

# C型肝炎治療的現代觀

主講者

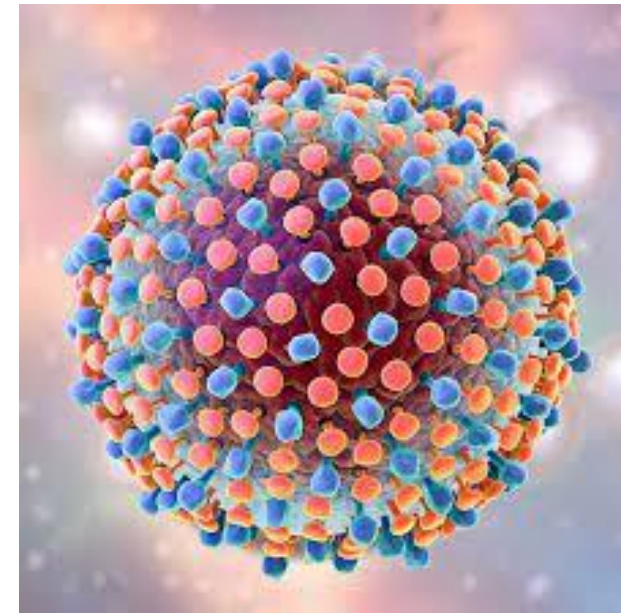
宏恩綜合醫院 胃腸肝膽科

譚健民醫師

Healthy Liver

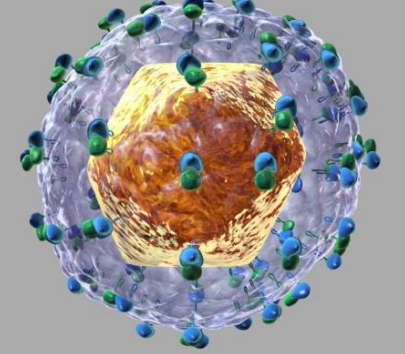


Liver with Cirrhosis





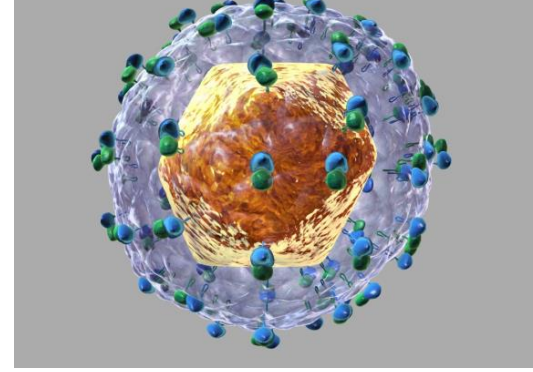
# 什麼是肝炎？



- 肝臟是製造營養、過濾血液與抵抗外來致病菌感染的重要生命器官
- 肝炎意味著肝細胞發生炎症反應的現象
- 一旦肝臟發炎或受損時，其功能則會受到某些程度影響
  - 如長期多量飲酒、毒素、某些藥物甚至某些慢性疾病亦會伴隨肝炎的病症
- 在台灣地區肝炎最常是由所謂的**肝炎病毒**所引起
- 常見的**病毒性肝炎**類型
  - **A型肝炎、B型肝炎以及C型肝炎**
- 雖然所有類型的病毒性肝炎都具有相類似的症狀
  - 不同病毒性肝炎有不同的傳播方式，其治療方法也不盡相同



