

慢性 C 型肝炎之治療指引與好處

吳啟榮¹ 黃怡翔^{1,2}

¹ 臺北榮民總醫院 內科部胃腸肝膽科

² 國立陽明大學臨床醫學研究所內科學科

摘 要

慢性 C 型肝炎感染長期會導致肝硬化及肝癌等併發症，然而口服直接抗病毒藥 (Direct-acting antiviral, DAA) 的發展以及健保的給付，讓患者現在有機會可以接受到和以往干擾素相比，耐受性高以及治癒率高的治療。目前口服抗病毒藥物也進到了全基因型藥物的時代，使得治療的方式可以更加單純，甚至不須合併使用雷巴威林 (Ribavirin)。然而在藥物的選擇上，還是要依據患者 C 型肝炎基因型、肝臟疾病嚴重程度以及先前有無干擾素治療失敗經驗，來作為決定之依據。本文整理了目前針對各病患族群最新的治療指引建議以及健保給付規範。

關鍵詞：慢性 C 型肝炎感染 (Chronic hepatitis C infection)
直接抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral)

前 言

C 型肝炎感染一直是造成慢性肝病的主要原因之一¹。在台灣，約有 40 萬人是慢性 C 型肝炎患者。以 C 型肝炎感染的自然史而言，在急性感染後，約有 80% 的患者會變成慢性感染，而當中又有 20% 的人會在 20 年內進展成肝硬化。這些肝硬化的患者有可能再進一步產生肝癌及失代償性肝硬化等嚴重肝臟疾病併發症。而近年來因為 DAA 藥物的發展，使得消滅 C 型肝炎變得不再是遙不可及的目標。患者只需接受 2 到 3 個月的療程，即可達到 90% 以上的治癒率，且和過去的干擾素相比，耐受性也大大的提高。因此世界衛生組織 WHO 也提出了希望在 2030 年前消滅 C 型肝炎的目標。本文整理了目前歐洲肝臟研究學會 (European

Association for the Study of the Liver, EASL) 及美國肝臟疾病研究協會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 於 2018 及 2019 年所發表之最新 C 型肝炎治療指引^{2,3}，以及目前國內健保給付規定之現況。

治療慢性 C 型肝炎目標及好處

慢性 C 型肝炎治療最重要的目標就是“根治”C 型肝炎，意即達到持續病毒學抑制反應 (Sustained virological response, SVR)。達到 SVR 有許多好處，可減少肝臟發炎壞死、逆轉纖維化、減少纖維化產生之併發症 (例如：門脈高壓)、減少肝癌發生以及減少 C 肝所產生的肝外症狀，進而增進生活品質。此外以公衛的角度而言，治療本身也是一種預防 C 肝繼續傳播的手段。

治療藥物選擇

由於 DAA 藥物抗病毒效力好、安全、耐受性佳以及方便使用，目前對於不論是以前有無使用過干擾素治療失敗或是肝硬化患者，都是治療慢性 C 型肝炎的最佳選擇。而對於 DAA 藥物的選擇，最重要的三個決定因素就是：一、基因型；二、肝臟疾病的嚴重程度；三、有無先前治療經驗。此外，在抗病毒效力相同下，應盡量選擇不需合併雷巴威林以及最少合併藥物的治療方式，以提高治療耐受性及減少藥物交互作用機會。以下將依基因型介紹目前對於沒有肝硬化或是有代償性肝硬化 (Child A) 可供治療之藥物選項，相關藥物選擇及療程整理於 (表一)：

一、基因型 1a

可使用於基因型 1a 的藥物有：

(一) 宜譜莎 (Epclusa, sofosbuvir/ velpatasvir)

不論有無先前治療經驗、無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程⁴。

(二) 艾百樂 (Maviret, glecaprevir/ pibrentasvir)

除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者須使用 12 週，其餘病患皆可使用固定一日三錠，共 8 週療程^{5,6}。

(三) 夏奉寧 (Harvoni, sofosbuvir/ ledipasvir)

跟據健保給付規定，除具有代償性肝硬化

表一：無肝硬化或代償性肝硬化患者接受 DAA 藥物健保給付治療療程 (週)

