

第五章、愛滋病毒感染與病毒性肝炎合併感染之治療建議

黃于珊¹、黃怡嘉²、劉振驊³、盛望徽¹

¹台大醫院內科部感染科、²台大醫院新竹生醫園區分院內科部感染科、³台大醫院內科部肝膽腸胃科

【前言】

B 型肝炎與 C 型肝炎是 HIV 感染者常見的合併感染，B 型肝炎在台灣之主要傳染途徑早期以母子垂直感染為主，但在新生兒全面施打 B 型肝炎疫苗之後，在年輕族群中改以性行為為主要傳染途徑。C 型肝炎之主要傳染途徑為靜脈注射感染，同時性行為也是重要的傳染途徑之一。B 型肝炎與 C 型肝炎病毒皆會長期存活在肝臟細胞中，與 HIV 同樣屬於慢性感染。台灣 HIV 感染者約有 20% 具有慢性 B 型肝炎、約 20% 曾經感染過 C 型肝炎，而靜脈藥癮 HIV 感染者則高達 90% 以上合併 C 型肝炎病毒感染。由於 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒本身會引起慢性肝炎、肝硬化甚至肝細胞癌，在 HIV 感染者出現病毒性肝炎併發症的機會更高，因此在西方國家，病毒性肝炎相關的嚴重肝病已經成為 HIV 感染者重要的死亡原因。對於 B 型肝炎與 C 型肝炎目前國內已有藥物可以治療，本文根據國內外研究及參考國外對於 HIV 合併 B 型肝炎病毒或 C 型肝炎病毒感染治療準則編寫，並加入對 HIV 感染者接種 A 型肝炎疫苗之建議，希望對於台灣 HIV 感染者合併病毒性肝炎的治療與控制有所貢獻。

目前在台灣，開立治療 HIV 藥物（如 lamivudine 與 tenofovir）自確診開始服藥 2 年內之醫療費用屬公務預算，而單獨開立治療 HBV 或 HCV 之藥物（如 peginterferon、adefovir、ribavirin、direct-acting antiviral agent）屬健保預算，兩者之經費來源不同，有不同給付標準與限制，需分開申請。

壹、對 HIV 合併 HBV 感染時，B 型肝炎之追蹤和治療建議

【背景】

HIV 與 HBV 皆是藉由血液及體液感染，兩者之感染族群亦相同，因此 HIV 盛行率高的地區亦有較高的 HBV 盛行率。流行病學報告指出歐美國家 HIV 感染者之慢性 HBsAg 帶原率約為 6~10%，相較於一般非 HIV 感染者的 HBsAg 帶原率約為 0.5~1% 高出許多¹。而台灣整體 HIV 感染者之慢性 HBsAg 帶原率約為 21%，與同年齡非 HIV 感染的一般族群者（約 15~17%）略為增加²，但在 1986 年新生兒全面施打 HBV 疫苗以後出生的 HIV 感染者，HBsAg 帶原率大幅下降為 3.7%³。國外 HBV 感染多半於成年人藉由輸血、靜脈注射或性行為感染，而在國內 HBV 感染

絕大部分來自母子垂直感染或嬰幼兒時期水平感染⁴。HBV 患者合併 HIV 感染時，自發性 HBs 抗原及 HBe 抗原陰轉的機會較低，而且 HIV 感染者慢性 HBV 感染進展至肝癌或肝硬化的速度均比無 HIV 感染者快。過去因愛滋病毒感染患者存活時間較短，慢性 B 型肝炎相關的併發症，往往不易察覺，因為大多數患者都死於 HIV 感染相關的伺機性感染或腫瘤。在高效能抗愛滋病毒藥物治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 引進之後，病患得以長期存活，因此 HBV 感染相關肝炎的併發症發生機率逐漸增加。合併 HIV 與 HBV 感染者比單純 HIV 感染者，有較高的急性肝炎、慢性肝代償失調、肝硬化及死亡率⁴。

【HIV 感染者之抗病毒治療】

所謂合併 HIV 與 HBV 感染的患者，其治療 HBV 的目標與單純 HBV 感染者相同，希望藉由抑制 B 型肝炎病毒複製以預防發生急性肝炎、肝硬化、肝衰竭及肝癌等併發症。由於許多治療 HBV 的藥物同時也有抑制 HIV 的作用，且兩種病毒都需考慮抗藥性的問題，因此在選擇藥物時必須同時考慮此藥物對於 HBV 與 HIV 的療效，另外，也需考慮是否需要同時治療 HIV、患者肝病的嚴重程度、藥物交互作用及副作用。

HIV 感染者的 HBV 病毒何時需要治療？目前治療 HBV 的時機主要分為兩種情形：(1) 需要治療 HIV，那麼就同時開始治療 HBV，並選用兩種對 HBV 具有療效之核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 作為 HIV 處方的治療骨幹 (backbone)。(2) 暫不治療 HIV，但臨床依據 HBV DNA 量、肝功能、是否發生肝代償不全等指標研判需開始治療 HBV，那麼則選用對 HIV 不具療效的其他藥物作為治療。隨著目前對 HIV 治療建議均建議一旦診斷 HIV 即開始治療⁵，大部分合併 HIV 與 HBV 感染的患者開始治療 HBV 的時機屬於第一種情形。

在 HIV 的治療藥物中，emtricitabine、lamivudine 及 tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate; TDF 或 tenofovir alafenamide; TAF) 同時也對 HBV 具有療效。此三種藥物不建議單獨使用於 HIV/HBV 患者高效能抗愛滋病毒治療處方之 NRTI 組合，以免發生 HBV 抗藥性²。若患者需同時治療 HIV 與 HBV，建議使用 TDF 或 TAF 加上 emtricitabine 或 lamivudine 做為其高效能抗愛滋病毒治療之 NRTI 組合。其他對 HBV 具有療效，但非屬 HIV 治療處方的藥物包括：傳統型干擾素 IFN- α 及長效型干擾素 pegylated interferon α -2a (Peginterferon α -2a; Pegasys)、adefovir、entecavir、telbivudine，這些藥物各有其使用限制。傳統型干擾素 IFN- α 和長效型干擾素 peginterferon α -2a 可治療 HBV，對 HIV 病毒僅有部分效果⁶，兩者皆不會導致 HBV 或 HIV 的抗藥性發生，但干擾素用於 HIV/HBV 感染者的臨床證據仍不足，且受副作用限制。Entecavir 是另一個有效的抗 HBV 藥物選擇，對 HIV 也有抑制效果，但會篩選出 HIV 之抗藥性，因此目前建議只有在以完整 HIV 處方將 HIV RNA 控制在 < 50 copies/mL 的情形下，才使用 entecavir 治療 HBV。

Telbivudine 也是抗 HBV 藥物選擇，好處是對 HIV 沒有抑制效果，缺點是會有 HBV 的抗藥性產生，而且臨床證據缺乏。Adefovir 用於治療 HBV 的劑量不會對 HIV 有影響，但單獨使用 adefovir 可能造成 tenofovir 之交叉抗藥性 (cross-resistance)，需要與其他抗 HIV 核苷酸反轉錄酶抑制劑併用，且藥效較弱。個別藥物的特性與介紹分述於後，並整理於表 5-1。

HIV/HBV 感染者在使用高效能抗愛滋病毒療法時，可能會發生免疫重建症候群 (immune reconstitution syndrome) 而造成嚴重之急性 B 型肝炎發作⁷。此外，抗愛滋病毒藥物如非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) 及蛋白酶抑制劑 (PI) 皆可能造成肝功能異常，患者也可能合併其他病毒性肝炎如 HAV、HCV、HDV、HEV 的急性感染，或者發生 HBV 抗藥。因此患者接受治療後發現肝功能上升時，要先排除藥物或酒精肝毒性或其他病毒性肝炎造成急性肝炎之可能，且檢測 HBV 及 HIV 病毒量、以及 HBeAg。HIV/HBV 感染者更強烈建議要戒酒及做 HAV 疫苗注射，以及安全性行為避免將 HIV 和 HBV 再傳染給別人。

