

# 以口服直接抗病毒藥物治療慢性 C 型肝炎之現況與展望 ——兼論「嘉義縣 C 肝巡迴醫療服務計畫」

羅清池<sup>1</sup> 陳美足<sup>1</sup> 黃國智<sup>1</sup> 林建宏<sup>1</sup> 鄭旭盛<sup>1</sup>  
廖義堂<sup>1</sup> 洪憶雯<sup>1</sup> 盧勝男<sup>2</sup> 陳健弘<sup>3</sup>

<sup>1</sup>天主教聖馬爾定醫院 內科部腸胃肝膽科

<sup>2</sup>嘉義長庚紀念醫院 腸胃肝膽科

<sup>3</sup>台大醫院雲林分院 內科部

## 摘要

慢性 C 型肝炎為台灣肝病排名中居高不下之主要原因之一，隨著口服直接抗病毒藥品的普及，台灣於 2017 年有條件給付口服直接抗病毒藥物 (DAA)，該年度達到很好的成效。然而儘管成效好，在台灣整體 C 型肝炎族群中，低於一成的人願意去診間尋求治療，因此防疫上仍有待突破。藉由擴大給付直接抗病毒藥物以及簡化治療的概念，在有限資源下，擴大篩檢以及治療普及化，期許能盡早將台灣的 C 型肝炎根絕殲除。

關鍵詞：慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C)

直接作用抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral agent, DAA)

持續病毒學反應 - (Sustained virological response, SVR)

## 前言

慢性 C 型肝炎為台灣罹患肝癌之主要原因之一，過去在台灣主要以長效型干擾素 (pegylated interferon) 合併雷巴威林 (ribavirin) 健保給付治療，而去年 2017 年 1 月 24 日起，健保開始給付直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA)。雲嘉地區為台灣肝癌以及 C 型肝炎發生率最高的地區，文中將呈現嘉義某地方醫院之 C 型肝炎之治療成果。

隨著直接作用抗病毒藥物研發的推陳出新，其中泛基因型藥品將能夠提供更簡化的治

療方式。本文將討論最新治療指引提出的概念—治療簡單化，針對偏鄉、原鄉地區等醫療資源缺乏之地區，要如何善用直接作用抗病毒藥物以及相關資源，於文中進一步討論。

## 流行病學

近幾年肝及肝內膽管等癌症為台灣十大癌症死亡率及發生率的第二名，而慢性 C 型肝炎為台灣罹患肝癌之主要原因之一<sup>1</sup>。根據肝病防治學術基金會於 2017 年公布一項自 2011~2015 年的全台 C 肝篩檢資料，篩檢 21 縣市 14 萬人，結果發現雲嘉南地區的 C 肝陽性篩出率為

7.3%，遠高於 4.2% 的全國平均<sup>2-3</sup>。目前全球病毒基因型的分布以 1 型為主，現行台灣基因型的分布以 1b 居多，2a 為其次<sup>4</sup>。慢性 C 型肝炎之患者在感染二十到三十年之後，約有 20~30% 的患者會出現肝硬化，肝硬化一旦發生，每年約有 1-4% 的機率會進展成肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。

## WHO 治療宣言

世界衛生組織 WHO 發表 2016-2021 年病毒性肝炎策略，針對全球各國提出具體的目標以及策略，期望在 2030 年之時，病毒性肝炎當中新感染的人數減少 90%，因病毒性肝炎死亡的人數減少 65%，在 2030 年之前，至少要治療 80% 的病人<sup>5</sup>。

在台灣，新生兒接種 B 型肝炎疫苗以及相關的防治成效，因 B 肝造成的肝癌以及死亡率顯著下降，為世界典範。然而 C 型肝炎疫苗不易研發，目前市場上仍無疫苗接種可預防，因此在防治上，需要加強努力<sup>6</sup>。

## 過去治療的阻礙

早期的 C 型肝炎的治療方式為干擾素合併雷巴威林治療，由於副作用較多，常見副作用如類感冒症狀、疲倦噁心、精神疾病、骨髓抑制、溶血性貧血、皮膚搔癢等，導致病人容易因副作用中斷治療，或是復發後因先前經驗而不願意再接受新的療程<sup>7</sup>。