基因型	有無先前 治療失敗 經驗*	全基因型藥物						特定基因型藥物			
		GLE/PIB (艾百樂, Maviret)		SOF/VEL (宜譜莎, Epclusa)		SOF/LDV (夏奉寧, Harvoni)		GZR/EBR (賀肝樂, Zepatier)		PTV/OBV/r +DSV (維建樂+易奇瑞, ProD)	
有無代償性肝硬化		無	有	無	有	無	有	-	-	無	有
有無 NS5A RAS 變異		-	-	-	-	-	-	無	有	-	-
1a	無	8	8	12	12	12	12	12	16+RBV	12+RBV	24+RBV
	有	8	12	12	12	12	12+RBV	12+RBV		12+RBV	24+RBV
1b	無	8	8	12	12	12	12	12		12	12
	有	8	12	12	12	12	12+RBV	12+RBV		12	12
2	無	8	8	12	12	12	12				
	有	8	12	12	12	12	12+RBV				
3	無	8	12	12	12**						
	有	16	16	12							
4	無	8	8	12	12	12	12	12			
	有	8	12	12	12	12	12+RBV	16+RBV			
5	無	8	8	12	12	12	12				
	有	8	12	12	12	12	12+RBV				
6	無	8	8	12	12	12	12				
	有	8	12	12	12	12	12+RBV				

DAA, direct-acting antiviral; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir.

* 先前治療經驗指有接受過干擾素 / 雷巴威林或 sofosbuvir 治療。

**EASL 治療指引建議宜譜莎用於基因型 3 若具有 NS5A RAS 變異陽性或無法檢測，建議合併雷巴威林治療 12 週。

且有先前干擾素治療失敗經驗患者需合併使用雷巴威林，其餘患者皆使用固定一天一顆，共 12 週療程^{7,8}。

(四) 賀肝樂 (Zepatier, grazoprevir/ elbasvir)

用於基因型 1a 的情形較為複雜，根據健保給付規定，使用前須先檢測 NS5A RASs 變異，不具變異且無干擾素治療失敗經驗的患者，可使用一天一錠 12 週療程，若有干擾素治療失敗經驗，則須再合併使用雷巴威林；另外若是具有 RASs 變異，只建議使用在無干擾素治療失敗經驗的患者，需使用 16 週療程且合併使用雷巴威林⁹。

(五) 維建樂+易奇瑞 (Viekirax+ Exviera, Ombitasvir / paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)

在基因型 1a 患者使用上需合併雷巴威林治療，且在療程上，無肝硬化患者需 12 週，代償性肝硬化患者更要拉到 24 週，故 2018 年 EASL C 型肝炎治療指引已不建議使用在基因型 1a 患者。目前雖然根據健保給付規定仍可使用，但臨床實務上已少人使用。

二、基因型 1b

(一) 宜譜莎 (Epclusa, sofosbuvir/ velpatasvir)

不論有無先前治療經驗、無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

(二) 艾百樂 (Maviret, glecaprevir/ pibrentasvir)

除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者須使用 12 週，其餘病患皆可使用固定一日三錠，共 8 週療程。

(三) 夏奉寧 (Harvoni, sofosbuvir/ ledipasvir)

跟據健保給付規定，除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者需合併使用雷巴威林，其餘患者皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

(四) 賀肝樂 (Zepatier, grazoprevir/ elbasvir)

用於基因型 1b 的情形則較為單純，無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程，惟先前有干擾素治療失敗經驗者需合併雷巴威林治療。

(五) 維建樂+易奇瑞 (Viekirax+ Exviera, Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)

在 1b 患者使用上一樣較為單純，不論有無先前治療經驗、無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程¹⁰。

三、基因型 2

(一) 宜譜莎 (Epclusa, sofosbuvir/ velpatasvir)

不論有無先前治療經驗、無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

(二) 艾百樂 (Maviret, glecaprevir/ pibrentasvir)

除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者須使用 12 週，其餘病患皆可使用固定一日三錠，共 8 週療程。

(三) 夏奉寧 (Harvoni, sofosbuvir/ ledipasvir)

跟據健保給付規定，除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者需合併使用雷巴威林，其餘患者皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

四、基因型 3

(一) 宜譜莎 (Epclusa, sofosbuvir/ velpatasvir)

對於無肝硬化患者，不論有無先前治療經驗，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。至於代償性肝硬化患者，則需依據 NS5A RASs 變異檢測結果，若是具有變異或是無法檢測，12 週療程需再合併使用雷巴威林。

(二) 艾百樂 (Maviret, glecaprevir/ pibrentasvir)

對於未曾接受過干擾素治療患者，無肝硬化者可使用 8 週療程，代償性肝硬化患者需使

用 12 週療程；而至於有先前干擾素治療失敗經驗患者，不論是否有代償性肝硬化，一律需使用 16 週。

五、基因型 4

(一) 宜譜莎 (Epclusa, sofosbuvir/ velpatasvir)

不論有無先前治療經驗、無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

(二) 艾百樂 (Maviret, glecaprevir/ pibrentasvir)

除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者須使用 12 週，其餘病患皆可使用固定一日三錠，共 8 週療程。

(三) 夏奉寧 (Harvoni, sofosbuvir/ ledipasvir)

跟據健保給付規定，除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者需合併使用雷巴威林，其餘患者皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