【抗 HBV 病毒藥物治療】

1. 傳統型干擾素(IFN- α)或長效型干擾素(Peginterferon α -2a)

皮下注射的干擾素 IFN- α 或 Peginterferon α -2a 可用於 HBV 治療，相較於 IFN- α ，Peginterferon α -2a 治療反應較佳且施打次數較少⁸。干擾素用在 HIV/HBV 感染者的治療反應比單純感染 HBV 者差，特別是 CD4 淋巴球低下或 HBV DNA 量高的患者。一項臨床研究報告發現，69 位 HIV/HBV 感染者在使用 3 年 IFN- α 治療後，有 15% 的患者發生 HBeAg 陰轉、27% 患者 HBV DNA < 400 copies/mL⁹。由於干擾素對 HIV 並不具良好療效，也不會導致 HIV 抗藥性發生，因此在患者需要治療 HBV，但暫時不需要治療 HIV 的情況下可考慮使用干擾素，目前研究也未偵測到 HBV 會對干擾素發生抗藥性。必須注意的是，干擾素不應用於代償不全的肝硬化患者 (decompensated cirrhosis)，以免發生肝衰竭，此外干擾素可能造成淋巴球低下 (lymphopenia)，故 CD4 淋巴球過低的患者也不建議使用。

2. Lamivudine

Lamivudine 是可同時抑制 HBV 及 HIV 的核苷酸反轉錄酶，文獻中 HIV/HBV 合併感染者使用 lamivudine 300 mg/day 治療 1 年之 HBeAg 陰轉率約為 22~29%^{10,11}，HBV DNA < 400 copies/mL 的比率約為 40~87%，但 HBV 發生 YMDD 之抗藥性突變之機會隨使用時間增高：1 年為 25%，2 年為 52%，4 年為 90%¹²，發生抗藥性突變時患者的 HBV DNA 可能會再度升高而引起急性肝炎。因此為了避免產生抗藥性突變，lamivudine 不建議單獨使用，應與其他無交叉抗藥之抗 HBV 藥物合併使用於 HIV/HBV 感染者。

3. Emtricitabine

Emtricitabine 為與 lamivudine 結構相似之藥物，使用劑量為 200 mg/day，在 HIV/HBV 合併感染者的治療效果與 lamivudine 相似，但發生 YMDD 突變比例較 lamivudine 低，使用 emtricitabine 2 年之 YMDD 突變發生率為 19%¹³。為了避免抗藥性突變發生，同樣建議應與其他抗 HBV 藥物合併使用。

4. Entecavir

Entecavir 一般使用劑量為 0.5 mg/day，而在 YMDD 抗藥性突變及 HIV/HBV 感染者建議使用較高劑量 1.0 mg/day，研究指出 entecavir 在有 YMDD 突變株之 HIV/HBV 感染者，治療一年後平均可下降 HBV DNA 達 4.20 log₁₀ copies/mL，但只有 8% 的患者可達到血中 HBV DNA <300 copies/mL¹⁴。此外，有證據顯示 entecavir 用於 HIV/HBV 感染者可能引發 HIV 發生 M184V 突變而對 lamivudine 具抗藥性¹⁵。因此，對於 HIV/HBV 感染者 entecavir 非首選藥物，也不建議單獨使用來治療 HBV。不過，若是不適合使用 tenofovir（例如腎功能不佳）的 HBV/HIV 患者，可選擇不含 tenofovir 的高效能抗愛滋病毒藥物組合再加上 entecavir 來治療其 HBV。

5. Adefovir

Adefovir 用於 HBV 慢性感染者建議治療劑量為 10 mg/day，此劑量對 HIV 並不具效果。研究發現當 HIV/HBV 合併感染者之 HBV 發生 YMDD 突變而對 lamivudine 產生抗藥時，併用 adefovir 治療 48 週後 HBeAg 陰轉率約為 10%，144 週後有 25% 患者血中測不到 HBV DNA，且治療過程中並未發現 adefovir 之抗藥性¹⁶，也不影響感染者 HIV 病毒量及 CD4 淋巴球數。雖然以 adefovir 治療 HBV 發生抗藥性突變的比率低於 lamivudine，但長期使用 adefovir 仍可能發生 N236T 或 A181V/T 抗藥性突變，尤其在已有 lamivudine 抗藥突變的患者¹⁷，這些突變也可能造成與 tenofovir 之交叉抗藥性（cross-resistance）。此外研究顯示在 HIV/HBV 合併感染者 tenofovir 的治療效果優於 adefovir^{18,19}，同時 adefovir 也有腎毒性的副作用，因此 adefovir 對 HIV/HBV 合併感染者而言並非首選建議藥物。由於 adefovir 不會抑制 HIV，對於需要治療 HBV 但不願意或不適合治療 HIV 的患者，adefovir 是可能的選擇，但因為單獨使用 adefovir 於 HIV/HBV 合併感染者臨床資料不多，且可能有腎毒性的問題，故 2017 年發表之美國衛生部愛滋成人治療指引（DHHS guideline）已不再建議 adefovir 用於 HIV/HBV 合併感染者。

6. Telbivudine

Telbivudine 是另一個治療 HBV 之藥物選擇。在一個大規模為期兩年以 telbivudine 治療單純 HBV 感染者的臨床研究顯示，telbivudine 與 lamivudine 相比，無論在 HBeAg 陽性或陰性的

HBV 感染者，telbivudine 均有較優異的治療結果²⁰。然而，長期使用 telbivudine 亦可能引發 HBV 產生 M204I 的抗藥性突變，文獻中 HBeAg 陽性患者使用 telbivudine 治療兩年抗藥性突變發生率約為 25.1%，HBeAg 陰性患者則約為 10.8%²⁰。目前 telbivudine 用於 HIV/HBV 合併感染者的臨床治療證據較為缺乏，且對於已具有 YMDD 之 lamivudine 抗藥性突變的 HBV 患者，telbivudine 亦失去效果，此外對於 telbivudine 是否會抑制 HIV 並造成抗藥性的產生仍有爭議^{21,22}，故 telbivudine 較不適合用於治療 HIV/HBV 合併感染者。

7. Tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate; TDF 與 tenofovir alafenamide; TAF)

Tenofovir 對於原生型、帶有對 lamivudine 產生抗藥性之 YMDD 突變株、或是 adefovir 抗藥性 HBV 皆具有療效。Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 與 tenofovir alafenamide (TAF) 是 tenofovir 的前驅物，在體內被轉換成活性代謝物 tenofovir 之後才有療效。在一研究 52 位 HIV/HBV 感染者的試驗比較了 tenofovir 及 adefovir 之治療反應，發現 HBV DNA 在使用 tenofovir 治療組下降 4.44 log₁₀；使用 adefovir 治療組下降 3.21 log₁₀¹⁸。而在數個針對 HIV/HBV 合併感染者(多數帶有 YMDD 抗藥性突變)接受 tenofovir 治療的研究中顯示，tenofovir 平均可使血中 HBV DNA 下降 4 log₁₀²³⁻²⁵，同時 tenofovir 不易發生抗藥性突變，目前尚無臨床上產生因 tenofovir 抗藥造成 HBV 治療失敗的報告。因此 tenofovir (TDF 或 TAF) 合併其他抗 HBV 藥物(建議為 emtricitabine 或 lamivudine) 是目前臨床指引中 HIV/HBV 合併感染者治療 HBV 的首選⁵。

TDF 在血漿中穩定性不佳，大部分在血漿中即被代謝成 tenofovir，故進入目標細胞如淋巴球或肝細胞的比例低，易影響其他器官產生骨質疏鬆和腎毒性等副作用。TAF 是新一代的 tenofovir 前驅藥物，在血漿中穩定性很高，進入細胞內才會被轉換成 tenofovir，因此可以達到很高的細胞內濃度和療效，減少對其他器官的副作用。TAF 用於單純感染 HIV 或 HBV 患者的療效已被證實與 TDF 相當，且對骨密度與腎功能影響較低²⁶⁻²⁸。而在 HIV/HBV 合併感染者，有一臨床研究發現 72 位 HIV/HBV 感染者(當中有 69 位於原本使用含 TDF 之高效能抗愛滋病毒藥物)在轉換至含 TAF 的單藥錠處方 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir (Genvoya®) 達 48 週後，91.7%患者可達到 HBV DNA < 29 IU/mL、HBeAg 陰轉率為 3.3%，且轉換後患者腎功能與骨質代謝的指標皆有進步²⁹。基於 TDF 和 TAF 對腎功能影響的差異，若患者肌酸酐清除率(creatinine clearance rate; CrCl) ≥ 60 mL/min，可選用 TDF 或 TAF，但若肌酸酐清除率為 30-59 mL/min，則建議優先選用 TAF³⁰。