過去 2012~2013 年期間的研究顯示，台灣慢性 C 型肝炎之病患有近 45% 的人是未接收治療的，其中主要原因 (36.9%) 在於害怕干擾素治療所造成的不良反應，甚者，大於 65 歲的年老病患害怕副作用的機率是一般患者的 2.3 倍。其他原因包括未符合健保給付規範 (17.6%)，以及缺乏治療的自覺 (11.3%) 等。該研究亦顯示在 C 型肝炎的人當中，願意去醫師診間尋求治療並達到治療成功的比例僅 8.1%<sup>2</sup>。

過去由於病患對於干擾素治療之副作用感到卻步、缺乏治療的自覺，以及未能符合健保給付的標準，導致高比例的感染患者未接受治療。若是需要根除 C 肝，需要雙管齊下，加強

C 型肝炎的診斷並且擴大給付標準直接撲滅 C 肝感染源，方有機會達成目標。此時新型口服直接作用抗病毒藥品的出現，相較於干擾素治療，有較低的副作用、較短療程以及更高的療效，會是撲滅 C 肝的一大利器，讓病患更有意願接受治療。

## 直接抗病毒藥物 - 台灣健保給付情形

2016 年衛生福利部提出「C 型肝炎國家辦公室旗艦計畫」(簡稱：C 肝辦公室)，集結各方專家共同擬定策略，提出幾點致力於根除 C 肝：1. 預防新的感染、2. 提高診斷的速度以及公衛認知、3. 增加偏鄉治療的觸及率、4. 擴大治療人數。藉由以上期望能達成世界衛生組織 2030 年根除病毒型肝炎的願景。

去年 2017 年 1 月 24 日起健保署開放第一階段 C 肝基因型 1 型 (包含 1a 以及 1b) 之慢性 C 型肝炎病患，對於曾經使用干擾素合併雷巴威林治療失敗且肝纖維程度為 F3 (含) 以上者，可優先使用健保給付的口服直接作用抗病毒藥物治療，當年後期逐步開放至肝纖維程度為 F3 (含) 以上、未曾治療過者可使用健保給付之藥品。106 當年共治療 9,538 位患者，整體成效 (SVR12) 高達 97.3%<sup>8,9</sup>，成效斐然。

2018 年，由於編列預算的增加，更開放給付基因型第 2 型之患者可使用健保給付，目標治療 164,40 位病患<sup>9</sup>。

## 目前台灣已上市之 DAA 藥品

直接作用抗病毒藥品 (DAA) 根據歐洲肝臟研究學會 (EASL) 的 2018 年指引可分為針對特定基因型之藥品組合 (specific genotypic regimen) 以及泛基因型之藥品組合 (pan-genotypic regimen)。台灣目前已上市之藥品列於 (表一)。

由於台灣健保給付標準的開放，許多醫師對於直接作用抗病毒藥物的用藥經驗已有相當熟悉度，仍須提醒用藥前務必詳查病患之相關病史、肝和腎功能，以及併用藥品之間交互作用，病患用藥期間需根據肝藥會用藥指南以及實際病況規劃病患回診次數<sup>10</sup>。

表一：2018 年台灣已上市之直接作用抗病毒藥物以及健保給付

商品名	特定基因型						泛基因型
	維建樂 <sup>11</sup> + 易奇瑞 <sup>12</sup> (Viekirax+Exviera)	賀肝樂 <sup>13</sup> (Zepatier)	速威干 <sup>14</sup> (Sunvepra)	坦克干 <sup>15</sup> (Daklinza)	索華迪 <sup>16</sup> (Sovaldi)	夏奉寧 <sup>17</sup> (Harvoni)	艾百樂 <sup>18</sup> (Mavyret)
成分	ombitasvir, paritaprevir, ritonavir + dasabuvir	elbasvir, grazoprevir	asunaprevir	daclatasvir	sofosbuvir	ledipasvir, sofosbuvir	glecaprevir, pibrentasvir
仿單核准基因型	1, 4	1, 4	1b	1-4	1-4	1, 2, 4-6	1-6
作用標的	NS3/4A, NS5A, NS5B	NS3/4A, NS5A	NS3/4A	NS5A	NS5B	NS5A, NS5B	NS3/4A, NS5A
失代償性肝硬化者 (Child-Pugh B, C)	不建議	不建議	不建議	不需調整	須加上 RBV	須加上 RBV	不建議
腎功能不全者 eGFR<30(ml/ min/1.73m <sup>2</sup> )	不需調整	不需調整	須調整劑量	不需調整	尚未建立 安全性報告	尚未建立 安全性報告	不需調整
療程	12~24 週	12~16 週	24 週	12~24 週	12~24 週	12~24 週	8~16 週
健保給付條件	第 1 型	第 1,4 型	第 1b 型 (合併坦克干)	需與速威干 合併使用	第 2 型須 與 RBV 合併使用	第 1,4,5,6 型	第 1-6 型

