

# 愛滋感染者 C 型肝炎治療之新進展

黃于珊<sup>1</sup> 盛望徽<sup>1,2,3,4</sup>

台大醫院<sup>1</sup> 內科部感染科<sup>2</sup> 整合醫學科<sup>3</sup> 教學部  
<sup>4</sup> 台大醫學院醫學系

## 摘 要

愛滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者合併慢性C型肝炎感染有較高的風險發生肝硬化與肝代償不全。C型肝炎舊有的治療方法為長效干擾素合併雷巴威林，但在直接作用抗病毒藥物(direct-acting antiviral agent, DAA)問世後，已取代干擾素成為C型肝炎的治療首選。DAA用於C型肝炎治療有良好的耐受性與方便性，且DAA在HIV感染者與非HIV感染者的療效都同樣顯著，故所有合併HIV與C型肝炎病毒的感染者都應考慮接受DAA治療，並且進行C型肝炎的治療前評估如病毒基因型檢測、肝臟纖維化檢查。對HIV感染者而言，選用哪一種DAA之首要考量為與愛滋用藥間的藥物交互作用。開立DAA前應詳查病人的既有使用藥物，檢視是否需調整藥物種類或劑量，愛滋用藥中比較可能會與DAA互相影響的藥品為含ritonavir-或cobicistat等具有增效的蛋白酶抑制劑如darunavir/ritonavir或elvitegravir/cobicistat、某些非核苷酸反轉錄酶抑制劑如efavirenz或nevirapine以及tenofovir disoproxil fumarate，使用這些抗愛滋藥物時需特別注意DAA的選用。給予DAA治療前也應檢驗患者的肝腎功能，以確認是否需調整劑量或避免使用。而在完成DAA治療後，仍應積極監測患者是否發生C型肝炎的再次感染。

**關鍵詞：**C 型肝炎 (Hepatitis C)  
人類免疫缺乏病毒 (Human immunodeficiency virus)  
愛滋病 (Acquired Immunodeficiency Syndrome)  
直接作用抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral agent)  
藥物交互作用 (Drug-drug interaction)

## 引 言

根據調查，臺灣愛滋感染者的C型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)帶原率約為12%<sup>1</sup>。與一般族群相比，愛滋感染者得到急性C型肝炎感染後僅有5%可自行清除C型肝炎病毒，絕大部分的患者會成為慢性C型肝炎感染者。此外，愛滋感染者若合併慢性C型肝炎且未接受C肝治療，

將更容易進展至肝硬化，患者發生急性肝炎、肝代償不全及死亡的比例也較未合併C型肝炎的愛滋感染者明顯增加<sup>2,3</sup>。因此，能夠消除愛滋感染者身上的C型肝炎病毒，對患者預後將有顯著的好處。

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，這個組合用於愛滋感染者不

但治療 C 型肝炎的成功率較低、副作用也較大，故許多醫師及愛滋感染者對接受 C 型肝炎治療的態度較為消極。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，耐受度也佳，大幅提升了愛滋感染者治癒 C 型肝炎的機會。本文針對愛滋感染者使用 DAA 治療 C 型肝炎的原則、藥物進展、副作用與交互作用做介紹。

## 愛滋感染者之 C 型肝炎治療原則

對合併愛滋與 C 型肝炎病毒感染 (HIV/HCV) 的患者而言，接受高效能抗反轉錄病毒藥物來治療愛滋病毒感染，雖然能改善 CD4 淋巴細胞低下造成的免疫不全，但患者仍然有較高風險進展至肝臟纖維化，因此，治癒 C 型肝炎對 HIV 感染者而言是至關重要的，合併 HIV 與 C 型肝炎病毒感染的族群，應優先考慮給予 C 型肝炎的治療。藉由全面將慢性 C 型肝炎感染者治癒，也可以避免 C 型肝炎繼續在 HIV 感染者間進一步傳播，即以治療作為預防 (treatment as prevention)。

直接作用抗病毒藥物 (DAA) 是目前 C 型肝炎的治療首選，其出現提升了 C 型肝炎治療的耐受性與方便性，且 DAA 對於 C 型肝炎的療效在 HIV 感染者與非 HIV 感染族群都同樣顯著，故所有合併 HIV 與 C 型肝炎病毒的感染者都應考慮接受 DAA 治療，並進行治療前的評估如是否合併 B 型肝炎感染、C 型肝炎病毒基因型檢測、肝臟纖維化檢查<sup>4</sup>。

