

C 肝藥物治療現況與發展

黃怡翔¹、簡榮南²

¹ 臺北榮民總醫院胃腸肝膽科, 台北, 台灣

² 基隆長庚醫院肝膽腸胃科, 基隆, 台灣

壹、前言

根據衛生福利部的統計，國人每年約有 13,000 人死於慢性肝病、肝硬化及肝癌，其中慢性肝病及肝硬化為十大死因第十位、肝癌則為主要癌症死因的第二位，台灣肝病的嚴重性，始終是公衛與醫界關注的課題。

以國人慢性肝病、肝硬化及肝癌的發生原因來看，目前最主要的兩種肝炎病毒為 B 型肝炎及 C 型肝炎病毒，據調查，死於肝癌的患者中，約有 50% 為 B 型肝炎帶原者、30% 為 C 型肝炎感染者。而台灣於民國 73 年開始，全面對新生兒注射 B 型肝炎疫苗之後，新生代帶原者已大為降低，預計從疫苗防治開始的世代成家立業後，國人 B 型肝炎將會下降到 1% 以下。雖然 C 型肝炎沒有疫苗可施打預防，但治療成效較 B 型肝炎佳，且在新一代小分子抗病毒藥物問世，已可克服過去用藥的副作用問題，有機會將感染人數降到最低，預期在未來 20 至 30 年後，因 B 型肝炎及 C 型肝炎被稱為「國病」的肝病，威脅性將可大大降低。

貳、C 肝病毒基因型分布

C 型肝炎病毒可分為 1~6 種主要基因型 (genotype) 及數十種以上的亞基因型 (subtype)，這些基因型的分布在世界各地略有不同，對於抗病毒藥物的感受性也有差異。其中以基因型 1 至 3 最為常見，尤其是基因型 1，廣泛分布於美洲、歐洲及亞洲地區包括台灣、日本、中國、泰國等；而基因型 4 主要發生於中東地區如埃及、阿拉伯等國；至於基因型 5 及 6 則多出現於南非及東南亞國家¹。

在台灣，最主要的 C 型肝炎病毒基因型為基因型 1 及 2，且也有城鄉差異性，如北部地區以基因型 1 為多數，占 6 成、基因型 2 約 4 成；而南部地區則為基因型 1 及 2 各占一半²⁻⁶。

由於基因型 1 及 2 中，又有次基因型的分別，亦即基因型 1a、1b 與基因型 2a、2b，而國內 C 型肝炎基因型則以基因亞型 1b 為多，約占 95% 以上，且 2a 又比 2b 占比略高，只有極少數是屬於基因型 3，再加上國內有不少

通訊作者：簡榮南 教授
電話：886-2-2431-3131 ext 3171
傳真：886-2-2433-5342
地址：204 台灣基隆市安樂區麥金路 222 號
E-mail：ronald@cgmh.org.tw

自東南亞來的境外移民者，因此臨床上也可發現少見的基因型 6 患者。

此外，在臨床經驗中，大約有 2-5% 的機會發現患者被不只一種基因型的 C 肝病毒共同感染 (Co-infection)。

參、基因型與治療反應率

現階段臨床上治療 C 型肝炎的方式，是以「長效型干擾素」(pegylated interferon alfa) 及「雷巴威林」(ribavirin) 合併治療，療程約在 24 周至 48 周左右。從大規模的臨床試驗結果來看，對於感染基因型 2、3 的患者有較高的治癒率，可有近 80% 以上的成功率；然而，對於感染基因型 1、4 的患者，治療效果相對來說不盡理想，但治療成效也有約 60% 以上⁷，從實際的治療經驗上觀察，則有近 70% 的成功率。

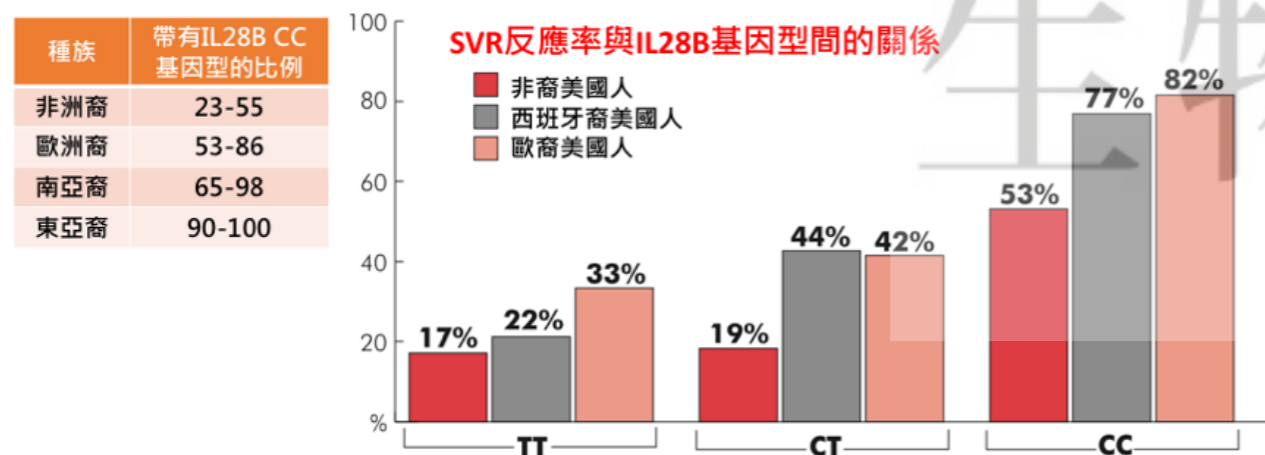
基本上，現行標準的治療方式是以反應導向為治療方針，治療建議則依照病毒的基因型，以及治療中的第 4 周及第 12 周，從血液中是否

