผู้ป่วย HIV และ HCV

coinfection ประมาณ 2.92 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วย HCV ที่ไม่ติดเชื้อ HIV (95 % CI = 1.70-5.01)⁽¹¹⁾ และ relative risk ของการเกิด end stage liver disease เพิ่มขึ้นอย่างมากทุกช่วงอายุ 10 ปีของการติดเชื้อ HCV (RR = 2.26, 95 % CI = 1.42 ถึง 3.59, P = 0.0006)⁽¹²⁾ ทำให้ระยะเวลาที่เกิด cirrhosis ในผู้ป่วย HIV และ HCV coinfection เหลือเพียงประมาณ 7 ปี เมื่อเทียบกับ 23 ปี ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV ซึ่งพบว่าปัจจัยสำคัญที่ทำให้อัตราการเกิด liver fibrosis เร็วขึ้นในกลุ่ม HIV และ HCV coinfection นั้นคือการดื่ม alcohol ในปริมาณมากกว่า 50 gm. ต่อวัน, อายุ น้อยกว่า 25 ปี และ CD₄ น้อยกว่า 200 ตัว⁽¹³⁾ ถึงแม้ว่าจะมีอัตราการเกิดโรคตับเรื้อรังสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อร่วมกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงผลกระทบต่อ mortality ของผู้ป่วย จากการที่ติดเชื้อ HIV มีผลต่อการดำเนินโรคไปสู่ end stage liver disease ของผู้ป่วย HCV จึงมีความจำเป็นในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในผู้ป่วย HIV และควรทำ liver biopsy ทุกราย ถ้าไม่มีข้อห้ามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคและประเมิน severity ของโรคก่อนเริ่มการรักษา เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วย HIV/HCV coinfection ที่มีระดับ alanine aminotransferase (ALT) ปกติอาจมีลักษณะ advanced fibrosis ได้จาก liver biopsy โดยที่ยังไม่มีอาการ และอาการแสดงทางคลินิก รวมถึงผลตรวจจากห้องปฏิบัติการใด ๆ หรือเทคนิคอื่น ๆ ที่ใช้ในการค้นหาผู้ป่วยที่มี advanced fibrosis นอกเหนือไปจากการทำ liver biopsy นอกจากนี้การตรวจพบ Higher pretreatment fibrosis score มีความสัมพันธ์กับการมี virologic response rate ที่ต่ำลง⁽¹⁴⁾

ผลการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วย HIV

ข้อมูลของไวรัสตับอักเสบ ซี ต่อการดำเนินโรคของ HIV ยังไม่แน่ชัด การศึกษาในช่วง Pre-HAART ไม่พบว่ามีผลต่อการดำเนินโรคของ HIV แต่ในช่วง Post-HAART era กลับพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี มีผล

ในแง่ลบต่อการดำเนินโรคของ HIV

ใน Swiss HIV Cohort study ศึกษาผู้ป่วย HIV 3,000 รายที่ได้รับยาต้านไวรัส พบว่าการดำเนินโรคไปเป็น AIDS หรือตาย ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี⁽¹⁵⁾

อย่างไรก็ตามในการศึกษา urban US cohort พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ไม่ได้เปลี่ยนความเสี่ยงต่อการตาย การเกิด AIDS defining illness หรือต่อการตอบสนองต่อ HAART แต่การรักษา HIV จะทำได้ยากขึ้นในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ยกตัวอย่างเช่นการให้ยากกลุ่ม HAART อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด HAART-induced hepatotoxicity⁽¹⁶⁾

ผลกระทบต่อ HCV infection ต่อการรักษา HIV จากในการศึกษาอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยที่เป็น HIV อย่างเดียว มักจะได้รับการรักษาดีกว่าและเร็วกว่ากลุ่มที่มี coinfection อย่างมีนัยสำคัญนอกจากนี้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี จะลดความทนต่อยา ทำให้เกิด indirect adverse effect⁽¹⁷⁾ การรักษา HIV ให้อยู่ในระยะสงบและระดับ CD4 ที่สูงกว่า มีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ดีขึ้น⁽¹⁸⁾