## 嘉義聖馬爾定醫院為例

本院於民國 2017 年 1 月 24 日 2018 年至 12 月 31 日，共收案並完成治療 280 人，其中 BMS 組 (Daklinza + Sunvepra) (DAC + ASU) 佔 46 人，ProD 組 (Viekirax + Exviera) 佔 191 人，ZEPATIER 組佔 43 人。治療成效 (SVR 12)：(表二)。

BMS 為 86.95%，ProD 為 98.4%，Zepatier 為 100%，平均療效為 96.78%，成效幾乎超越歐美國家、令人振奮！

其中 BMS 組有 6 人失敗、兩人因肝硬化併發症死亡，與藥物本身無關！此組之成功率為 86.9%。ProD 組有 14 位總膽紅素上升達 2.0 mg/ml 以上、但經調整後均平安下降、成功率達 98.4%。Zepatier 成功率為 100%，有一位因肝癌死亡 (先前已達 SVR)、也與藥物無關。ProD 及 Zepatier 成功率都幾乎達 100%，成效卓著 (圖一)。

總括而言，去年三種 DAA 藥物效果都不錯，副作用也不多、與過去干擾素比較起來，可說大大改善、患者對藥物整體療效，也都十分滿意！因為藥物安全有效，值得推廣至全國各偏鄉地區、早日實現根除 C 肝的計劃。

## 治療指引新概念

隨著更有效、安全且耐受性佳的泛基因直接作用抗病毒藥物上市，如何改善介入 HCV 治療成為全球的議題，歐洲肝臟研究學會 (EASL) 在 2018 年會暨國際肝病大會 (The International Liver Congress, ILC 2018) 特別強化了這個「簡化」(simplified treatment) 概念，並列於 EASL 2018 年的指引中<sup>19</sup>(表三)。

指引當中提到，由於泛基因型直接作用抗病毒藥物能簡化治療，在有限的資源的情況下，治療前，醫師只需根據提供病患的相關資訊：HCV replication (HCV RNA or HCV core antigen testing) 以及可能的藥品交互作用來開立並調整處方 (證據等級：B1)。

檢查病患是否為嚴重纖維化 (F3) 或是肝硬化 (F4) 是必要的，較簡單的非侵入式量表如 FIB-4 或是 APRI，在無儀器輔助下可用來評估，並決定病患是否要治療後的追蹤肝癌 (證據等級：A1)。

EASL 提到兩個泛基因型直接作用抗病毒藥物—sofosbuvir/velpatasvir 以及 glecaprevir/pibrentasvir。Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) 為 Gilead 公司的藥品，目前尚未在台灣上市，