DAA 的機轉為干擾 C 型肝炎病毒複製過程，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 RNA 複製有關，這些非結構蛋白即為 DAA 抑制的對象。從上市以來，此類藥物不斷進步，早期研發之 DAA 並非對所有 HCV 基因型都有效，且需合併長效型干擾素和 ribavirin 作為三合一療法，目前主要的 DAA 藥物則多屬全基因型 (即可抑制基因型 1 到 6 型的 C 型肝炎病毒)，也不再需

要合併干擾素。在眾多 DAA 中，選用那一種藥物的考量包括：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、肝代償失調及患者的合併用藥。

對 HIV 感染者而言，與愛滋用藥間的藥物交互作用為選用 DAA 之首要考量。若欲使用的 DAA 與患者現行的愛滋用藥不宜併用，可考慮轉換其中一種藥物，不可因 DAA 的治療而中斷愛滋藥物使用。若因 DAA 治療需求而調整愛滋處方，建議在換藥後 2 到 8 週檢測 HIV RNA 量以確認處方之有效性，並且在愛滋處方更改兩週後才開始 DAA 治療。當 DAA 治療結束，若想換回原本之愛滋處方，則建議在 DAA 停藥兩週後再行調整，因為有些 DAA 代謝時間長、若太早換回原愛滋處方仍有藥物交互作用之疑慮<sup>4</sup>。另外，在 DAA 上市後，發現部分合併感染 B 型與 C 型肝炎的患者在接受 DAA 治療後出現 B 型肝炎病毒再活化 (HBV reactivation)，患者的表現從無症狀 HBV 病毒量上升、輕微肝炎到肝衰竭皆有 [5]。因此，合併 HIV 與 C 型肝炎病毒感染者在接受 DAA 之前，應確認是否同時還合併 B 型肝炎感染，並且在開始 DAA 治療前接受完整且具有 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。以下分別敘述幾個複方 DAA 藥物用於 HIV 感染者之注意事項。

### 一、Elbasvir/grazoprevir (Zepatier<sup>®</sup> 賀肝樂)

Elbasvir 為 NS5A 抑制劑，grazoprevir 則為 NS3/4A 蛋白酶抑制劑，此藥物組合可治療基因型第 1 或 4 型的 C 型肝炎感染，其最常發生的不良反應為疲倦 (13%)、頭痛 (12%) 與噁心 (9%)。因為 grazoprevir 為 NS3/4A 蛋白酶抑制劑，較容易引起肝功能異常，故不能用於已有肝代償不全的患者 (即失償性肝硬化，Child-Pugh B 或 C 等級)，以免導致肝衰竭。在名為 C-EDGE COINFECTION<sup>6</sup> 的試驗中，總共有 218 位未曾接受過 C 肝治療的 HIV 與 HCV 共病患者服用 12 週的 elbasvir/grazoprevir，這些患者在治療結束後 12 週達到持續性病毒反應 (sus-

tained viral response; SVR12) 的比率為 96%。因為代謝途徑的交互作用，elbasvir/grazoprevir 不建議與愛滋用藥中含 ritonavir- 或 cobicistat 增效的蛋白酶抑制劑、elvitegravir/cobicistat、非核苷酸反轉錄酶抑制劑中的 efavirenz、etravirine 或 nevirapine 併用。

## 二、Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret<sup>®</sup> 艾百樂)

Glecaprevir 為 NS3/4A 蛋白酶抑制劑，pibrentasvir 則為 NS5A 抑制劑，兩者皆為全基因型 DAA，故此組合可治療所有基因型的 HCV。此藥物較常見之副作用有倦怠、頭痛、腹瀉及噁心。在 EXPEDITION-2 試驗中<sup>7</sup>，收納了 137 位未發生肝硬化與 16 位具有代償性肝硬化的 HIV/HCV 患者分別接受 8 週或 12 週的 glecaprevir/pibrentasvir，試驗患者整體的 SVR12 比率達 98%。因為 glecaprevir 為 NS3/4A 蛋白酶抑制劑，故此組合亦不能用於已發生肝代償不全的患者。