กลไกการเกิด HAART associated hepatotoxicity ไม่พบแน่ชัด แต่น่าจะเกิดจาก multifactorial รวมทั้ง immune-mediated และการอักเสบตามหลัง immune restoration, การเกิด direct hepatotoxicity หรือการเปลี่ยนแปลง drug metabolism⁽¹⁷⁾

ความเสี่ยงของ hepatotoxicity สัมพันธ์กับความผิดปกติของ liver enzyme baseline, การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ร่วมกับหรือไวรัสตับอักเสบ บี (RR, 5.0, 95 % CI, 1.5 -16.9)

การรักษาด้วย dual Protease Inhibitors (PI) และ three-class antiretroviral พบว่ามีสัมพันธ์กับความชุกของ adverse event ที่เพิ่มขึ้น (OR 2.0 และ 3.9 ตามลำดับ)⁽¹⁹⁾

การใช้ Non-Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) โดยเฉพาะ nevirapine

ก็พบว่า เกิด severe hepatotoxicity ได้ ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าในรายที่มี coinfection และผู้ที่ได้รับ PI ร่วมด้วย⁽¹⁶⁾

มีคำแนะนำว่า HAART อาจมีประโยชน์หรือโทษใน HCV coinfection ดังเช่นการศึกษา retrospective อันหนึ่งผู้ป่วยที่มี ALT สูงก่อนการรักษาและเมื่อเริ่ม HAART พบว่ามีการลดลง ของ ALT อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่รายที่ baseline ALT ปกติกลับมีการเพิ่มขึ้นของ ALT อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไปปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อ priority ของการรักษา⁽²⁰⁾

ปัจจัยที่ควรพิจารณาก่อนการตัดสินใจรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังในผู้ป่วย HIV

ก่อนการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีปัจจัยที่ควรพิจารณาก่อนเริ่มการรักษา เนื่องจากลักษณะบางประการของผู้ป่วยมีความสำคัญต่อผลการรักษา ดังต่อไปนี้

Factors that may influence decision to initiate anti HCV therapy

Favoring therapy

Stable HIV disease

Higher CD4 counts

Stable HAART regimen

No active opportunistic infections

More advanced stage of fibrosis on liver histology

Compensated liver disease

Favorable HCV genotypes (2 and 3)

Favoring deferral of therapy

Recent change in HAART or planning to change HAART

HAART – related adverse effects likely to be exacerbated by antiHCV therapy

Inability to comply with antiHCV treatment regimen

ความสำเร็จของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ขึ้นกับระดับ CD₄ count ของผู้ป่วย ดังนั้นในผู้ป่วยที่ CD₄