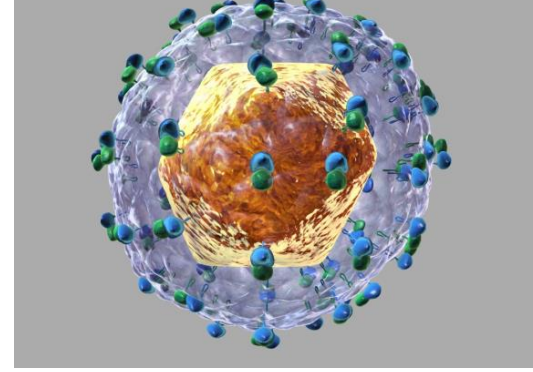
# C型肝炎病毒感染的檢測



- 孕婦、有高危險因素者甚至所有成人
- 一生中應接受一次C型肝炎病毒的檢測



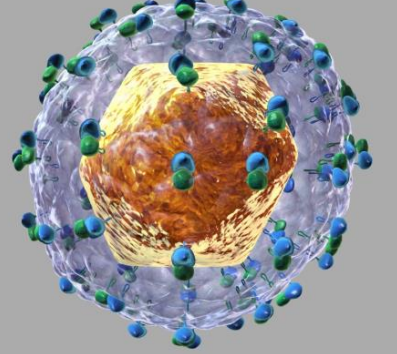
# C型肝炎



- 肝病是台灣地區的國病
  - C型肝炎僅次於B型肝炎，為第二大引起肝癌的主要原因
- 台灣地區的C型肝炎盛行率約4%
  - 亦即C型肝炎帶原者有55-60萬人
- 在全口服抗病毒藥尚未問世之前
  - C型肝炎治療需每週施打長效型干擾素，伴隨口服雷巴威林治療
    - 但其副作用較大，治療成效不彰
- 目前C型肝炎罹患者大部分都接受全口服抗病毒藥物(DAA, Direct acting antiviral agents)的治療
  - 全口服抗病毒藥物療程為在3-6個月之間
  - 其治癒率可高達95-99%



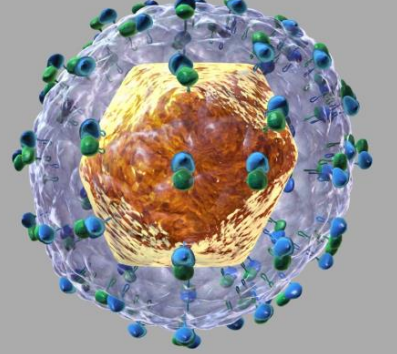
# 急性C型肝炎的治療



- 某些C型肝炎患者病情較為急迫，最好能及早接受治療
  - 所謂嚴重的C型肝炎是指發炎情況嚴重，如ALT(GPT)指數大於正常上限4-5倍以上(即200 IU/Dl)以上者
  - C型肝炎病毒(HCV-RNA)量高者
  - 已有肝纖維化、肝硬化甚至肝細胞癌者
  - 胎兒蛋白異常升高者



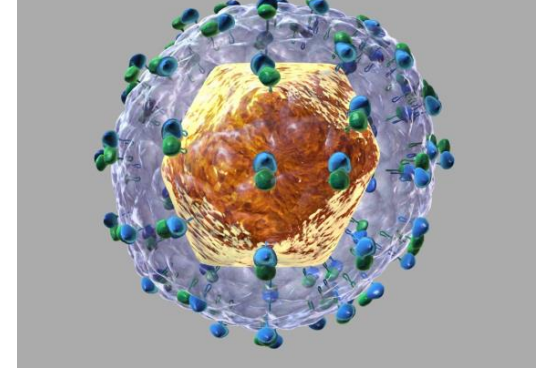
# C型肝炎的預後



- C型肝炎是由C型肝炎病毒所引起的肝疾病
- 首次感染C型肝炎病毒時
- 病情可能非常輕微甚至毫無任何症狀
  - 或者病情嚴重
- 只有不到一半的C型肝炎患者能夠在感染後前 6 個月內
  - 無需治療即可自行清除病毒
- 大多數被感染的人會發展成慢性帶原者
- 如果不及時治療，慢性C型肝炎會併發不可逆的健康問題
  - 慢性肝炎、肝纖維化甚至肝癌
    - 最後會因肝衰竭或猛爆性肝炎而死亡