可偵測到病毒，為治療過程的重要指標。例如，在治療的第 4 周，於血清中檢驗不到 C 肝病毒核糖核酸 (HCV RNA) 時，就表示患者已達到「快速病毒反應」(rapid virologic response; RVR)，這時治療療程可從原先的 48 周縮短為 24 周。

倘若於第 4 周仍測有 HCV RNA 存在，但已下降超過 1log 以上，於 12 周會再測一次，若此時已經完全測不到病毒 (completely eraly virologic response; cEVR) 或仍有局部病毒反應 (病毒數下降超過 2 log 10; partial EVR; pEVR) 時，就表示患者已達到「早期病毒反應 (EVR)」，也就是說，患者仍有機會清除病毒，但須延長繼續治療至 48 周甚至 72 周 (國內健保給付至 48 周)。

在 C 型肝炎的治療反應中，與病毒免疫反應相關的介白質 28B (interleukin 28B) 的基因多形性 (polymorphism) 差異 (rs12979860 CC 或 rs8099917 TT) 會使得干擾素治療對基因型 1 患者的治療反應有不同結果，其中帶有 CC 型 IL-28 B 基因型者治療最具效果⁸ (圖一)，台

圖一 干擾素治療之 SVR 反應率與 IL28B 基因多形性間的關係



灣患者也多具有此一亞型 (80-90%)⁹，因此大多數 C 型肝炎患者都可在第一次治療時，約有 50%-60% 達到快速病毒反應；對於基因型 2 與 3 的治療效果更佳。臨床顯示，C 型肝炎基因型 2 或 3 患者治療後若達到快速病毒反應，可縮短療程由原本的 24 周降為 16 周。而此一基因與 DAA 療效的關係尚待進一步研究。

干擾素與雷巴威林的合併療法對台灣肝病的治療成效貢獻很大，但唯一的問題在於兩種藥物皆有副作用，包括類似感冒的症狀如疲憊、頭痛、全身痠痛、發燒、發冷，以及消化道不適如噁心、腹瀉、食慾不振等等，而口服雷巴威林更有三分之一的患者會引起貧血，這些副作用會影響患者接受長期治療的意願；再者，若因副作用而減量使用藥物時，治療的成效相對也減低。再者，干擾素的治療以針劑為主，仍有患者不願意接受注射針劑治療，也影響了 C 型肝炎治療的成功率。

肆、DAA 藥物問世 C 肝治療現曙光

近年來，直接抗病毒 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的小分子口服藥藥物在 C 型肝炎的治療上有了突破性的進展，相較於干擾素治療，口服藥具有療程短、副作用小、治癒率高等優勢，效果更佳。

以往基因型 1 的患者，使用干擾素治療的療效約七成左右，如今在 DAA 時代，已可達到超過 9 成的治癒率，更高甚至在 95% 至 98%

間，且口服藥物的服用方便、患者更易於接受，療程也依不同藥物種類而縮短，由 48 周療程縮短到 12 至 24 周，可說是劃時代的進步，然而唯一的缺點就是價格昂貴。

今年在衛福部及健保署多次介入協商下，兩款 DAA 藥物將於明年納入健保給付，而首年用藥的優先對象，則先以曾經接受 C 肝治療 (干擾素 ± 雷巴威林) 失敗的患者，治療前仍有 C 肝病毒而且肝纖維化第三期 (F3) 以上者。

肝硬化的形成是漸進的肝纖維化，肝纖維化在病理分期上，可分為 5 期 (F0-F4)，F0 表示沒有纖維化、F2 是中度、F3 為重度纖維化，到了 F4 等級則為肝硬化了。隨著纖維化的嚴重程度，治療的效果也越差。