(四) 賀肝樂 (Zepatier, grazoprevir/ elbasvir)

對於無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，且無干擾素治療經驗者，使用一天一顆，共 12 週療程；而先前有干擾素治療失敗經驗者需使用至 16 週且需合併雷巴威林治療。

六、基因型 5/6

(一) 宜譜莎 (Epclusa, sofosbuvir/ velpatasvir)

不論有無先前治療經驗、無肝硬化或具有代償性肝硬化患者，皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

(二) 艾百樂 (Maviret, glecaprevir/ pibrentasvir)

除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者須使用 12 週，其餘病患皆可使用固定一日三錠，共 8 週療程。

(三) 夏奉寧 (Harvoni, sofosbuvir/ ledipasvir)

跟據健保給付規定，除具有代償性肝硬化且有先前干擾素治療失敗經驗患者需合併使用

雷巴威林，其餘患者皆使用固定一天一顆，共 12 週療程。

單純化 C 型肝炎治療流程

由於全基因型 DAA 藥物的出現，且不須合併使用雷巴威林治療，使得 C 型肝炎的治療複雜度大幅降低，所以 2019 AASLD 及 2018 EASL C 型肝炎治療指引中皆針對未曾接受過干擾素治療患者提供“單純化治療選項”。首先在治療前準備部分，需先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) 或是指數 (如：FIB-4 score) 做評估，而不一定需要肝臟切片。目前健保給付規定在 2020 年 3 月 1 日後已無限制各藥物在 METAVIR F3 以上才可使用。此外，因 DAA 會與許多藥物產生交互作用關係，所以在開始治療之前，仔細回顧患者的用藥，尤其是共病症多的患者，也是十分重要。最後藥物的選擇則儘量單純化，以無肝硬化病患而言，不論基因型皆可選擇艾百樂治療 8 週或是宜譜莎治療 12 週。而代償性肝硬化患者，則是除了基因型 3，其餘一樣皆可選擇艾百樂治療 8 週或是宜譜莎治療 12 週。藉由簡化治療降低難度門檻，有助於加速消滅 C 型肝炎計畫。

嚴重肝臟疾病患者治療選擇

一、失代償性肝硬化 (無肝癌) 且正在等待肝臟移植患者

和無肝硬化及代償性肝硬化患者不同，在失代償性肝硬化患者上是絕對禁止使用干擾素及含有蛋白酶抑制劑 (Protease inhibitor) 的 DAA 藥物。根據 2018 EASL C 型肝炎治療指引，失代償性肝硬化且正在等待肝臟移植患者，若 MELD score 小於 18-20，可先儘快開始 C 肝治療；但若 MELD score 大於 18-20，則應先等肝臟移植後，在開始 C 肝治療，除非等待的時間已經超過六個月。治療的選項只有 sofosbuvir 為組合的藥物可考慮。依照目前健保給付規定，基因型 1 到 6 都可選用宜譜莎合併雷巴威林使用 12 週療程，另外基因型 1 也可以選用夏奉寧合併雷巴威林使用 12 週療程。若病人無法使

用雷巴威林，也可單獨使用宜譜莎或夏奉寧 24 週，但目前健保未有此給付項目。

二、肝癌且正在等待肝臟移植患者

對於這類型的病人，肝臟移植才是最主要的治療目標，C 型肝炎的治療可以在移植之前或之後，以不影響肝臟移植為原則。藥物的選擇上，則和一般無肝硬化或代償性肝硬化患者相同。

三、失代償性肝硬化或肝癌治療後無肝臟移植機會患者

對失代償性肝硬化患者而言，DAA 藥物是需要立即給予的，其藥物選擇和在等待肝臟移植的失代償性肝硬化患者相同。至於 C 型肝炎相關的肝癌，根據 Fanpu Ji 團隊於 2019 發表於 *Journal of Hepatology* 的統合分析中指出，肝癌治療後再接受 DAA 治療患者比起肝癌治療前先接受 DAA，可以達到更好的 SVR 比率，尤其是再接受根除性治療的患者最為明顯¹¹。所以在 C 型肝炎相關肝癌患者可以先考慮治療肝癌再使用 DAA。另外在以往干擾素治療年代，使用干擾素治療可以顯著地下降肝癌在接受根除性治療後的復發率¹²。然而，有些研究卻指出，使用 DAA 藥物可能會增加肝癌的復發¹³。由於這些研究為回溯性研究、且治療的方式也不同，加上後面也有其他研究發現復發率並無差異¹⁴，故是否真的會增加術後復發率在有證據力更強的隨機分派試驗之前還有爭議，但目前還是建議，病患在肝癌治療後，還是需給予 DAA 藥物，以保存肝臟功能及避免患者產生末期肝病併發症。