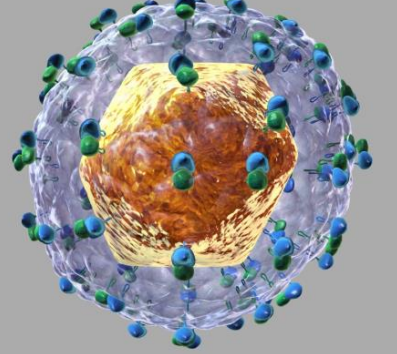
# C型肝炎傳播途徑



- C型肝炎病毒經由接觸到感染者的血液而傳播
- 通常經由以列方式
  - 共用吸毒設備
    - 大多數C型肝炎因共用針頭或注射器而感染C型肝炎
  - 母子感染
    - 大約 6% 嬰兒在出生時，會被C型肝炎病毒帶原母親感染到C型肝炎
  - 醫療暴露
    - 雖然不常見，一旦當醫療保健專業人員不慎經由血源性感染C型肝炎



# C型肝炎傳播途徑



## ■與感染者發生性行為

- C型肝炎可以在性行為中傳播，尤其是男性同性戀者

## ■紋身或穿耳環

- 使用非無菌器械進行紋身或身體穿孔時，可能會傳播C型肝炎

## ■分享C型肝炎帶原者的個人物品

- 避免與C型肝炎帶原者共用刮鬍刀、指甲剪鉗、牙刷以及其他可能被感染的物品

## ■輸血與器官移植

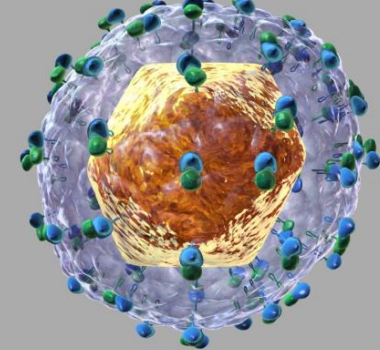
- 在1992年廣泛血液篩檢

- 即得知C型肝炎亦會經由輸血與器官移植手術傳播出來





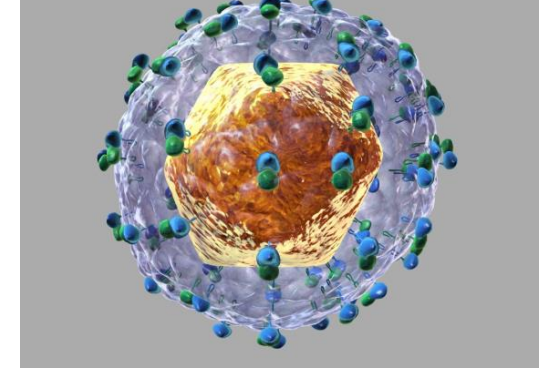
# C型肝炎症狀



- 絕大多數C型肝炎帶原者是沒有症狀的
  - 不知道自己已被感染
- 如果出現症狀，可能包括
  - 皮膚或鞏膜泛黃、食慾不振、胃部不適、嘔吐、微微發燒、尿液色深、糞便呈陶土色、關節疼痛以及全妹倦怠
- 急性期症狀通常會在 2-12 週內出現
  - 但亦可能長達 6 個月時間才出現
- 慢性C型肝炎患者可以在沒有症狀或感覺不舒服
  - 一旦慢性C型肝炎出現症狀時
    - 通常已在肝病晚期，或有肝硬化的表徵



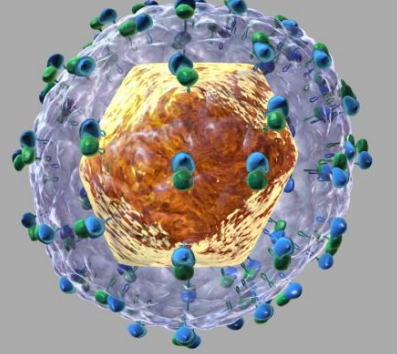
# C型肝炎檢測



- 血液檢測是了解是否罹患C型肝炎的唯一方法
  - C型肝炎抗體測試
    - 可以判斷是否感染C型肝炎病毒
      - 無論是最近還是過去
  - 如C型肝炎抗體測試呈現陽性反應
    - 則要進一步檢測血液中是否有C型肝炎病毒(HCV-RNA)
  - 血液中有C型肝炎病毒者需進一步的治療