抗愛滋處方中含 ritonavir- 或 cobicistat 增效的蛋白酶抑制劑，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，故不應併用這些抗愛滋用藥。另外，臨床研究發現若與 tenofovir alafenamide/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat 同時使用，glecaprevir 和 pibrentasvir 血中藥物濃度的時間曲線下面積 (AUC, area under curve) 皆會上升<sup>8</sup>，目前對於這樣的處方組合是否會影響患者安全仍沒有定論，故使用時應密切監測是否有肝毒性的發生。

## 三、Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup> 夏奉寧)

Ledipasvir 和 sofosbuvir 分別為 NS5A 與 NS5B 的抑制劑，此藥物組合可用於治療基因型 1、4、5、6 的 C 型肝炎感染，較常見的藥物副作用包括疲勞、頭痛、噁心。在大型的 ION-4 試驗中<sup>9</sup>，總共有 335 位首次或曾經接受過 C 肝治療的 HIV/HCV 患者服用 12 週的 sofosbuvir/ledipasvir，其中有 20% 受試者有代償性肝硬化，55% 接受過 C 肝治療但反應不佳。ION-4 試驗患者整體的 SVR12 為 96% (321/335)，若單

看肝硬化受試者，SVR12 也達到 94% (63/67)，效果良好。

Ledipasvir/sofosbuvir 若與愛滋用藥中的 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 併用，會增加血中 tenofovir 濃度，進而使病人發生與 tenofovir 相關腎毒性的風險上升<sup>10</sup>，因此若腎絲球過濾率小於 60 mL/min 的病患不建議合併 ledipasvir/sofosbuvir 和 TDF，一旦併用則要監測腎功能如肌酐酸、電解質、尿蛋白與尿糖。某些 HIV/HCV 患者因為更容易出現腎毒性，應避免同時使用 ledipasvir/sofosbuvir 和含有 TDF 的抗愛滋藥物處方，包括下列族群：腎絲球過濾率介於 30-60 mL/min、愛滋藥物處方含有 TDF 和 ritonavir- 或 cobicistat 增效的蛋白酶抑制劑，出現 Fanconi syndrome 徵兆的患者。此時可考慮將 TDF 轉換成含 tenofovir alafenamide (TAF) 的處方。

## 四、Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa<sup>®</sup> 宜譜莎)

Velpatasvir 為 NS5A 抑制劑，合併 sofosbuvir (NS5B 抑制劑) 成為一個不含蛋白酶抑制劑的全基因型 DAA 組合藥物。此組合可用於已發生肝代償不全之 C 肝患者，主要副作用包含頭痛、疲累、噁心。臨床試驗中，sofosbuvir/velpatasvir 用於 106 位 HIV/HCV 患者治療 C 型肝炎的 SVR12 可達 95%<sup>11</sup>。

因為含有 sofosbuvir，此組合同樣會增加 TDF 代謝後的 tenofovir 血中濃度，故在腎功能不佳或具有腎毒性風險的患者，應考慮將愛滋處方從含 TDF 的組合轉換成含 TAF 組合。另外，研究發現抗愛滋藥物中的 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。

## 五、Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi<sup>®</sup>)

此複方 DAA 為 sofosbuvir/velpatasvir 再加上一個 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 voxilaprevir，目前用於 HIV/HCV 患者的報告並不多。在 RESOLVE 試驗中有 17 位曾經接受他種 DAA 治療失敗的 HIV/HCV 患者，這些患者的 SVR12

用 intention-to-treat 分析為 82%，用 per protocol 方式分析則為 93%<sup>12</sup>。此藥物組合不宜和愛滋藥物中以 ritonavir 增效的蛋白酶抑制劑如 atazanavir、lopinavir 併用，也不應併用 efavirenz 及其同類藥 (etravirine 和 nevirapine)。而此複方 DAA 與 TDF 同時使用也會增加 TDF 濃度，在腎功能不佳或腎毒性高風險族群建議改用 TAF。

## 六、第一線 DAA 治療失敗處理

對合併 HIV 與 C 型肝炎病毒感染的患者而言，當發生第一線 DAA 治療失敗的接續處方選擇，仍然要考量藥物交互作用的問題，除此之外，在治療建議上 HIV 感染者與只有感染 C 型肝炎的患者並無不同。後續治療的 DAA 選擇，主要依照患者的 C 型肝炎基因型、曾經使用過的處方、是否具有抗藥性、是否已發生肝硬化等因素有不同建議。臺灣 HIV 感染者主要的 C 型肝炎基因型在不同風險族群略有不同，在靜脈藥癮族群為第 3、6 型，在男男間性行為者 (men who had sex with men) 則以 2a 以及 1b 型為主<sup>13</sup>。