ต่ำ โดยเฉพาะที่ CD₄ < 150 ควรได้รับการรักษาด้วย HAART ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งนอกจากนี้ยังเชื่อว่า HAART สูตรที่มี protease inhibitor รวมอยู่ด้วยอาจช่วยลดระดับ HCV-RNA ลงมาได้บ้าง และอาจมีส่วนช่วยให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ดีขึ้น^(21,22) ในขณะที่เดียวกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ก็เป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิด HAART-induced hepatotoxicity และการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มาก่อนได้รับ HAART มีส่วนช่วยลดการเกิด severe hepatotoxicity หลังเริ่ม HAART มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วย HIV 66 ราย ที่ได้รับการรักษา HCV มาก่อนด้วย Interferon ร่วมกับ ribavirin (36 % มี SVR) เทียบกับ 39 รายที่ไม่ได้รับการรักษา HCV ก่อนได้รับ HAART พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา HCV มาก่อนมีอัตราการหยุดยา HAART จาก severe hepatotoxicity (นิยามโดย มี ALT มากกว่า 5 เท่าของ upper limit of normal) มีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษา HCV มาก่อน⁽²³⁾ แต่จากการศึกษาของ Sulkowski ในปี 2001 พบว่ากลุ่ม HCV/HIV coinfection ไม่ได้มี risk ต่อการเกิด severe hepatotoxicity หลังได้รับ HAART ต่างจากพวกที่ไม่ติดเชื้อ HCV แต่อย่างใด⁽¹⁶⁾ ถึงแม้มีรายงานที่ขัดแย้งกัน แต่ก็เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าในกรณีที่ได้รับยา HAART แล้วมี ALT > 5 เท่าของ upper limit of normal ก็ควรพิจารณาหยุดยา HAART ไปก่อน จน ALT กลับมาเป็นปกติ จึงพิจารณาเริ่มยาหรือเปลี่ยนสูตรยาใหม่ และควรเริ่ม HAART ในผู้ป่วยที่ CD₄ น้อยกว่า 200 ตัวก่อน จน CD₄ count มากกว่า 200 ตัว จึงพิจารณาให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี เพื่อผลของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ที่ดีขึ้น และป้องกันไม่ให้อายุผู้ป่วยติดเชื้อช่วยโอกาสก่อนเริ่มให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี และเพื่อให้ผลการรักษา HCV hepatitis ดีขึ้นควรเริ่มรักษาที่ CD₄ > 350 จะได้ผลดีที่สุด

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วย HIV

จุดประสงค์ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV นั้นมีความมุ่งหวังเพื่อที่จะกำจัดไวรัสตับอักเสบบี เพื่อลดอัตราการดำเนินโรคไปสู่

โรคตับเรื้อรัง และเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงทางตับจากยา HAART ได้ดีขึ้น การคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ผู้ป่วยที่ควบคุม HIV ได้ดีคือ CD₄ > 200 เป็น compensated liver disease ไม่มี active opportunistic infection ได้รับ HAART สูตรที่คงที่สม่ำเสมอ ไม่มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงสูตรยาบ่อย ๆ ควรได้รับการพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ซี โดยก่อนรักษาควรทำ liver biopsy ทุกราย ถ้าไม่มีข้อห้ามเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยภาวะ chronic hepatitis C ประเมินความรุนแรงของโรค และแยกจากภาวะบางอย่างที่พบร่วมกันได้บ่อยที่ทำให้ ALT สูง เช่น drug-induced hepatitis

Interferon Monotherapy

ข้อมูลของการรักษาด้วย interferon อย่างเดียวนั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย ไม่ได้

randomized ไม่มีกลุ่มควบคุมขนาดของยา และระยะเวลาการให้ยาก็ตกต่างกัน ผลที่ได้ดังแสดงในตารางที่ 1 (ผล SVR อยู่ที่ 0 – 44 %)

พบว่าปัจจัยที่มีส่วนทำให้ได้ virologic response ที่ดีขึ้นคือ CD₄ count สูงตอนก่อนเริ่มรักษา มี serum HCV-RNA ปริมาณต่ำและ Genotype 3 a⁽²⁴⁾ สำหรับ histologic response (นิยามโดยมี Knodell Score ลดลงอย่างน้อย 2 แต้ม หลังรักษา) พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เป็น HIV/HCV coinfection และกลุ่มที่ติดเชื้อ HCV อย่างเดียว ถึงแม้กลุ่ม HIV/HCV coinfection จะมี virologic response ที่ต่ำกว่า (6 % เทียบกับ 30 %) แต่ก็เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง⁽²⁵⁾

ข้อมูลในการใช้ standard interferon ร่วมกับ ribavirin ในการรักษาผู้ป่วย HIV/HCV coinfection มีดังแสดงในตารางที่ 2 (SVR อยู่ที่ 13-40 %)

ตารางที่ 1. Interferon monotherapy for hepatitis C in HIV coinfecting patients.