【HIV 合併 HBV 感染時，HBV 之追蹤和治療建議】

照護 HIV 患者時 HBV 之檢驗追蹤和治療建議如下^{5,30,31}：

1. HBV 相關檢驗與評估：

所有 HIV 患者皆需檢測 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 以及 B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc) 以了解是否有 HBV 暴露及 HBV 感染。若患者診斷為慢性 B 型肝炎感染 (定義為兩次 HBsAg 陽性反應，其中間隔六個月以上)，則建議檢查 B 型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、B 型肝炎 e 抗體 (anti-HBe) 及血中 HBV DNA。肝功能建議每 3 至 6 個月檢查(急性發作時需密切追蹤)。2020 年發表之美國衛生部愛滋成人治療指引(DHHS guideline) 建議所有 40 歲以上亞裔男性或 50 歲以上亞裔女性之慢性 B 型肝炎感染者每 6 個月接受肝癌篩檢³²，包含胎兒蛋白 alpha-fetoprotein 及腹部超音波篩檢。然而 2019 年台灣慢性 B 型肝炎共識³³ 則建議所有慢性 B 型肝炎感染者每 3-6 個月應接受肝癌篩檢。若患者單獨存在 anti-HBc 時，稱為 isolated anti-HBc，在 HIV 病人約占 10-20%，通常在 CD4 較低者發現。其臨床代表的意義可能為(1) 低效價或 HBsAg 突變株造成的偽陰性 HBsAg 帶原者、(2) 曾感染過但 anti-HBs 效價下降、或(3) anti-HBc 之檢驗偽陽性。因此針對患者具有單獨存在 anti-HBc 時，需檢測 HBV DNA、anti-HBe 及 HBeAg 以進行判別。HBV 血清標記在 HIV 感染者的判讀與臨床處置列於表 5-2。

2. 考慮治療 HBV 的時機：

根據美國衛生部每年更新的愛滋成人治療指引 (DHHS guideline)，自 2012 年起即建議所有 HBV/HIV 合併感染者，無論 CD4 淋巴球數高低或 HBV 感染的狀況，都應該開始接受高效能抗愛滋病毒藥物治療。原因是合併 HIV/HBV 的感染者，較單純 HIV 感染者或是單純 HBV 感染者，有較高的機會發生各項 HBV 相關併發症，包括急性肝炎、肝硬化、末期肝病、肝癌等。因此理想上合併 HIV/HBV 感染者都應儘早開始接受高效能抗愛滋病毒藥物處方同時治療 HIV 與 HBV。若患者不願意或有其他原因不適合接受抗 HIV 藥物治療，則可依以下幾項指標評估是否治療 HBV：(1) HBV 活動性高的慢性 HBsAg 帶原患者 (HBeAg 陽性者，ALT 高於兩倍正常值以上且 HBV 病毒量可測得到 $\geq 20,000$ IU/mL；HBeAg 陰性者，ALT 高於兩倍正常值以上且 HBV 病毒量可測得到 $\geq 2,000$ IU/ml)、發生肝硬化之慢性 HBsAg 帶原患者 (代償性肝硬化患者合併 ALT 異常或 HBV 病毒量可測得到 $\geq 2,000$ IU/ml；代償不全之肝硬化患者) 可考慮開始 HBV 治療，治療前建議作肝臟病理切片或非侵入性的肝臟纖維掃描以決定肝病之嚴重程度及排除其他致病原因³¹。另外，當慢性 HBsAg 帶原患者發生 HBV 急性發作時也建議立即治療 HBV。(2) 慢性 HBsAg 帶原患者若肝功能正常或輕微增加 (< 2 倍 ALT 正常值時)，可考慮觀察不治療 HBV，但需要每 3 至 6 個月追蹤肝功能。而若患者肝功能在相隔至少 1 個月檢驗皆呈現偏高 (≥ 2 倍 ALT 正常值) 時，則可考慮開始治療，治療前建議以非侵入性的肝臟纖維掃描評估或做肝臟病理切片檢查³¹。

3. 治療 HIV/HBV 感染時分為幾個情況 (可參考圖 5-1):

(1) 需要治療 HIV: 首選藥物組合為以 tenofovir (TDF 或 TAF) 合併 emtricitabine 或 lamivudine 為骨幹, 再加上第三種有效的抗 HIV 藥物。若患者因腎功能不全 (肌酸酐清除率為 $<30\text{mL/min}$) 或其他原因不適合使用 tenofovir, 則建議使用含有 lamivudine 或 emtricitabine 的高效能抗愛滋病毒藥物組合再加上 entecavir, 千萬不可使用只含 lamivudine 或 emtricitabine 的藥物組合, 很容易發生 HBV 的抗藥性突變。目前台灣建議之一線每日單錠處方中有四個藥物選擇同時包含 tenofovir (TDF 或 TAF) 合併 emtricitabine 或 lamivudine, 包含 Atripla 亞翠佩 (TDF/FTC/EFV)、Delstrigo 達滋克 (TDF/3TC/DOR)、Odefsy 安以斯 (TAF/FTC/RPV)、Biktarvy 吉他韋 (BIC/FTC/TAF) 均適合作為 HIV/HBV 共同感染者之起始治療 (可參考表 5-1)。

(2) 患者不願意或不適合治療 HIV, 但需要治療 HBV 時: 可以考慮使用不會抑制 HIV 的藥物, 包括干擾素或 adefovir, 但兩者在 HIV 感染者的臨床使用經驗較少。肝代償失調或肝硬化者不適用干擾素, 而 adefovir 長期治療仍有可能產生抗藥性及腎功能損傷的副作用, 須小心使用。2017 年發表的美國衛生部愛滋成人治療指引已不再建議 adefovir 用於 HIV/HBV 合併感染者。Tenofovir (TDF and TAF)、lamivudine、emtricitabine、entecavir、telbivudine 等藥物則不建議單獨使用於 HIV/HBV 合併感染者, 以避免造成 HIV 抗藥性突變的發生。

4. 開始使用抗 HBV 藥物後應每 3 至 6 個月追蹤 HBV DNA, HBeAg 陽性者還須追蹤 HBeAg 是否陰轉, 以評估治療效果。若臨床治療效果不佳 (治療 3 個月後 HBV DNA 無法下降超過 $1\log_{10}$, 或是 HBV DNA 較最低值上升超過 $1\log_{10}^{31}$), 應先評估病患的服藥順從性; 若患者確實按時服藥, 則考慮檢驗是否有相關的 HBV 抗藥性突變, 以選擇合適的抗 HBV 治療藥物。

【HIV 合併 HBV 感染時, HDV 之檢驗與追蹤】

當相較於其他病毒性肝炎, D 型肝炎是較被忽略的一種。HDV 病毒為缺陷性 RNA 病毒, 無法獨立感染宿主細胞, 需藉由 B 型肝炎病毒幫忙完成生活史, 故僅能感染慢性 B 型肝炎的患者。HDV 感染同樣可造成急(慢)性肝炎、肝衰竭、肝硬化或增加肝癌風險, 因此在照護 HIV/HBV 合併感染者時亦需注意患者是否存有或併發 HDV 感染。HDV 的傳播途徑為透過血液或體液傳染, 根據統計, 單純感染 HBV 的患者約有 5% 同時受 HDV 感染³⁴, 在台灣一份 10 年長期調查中, HIV/HBV 合併感染者新發生 HDV 感染的發生率為每 1000 人年有 9.07 例, 依年份呈上升趨勢, 且新發生 HDV 感染的個案較易出現肝功能異常與梅毒 RPR 指數上升³⁵。HDV 感染 HBV 患者的情形有兩種, 一是