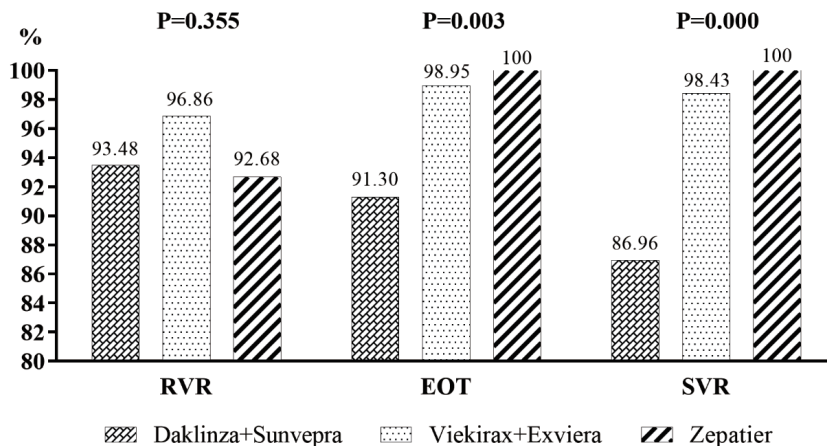
表二：2017 年聖馬爾定醫院 C 肝病患基本資料

	Daklinza+Sunvepra (N=46) (16.4%)	Viekirax+Exviera (N=191)(68.6%)	Zepatier (N=43)(15.4%)	P value
Male	20(43.48%)	78(40.84%)	19(44.18%)	0.905
Age (years)	69.00 ± 10.74	62.38 ± 11.04	65.61 ± 12.93	0.001
Genotype 1a	1(2.17%)	9(4.71%)	1(2.33%)	0.631
1b	45(97.83%)	182(95.29%)	42(97.67%)	0.631
RNA (IU/mL)(10 <sup>6</sup> )	2.53 ± 2.79	2.87 ± 3.62	3.42 ± 6.61	0.587
WBC (x/μL)(10 <sup>3</sup> )	4.94 ± 1.59	5.77 ± 1.89	5.48 ± 1.69	0.021
Hb (g/dL)	12.42 ± 2.13	12.57 ± 103.36	13.29 ± 1.63	0.734
Platelet (10 <sup>9</sup> uL)	1.21 ± 4.60	1.57 ± 5.44	1.45 ± 5.06	0.000
Albumin (g/dL)	3.60 ± 0.40	3.98 ± 0.36	3.93 ± 0.45	0.000
AST (IU/L)	72.80 ± 44.50	57.73 ± 34.72	70.78 ± 96.19	0.093
ALT (IU/L)	69.85 ± 44.28	66.62 ± 42.22	59.48 ± 44.03	0.507
T-Bilirubin (mg/dL)	0.97 ± 0.39	0.90 ± 0.32	0.94 ± 0.42	0.441
AFP (ng/mL)	17.27 ± 27.75	52.15 ± 596.83	7.97 ± 13.16	0.826
BUN (mg/dL)	17.17 ± 8.10	13.36 ± 6.77	14.40 ± 6.89	0.004
Creatinine (mg/dL)	1.36 ± 1.62	1.01 ± 1.31	0.99 ± 1.16	0.264
Fibrosis F3	28(60.87%)	153(80.10%)	36(83.72%)	0.008
F4	18(39.13%)	38(19.90%)	7(16.28%)	0.008
RVR	43(93.48%)	185(96.86%)	40(92.68%)	0.355
EOT	42(91.30%)	189(98.95%)	43(100%)	0.003
SVR	40(86.96%)	188(98.43%)	43(100%)	0.000

RVR: Rapid virological response.

EOT: End of treatment.

SVR12: sustained virological response at week 12.



圖一：2017 年聖馬爾定醫院 C 肝治療成效。

RVR: Rapid virological response.

EOT: End of treatment.

SVR12: sustained virological response at week 12.

表三：在沒有肝硬化或代償性肝硬化 (Child -Pugh A) 的 C 型肝炎患者使用泛基因型藥物簡化治療方案

建議
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 由於高效、安全、且耐受性良好的泛基因型抗 C 型肝炎藥物的核准，現在簡化的泛基因型抗 C 型肝炎治療建議已經成為可能 (B1)</li> <li>• 治療前評估可以僅限於證實 HCV 確有複製的證據 (HCV-RNA 或血清中 HCV 核心抗原的存在)，及通過簡單的非侵入性工具 (如 FIB-4 或 APRI) 來評估肝硬化的存在與否，以確定患者是否需要進行治療後追蹤評估 (B1)。</li> <li>• 沒有肝硬化或有代償性肝硬化 (Child A) 的患者，可以使用固定劑量的 sofosbuvir 和 velpatasvir 組合治療 12 週，或使用固定劑量的 glecaprevir 和 pibrentasvir 組合治療 12 週、即使沒有測試基因型 (B1)</li> <li>• 如果在未接受過治療的患者中、可以通過非侵入性工具可靠地排除肝硬化，那麼 glecaprevir 和 pibrentasvir 的組合、只要使用 8 週即可 (A1)</li> <li>• 學名藥只要質量確實管控、並由提供商提供保證、是可以使用的 (A1)</li> <li>• 應仔細檢查可能的藥物 - 藥物交互作用，並在必要時實施劑量修改 (A1)。</li> <li>• 所有患者群體中、這些治療方案預期的 SVR12 成功率都很高 (如果遵從醫囑的話)，在治療結束後 12 週、檢查 SVR12 是可有可無的 (B1)。</li> <li>• 具有高風險行為和再感染風險的患者、應測 SVR12，爾後也要儘可能每年進行一次病毒測試 (B1)。</li> <li>• 在患有晚期纖維化 (F3) 或代償性肝硬化 (F4) 的患者中，必須提供 SVR 後監測、以早期診斷肝癌、並儘速提供肝癌之治療與照護 (A1)</li> </ul>