| Reference (number) | No. of patients | Interferon | End of therapy response (%) | Sustained virologic response (%) |
|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Nardiello,1992 ⁽³⁸⁾ | 21 | 3 MU x 6 mo | 45 | 27 |
| Boyer,1992 ⁽³⁹⁾ | 12 | 1,3,5 MU x 6 mo | 33 | 8 |
| De Sancitis,1993 ⁽⁴⁰⁾ | 20 | 3 MU x 18 mo | NA | 25 |
| Marriott,1993 ⁽⁴¹⁾ | 14 | 9 MU x 6 mo | 55 | 44 |
| Marcellin,1993 ⁽⁴²⁾ | 20 | 3 MU x 6 mo | 30 | 15 |
| Arcias,1994 ⁽⁴³⁾ | 10 | 3 MU x 6 mo | 40 | 20 |
| Pol,1995 ⁽⁴⁴⁾ | 31 | 3 MU x 6 mo | 23 | 0 |
| Soriano,1996 ⁽¹⁸⁾ | 80 | 5 MU x 3 mo then 3 MU x 12 mo | 32 | 22 |
| Mauss,1998 ⁽²⁴⁾ | 17 | 5 MU x 12 mo | 47 | 29 |
| Bruno,2000 ⁽⁴⁵⁾ | 50 | 3 MU x 12 mo | 20 | NA |
| Causse,2000 ⁽⁴⁶⁾ | 28 | 3 MU x 6 mo | 18 | 11 |
| Beurton,2001 ⁽⁴⁷⁾ | 58 | 3 MU x 12 mo | NA | 14 |
| Hanabusa,2002 ⁽⁴⁸⁾ | 15 | 9 MU x 6 mo | 58 | 33 |

MU = million unit , NA = not assess

ตารางที่ 2. Interferon and ribavirin for hepatitis C in HIV coinfecting patients.

| Reference (number) | No. of patients | Interferon | End of therapy response (%) | Sustained virologic response (%) |
|----------------------------------|-----------------|--|-----------------------------|----------------------------------|
| Morsica, 2000 ⁽²⁷⁾ | 12 | 6 MU / 800-1200mg daily x 6 mo | 73 | NA |
| Nasti, 2001 ⁽⁵⁰⁾ | 17 | 3 MU / 1000-1200mg daily x 6 mo | 31 | 19 |
| Sauleda, 2001 ⁽²⁸⁾ | 20 | 3 MU / 800mg daily x 12 mo | 55 | 40 |
| Landau, 2001 ⁽⁵¹⁾ | 51 | 3 MU / 1000-1200mg daily x 12 mo | 29 | 22 |
| Rockstroch, 2002 ⁽²⁶⁾ | 23 | 5 MU daily x 10wk, then three times weekly x 36 wks/1200mg daily | 13 | 13 |

โดยพบว่า End of therapy virologic response และ sustained virologic response (SVR) อยู่ในช่วง 13 ถึง 73 % และ 13 ถึง 40 % ตามลำดับ⁽²⁶⁻²⁸⁾ สำหรับข้อมูลในกลุ่ม HIV/HCV coinfection ที่ relapse หรือไม่ response ต่อ interferon monotherapy พบว่าได้ผลตอบสนองต่อการใช้ standard interferon ร่วมกับ ribavirin คนข้างต่ำ โดยมีการศึกษาในผู้ป่วย 21 ราย ซึ่ง 52 % เป็น genotype non 1 หลังได้รับ combination therapy ไปประมาณ 8.5 เดือน พบมี end of therapy virologic response และ SVR 28.5 % และ 14.3 % ตามลำดับ⁽²⁹⁾ และจากการใช้ยา interferon และ ribavirin ร่วมกับ HARRT ทำให้มีรายงานถึงการเกิด drug interaction ระหว่างยา ribavirin และยาต้านไวรัส HIV มากขึ้น ที่สำคัญคือการเกิด mitochondrial toxicity จากฤทธิ์ยับยั้ง enzyme DNA polymerase ของ ribavirin และจากการที่ยา ribavirin ช่วยให้ ddl เปลี่ยนเป็น active metabolite ไตง่ายขึ้น ทำให้เกิด fatal lactic acidosis และ severe pancreatitis ได้ รายงานส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ได้ ddl ในสูตรยาต้านไวรัส HIV^(30,31) ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ddl คู่กับ ribavirin และจากการที่ ribavirin ออกฤทธิ์ตำแหน่งเดียวกับ ยาทันไวรัส

