

慢性 C 型肝炎治療的大突破----全口服抗病毒藥物

恩主公醫院胃腸肝膽科 梁仁宙醫師

慢性 C 型肝炎的簡介：

在台灣，雖然 80~90% 的慢性肝病和肝細胞癌都是由 B 型肝炎病毒所引起，但是 C 型肝炎病毒卻是第二重要的致病病因，在 B 型肝炎表面抗原陰性的肝病患者中有 70~80% 的病患為 C 型肝炎抗體陽性。

C 型肝炎病毒為一核醣核酸病毒，經 C 型肝炎抗體的血清學調查，世界各國的抗體盛行率多在 0.4~1.4% 之間，台灣地區的血清盛行率約為 2~4%，有些山地或沿海地區其抗體盛行率甚至達到 30% 以上。

許多研究指出 C 型肝炎的感染途徑跟 B 型肝炎相同，都是經由血液或體液傳染。包括不當輸血或醫療行為、共用注射針頭、共用牙刷或刮鬍刀、性行為、穿耳洞或刺青、洗腎等。

一般而言，急性 C 型肝炎有 60~85% 會轉變成慢性 C 型肝炎感染，C 型肝炎病毒感染後 20 年內，其相關罹病率或死亡率並不嚴重，但往後則有 20~30% 的慢性 C 型肝炎患者演變成肝硬化或得到肝細胞癌。

C 型肝炎病毒基因型：

目前 C 型肝炎病毒有 6 種主要基因型和 50 種以上的次要基因亞型。由世界各地 C 型肝炎病毒基因型分布的情形，可以瞭解 C 型肝炎病毒的傳播途徑和演化情形。基因型 1、2 和 3 廣泛分布於全球包括美洲、歐洲和日本，其中基因亞型 1a 主要在西歐和北美，而基因亞型 1b 常見於日本、台灣、南歐和東歐。基因型 4 主要存在於非洲，其中 4a 為埃及之主要基因亞型。基因型 5 存在於南非而基因型 6 多發現於東南亞如香港和越南。台灣地區 C 型肝炎病毒的分布主要是第 1、2 型的病毒為主，其中第 1 型的病毒對藥物治療的反應較差。

傳統 C 型肝炎的藥物治療：

過去 25 年間，在 C 型肝炎治療方面有很大進展。1980 年代末期和 1990 年代初期，利用單一甲型干擾素治療慢性 C 型肝炎，約 6~20% 的病人可以有持久療效。而包含 Ribavirin 的合併療法，已經證實可提高療效；長效型干擾素合併 Ribavirin 治療，則更進一步提高治癒率至 60% 以上。但是使用干擾素治療期間，會產生類似感冒的副作用：發燒、畏寒、疲倦、肌肉痠痛、頭痛、食慾不振、掉頭髮，15% 的病人更有精神上的副作用，變得焦慮、憂鬱、煩躁。此外，約有 1/4 至 1/2 病人，骨髓造血系統會受到抑制，臨床上出現貧血、白血球降低及血小板降低。因此仍有不少 C 型肝炎的病人因為干擾素副作用或者是肝硬化、肝功能代償失調等原因，而無法或不願接受治療。

C 型肝炎新藥研發：

隨著基因工程的進步，直接針對 C 型肝炎病毒複製予以抑制的藥物開始出現。C 型肝炎病毒有 4 個結構蛋白和 6 個非結構蛋白，其中非結構蛋白包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 以及 NS5B。NS3 作用於蛋白質切割，以製造 C 型肝炎病毒；NS3 蛋白酶抑制劑的加入，讓純口服抗病毒藥的時代出現了一線曙光，然而其效力尚無法單獨使用以對抗 C 型肝炎病毒，仍必須合併干擾素以及 Ribavirin 治療。之後陸續研發上市的是 NS5A、NS5B 抑制劑。NS5B 作用於 C 型肝炎病毒核糖核酸(RNA)的聚合，所以 NS5B 抑制劑屬於 RNA 聚合酶抑制劑。NS5A 是一種多功能蛋白質，也是 HCV 複製複合體的必要組成，與 C 型肝炎病毒的干擾素抵抗性相關，NS5A 抑制劑扮演抑制 C 型肝炎病毒複製的重要角色。

目前在台灣已上市的口服抗病毒藥物有下列五種：

Boceprevir、Daclatasvir+Asunaprevir、VIEKIRA PAK、Sofosbuvir、

Harvoni

- 1、 **Boceprevir** 是 NS3/4A 抑制劑，必須合併干擾素以及 Ribavirin(雷巴威林)治療，雖然成功率能再增加兩成，但副作用實際上是更多。
- 2、 **Daclatasvir+Asunaprevir** 是 NS5A 及 NS3 抑制劑，對 1b 基因型的患者具療效。
- 3、 **VIEKIRA PAK** 是由 Paritaprevir (NS3/4A 抑制劑)、Ombitasvir(NS5A 抑制劑)、Ritonavir(抑制肝臟解毒酵素 CYP3A4，為蛋白酶抑制劑的促進物)組成，搭配 Dasabuvir(NS5B 抑制劑)使用，可以用來治療 C 型肝炎基因型第 1 型及第 4 型的病人。不適合於嚴重肝硬化患者。與若干藥物具有併用禁忌。
- 4、 **Sofosbuvir** 是 NS5B 抑制劑，廣泛用於第 1 至 6 型治療的組合。
- 5、 **Harvoni** 是 Sofosbuvir 與 Ledipasvir 的複合劑，NS5B+NS5A 抑制劑，可單獨治療 C 型肝炎病毒。

根據基因型的不同，世界各地消化系醫學會公佈的治療指引，簡述

如下：

1a 基因型的患者：需要 12 週 Harvoni，或 12~24 週 Viekira

Pak+Dasabuvir+Ribavirin；或 12~24 週 Sofosbuvir+simeprevir+Ribavirin。

1b 基因型的患者：可以考慮服用 24 週 Daclatasvir+Asunaprevir；或者考慮 12 週

Harvoni，或 12 週 Viekira Pak+Dasabuvir+Ribavirin，或 12~24 週

Sofosbuvir+simeprevir。

第 2 基因型的患者：12～16 週的 Sofosbuvir+Ribavirin。

第 3 基因型的患者：24 週的 Sofosbuvir+Ribavirin。

第 4 基因型的患者：12 週 Harvoni，或 12 週 Viekira Pak+Ribavirin，或 24 週 Sofosbuvir+Ribavirin，或 12 週 Sofosbuvir+simeprevir+Ribavirin。

第 5 基因型的患者：12 週的 Harvoni+Ribavirin。

第 6 基因型的患者：12 週 Harvoni+Ribavirin。

全口服抗病毒藥物尚未健保給付前的治療考量：

病患究竟是要等待新藥健保給付再治療，或先接受健保有條件給付的干擾素複合治療，端看目前 C 型肝炎的感染情形。如果經醫師評估已是活躍性的肝炎，又能嘗試干擾素複合治療，其實不需要苦苦等待新藥的健保給付，畢竟提早治療可降低肝硬化以及肝癌的風險。如果已經是無法接受干擾素治療或是之前傳統干擾素複合治療失敗的病人，就要衡量自己的經濟狀況，與醫師討論來決定是否需要先自費接受新藥的治療或是等待新藥通過健保給付後再治療。