非肝硬化以及代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 之患者，療程為 12 週；而失代償性肝硬化 (Child-Pugh B 以及 Child-Pugh C)，則需要與雷巴威林合併使用。該藥對於重度腎功能不全 (eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 患者或須接受血液透析治療之末期腎病變 (ESRD) 患者的安全性與療效尚未確立，因此不建議使用<sup>20</sup>。

而 glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) 為 AbbVie 公司在台灣已上市之產品，代償性肝硬化之患者療程為 12 週，而針對多數非肝硬化之患者，療程可縮短至八週，皆不須與雷巴威林並用，並對於腎功能不全以及透析治療之患者不需要調整藥品劑量。需注意的是，由於該藥品包含 NS3A/4A 蛋白酶抑制，不建議用於失代償性肝硬化之病患<sup>18</sup>。此藥已於 2018 年 8 月 1 日由健保署核准使用於基因型 1-6 型，療效值得期待。

由於這兩種藥品適用族群較廣且具有高療效，若是病人遵從服藥可免除療程結束後 12 週的 SVR12 檢測 (證據等級：B1)。

在此之前，不少學者已陸續提出相似的概念，其中 Nathan Ford 團隊曾於 2014 年發表有關醫療資源缺乏下要如何簡化 HCV 的治療並達到最大的治療效益，這種簡化的構想來自於 WHO 早期對於醫療侷限地區的 HIV/AIDS 治療防疫的概念延伸。在醫療資源以及設備完整的地區，治療 HCV 患者前會有一系列完整的檢

驗以及評估，然而在醫療侷限之地區卻無法如此，若要將治療成效擴大 (scale-up)，在有高療效以及高安全性的泛基因型直接作用抗病毒藥物的情況下，將治療前的評估簡單化會是未來的重點<sup>21</sup>(表四)。

## 目前台灣偏鄉之現況

由於城鄉落差以及當地地區的病患較為年長，偏鄉地區的 C 肝盛行率偏高，例如嘉義縣衛生局分析 2014 年至 2016 年的社區篩檢資料發現，嘉義縣的整體 C 肝陽性比率為 11.9%，遠高於台灣 C 肝平均盛行率的 4~5%。但是他們接受治療的比率普遍偏低，例如台南地區曾針對偏鄉地區進行 C 型肝炎之患者之調查，在 C 型肝炎患者中有 57.1% 的患者是不知道自己自己有罹患 C 型肝炎，甚者，在已知疾病下，只有 46.8% 的人有接受治療以及追蹤。對疾病不了解以及無意願接受治療者有 34.9%<sup>22</sup>。

深入偏鄉需要積極介入並當地居民，藉由衛生教育以及擴大篩檢活動，找出患者，強化與患者之間的醫療照護網，由醫護同仁追蹤病患回診接受治療。由於新藥的治療時間較短，可較早結束療程以及後續的 SVR12 的追蹤，對於當地患者或許有較高的用藥意願<sup>23</sup>。過去曾在偏鄉成立 C 肝專科治療門診的衛生所，第一個是在台南市玉井區衛生所，第二個是彰化田中衛生所，當時治療門診的開設難度很高，因

表四：促進低收入和中等收入環境中、擴大獲取 DAA 的關鍵步驟

允許大規模遞送 HCV 治療的關鍵步驟	潛在方法
簡化治療篩查	• 聯合檢測（例如抗體和抗原）用於同步診斷
治療方案的標準化	• 資源有限的環境中、有限數量的優選方案的定義其主要特徵： - 口服 - 泛基因型 - 無干擾素 - 固定劑量組合
簡化的實驗室監測	• 定義最簡單的診斷及監測試驗
服務提供	• 受過較少培訓的衛生人員下放關鍵任務 • 將醫療照顧下放到下級衛生機構
患者自我管理	• 以患者為中心的治療
負擔得起的藥品	• 自願許可 • 強制許可 • 專利異議 • 提高價格透明度 • 專利共享安排 • 批量採購

為當年干擾素針劑副作用較多，且要釋出處方籤，當地藥局不一定會配合，導致民眾配合意願不高。

現在新型口服直接作用抗病毒藥品的出現，相較於舊型干擾素治療，有較低的副作用、較短療程以及更高的療效，會是撲滅 C 肝的一大利器，且全部口服不需打針，會讓病患有更有意願接受治療。