HIV จึงเกิดความกังวลถึงผลต่อการรักษา HIV เพราะอาจเกิด antagonism ได้ แต่ในการศึกษาทางคลินิกก็ไม่พบว่าการใช้ยาร่วมกันจะมีผลต่อ HIV parameter อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไร

Pegylated interferon and ribavirin combination therapy

ผลการรักษา HIV/HCV coinfection ด้วย Peginterferon + ribavirin มีดังแสดงในตารางที่ 3 (SVR อยู่ที่ 12 – 40 %)

ใน RIBAVIC study

- ผลการรักษาสำหรับ Genotype 1 or 4
 - กลุ่มที่ได้ Peginterferon + ribavirin มี SVR 17 %
 - กลุ่มที่ได้ interferon + ribavirin มี SVR 6 % (P=0.006)
- Genotype 2, 3
 - กลุ่มที่ได้ Peginterferon + ribavirin มี SVR 44 %
 - กลุ่มที่ได้ interferon + ribavirin มี SVR 43 % (=0.88)

ตารางที่ 3. Pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV coinfectd.

| Reference | N | Regimen/Dosage/Duration | SVR |
|--|-----|--|--|
| 1. Perez-Olmeda, 2003 ⁽³²⁾ | 68 | Peginterferon alfa-2b weekly + ribavirin 800 mg daily (Genotype 1 : 48 weeks, Genotype 2, 3 : 24 weeks) | Overall 35 % |
| 2. Voigt, 2003 ⁽³³⁾ | 72 | Peginterferon alfa-2a weekly + ribavirin 800 mg daily (Genotype 1 : 48 weeks, Genotype 2, 3 : 24 weeks) | Overall 28 % |
| 3. Chung, 2004 ⁽³⁴⁾ | 66 | Peginterferon alfa-2a 180 mg weekly + ribavirin 800 mg daily x 48 weeks Compare with Interferon alfa-22 + ribavirin 48 weeks | Overall 27 % (P=0.03) (Genotype non 1 ; 73%) |
| 4. Moreno, 2004 ⁽³⁵⁾ | 67 | Interferon alfa-22 + ribavirin 478 weeks | Overall 12 % |
| | 35 | Interferon alfa-2b weekly + ribavirin 800 mg daily All genotype x 48 weeks | Overall 31 % |
| 5. Carrat, 2004 ⁽³⁶⁾ (RIBAVIC Study) | 207 | Interferon alfa-2b + ribavirin x 48 weeks | 20 % |
| | 205 | Peginterferon alfa-2b + ribavirin x 48 weeks | 27 % |
| 6. Torriani, 2004 ⁽³⁷⁾ (APRICOT Study) | 285 | Interferon alfa-2a + ribavirin 800 mg daily | 12 % |
| | 286 | Peginterferon alfa-2a alone | 20 % |
| | 289 | Peginterferon alfa-2a + ribavirin 800 mg daily All genotype x 48 weeks | 40 % |

2. ในกลุ่มย่อยที่ไม่มี EVR พบว่า ไม่มี SVR เกิดขึ้นเลยในผู้ป่วย 67 จาก 68 คน (99 %) ในกลุ่มที่ได้ peginterferon + ribavirin และ 91 คน (100 %) ในกลุ่มที่ได้ interferon + ribavirin ที่ไม่มี Early virologic response (ตรวจพบ serum HCV-RNA หรือ HCV-RNA ลดลงน้อยกว่า 2 log จาก baseline ที่ 12 weeks หลังรักษา)