臨床認為，C 型肝炎的治療越早開始越好，若能在肝纖維化產生時就阻斷其惡化、延緩肝硬化的程度，甚至可能逆轉纖維化的部分。但在健保總額有限下，僅能先視病況的嚴重性及急迫程度有優先順序。一般認為，由於肝纖維化大於第三期持續未治療，會演變成肝硬化及代償性不全引起腹水、黃疸或需換肝，也提高了肝癌的風險，再者因干擾素治療失敗也表示無合適的藥可用，醫療急迫性高。

預計明年 C 肝口服新藥納入健保，一年有 8000 至 10000 人可使用，樂觀估計約 95% 的 C 型肝炎患者可治癒，一年可減少約 300 人罹患肝癌；不過，原則上每個 C 型肝炎患者都應該接受治療，從整體經濟效益來看，如果排除

健保預算，全面擴大 C 肝新藥適用對象，讓 C 型肝炎患者降到最低，才為全民之福。

伍、兩大藥廠新藥優勢各不同

目前經健保核准的兩種 DAA 藥物，為必治妥藥廠所生產的 Daklinza「坦克干」+Sunvepra「速威干」，以及艾伯維藥廠生產的 Viekirax「維建樂」+Exviera「易奇瑞」，用藥的選擇依患者的基因型而略有不同。

從臨床上的使用經驗來看，首先，必治妥的藥物對罹患 C 型肝炎基因型 1b 的患者有效；而艾伯維的藥物基本上基因型 1a、1b 皆可使用。其次，必治妥藥物若已出現 NS5A 抗藥性相關變異 (resistance-associated variants

,RAV)，那麼之後治療效果普遍不佳，僅約 40% 的成功率，但若沒有抗藥性，則可能達到 90-95% 的成功率¹⁰；但艾伯維的藥物不論治療前是否有抗藥性，皆可維持在超過 95% 的治癒效果¹¹⁻¹⁵。再者，兩種藥物的治療週期也不同，必治妥藥物一定要吃滿 24 周，而艾伯維則除了基因型 1a 患者外，其他患者皆只需 12 周的治療療程即可。

從日本的治療經驗發現，必治妥的藥物曾經發生 2%-7% 患者使用後出現肝炎而受到注意¹⁸，但有趣的是，這類 C 肝患者停藥後，病毒量仍有減量表現；目前臨床建議，使用該類藥物治療療程 24 周內，若於 12 周或 13 周左右，監測肝指數發現有過高時（指數超過正常值 10 倍），且有黃疸、凝血功能異常時，就必須停藥，持續追蹤病毒數。

表一 健保給付之 DAA 比較表¹⁰⁻¹⁷

	Viekirax(Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)「維建樂」+Exviera (Dasabuvir)「易奇瑞」	Daklinza (daclatasvir)「坦克干」+Sunvepra (asunaprevir)「速威干」
適用於 C 肝病毒基因型	Genotype 1a+1b	Genotype 1b
治療效果 SVR (%)	>95%	~ 90%
出現 NS5A 抗藥性相關變異 (RAV) 時治療效果 SVR (%)	>95%	40-50%
療程時間	12 週 (Genotype 1a 伴隨肝硬化 24 週)	24 週
給藥方式	4 顆 BID (早 3 晚 1)	3 顆 BID (早 2 晚 1)
藥物交互作用	需參考仿單調整	需參考仿單調整
對中至重度肝功能不全	Child-Pugh B、C 不適用	Child-Pugh B、C 不適用

此外，由於台灣的 C 型肝炎患者以老年人居多，本身也許正服用其他多種藥物，使用 DAA 藥物可能與其他藥物出現交互作用。因此，臨床上建議使用該類藥物時，應先由主治醫師查看患者目前正在服用的藥物種類，若有降膽固醇、治療潰瘍、肺結核、黴菌，以及少數治療高血壓、高血脂藥物時，可能會影響 DAA 藥物的治療效果，或者增加藥物的副作用，使用上要格外小心。

陸、肝硬化、腎功能不全患者亦可接受治療

要注意的是，DAA 藥物對於肝硬化，藥物使用也有不同。例如，艾伯維藥物仿單上即註明，使用於肝硬化患者，連續治療 12 周療程可達 99% 的成功率，但若基因型 1a 患者合併有肝硬化情形時，建議要併用雷巴威林藥物，持續治療至 24 周¹⁶。

另外，對於腎功能不全的 C 型肝炎患者，國內健保給付的兩家 DAA 藥物，因為都是從肝臟代謝藥物，因此不用特別擔心會因腎功能不良而需要調整劑量。

柒、新型 C 肝藥物進展快速 次世代 DAA 效果可期

隨著醫藥科技的進步，藥物基因體學的概念已逐漸應用至臨床，醫療上可透過解讀並分析患者及病原體的基因類型，提供個人化醫療。可以想見的是，在 DAA 藥物上市後，將大幅降