第一線 DAA 治療失敗的一般處理原則為選用其他機轉的 DAA 或以原處方 DAA 延長治療時間並加上 ribavirin。以臺灣 C 型肝炎患者常見的基因型第 1 型為例，如果患者接受過非 NS5A 抑制劑或含有 sofosbuvir 處方治療失敗，基因型 1a 者建議使用 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 或 glecaprevir/pibrentasvir 治療 12 週，基因型 1b 者則建議 glecaprevir/pibrentasvir 治療 12 週。如果病人之前的處方是 glecaprevir/pibrentasvir，則不論何種基因型，建議使用 glecaprevir/pibrentasvir 加上 sofosbuvir 400 mg 單方及 ribavirin 共 16 週，或用 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 治療 12 週<sup>4</sup>。

## 結語

DAA 用於治療 C 型肝炎相當安全且有效，目前雖有研究測試是否可進一步縮短 DAA 治療週數，但相關資料於 HIV 感染者仍然較為缺乏。此外，尚有許多長效、緩釋型的 C 型肝炎

藥物正在研發中。DAA 的出現讓 HIV 感染者的 C 型肝炎治療建議已與非 HIV 感染者幾乎無異，唯獨需特別注意 DAA 與愛滋治療用藥併用時的藥物交互作用。針對所有 HIV 感染者，應積極監測是否發生 C 型肝炎的感染與再感染，並且應考慮進行 C 型肝炎的治療。

## 參考文獻

1. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of chronic hepatitis C infection on outcomes of patients with an advanced stage of HIV-1 infection in an area of low prevalence of co-infection. *Int J STD AIDS* 2005;16(1):42-8.
2. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38(1):128-33.
3. Lo Re V, 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. *Ann Intern Med* 2014;160(6):369-79.
4. 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. Last Updated: November 6, 2019. <http://www.hcvguidelines.org>
5. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(3):172-80.
6. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2(8):e319-27.
7. Rockstroh J, 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(7):1010-7.
8. Kosloski MP, Dutta S, Viani RM, et al. Glecaprevir and pibrentasvir interactions with combination antiretroviral regimens [#413]. In Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA; 2017.
9. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373(8):705-13.
10. Brooks KM, Castillo-Mancilla JR, Blum J, et al. Increased tenofovir monoester concentrations in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate with ledipasvir/sofosbuvir. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(8):2360-4.
11. Wyles D, Bräu N, Kottlil 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(1):6-12.
12. Wilson E, Covert E, Hoffmann J, et al. A pilot study of safety and efficacy of HCV retreatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with or without HIV (RESOLVE STUDY). *J Hepatol* 2019;71(3):498-504.
13. Sun HY, Uemura H, Wong NS, et al. Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. *Liver Int* 2019;39(6):1044-51.

## Advance in the Treatment of HCV Infection in HIV-infected Patients

Yu-Shan Huang<sup>1</sup>, and Wang-Huei Sheng<sup>1,2,3,4</sup>

*Divisions of <sup>1</sup>Infectious Diseases and <sup>2</sup>Hospital Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Department of Medical Education, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; <sup>4</sup>School of Medicine, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan*

Patients with HIV/HCV (hepatitis C virus) coinfection have a greater risk of progression to cirrhosis or decompensated liver disease than patients with HCV mono-infection. For HIV/HCV-coinfected patients, direct-acting antiviral (DAA) HCV regimen is well tolerated, and DAA therapy can achieve sustained HCV virologic response at rates comparable to those in patients with HCV mono-infection. All HIV/HCV-coinfected patients should be evaluated for HCV therapy, and the evaluation should include screening for active and prior hepatitis B virus infection, assessing their HCV genotype and liver fibrosis stage. Several antiretroviral (ARV) agents and DAAs have the potential for clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions when used in combination. If both HIV and HCV treatments are indicated, the DAA regimen should be selected with careful consideration of drug-drug interactions to the ARV regimen. ARV agents which should be used cautiously include protease inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF). In summary, HIV/HCV-coinfected patients should be treated and retreated the same as patients without HIV infection, after recognizing and managing interactions with antiretroviral medications. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 313-317)