3. ในแง่ของ histological response พบว่า Metarvir score ลดลงเฉลี่ย 0.19 แต่ในกลุ่มที่ได้ peginterferon + ribavirin เทียบกับ 0.01 แต่ในกลุ่มที่ได้ interferon + ribavirin (P= 0.02) และ mean change ของ Ishak score

คือ -0.57 และ -0.26 (P= 0.24) ตามลำดับ

4. Symptomatic mitochondrial toxicity (Symptomatic hyperlactatemia, lactic acidosis or acute pancreatitis) เกิด 9 คน ในกลุ่ม peginterferon + ribavirin และ 2 คน ในกลุ่ม interferon + ribavirin โดยผู้ป่วยทุกรายมีประวัติได้รับ ddi หมด แต่ไม่มีใครเสียชีวิตจากภาวะนี้

5. ผู้ป่วย 5 รายในกลุ่มที่ได้ peginterferon + ribavirin เสียชีวิต ซึ่งมี 1 รายซึ่งเชื่อกันว่าจะเป็นผลจากการรักษาทำให้เกิด liver failure ขึ้น ในขณะที่กลุ่ม interferon + ribavirin มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย จาก liver failure 1 ราย และ liver cancer 1 ราย

ใน APRICOT study

ในผู้ป่วยที่ได้ Peginterferon + ribavirin

1. Genotype 1 มี SVR 29 %, Genotype 2, 3 มี SVR 62 %
2. ถ้าคำนึงถึง baseline HCV-RNA พบว่า
HCV-RNA \leq 800,000 มี SVR 61 % (Genotype 1 = 61 %, Genotype 2, 3 = 61 %)
HCV-RNA $>$ 800,000 มี SVR 33 % (Genotype 1 = 18%, Genotype 2, 3 = 63 %)
3. กลุ่มที่มี Early virologic response (71%) มี SVR 56 %
ไม่มี SVR 44 % กลุ่มที่ไม่มี Early virologic response (29 %) มี SVR เพียง 2 % ไม่มี SVR 98 %
4. พบอุบัติการณ์ของ symptomatic mitochondrial toxicity คือมี pancreatitis 2 ราย, symptomatic hyperlactatemia 4 ราย และ lactic acidosis 2 ราย โดยไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยา ddl ด้วยหรือไม่
5. Hematologic complication พบมี neutropenia โดยเฉพาะ PMN $<$ 500 ตัว/mm³ 11 % thrombocytopenia Platelet $<$ 20,000 ตัว/mm³ anemia HGB $<$ 6.5g/dl 1 %
6. พบผู้ป่วยเสียชีวิต 4 ราย จาก UGIB, hepatic encephalopathy, metastatic carcinoma และ suicide

สรุป

จากข้อมูลทั้งหมดพบว่าการใช้ Peginterferon + ribavirin นาน 48 สัปดาห์ในการรักษา chronic hepatitis ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV โดยไม่คำนึงถึง genotype มี SVR อยู่ในช่วง 26 % ถึง 40 %⁽³⁶⁻³⁷⁾ ซึ่งได้ผลดีกว่าการใช้ standard interferon + ribavirin หรือ peginterferon อย่างเดียว แต่โดยรวมแล้วก็ได้ผลด้อยกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย⁽⁵¹⁾ และพบว่าปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาไม่ดีคือเป็น genotype 1, มี baseline HCV-RNA มากกว่า 800,000 IU/ml advanced stage of liver disease และ CD₄ $<$ 200 ตัว ก่อนเริ่มการรักษา สำหรับค่าใช้จ่ายในการรักษาในประเทศไทยนั้นปัจจุบันประมาณ 10,000 บาทต่อสัปดาห์ ถ้ารักษาครบ 48 สัปดาห์ค่าใช้จ่ายรวม

ทั้งหมดเกือบ 500,000 บาท ซึ่งมีผู้ป่วยเพียงจำนวนน้อยที่เข้าถึงการรักษาได้ แต่ถ้าได้รับการรักษาจนได้ SVR แล้ว น่าจะทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นลดความเสี่ยงในการเกิดตับแข็งในอนาคต