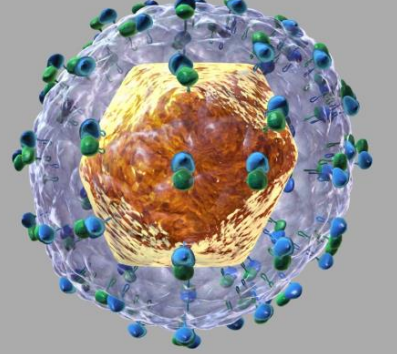
# C型肝炎高危險人口群



- 以下C型肝炎高危險群建議進行C型肝炎檢測
  - 每次懷孕期間接受檢測
  - 注射過毒品者
  - 愛滋病感染者
  - 肝功能異常者
  - 正在接受血液透析者
  - 1992年7月之前接受過輸血或器官移植者
  - 1987年前接受凝血因子濃縮物輸血者
  - 曾接觸過C型肝炎患者血液者
  - 親是C型肝炎帶原者
  - 年滿 18 歲或以上的人口群



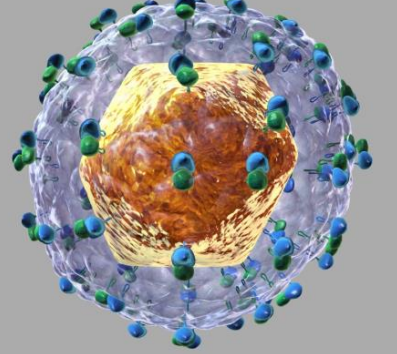
# C型肝炎是可以預防的



- 目前尚無C型肝炎疫苗
- 有些方法可以降低被感染的風險
  - 避免共用或重複使用針頭、注射器
  - 不要共用C型肝炎帶原則使用過的物品
  - 避免接觸C型肝炎帶原者的血液
    - 如刮鬍刀、指甲剪甚至牙刷
  - 不要隨意紋身或穿耳環



# C型肝炎是可以治癒的

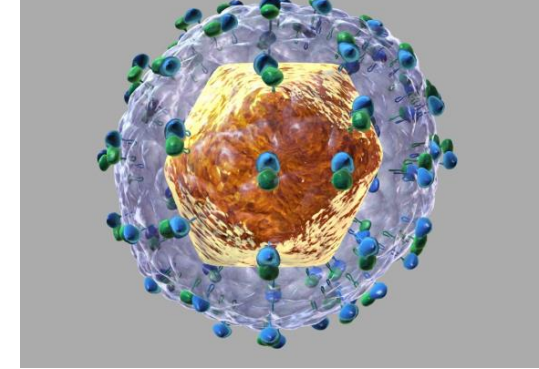


- 接受C型肝炎檢測以確定是否被感染
- 106年1月24日開始健保給付慢性C型肝炎治療
- 只需要每日口服DAA藥物1-4顆 12週後，C型肝炎病毒就可以達到95-98%的治癒率
  - 治療對象不受年齡限制、不受肝硬化限制、不受洗腎限制