患者未曾感染過HBV，而是新發生急性HBV與HDV的共同感染 (coinfection)，另一種則是患者已處於慢性B型肝炎感染的狀態才受HDV重疊感染 (superinfection)，兩種情形中，重疊感染是較為嚴重的感染狀態，患者較常出現猛暴性肝炎，並在急性病程結束後較易形成慢性D型肝炎感染。

依據臺大醫院的調查，HIV/HBV合併感染者若再感染HDV，會增加急性肝炎、肝硬化與死亡的風險³⁶。美國肝病研究協會建議在有感染HDV風險的HBV患者進行HDV檢測³⁷，HDV診斷方式為檢驗血中的血清指標：D型肝炎IgG抗體(anti-HDV IgG)、D型肝炎IgM抗體(anti-HDV IgM)、D型肝炎抗原(HDAg)或HDV RNA病毒量。Anti-HDV IgG陽性代表患者正在感染或曾經感染HDV，anti-HDV IgM是早期診斷急性感染的指標，HDV RNA陽性則表示患者正處於活動性HDV感染 (active infection)，HDAg因為出現時間短、不易掌握檢測時間點而較少使用，臨床上多以檢測anti-HDV IgG或anti-HDV IgM為主。目前在台灣，前述檢測皆非醫院常規之檢驗項目，因此無法例行篩檢，但若患者出現發燒、倦怠、黃疸或肝功能上等急性肝炎表現而懷疑急性D型肝炎，可通報疾病管制署並送血清進行檢驗。

HIV/HBV合併感染者若證實感染HDV，同樣建議定期追蹤肝功能、腹部超音波檢查和胎兒蛋白數值，而當患者出現活動性肝炎或肝組織學變化時，應考慮治療。目前唯一被核准用來治療慢性D型肝炎感染的藥物是干擾素，建議療程為12到18個月，文獻中約只有25%至40%患者可清除血中HDV RNA達六個月之久^{31,38}。Lamivudine、adefovir、entecavir等藥物本身對HDV並無效果，與干擾素合併也未能增加療效，有少數研究報告接受含tenofovir高效能抗愛滋病毒治療的HIV/HBV/HDV合併感染者其血中HDV病毒量顯著下降^{39,40}，但陸續發表的文獻並未支持這項發現⁴¹，至今HDV尚未有最理想的治療模式。

施打B型肝炎疫苗可以預防HBV與HDV的共同感染，但不能預防HBV患者發生HDV重疊感染 (superinfection)。因此，對HIV/HBV合併感染者而言，預防HDV感染的方式為避免高風險行為，例如進行親密行為時應使用防護措施。而若是尚未感染HBV的HIV患者，應鼓勵接種B型肝炎疫苗。

【HIV 感染者 B 型肝炎疫苗之預防注射建議】

若患者未曾感染過HBV也沒有對HBV的免疫力，應施打B型肝炎疫苗及避免高風險行為 (如不安全性行為、共用針具等) 以預防HBV感染。在CD4淋巴球越高之時 (如 500 cells/ μ l以上) 施打B型肝炎疫苗效果較好。

目前建議的施打方式是在第 0、1、6 月共接受三劑B型肝炎疫苗。相較於非HIV感染者，HIV感染者施打B型肝炎疫苗所能誘發的免疫反應較差⁴²，尤其是CD4淋巴球數低、合併HCV感染、

血中可測得HIV RNA、及本身健康狀況不佳的患者^{43,44}。因此目前的臨床指引³⁰建議HIV感染者應儘早施打B型肝炎疫苗（在CD4淋巴球數仍高於350cells/ μ l時）；但假使患者診斷HIV感染時CD4淋巴球數已小於350 cells/ μ l，還是建議要施打B型肝炎疫苗，不需要等CD4淋巴球數上升到特定數字，因為部分患者仍有機會產生免疫反應。由於HIV感染者施打疫苗後的反應可能較差，因此建議在完成三劑疫苗施打後一個月測量血中anti-HBs濃度，若是小於 10 IU/mL，可考慮再接受三劑的疫苗接種。對第一次疫苗無反應者，也有專家建議待患者接受高效能抗愛滋病毒藥物治療後病毒量測不到或 CD4 淋巴球數上升時再施打，或是以接種雙倍劑量（40 μ g）⁴³、增加接種次數（4劑分別於0-1-2-6月施打）⁴⁵、添加佐劑⁴⁶等方式加強免疫反應的產生。然而這些方式仍需要更多的臨床資料佐證其效果。

達到疫苗反應後，後續追蹤anti-HBs抗體的頻率可依照注射後最高抗體效價決定，一般建議每年追蹤一次抗體效價，但對於如果最高抗體效價大於100mIU/ml且CD4淋巴球數大於350 cells/ μ l，可以2-4年再追蹤。

針對僅B型肝炎核心抗體（anti-HBc）陽性（isolated anti-HBc）的患者，由於此檢驗結果代表的臨床狀況較多，包含：(1) 可能為低效價的HBsAg帶原者或突變導致檢驗陰性（HBsAg diagnostic-escape mutation）、(2) 曾感染過但anti-HBs效價下降、(3) 偽陽性之anti-HBc。建議檢測HBV DNA及HBeAg、anti-HBe及HBV DNA。若可測得HBV DNA則視同慢性B型肝炎感染；若HBV DNA及HBeAg、anti-HBe均為陰性則視為沒有慢性感染也沒有保護力，建議施打一劑B型肝炎疫苗並於2週後檢測。若檢測發現抗體已大於10mIU/ml，則不再施打。若抗體低於10mIU/ml，則給予3劑疫苗施打。

貳、對 HIV 合併 HCV 感染時，C 型肝炎之追蹤和治療建議

【背景】

1. 流行病學

HIV與HCV皆透過血液及體液傳染，由於途徑相同，所有新診斷HIV感染者都應該檢查anti-HCV或HCV RNA以確定是否合併感染HCV。流行病學報告指出歐美國家HIV感染者之HCV帶原率約為15%~30%，特別是血友病患者或靜脈藥癮族群，HCV帶原率可高達90%。在台灣，一份收集了3,856位在2012-2016年間新診斷HIV患者的研究顯示，整體anti-HCV antibody的陽性率為18.6%，若依不同的風險族群分析，靜脈藥癮族群的anti-HCV antibody陽性率高達94%，男男間性行為者和異性戀族群則分別為3.5%和10.9%⁴⁷。另外，根據台灣疾病管制署的研究，近年來急

性C型肝炎在HIV感染者有增加的趨勢，主要發生於男男間性行為族群，且時常合併近期梅毒感染⁴⁸。因此，在性行為活躍的HIV感染者，應當將C型肝炎視為一種性傳染病來監測與防治。

HCV病毒分成六種基因型，不同的HCV基因型對治療反應並不相同，以干擾素為例，基因型第1型的治療成功率較第2、3型差。而新一代的HCV直接作用抗病毒藥物(direct-acting antiviral agent, DAA) 當中，比較早上市的非全基因型DAA也要按患者HCV病毒基因型來選用。台灣一般C肝患者最主要的基因型為1b (45.5%) 和第2型(39.5%)，若是HIV感染者的HCV基因型，在HIV靜脈藥癮者主要為1a (29.2%)、6a (23.5%)、3a (20.2%)⁴⁹，在HIV感染的男男間性行為者則為2a (54.7%) 和1b (26.6%)⁵⁰。