低全球 C 型肝炎人數，對台灣的肝病的臨床治療成效也有莫大的鼓勵。

只不過，國內 C 肝治療仍有另一項最大的挑戰。據統計，目前全國罹患 C 型肝炎的患者約有 55 萬人之多，其中有一半近 28 萬人並不知道自己是 C 型肝炎帶原者；或者即使知道受感染，實際就醫比率也不高，目前尚未治療的人數就超過 17 萬人，甚至每年僅有約 7 千名新增患者。因此，要全面消滅國內的 C 型肝炎，就必須完全杜絕可能的感染源，包括讓具有傳染力的 C 型肝炎患者都接受治療才能竟功，如何找出這 28 萬人接受治療，則是現今國內公共衛生系統最大的議題。

在 C 型肝炎的治療上，還有一部分牽涉到就醫不便性，由於多數 C 型肝炎的感染源位處偏鄉，偏鄉區域不僅醫療資源不足導致部分中南部偏遠村莊有「C 型肝炎村」之名，甚至全村有 63% 為 C 肝帶原者。建議可運用台灣完善的各縣市衛生所系統，並開放 DAA 藥物讓衛生所的主任可斟酌處方，同時對於高感染群如毒品販、監獄等區域加強列管，形成綿密的醫療保護網絡，就能讓 C 型肝炎防治滴水不漏。

目前將健保給付的 DAA 藥物主要是針對基因型 1 的患者，但隨著國內來自東南亞的新住民人口增加，盛行於東南亞的基因型 6 C 肝病毒也隨之移入；未來隨著 DAA 治療普及，一個以上基因型病毒共同感染的患者比例也會逐漸增加，因而對於次世代全基因型的 DAA 有其臨床需求，在這次健保給付的兩家藥廠中，艾伯

維目前在國內進行次世代全基因型 DAA (ABT-493/530) 的臨床試驗。依照今年 AASLD 會議中針對別名為長征 (ENDURANCE-1、2、4) 及探索者 (SURVEYOR-2) 的臨床試驗¹⁹⁻²²，最新的報告顯示，ABT-493/530 的組合可以在 8 週的療程讓超過 97.5% 的不同基因型 C 肝病毒感染者達到 SVR。治療時間較短，也有機會節省醫療資源，嘉惠更多患者。

總之，在「最好的預防就是治療」的概念下，新一代 DAA 藥物的問世，能克服以往傳統干擾素及雷巴威林使用的副作用問題，且在健保有條件給付下，已有機會將感染人數降低，相信必可減少長期醫療支出與社會成本，達到最大的成本效益。

引用文獻

1. Gower E, Estes C, Blach S et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 ;61(1 Suppl):S45-57
2. Chen CH, Sheu JC, Wang JT, et al. Genotypes of hepatitis C virus in chronic liver disease in Taiwan. *J Med Virol* 1994; 44: 234-6.
3. Chen DS. Hepatitis C virus in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Princess Takamatsu Symp* 1995; 25: 27-32.
4. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 233-7.
5. Lin HH, Kao JH, Mizokami M, et al. Serotypes, genotypes and levels of hepatitis C viremia in pregnant women in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 429-34.
6. Wu JS, Lee HF, Hsiao HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994; 44: 74-9.
7. Zeuzem S YE, Benhamou Y, et al. Sustained virologic response rates with albinterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in IFN naive chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Hepatology* 2007; 46(Suppl):317A
8. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009 17;461:399-401
9. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 8;461:798-801
10. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384: 1597-1605.
11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New Engl J Med* 2014; 370: 1594-1603.
12. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New Engl J Med* 2014; 370: 1604-1614.
13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New Engl J Med* 2014; 370: 1983-1992.
14. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982.
15. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-365.
16. 維建樂 / 易奇瑞 仿單資料
17. 坦克干 / 速威干 仿單資料
18. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *J Gastroenterology Hepatology* 2016; 31: 14-22.
19. Asselah T et al. ENDURANCE-4: efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 treatment in patients with chronic HCV genotype 4, 5, or 6 infection. *Hepatology Special Issue, The 67th Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting, abstract 114, Boston, 2016.*
20. Kowdley K et al. ENDURANCE-2: safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus genotype 2-infected patients without cirrhosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology Special Issue, The 67th Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting, abstract 73, Boston, 2016.*
21. Zeuzem S et al. ENDURANCE-1: efficacy and safety of 8-versus 12-week treatment with ABT493/ABT-530 in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *Hepatology Special Issue, The 67th Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting, abstract 253, Boston, 2016.*
22. Hassanein T et al. Glecaprevir/pibrentasvir demonstrates high SVR rates in patients with HCV genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis following an 8-week treatment duration (SURVEYOR-II, Part 4). *Hepatology Special Issue, The 67th Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting, abstract LB-15, Boston, 2016.*