อ้างอิง

1. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):5201-9
2. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis* 2002 Mar;34(6):831-7
3. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viremia and impaired antibody in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995 Oct;9(10):1131-6
4. Bonacini MP. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000 Dec 11-25;160(22):3365-73
5. Lefrere JJ, Guiramand S, Lefrere F, Mariotti M, Aumont P, Lerable J, Petit JC, Girot R, Morand-Joubert L. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1997 Feb;175(2):316-22
6. McHutchison JG, Polito A, Person JL, Govindarajan S, Valinluck B, Dinello R, Quan S, Redeker AG. Assessment of hepatitis C antibody tests in homosexual men with hyperglobulinemia. *J Infect Dis* 1991 Jul;164(1):217-8

7. Beld M, Penning M, Lukashov V, McMorrow M, Roos M, Pakker N, van den Hoek A, Goudsmit J. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HCV replication among HCV seroconverters. *Virology* 1998 May 10;244(2):504-12
8. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999 May;179(5):1254-8
9. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997 Jan; 26(1):1-5
10. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Luque F, Abad MA, Soto B, Munoz J, Aznar JM, Leal M, Lissen E. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 Nov;14(11):949-53
11. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001 Aug 15;33(4):562-9
12. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individual with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001 Apr 1;183(7):1112-5
13. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999 Oct; 30(4):1054-8
14. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, Wilson MS, Mills AS, Shiffman ML. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Jan 1;32(1):30-7
15. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000 Nov 25; 356(9244):1800-5
16. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adult with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000 Jan 5;283(1):74-80
17. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, Hsu A, Mellors J, Farthing C, Cohen C, Poretz D, Markowitz M, Follansbee S, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV

- infection. *AIDS* 1999 Feb 4;13(2):213-24
18. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, Martinez-Odriozola P, Colmenero M, Carballo E, Suarez D, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996 Sep;23(3):585-91
 19. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Vernazza P, Francioli P, Greub G, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001 Oct 20;358(9290):1322-7
 20. Torre D, Tambini R, Cadario F, Barbarini G, Moroni M, Basilico C. Evolution of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001 Nov;33(9): 1579-85
 21. Trimoulet P, Neau D, Le Bail B, Rullier A, Winnock M, Galperine T, Legrand E, Schvoerer E, Dupon M, Ragnaud JM, et al. Intrahepatic HCV RNA loads in 37 HIV-HCV co-infected patients with controlled HIV infection. *J Med Virol* 2002 Jun;67(2):143-51
 22. Cooper CL, Cameron DW. Review of the effect of highly active antiretroviral therapy on hepatitis C virus (HCV) RNA levels in human immunodeficiency virus and HCV coinfection. *Clin Infect Dis* 2002 Oct 1;35(7):873-9
 23. Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G, Galli L, Gallotta G, Boeri E, Lazzarin A. Pretreatment of chronic hepatitis C in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus reduced the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Jun 1;33(2):146-52
 24. Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, Haussinger D, Jablonowski H. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998 Jan-Feb;26(1):16-9
 25. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Cazals-Hatem D, Degott C, Valla D, Marcellin P. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2002 Feb 15;16(3):441-5
 26. Rockstroh JK, Mudar M, Lichterfeld M, Nischalke HD, Klausen G, Golz J, Dupke S, Notheis G, Stein L, Mauss S. Pilot study of interferon alpha high-dose induction therapy in combination with ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-co-infected patients. German Clinical AIDS Working group (KAAD). *AIDS* 2002 Oct 18;16(15):2083-5
 27. Morsica G, De Bona A, Foppa CU, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin A. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS* 2000 Jul 28; 14(11):1656-8
 28. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, Esteban R, Guardia J. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with

- congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001 Nov;34(5):1035-40
29. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, Bochet M, Poynard T, Katlama C, Pialoux G, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000 Nov;47(5):694-7
30. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001 Jan 27;357(9252):280-1
31. Guyader D, Poincignon Y, Cano Y, Saout L. Fatal lactic acidosis in a HIV-positive patient treated with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002 Aug;37(2):289-91
32. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003 May 2;17(7):1023-8
33. Voigt E, Schulz C, Klausen G, Goelz J, Mauss S, Schmutz G, Jessen H, Weitner L, Mutz A, Schranz D, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. The Kaad Study Group. *J Infect* 2005 Oct 31; [Epub ahead of print]
34. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004 Jul 29;351(5):451-9
35. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias MJ, Antela A, Casado JL, Dronda F, Mateos ML, Barcena R, Moreno S. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004 Jan 2;18(1):67-73
36. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. *JAMA* 2004 Dec 15;292(23):2839-48
37. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. APRICOT Study Group. *N Engl J Med* 2004 Jul 29;351(5):438-50
38. Nardiello SGM, Pizella T. Interferon treatment for chronic HCV and NANB hepatitis in HIV seropositive patients. In: Programs and abstracts of the 8th International Conference on AIDS;1992.Amsterdam:CONGREX Holland BV;1992.p.A3733
39. Boyer NMP, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S, Benhamou JP. Recombinant interferon-alfa for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human

- immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992 Apr;165(4):723-6
40. DeSanctis GMEG, Barbacini IG, Bergami N, Chireu LV. Long term outcome of chronic hepatitis infection in HIV+subject treated with interferon. In: Programs and abstracts of the 9th International Conference on AIDS; 1993. Berlin: Institute for Clinical and Experimental Virology of the Free University of Berlin;1993.p.A1822
41. Marriott E, Navas S, del Romero J, Garcia S, Castillo I, Quiroga JA, Carreno V. Treatment with recombinant alfa-interferon of chronic hepatitis C in anti-HIV positive patients. *J Med Virol* 1993 Jun;40(2):107-11
42. Marcellin PBN, Arejas J, Erlinger S, Benhamou JP. Comparison of efficacy of aifa-interferon in former intervenous drug addicts with chronic hepatitis C with or without HIV infection. *Gastroenterology* 1993;106:A938
43. Arcias JPI, Barrias S, Maros P, Freitas T, Saraiva AM. Pilot study of interferon 2b treatment of chronic hepatitis C in patients coinfectd with human immunodeficiency virus. *Hepatology* 1994;20:A264
44. Pol S, Thiers V, Trinh T. Chronic hepatitis of drug users : influence of HIV infection. *Hepatology* 1995;22:A933
45. Bruno R, Sacchi P, Felice C, Felice G. Aggressive daily interferon therapy in HIV-HCV coinfectd patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 Dec 1;25(4):372-3
46. Causse X, Payen JL, Izopet J, Babany G, Girardin MF. Does HIV-infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment ? A French multi-center prospective study. French Multicenter Study Group. *J Hepatol* 2000 Jun;32(6):1003-10
47. Beurton I, Bertrand MA, Bresson-Hadni S, Parquet-Gernez A, Goudemand J, Paris JC, Cales P, Briquel ME, Gaucher P, Cortey ML, Trepo C, Miguet JP, Cahn JY. Interferon alfa therapy in hemophilic patients with chronic hepatitis C:a French mulyi-center pilot study of 58 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001Jul; 13(7):859-64
48. Hanabusa H. Efficacy of induction therapy with high-dose interferon for patients with hemophilia and human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2002 Dec 15;35(12):1527-33
49. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, Cadorin L, Tedeschi R, Talamini R, Carbone A, Tirelli U. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS* 2001 Sep;15(14):1783-7
50. Landau A, Batisse D, Piketty C, Duong Van Huyen JP, Bloch F, Belec L, Bruneval P, Weiss L, Jian R, Kazatchkine MD. Long term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001 Nov 9;15(16):2149-55
51. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement : management of hepatitis C : 2002 – June 10-12,2002. *Hepatology* 2002;36: Suppl 1:S3-S20