2. 合併HCV對HIV感染者的影響

非HIV感染者得到急性HCV感染時有20%能清除HCV，但是在HIV感染者得到急性HCV感染時只有5%會清除HCV，其餘則成為慢性C型肝炎患者。在一項針對1,871位HCV感染者(其中601位有HIV感染) 的統合分析中，發現HIV感染者因HCV造成慢性肝代償失調及肝硬化為非HIV感染者之2.9倍⁵¹，而另一以547位HCV感染患者(其中116位為HIV感染者) 的觀察性研究，發現在非HIV感染者HCV發生肝硬化的平均時間需要23年，而在HIV感染者為只要7年⁵²，且血液CD4淋巴球越低，肝硬化的進展越快，故HIV感染者若合併慢性C型肝炎而未經治療，其發生肝臟併發症以及死亡的風險都較高。在高效能抗愛滋病毒治療引進之後，病患得以長期存活，然而研究發現即便接受抗愛滋病毒治療，合併HIV與HCV感染的患者其存活時間仍然低於只有感染HCV的患者⁵³，此研究顯示控制HIV病毒仍無法完全消除HCV對患者的不良影響，故能夠治癒HCV，達到所謂持續病毒反應(sustained virologic response, SVR，即停止DAA治療12週後或干擾素治療24週後，血清中HCV RNA仍低於檢測極限)，對患者而言是至關重要的。

3. C型肝炎治療藥物的演進

抑制HCV病毒複製為治療C型肝炎的首要目標。C型肝炎以往的治療方法為長效干擾素(pegylated interferon) 合併雷巴威林(ribavirin)，相較於非愛滋族群，這個組合用於HIV感染者不但治療C型肝炎的成功率較低、副作用也較大，且對基因型第一型C型肝炎患者的療效仍不甚理想。近年來，直接作用抗病毒藥物(direct-acting antiviral agent, DAA) 的問世是C型肝炎治療的一大進步，DAA治療C型肝炎成效良好、療程短、耐受度也佳，且為全口服劑型，大幅提升了愛滋感染者治癒C型肝炎的機會。不論在愛滋或非愛滋感染者，目前皆以DAA為C型肝炎的治療首選。

【HIV 感染者之抗 C 型肝炎治療藥物】

本段落針對干擾素以及DAA的藥物發展、副作用與藥物交互作用做介紹。

1. 干擾素合併雷巴威林

在DAA上市以前，HCV的治療建議為長效型干擾素 (pegylated-IFN alfa-2a或2b) 加上雷巴威林 (ribavirin)。HIV感染者接受此處方治療48週之SVR約為28~44%，其中HCV基因型第一型之SVR約只有15~28%、第二及三型之SVR約為60~70%^{54,55}。此外，研究發現患者IL28B基因變異與HCV病毒感染後的自然清除有關 (spontaneous clearance)，也與HCV患者接受干擾素合併雷巴威林的治療反應有關。IL28B基因的單一核苷酸多態性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 主要有兩個：rs12979860 與 rs8099917。由於黃種人在 rs12979860 上有較高比率的 C/C allele (對偶基因)，而帶有 rs12979860 C/C allele 的HCV患者對干擾素治療的反應較帶有T/C或T/T allele 的患者為好，因此部分解釋了為何黃種人對於干擾素相關治療的反應較白種人為佳⁵⁶。

干擾素的副作用包括類流感症狀、貧血、白血球低下。HCV患者若已進展為肝硬化並合併有肝代償失調症狀 (如食道靜脈曲張出血、肝昏迷、腹水等)，並不適合使用干擾素治療。在沒有DAA的年代，HIV感染者接受干擾素治療的時機，建議於CD4淋巴球 > 200 cells/ μ l後再開始，CD4 \leq 200 cells/ μ l的HIV感染者應先治療HIV而非HCV57。另外應注意雷巴威林不可與didanosine一起服用，因藥物性急性胰臟炎及乳酸中毒 (lactic acidosis) 之藥物交互作用明顯增加。而使用干擾素常造成白血球低下，雷巴威林也可能導致貧血，因此應避免同時使用zidovudine。

2. 直接抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral agent, DAA)

DAA為現今HCV治療首選。臨床試驗顯示DAA藥物能提升HCV療效、縮短療程、減少藥物不良反應，且皆為口服劑型。DAA的藥物機轉為干擾HCV病毒複製過程，C型肝炎的病毒蛋白質包括4個結構蛋白 (structural proteins) 和6個非結構蛋白 (non-structural proteins)；非結構蛋白包括NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B，功能與HCV RNA複製有關，這些非結構蛋白即為DAA抑制的對象。DAA依作用點可分為三大類，第一類是NS3/4A蛋白酶抑制劑 (NS3/4A protease inhibitor) 如boceprevir、telaprevir、simeprevir、paritaprevir、asunaprevir、grazoprevir、voxilaprevir、glecaprevir；第二類是NS5B聚合酶抑制劑 (NS5B polymerase inhibitor) 如sofosbuvir、dasabuvir；第三類是NS5A抑制劑 (NS5A inhibitor) 如daclatasvir、ledipasvir、ombitasvir、elbasvir、velpatasvir、pibrentasvir。合併兩類以上的複方DAA藥物也已上市，現今常用的複方DAA皆以NS5A inhibitor 搭配NS5B polymerase inhibitor或NS3/4A protease inhibitor為組合，也有合併三類藥物的DAA。

目前許多已上市DAA治療HCV的SVR皆高達九成以上，與傳統干擾素加雷巴威林相比有長足

進步，且DAA治療HCV成功率在愛滋或非愛滋感染族群並無差異。在眾多DAA中，選擇哪一種藥物的考量因素包括：患者HCV基因型、HCV病毒量、是否曾經接受過傳統干擾素或是DAA之HCV治療、肝纖維化程度、是否有肝臟衰竭、以及患者的合併用藥。早期的DAA並非對每一種HCV基因型都有效，但近年來，已發展出全基因型DAA如sofosbuvir/velpatasvir（Eplclusa®）、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir（Vosevi®）、glecaprevir/pibrentasvir（Maviret®），亦即適用於任一種HCV基因型，更加簡化了DAA的選用。在台灣，我國政府希望能達到2025年台灣根除C肝的願景，故自2017年1月24日將DAA有條件納入健保給付，2019年1月起則更改為全面健保給付，只要病人經診斷確認為C型肝炎病毒慢性感染者，皆可用藥治療並給付一個療程，目前健保給付條件也因應預算及使用現況持續調整中。

因為DAA療效佳與副作用少，所有HIV合併慢性C型肝炎感染者不論CD4多寡或肝硬化程度，都應考慮接受合適的DAA治療。而急性C型肝炎（或稱近期內感染的C型肝炎，一般定義為12個月內得到的感染）在診斷後是否應立刻接受DAA治療，或是先等待一段時間看患者能否自行清除HCV病毒，歐美指引有不同看法，而台灣肝臟研究學會發表的2020台灣C型肝炎治療共識指引中⁵⁸，則建議診斷急性C型肝炎患者診斷後要立即接受DAA治療，除了可避免HCV持續傳播，也因為過去在研究中發現，急性HCV感染後立即接受DAA者有較高比例達到SVR⁵⁹。目前對於急性C型肝炎DAA的用藥療程建議與慢性C型肝炎相同。

HIV/HCV感染者選用DAA藥物與非HIV感染者最大的不同便是需注意與抗愛滋病毒藥物的交互作用。如sofosbuvir與TDF並用時會增加tenofovir的濃度，需小心監測tenofovir導致的腎毒性。而efavirenz會大幅降低velpatasvir的藥物濃度，故efavirenz及其同類藥（etravirine和nevirapine）不應與sofosbuvir/velpatasvir併用。另外，glecaprevir/pibrentasvir若與愛滋用藥中含有ritonavir-或cobicistat增效的蛋白酶抑制劑併用，會增加glecaprevir/pibrentasvir血中藥物濃度，反之，efavirenz、nevirapine則會減少的glecaprevir/pibrentasvir的濃度，故不應併用這些藥物（列於表5-3）。眾多DAA與愛滋用藥交互作用可查閱Liverpool interactions連結：<https://www.hiv-druginteractions.org>。若欲使用的DAA與患者現行愛滋用藥不宜併用，可考慮轉換其中一種藥物，不可因DAA治療而中斷愛滋藥物。若因DAA治療需求而調整HIV處方，建議在HIV處方更改2週後才開始DAA治療。當DAA治療結束後，若想換回原本之HIV處方，則建議在DAA停藥兩週後再行調整，因為有些DAA代謝時間長、若太早換回原HIV處方仍有藥物交互作用之疑慮³²。