四、肝臟移植後復發患者

所有肝臟移植後 C 型肝炎復發的患者皆需要治療，因為肝病的進展在移植患者上會加速，有三分之一的患者會在五年內產生肝硬化¹⁵。所以治療最好是在移植術後三個月後儘快開始。目前健保給付在移植術後可使用的藥物只有夏奉寧，可使用在基因型 1 和 4 患者上，並且需要合併使用雷巴威林 12 週。

特殊病患族群治療要點

一、合併 B 型肝炎感染

同時合併 B 型肝炎的患者，其治療上和單獨 C 型肝炎患者在治療上並無不同，但要注意潛在 B 型肝炎再活化的風險¹⁶。故 2018 EASLC 肝治療指引建議 S 抗原陽性患者，應預防性使用口服抗 B 型肝炎用藥，直到 DAA 治療後 12 週。

二、合併 HIV 感染

同時合併 HIV 患者，其治療上和單獨 C 型肝炎患者在治療上一樣相同^{17,18}，惟在選擇上需考慮 DAA 和抑制反轉錄病毒藥物之間的交互作用。另外在治療後需注意合併 HIV 的患者有較高的再感染率，其危險因子包含男性同性間性行為、靜脈注射藥物使用¹⁹，故持續地治療後追蹤及衛教介入對這些病患也是相當重要。

三、嚴重腎功能不全及接受透析患者

對於 eGFR<30 的嚴重腎功能不全及正在接受透析治療患者，目前的治療指引皆不建議用 sofosbuvir 組合的用藥，其餘藥物選擇相同；不過 Sergio M. 團隊於 2019 發表於 *Journal of Hepatology* 的 phase II 試驗發現宜譜莎 12 週療程對於正在接受透析的患者，是一樣安全及有效的²⁰，也許未來會再開放使用。

治療後追蹤

根據 AASLD 及 EASL 治療指引，中度纖維化 (METAVIR F0-F2) 病患在治療後不需特別追蹤。而嚴重纖維化 (F3) 或肝硬化 (F4) 的患者則需至少每半年追蹤腹部超音波，以監測肝癌生成。此外對於具有高再感染風險族群，像是男性同性間性行為、靜脈注射藥物使用者，則至少每年追蹤一次 HCV RNA。

結 論

口服直接抗病毒藥物提供了方便、安全、順應性和治癒率高的治療方式，加上目前也已納入健保給付，相信在各醫療團隊的努力之

下，透過衛教、篩檢、治療、預防，達到世界衛生組織 WHO 所設下的目標：2030 年以前消滅 C 型肝炎，也是指日可待。

參考文獻

- Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161-76.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C* 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
- Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the study of liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2020;71:686-721.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hcv genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-607.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-69.
- Brown RS, Jr., Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naive patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020;72:441-9.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-98.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann of Intern Med* 2015;163:1-13.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol* 2016;64:19-28.
- Ji F, Yeo YH, Wei MT, et al. Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:473-85.
- Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-8.e1.
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65:727-33.
- Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct-acting antiviral therapy not associated with recurrence of hepatocellular carcinoma in a multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology* 2019;156:1683-92.e1.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-96.
- Wang C, Ji D, Chen J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132-6.
- Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis* 2018;67:1010-7.
- Wyles D, Brau N, Kottlilil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: An open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6-12.
- Young J, Rossi C, Gill J, et al. Risk factors for hepatitis C virus reinfection after sustained virologic response in patients coinfecting with HIV. *Clin Infect Dis* 2017;64:1154-62.
- Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol* 2019;71:660-5.

Guidelines and Benefits for the Treatment of Chronic HCV Infection

Chi-Jung Wu¹, and Yi-Hsiang Huang^{1,2}

*¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine,
Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan;*

*²Institute of Clinical Medicine, School of Medicine,
National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan*

Chronic hepatitis C (HCV) infection is one of the major cause of the chronic liver disease and severe complication including cirrhosis and hepatocellular hepatoma. Due to the development of direct-acting antiviral (DAA) with the national health insurance (NHI) payment policy, the patients in Taiwan have the opportunities to use the well-tolerated and high virological efficacy Interferon-free, even Ribavirin-free agents nowadays. Furthermore, in the era of using pangenotypic regimens, simplified HCV treatment algorithm could provide to the clinician, by reduced the complexity, to aim the strategy eliminating HCV before 2030 proposed by World Health Organization (WHO). The regimens will be considered according to the HCV genotype/ subtype, the severity of liver disease, prior treatment experience and special patient groups, such as HBV/HIV coinfection and patients with end-stage-renal-disease. This article integrate the latest treatment guidelines and the current NHI payment policy. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 150-156)