# 全口服抗病毒藥物

## Direct acting antiviral agents

### DAA



#### ■口服 DAA 藥物主要作用機轉

- 在不同位置抑制 C 肝病毒在肝細胞內的複製作用

- C 肝病毒基因會製造蛋白

- 其中包括有 3 個結構蛋白與 7 個非結構蛋白

- 有幾個非結構蛋白是 C 肝病毒複製扮演著重要的角色

- 如 NS3/4A、NS5A與NS5B

#### ■目前全口服 DAA 藥物

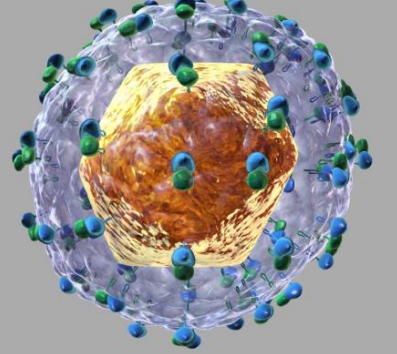
- 可以抑制這些非結構蛋白的製造

- 不讓 C 肝病毒進行正常的複製

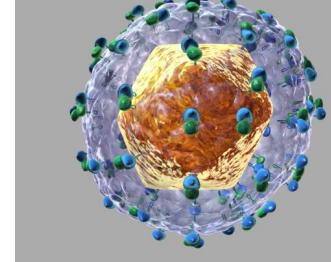
- 由此使得肝細胞內的 C 肝病毒消滅



# C型肝炎治癒的指標



- C型肝炎治療4週後，可抽血檢測C型肝炎病毒量
  - 以敏感的C肝病毒核糖核酸試劑檢驗仍檢測不到HCV-RNA病毒量( $< 50$  IU/mL)時，稱之為快速病毒學反應快速病毒學反應(rapid virologic response, RVR)
    - 治癒的可能性較高
- C型肝炎停藥後再觀察12週
  - 若血中持續測不到HCV-RNA病毒量
    - 則稱之為SVR12(sustained virologic response)
- 觀察至24週仍測不到HCV-RNA
  - 稱為SVR24
- 在臨床上，C型肝炎全口服藥物療效以SVR12做為是否治癒的依據基準



# C型肝炎病毒消除後的追蹤

## ■接受C型肝炎全口服藥後達SVR12

- 患者血液中已無C型肝炎病毒存在

- 但並非表示肝臟已無病變

## ■因在治療C型肝炎前

- 肝臟或多或少因C型肝炎而引起不等程度的肝纖維化甚至肝硬化

- 這些都是罹患肝癌的高危險群

## ■根治C型肝炎病毒後會大大降低肝癌發生率

- 但並不是就此完全免除罹患肝癌的可能性

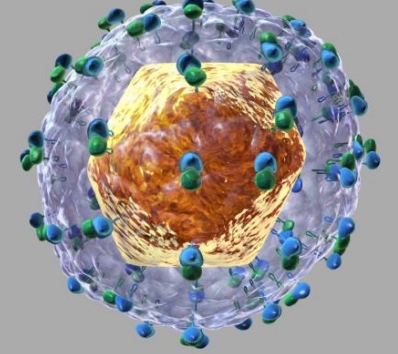
## ■因此即使C型肝炎治療成功並且血液中亦找不到C型肝炎病毒的存在

- 仍需定期每六個月追蹤，接受肝功能、胎兒蛋白以及腹部超音波掃描檢查





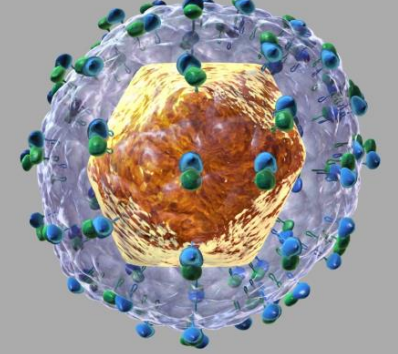
## 服用全口服抗病毒藥物(DAA)前的評估



- 一般使用全口服抗病毒藥物(Direct acting antiviral agents, DAA)前，需確認病人的C肝病毒(HCV-RNA)
- 治療前應檢測病患的C型肝炎基因型及抗藥性病毒(resistance associate variants, RAV)、肝腎功能、常規血液學檢查、凝血功能、腹部超音波掃描檢查以及評估其肝纖維化的程度
- 因DAA與某些藥物會有交互作用如氫離子幫浦抑制劑(proton-pump inhibitor, PPI)、部分抗高血壓、降血脂、抗心率不整等藥物
  - 應評估其是否可以併用這些藥物
- 總之，在決定開始服用DAAs前，應由醫師仔細評估及討論，再選擇最合適的DAA藥物治療