DAA上市後，發現部分合併感染HBV/HCV的患者在接受DAA治療後出現B型肝炎病毒再活化（HBV reactivation），患者表現從無症狀HBV DNA上升、輕微肝炎到肝衰竭皆有⁶⁰⁻⁶²。研究指出DAA治療下B型肝炎再活化的情形與特定HCV基因型或DAA處方無關，但所有出現B型肝炎再活化的患者在此之前都未接受HBV治療⁶³。因此，HIV/HCV合併感染者在接受DAA之前，應重新抽

血確認是否同時合併HBV感染，而合併HIV/HCV/HBV感染的患者在開始DAA治療前應接受完整且具有HBV療效的高效能抗愛滋病毒藥物處方，以避免B型肝炎病毒再活化的情形發生。

【HIV 合併 HCV 感染時，HCV 之追蹤和治療建議】

照護HIV患者時HCV之檢驗追蹤和治療建議如下^{32,64}：

1. HCV相關檢驗與評估：

所有初診斷HIV患者都應檢查anti-HCV，anti-HCV陽性者則應進一步釐清HCV RNA是否陽性。而所有HIV患者應每年檢查anti-HCV，以及一旦懷疑有HCV感染之可能也應立即檢測anti-HCV，例如新發生的肝功能異常、近期感染梅毒或其他性傳染病。若懷疑是急性感染HCV且患者為高風險（如有性病或肝功能異常），但anti-HCV檢測為陰性時，應考慮進行HCV RNA檢測。

2. HCV的治療時機與DAA治療評估建議：

- (1) 若HIV患者血中HCV病毒檢測為陽性，皆需考慮接受DAA治療。
- (2) 高效能抗愛滋病毒治療處方在HIV/HCV感染者的選用與單純感染HIV者相似，若考慮治療HCV，須注意兩種治療的藥物交互作用並視需要調整處方。
- (3) DAA的治療前檢測包含肝功能（AST、ALT）、HCV基因型和HCV病毒量、肝腎功能、血液學檢查、凝血功能，另外需評估病患肝纖維化程度，可選擇使用非侵入式的影像檢查如Fibroscan或是計算FIB-4指數做評估，不一定需要肝臟切片。
- (4) 曾經接受過DAA但治療失敗的患者若要重新治療，建議進行HCV病毒抗藥性（RAS, resistance-associated substitutions）檢測。
- (5) DAA療程結束時以及治療完成後12週須檢測HCV病毒量以評估是否達到SVR。

3. HIV合併HCV感染者之長期追蹤

- (1) 具有高再感染風險的族群如男男間性行為、多重性伴侶和靜脈注射藥物使用者，在DAA治療結束後應考慮至少每年追蹤一次HCV RNA，並且在肝功能升高或合併其他性傳染病時都要注意是否發生HCV的再感染。
- (2) 根據台灣C型肝炎治療共識的建議⁶⁵，DAA治療前肝纖維化程度為METAVIR F0-1但具有肝癌的危險因子，以及肝纖維化程度METAVIR F2 的病患，在治療後應每6-12個月進行腹部超音波以及胎兒蛋白指數檢查。而肝纖維化程度為METAVIR F3-4的患者則建議每3-6個月追蹤腹部超音波以及胎兒蛋白指數，以監測肝癌生成。

參、對 HIV 感染者 A 型肝炎之追蹤及預防

【背景】

A型肝炎容易於地區藉由污染的飲水和食物傳染造成流行，在1980年以前的研究顯示台灣地區90%的成人曾感染過A型肝炎，大部分感染發生在兒童期，近年來隨著經濟進步及公共衛生環境改善，台灣各年齡層感染A型肝炎的盛行率有降低的現象。國外的研究顯示HIV感染者A型肝炎病毒的盛行率較其他族群高，特別是靜脈藥癮者與男男間性行為者⁶⁶，而HIV感染者感染A型肝炎病毒時，其血清中A型肝炎病毒存在的時間會比無HIV感染者來得長，因此可能在感染者族群造成較長時間的A型肝炎傳播風險及引起群突發。根據臺大醫院的研究顯示，在HIV感染者A型肝炎病毒感染盛行率有60.9%，較一般非HIV感染者多2.6倍，多變項統計分析顯示感染A型肝炎病毒的相關因子為年齡高及靜脈藥癮者⁶⁷，另外一個研究顯示，在HIV靜脈藥癮者A型肝炎病毒盛行率在21~25歲的族群僅為2.9%，但25歲以後隨著年齡開始顯著上升在36~40歲達到90%；而異性戀及男男間性行為者族群則在46~50歲達到90%，對照非HIV感染者則是51~55歲達到90%⁶⁸。這些研究結果顯示在HIV感染族群中，男男間性行為者及靜脈藥癮者感染A型肝炎病毒的風險較高。若當感染A型肝炎病毒時，本身已有慢性肝炎患者（如B、C肝炎），較易進展成猛爆性肝炎，且有較高的死亡率；因此對於淋巴球免疫功能受損的HIV感染者，尤其是靜脈藥癮者及男男間性行為者的族群，A型肝炎疫苗接種有其必要性。

【HIV 感染者之 A 型肝炎疫苗注射】

根據美國疾病管制局Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 的建議⁶⁹，一般A型肝炎疫苗的接種途徑為經皮下三角肌注射，目前有三種死菌A型肝炎疫苗核准上市，(HAVRIX[®]、VAQTA[®]、TWINRIX[®] [A型和B型肝炎病毒抗原合併的疫苗])。HAVRIX[®]：1至18歲以720 EIU (ELISA unit) 為一劑單位，19歲以上以1,440 EIU為一劑單位，打兩劑，間隔半年至1年。VAQTA[®]：1至18歲以25 U為一劑單位，19歲以上以50 U為一劑單位，打兩劑，間隔半年至1年半。TWINRIX[®]：18歲以上才可施打。其中包含的A型肝炎疫苗抗原劑量是HAVRIX[®]的一半，即720 EIU，以及同樣成人一劑20 µg單位的B型肝炎疫苗。總共需施打三次，分別在第一劑打完後的1個月及6個月，其抗體產生的效果在一般健康成年人與分開施打A型肝炎疫苗和B型肝炎疫苗無顯著差異，然而在具有較低CD4數量及病毒量尚未完全抑制之HIV感染者，TWINRIX[®]之效果差於HAVRIX[®]⁷⁰。以HAVRIX[®] (1,440 EIU) 為一劑的單位，在打完第一劑A型肝炎疫苗後的1個月，非愛滋病毒感染的人產生抗體的比率可達約九成，而HIV感染者則約八成；而打完第二劑疫苗的1個月後，非HIV感染者產生抗體的機率为百分之百，而HIV感染者最高達93%⁷¹。美國在1999~2005年的一個前瞻性研究，其中包括200位HIV感染並且持續使用抗病毒藥物的病人，年

齡從2歲到21歲，接種三劑A型肝炎，一劑以1,440 EIU為單位，這和一般人接種A型肝炎兩次的方式不同，結果發現HIV感染者在接種完第二次A型肝炎疫苗後有97%的患者即可產生有效的A型肝炎抗體⁷²。至於影響產生抗體的有效濃度高低的因子包括體重、是否施打疫苗前HIV RNA的數量已達測不出，以及施打疫苗前CD4細胞較高 ($\geq 20\%$)，施打三次的A型肝炎疫苗相較於施打兩次，可產生更多且維持更久的A型肝炎抗體。

【HIV 感染者 A 型肝炎疫苗之預防注射建議】

在感染HIV的族群中，男男間性行為者及靜脈藥癮者感染A型肝炎病毒的風險較高，經檢驗確認無足夠之A型肝炎抗體後，不論CD4數量高低，均應鼓勵注射兩劑A型肝炎疫苗，HIV感染者接種A型肝炎疫苗是安全而有效的。

【參考文獻】

1. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005;19:221-40.
2. Levy V, Grant RM. Antiretroviral therapy for hepatitis B virus-HIV-coinfected patients: promises and pitfalls. *Clinical infectious diseases* 2006;43:904-10.
3. Sun HY, Cheng CY, Lee NY, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus among adults at high risk for HIV transmission two decades after implementation of nationwide hepatitis B virus vaccination program in Taiwan. *PloS one* 2014;9:e90194.
4. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. *Clinical infectious diseases* 2004;38:1471-7.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. *Department of Health and Human Services*. 2017. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
6. McNamara LA, Collins KL. Interferon alfa therapy: toward an improved treatment for HIV infection. *The Journal of infectious diseases* 2013;207:201-3.
7. Shire NJ, Sherman KE. Management of HBV/HIV-coinfected Patients. *Seminars in liver disease* 2005;25 Suppl 1:48-57.
8. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis* 2003;10:298-305.
9. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812-22.
10. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clinical infectious diseases* 2001;32:963-9.
11. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *The Journal of infectious diseases* 1999;180:607-13.

12. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1999;30:1302-6.
13. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clinical infectious diseases* 2006;42:126-31.
14. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:1779-87.
15. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *The New England journal of medicine* 2007;356:2614-21.
16. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *Journal of hepatology* 2006;44:62-7.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2007;45:507-39.
18. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2006;44:1110-6.
19. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine* 2008;359:2442-55.
20. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95.
21. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009;23:546-7.
22. Lin K, Karwowska S, Lam E, Limoli K, Evans TG, Avila C. Telbivudine exhibits no inhibitory activity against HIV-1 clinical isolates in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:2670-3.
23. Nunez M, Perez-Olmeda M, Diaz B, Rios P, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS* 2002;16:2352-4.
24. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003;17:F7-10.
25. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *The New England journal of medicine* 2003;348:177-8.
26. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for

- the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016;1:185-95.
27. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016;1:196-206.
28. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.
29. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Brief Report: Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-Coinfected Adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2016;73:294-8.
30. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2017. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
31. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international* 2016;10:1-98.
32. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. 2020. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
33. Chien RN, Kao JH, Peng CY, et al. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B. *Journal of the Formosan Medical Association* 2019;118:7-38.
34. Farci P. Delta hepatitis: an update. *Journal of hepatology* 2003;39 Suppl 1:S212-9.
35. Hung CC, Wu SM, Lin PH, et al. Increasing incidence of recent hepatitis D virus infection in HIV-infected patients in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. *Clinical infectious*

- diseases* 2014;58:1625-33.
36. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clinical infectious diseases* 2007;44:988-95.
 37. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2016;63:261-83.
 38. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
 39. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014;28:2389-94.
 40. James G, Sidhu P, Raza M. First report of successful clearance of hepatitis B and D coinfection with tenofovir monotherapy. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2015;62:317-8.
 41. Beguelin C, Friolet N, Moradpour D, et al. Impact of Tenofovir on Hepatitis Delta Virus Replication in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study. *Clinical infectious diseases* 2017;64:1275-8.
 42. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994;8:558-9.
 43. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:2902-8.
 44. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2000;31:230-4.
 45. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18:1161-5.
 46. Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS* 2005;19:1473-9.
 47. Li CW, Yang CJ, Sun HY, et al. Changing seroprevalence of hepatitis C virus infection among HIV-positive patients in Taiwan. *PLoS One* 2018;13:e0194149.
 48. Lo YC, Tsai MS, Sun HY, Hung CC, Chuang JH. National Trend and Characteristics of Acute Hepatitis C among HIV-Infected Individuals: A Matched Case-Control Study-Taiwan, 2001-2014. *PLoS One* 2015;10:e0139687.

49. Liu JY, Lin HH, Liu YC, et al. Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan. *Clinical infectious diseases* 2008;46:1761-8.
50. Sun HY, Uemura H, Wong NS, et al. Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2019;39:1044-51.
51. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases* 2001;33:562-9.
52. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *Journal of hepatology* 1997;26:1-5.
53. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2014;160:369-79.
54. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003;17:1023-8.
55. Cinelli R, Di Gennaro G, Nasti G, et al. Efficacy and safety of combined treatment with pegylated-IFN-alpha 2b plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-co-infected patients. *AIDS* 2004;18:1079-80.
56. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
57. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology international* 2016;10:702-26.
58. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. *Journal of the Formosan Medical Association* 2020;119:1135-57.
59. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases* 2013;13:497-506.
60. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-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;166:792-8.

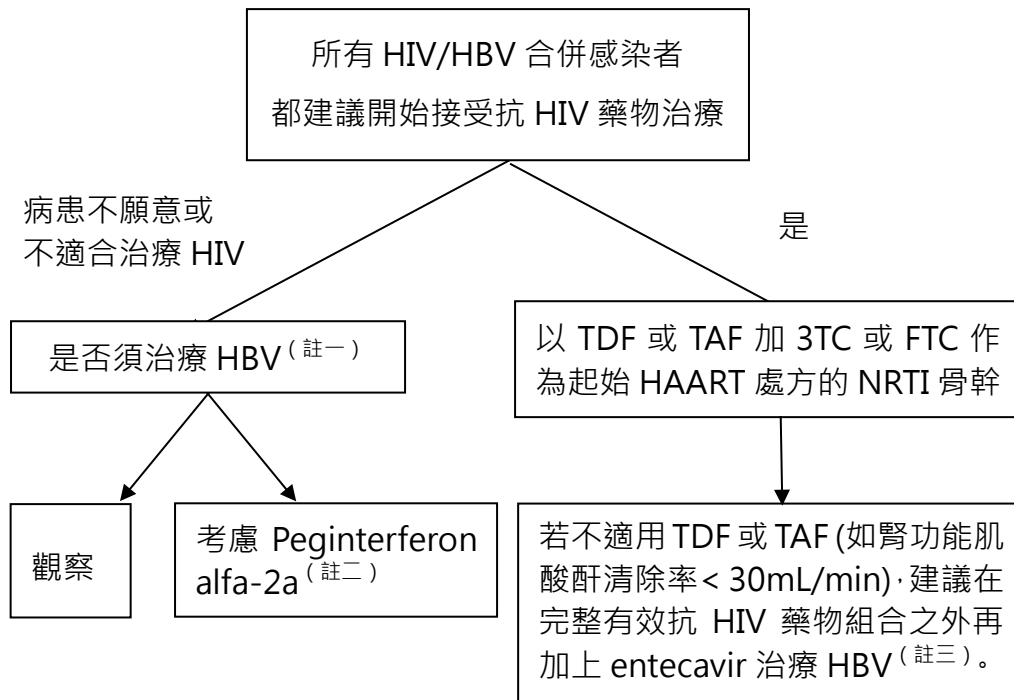
61. Holmes JA, Yu ML, Chung RT. Hepatitis B reactivation during or after direct acting antiviral therapy - implication for susceptible individuals. *Expert opinion on drug safety* 2017;16:651-72.
62. Liu CH, Liu CJ, Su TH, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Receiving Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Open forum infectious diseases* 2017;4:ofx028.
63. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. *World J Gastroentero* 2017;23:4317-23.
64. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available at https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_August_27_2020.pdf.
65. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: part (I) general population. *Journal of the Formosan Medical Association* 2020;119:1019-40.
66. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clinical infectious diseases* 2002;34:379-85.
67. Sun HY, Kung HC, Ho YC, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus infection in persons with HIV infection in Taiwan: implications for hepatitis A vaccination. *International journal of infectious diseases* 2009;13:e199-205.
68. Lee HC, Ko NY, Lee NY, Chang CM, Ko WC. Seroprevalence of viral hepatitis and sexually transmitted disease among adults with recently diagnosed HIV infection in Southern Taiwan, 2000-2005: upsurge in hepatitis C virus infections among injection drug users. *Journal of the Formosan Medical Association* 2008;107:404-11.
69. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports* 2006;55:1-23.
70. Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, Slim J. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: are TWINRIX and HAVRIX interchangeable? *Vaccine* 2013;31:1328-33.
71. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of infectious diseases* 2003;187:1327-31.

72. Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2008;49:272-5.