## 台灣根除 C 型肝炎的策略

為了能消除台灣 C 型肝炎並達成 WHO 在 2030 年根除病毒性肝炎全球目標，國家 C 型肝炎旗艦計畫辦公室目前第二期計畫執行時間為 2016-2020 年，規劃因地制宜的篩檢策略與公共衛生介入模式，確保有足夠病人能出來接受治療。台灣在 2017 年 1 月 24 日開始給付 C 型肝炎全口服新藥後，也正規劃「八年減半」的國家防治計畫，期望在 2025 年，達到治療 20 萬人的目標，達成 C 肝治療涵蓋率 50%，同時降低 50% 新感染人數，與減少 50% 因肝病而死亡的人數。為了能控制 C 型肝炎，我們必須發展出精準的公衛防治策略，來針對高盛行地區居民如原住民、舊有的個案 以及特殊族群去規劃不同介入策略<sup>24</sup>。

## 嘉義縣的 C 型肝炎相當猖獗

嘉義縣可以說是肝病的故鄉。根據財團法人肝病防治學術基金會的篩檢資料，並與 C 肝辦公室盧勝男教授的台灣肝炎地圖資料做對照，顯示出 C 型肝炎最高盛行地區為雲嘉地區，依嘉義縣衛生局分配聖馬爾定醫院負責區域為中埔鄉，其 2002-2015 年複篩 C 肝人數統計為 373/4302 (9%)；阿里山因歸原鄉計畫，故另案處理。

## 嘉義縣肝病病人就醫障礙

在嘉義縣過去幾年對肝病控制成效不彰，我們假設的可能原因有以下幾點：

- 一、不知道：有一半病人不知自己已罹患肝病。
- 二、不想來：病人已知罹患肝病，但欠缺醫療知識，不知肝病是沉默的器官，大部分肝病無症狀故不想就醫。
- 三、來不了：已知罹患肝病但因地區偏僻交通不便無法就醫。
- 四、無人醫：找不到合適醫師治療。
- 五、不持續：有不少肝病病人，曾經到過醫療院所追蹤，但是追蹤幾次就不來了，沒有持續追蹤的原因可能相當異質性。但是這

一群病人是知情，而且有辦法到得了醫療院所。

由於嘉義縣老弱婦孺眾多且幅員遼闊交通不便，進而無法做肝病追蹤及治療，為以上四個原因之首要。假使我們的策略是在大醫院體系中等待病人就醫，將無法突破上述的四大障礙，對於控制整個嘉義縣肝病之功效不大。既然肝病患者無法前往大醫院就醫，我們將派醫療人員至各鄉鎮進行醫治。此外台灣城鄉差距大，於都會區如台北採取策略並非能成功用來根除偏鄉嘉義縣 C 型肝炎，因此需擬出一套適合用於嘉義縣之策略。

## 消除嘉義縣 C 型肝炎的戰略及戰術思考

由於國家級 C 型肝炎消除工作，執行度非常困難，實際做法是可以將目標分為比較的小單位執行，我們稱之為「微消除」(Micro-elimination)<sup>24</sup>。根據不同的病人族群去做不同的預防防治策略，這樣 C 型肝炎消除會比較有效率。使用微消除的優勢是可鼓勵政策制定者以及資金贊助者，能夠設定比較實際的亞國家級目標。為了可成功執行微消除計畫，必須比較精準的估計 C 型肝炎次族群被感染人數以及診斷方式，以及如何於這些族群裡開始進行治療。消除 C 型肝炎除了需要國家的政策 top-down 的計畫之外，在技術層面仍需要衛生單位以及醫療院所做 bottom-up 應用。

根據以上的背景，在台大陳健弘教授及長庚盧勝男教授的指導下，我們認為可以從以下幾個策略，來消除嘉義縣的 C 型肝炎。

策略一：外展門診 (outreach clinic) - 定點巡迴肝炎專科治療門診。

策略二：醫院 C 型肝炎陽性個案召回。

策略三：健康照護教育訓練。

策略四：肝病就醫障礙。

策略五：美沙冬替代療法特別門診病人的 C 型肝炎治療。

策略六：在監獄篩檢及治療 C 型肝炎。

策略七：篩檢來找出潛在的 C 型肝炎病人。

本計畫是針對策略一的計畫

一、本計畫的具體目標 (Specific Aim)