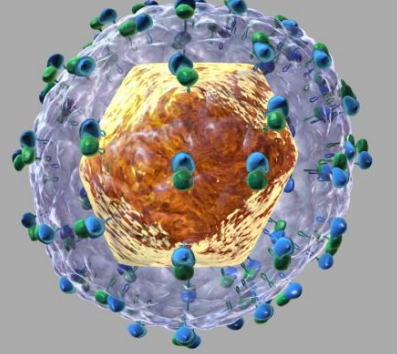
## 服用全口服抗病毒藥物(DAA)前評估



- B肝、C肝雙重感染者中有70%為C肝病毒活性較強，B肝較弱
  - 倘若使用C肝口服DAA，C肝病毒被抑制，B肝病毒可能因而被激活起來
  - 目前無法預測此B肝活化情況機率
    - 建議所有病人接受C肝全口服藥物治療之前，應接受B型肝炎表面抗原檢測



# C肝全口服藥物治療失敗原因之一



■根據臨床研究指出，C肝全口服藥物治療失敗原因，包括有如下二大因素

## ■一、病人因素

### ■服藥順從性不佳

■所謂服藥順從性不佳即領了藥但未能服用

■約有5%治療失敗者，其失敗原因以服藥順從性不佳為主

■佔所有治療失敗個案中的一半

■懼患者本身已存有嚴重肝硬化併發症

■病人本身的健康狀況會影響治療效果

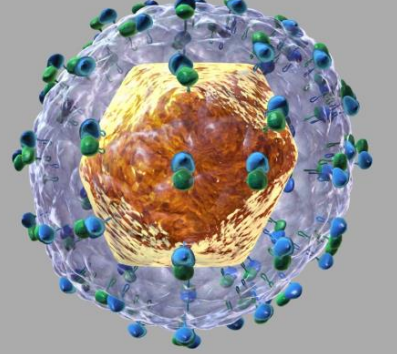
■有些病人已經產生肝硬化，甚至導致失代償性肝硬化如產生腹水、食道靜脈曲張甚至肝腦病變(即肝昏迷)

■某些高風險族群如愛滋病、靜脈藥癮

■亦較容易導致C肝治癒後再度感染現象



# C肝全口服藥物治療失敗原因之二



## ■二、病毒因素

### ■病毒基因型

#### ■基因型影響

■C肝病毒有6種基因型，基因型第三型特別難治療

### ■病毒量

■早期口服抗病毒藥物會受病毒量的影響

### ■抗藥性基因

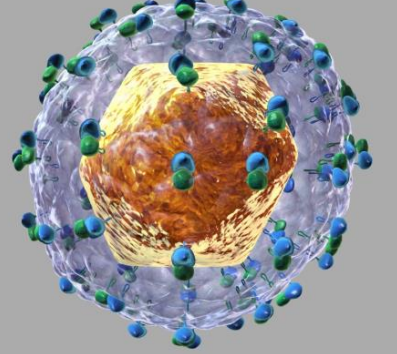
■最大的重點則是抗藥性基因

■抗藥性基因有的是病人治療前就已存在，有些則是在治療後產生

■這次在抗藥性相關的變異位點上，是依據臨床特徵與抗藥性RAS(Resistance-Associated Substitutions)相關位點檢測結果，來得知抗病毒藥物治療失敗的可能原因



# C肝全口服藥物治療失敗原因之三



## ■在RAS分析中

- 以NS5A的L31與Y93為測得突變型最多的兩個RAS位點

- 這兩個突變點被證實與治療失敗相關的抗藥性基因有關

- 另外就是NS5B/N441S、NS3/A156等突變點