表 5-1、B 型肝炎的藥物治療

藥物分類	核苷酸類似物 (nucleos(t)ide analogs)							干擾素 (interferon)
	L-nucleosides			Deoxyguanosine analog	Acyclic nucleoside/phosphonates			
學名	Lamivudine (3TC)	Emtricitabine (FTC)	Telbivudine	Entecavir	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)	Adefovir	PegIFN-α2a
商品名	3TC 速汰滋 Combivir 卡貝滋 (3TC/AZT) Kivexa 克為滋 (3TC/ABC)	Truvada 舒發泰 (TDF/FTC)	Sebivo 喜必福	Baraclude 貝樂克	Viread 惠立妥 Truvada 舒發泰 (TDF/FTC)	Vemlidy 韋立得	Hepsera 干適能	Roferon-A 羅飛龍-A Intron-A 因治隆 Pegasys 珮格西施
含有該藥物之 HIV 治療單錠處方 (*為一線處方)	Triumeq 三恩美* (3TC/ABC/DTG) Dovato 洛瓦梭* (3TC/DTG)	Atripla 亞翠佩* (TDF/FTC/EFV) Odefsey 安以斯* (TAF/FTC/RPV) Biktarvy 吉他韋* (BIC/FTC/TAF) Genvoya 捷扶康 (EVG/c/TAF/FTC)			Atripla 亞翠佩* (TDF/FTC/EFV) Delstrigo 達滋克* (TDF/3TC/DOR)	Odefsey 安以斯* (TAF/FTC/RPV) Biktarvy 吉他韋* (BIC/FTC/TAF) Symtuza 信澤力 (DRV/c/TAF/FTC) Genvoya 捷扶康 (EVG/c/TAF/FTC)		
HBV 抗藥性突變	一年：25% 四年：90%	兩年：19%	兩年：11-25%*	少見	罕見	未被報告過	兩年：3% 五年：29%	無
抑制 HIV	+	+	+ / -	+	+	+	-	+ / -
常見副作用	輕微	輕微	輕微	輕微	腎毒性	輕微	腎毒性	類流感症狀、疲倦、憂鬱、骨髓抑制
臨床治療建議	合併 tenofovir 使用為首選藥物	合併 tenofovir 使用為首選藥物	不適用於 HIV 感染者 (見前文)	不適用 tenofovir 者·可加上 entecavir	合併 lamivudine 或 emtricitabine 為首選藥物	合併 lamivudine 或 emtricitabine 為首選藥物	只需治療 HBV 的患者	只需治療 HBV 的患者。不可用於代償不全肝硬化的患者

圖 5-1、HIV 合併 HBV 感染之治療建議



縮寫：3TC=lamivudine, FTC=emtricitabine, TDF= tenofovir disoproxil fumarate, TAF= tenofovir alafenamide

註一：建議治療 HBV 的情況包括：持續肝功能 ALT 高於兩倍正常值以上，HBeAg 陽性且 HBV DNA $\geq 10^5$ copies/mL 或 20,000 IU/ml，HBeAg 陰性且 HBV DNA $\geq 10^4$ copies/mL 或 2,000 IU/ml，代償性肝硬化患者合併 ALT 異常或 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/ml；代償不全之肝硬化患者。

註二：肝代償失調或肝硬化者不適用 Peginterferon alfa-2a (Pegasys) 治療。另外美國衛生部愛滋成人治療指引不再建議使用 Adefovir。

註三：Entecavir (Baraclude 1.0mg) 之健保給付規範為：HBsAg(+) 且已發生肝代償不全者經使用 lamivudine (Zeffix 100mg)、entecavir (Baraclude 0.5mg)、telbivudine (Sebivo 600mg) 治療或預防 B 型肝炎發作出現抗藥株 (指於治療中一旦 HBV DNA 從治療期間之最低值上升超過一個對數值[1 log IU/mL])：改用 entecavir 1.0mg (僅限於 lamivudine 產生抗藥性之病人)，治療 3 年。

表 5-2、B 型肝炎病毒血清標記在愛滋病毒感染者的判讀與臨床處置

HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	判讀	臨床處置
(-)	(-)	(-)	未曾感染過 HBV	<ol style="list-style-type: none"> 施打 B 型肝炎疫苗，建議儘早於 CD4 淋巴球數高 (>350 cells/mm³) 施打。 建議安全性行為，避免急性 B 型肝炎感染。
(+)	(+)	(-)	慢性 B 型肝炎感染	<ol style="list-style-type: none"> 定期檢查肝功能、胎兒蛋白及腹部超音波。 依情況檢驗 HBeAg、anti-HBe 及 HBV DNA，建議選用合併兩種對 B 型肝炎病毒有效的治療處方。 建議戒酒，注意其他藥物肝毒性。 Anti-HAV 陰性者，建議接種 A 型肝炎疫苗。
(-)	(-)	(+)	曾接受 HBV 疫苗接種者。	<ol style="list-style-type: none"> 建議每年追蹤 HBsAb 效價，若低於 10mIU，建議追加施打 B 型肝炎疫苗。
(-)	(+)	(+)	感染過 HBV 且已有保護抗體。	無。
(-)	(+)	(-)	可能為 ^(註一) <ol style="list-style-type: none"> 低效價的 HBsAg 帶原者或突變導致檢驗陰性 (HBsAg diagnostic-escape mutation)。 曾感染過但 anti-HBs 效價下降。 偽陽性之 anti-HBc。 	建議檢測 HBV DNA、HBeAg 及 anti-HBe。若可測得 HBV DNA 則視同慢性 B 型肝炎感染；若 HBV DNA 與 HBeAg 均為陰性則視為沒有慢性感染也沒有保護力，建議施打一劑 B 型肝炎疫苗並於 2 週後檢測。若檢測發現抗體已大於 10mIU/ml，則不再施打。若抗體低於 10mIU/ml，則給予 3 劑疫苗施打。

註一：稱為 isolated anti-HBc，在 HIV 病人約占 10-20%，通常在 CD4 較低者發現。

表 5-3、C 型肝炎直接抗病毒藥物與抗愛滋病毒藥物之交互作用^{32,64}

HCV DAA	應避免或注意之抗愛滋病毒藥物交互作用	說明
Elbasvir/ grazoprevir (Zepatier [®])	• 不應與 efavirenz, etravirine, nevirapine 併用	這些 NNRTI 會誘導 CYP3A4 和 P-glycoprotein 表現而降低 elbasvir 和 grazoprevir 濃度
	• 不應與 cobicistat 併用	Cobicistat 和 HIV protease inhibitor 會抑制 CYP3A 與 OATP1B 而使 grazoprevir 濃度上升
	• 不應與 ritonavir- boosted or cobicistat-boosted protease inhibitor 併用	
Glecaprevir/ pibrentasvir (Mavyret [®])	• 不應與 efavirenz, etravirine, nevirapine 併用	併用會降低 glecaprevir 和 pibrentasvir 濃度
	• 不應與 atazanavir 或含 ritonavir 的處方併用	併用會增加 glecaprevir 和 pibrentasvir 濃度
Sofosbuvir-based regimens	• 不應與 tipranavir 併用	併用會降低 sofosbuvir 濃度
	• 若與 TDF 併用需密切監測 TDF 相關副作用，特定患者應該避免併用 TDF	併用會增加 TDF 濃度而使 tenofovir 相關之腎毒性風險上升，特別是 eGFR<60mL/min 或是同時使用含 ritonavir 或 cobicistat 處方者
Ledipasvir/ sofosbuvir (Harvoni [®])	• 不應與 elvitegravir/cobicistat 併用	併用會增加 ledipasvir 濃度
Sofosbuvir/ velpatasvir (Epclusa [®])	• 不應與 efavirenz, etravirine, nevirapine 併用	併用會降低 velpatasvir 濃度
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (Vosevi [®])	• 不應與 efavirenz, etravirine, nevirapine 併用	併用會降低 velpatasvir 濃度
	• 不應與 ritonavir-boosted atazanavir 或 ritonavir-boosted lopinavir 併用	與這兩種 HIV protease inhibitor 併用會增加 voxilaprevir 濃度