- (一) 從現有的資料庫撈出 C 型肝炎抗體陽性的病人。
- (二) 成功的到鄉衛生所設立外展門診。
- (三) 召回 C 型肝炎抗體陽性病人至外展門診接受追蹤治療。

二、計畫目的

本案申請辦理「消除 C 型肝炎 - 嘉義縣 C 肝巡迴醫療服務計畫」期間自 107 年 07 月 01 日至 108 年 12 月 31 日止。本計畫的主要目的是要解決以下的就醫障礙：(1) 來不了，已知罹患肝病但因地區偏僻交通不便無法就醫，(2) 無人醫，找不到合適醫師治療。

三、規劃構想

- (一) 服務範圍：以「中埔衛生所」為主，擴大至周遭鄉鎮。
- (二) 實施對象：主要服務對象為 C 肝病患者。
- (三) 執行策略：

1. 肝病特別門診模式

由於衛生所設立一個外展的肝膽科門診，以 VPN 方式將就醫資料傳送回聖馬爾定醫院資訊系統，肝病藥物由聖馬爾定醫院提供、血液檢查由聖馬爾定醫檢師採檢並將檢體帶回醫院檢驗分析。此模式優點是人力、耗材、藥物支出全部由聖馬爾定醫院提供，衛生所只需提供醫療空間以及必要行政協助。

2. 執行運作

護理師或個管師根據衛生局及肝病基金會提供 C 型肝炎抗體陽性個案資料，以電話追蹤方式調查是否已於醫院或診所追蹤治療，並紀錄已追蹤治療病人之目前現況。而未追蹤治療之病患，將以電話聯絡或親自至府上服務之方式協助其就醫。

醫療團隊每二週一次到衛生所看診半天，對 C 型肝炎病人做初步評估，包含 AST、ALT、AFP、HCV RNA、C 型肝炎病毒基因型，以及腹部超音波檢查等。符合肝病治療條件給予治療，有疑似肝癌個案將轉至大醫院做

進一步檢查。C 型肝炎治療方式有干擾素及口服藥兩種，但因干擾素副作用大，目前 C 型肝炎都以口服藥為主，2018 年健保已納入幾種口服藥，效果更好副作用小，所以治療應該是以口服藥為主。

由於這些病人的資料很珍貴，我們會在徵得病人同意後，將多餘的檢體保存下來，以作為日後需要補充資料時用。

#### 四、藥事法規

- (一) 本院巡迴醫療門診藥物採本院自行提供 C 肝口服藥，由本院藥師給予病患 C 肝口服藥。
- (二) 本院看診醫師及護理師於門診時對病患進行藥物衛教。
- (三) 本院醫護人員指導患者若有任何服藥問題，可向藥師進行詢問。

#### 五、醫療團隊

將由聖馬爾定醫院組成醫療團隊至衛生所設置肝病特別門診，團隊成員包括肝膽腸胃科醫師、護理師、藥師及司機各 1-2 名。

#### 六、服務成果

預計 108 年 12 月 31 日前提出計畫執行成果報。

#### 七、學術研究、國家發展及其他應用方面預期之貢獻

兩年計畫算是 pilot study，若此計畫可以成功，未來可將此模式擴展至整個嘉義縣，並使教育程度低或經濟基礎較差的鄉鎮，都可經由我們的計畫，來根除 C 型肝炎，並將此計畫推廣到其他縣市。我們的方法可以做為國家級 C 型肝炎防治的重要參考，以便達成 WHO 所宣示的，2030 年前，至少 80% 的 C 型肝炎病人獲得治療。

#### 八、經費需求

本計畫所需的經費依「嘉義縣十年 C 肝減半計畫醫療團隊進駐衛生所工作分配表」之單

位自籌辦理，中埔衛生所無償提供醫療空間供醫療團隊進駐使用。

## 結 論

越來越多研究顯示，消除 HCV 可減少肝硬化、肝外表徵 (extrahepatic manifestations)、肝移植、肝癌以及死亡的發生風險。

由於 C 肝感染早期無任何明顯症狀，多數病人會輕忽後續發生肝硬化等肝病之風險而未接受治療，因此仍須宣傳防治與定期篩檢才能及早發現治療。目前直接作用抗病毒藥物不論是針對特定基因型或是泛基因型，相關研究都將趨向成熟，特殊族群之相關試驗結果已大多發表，更進一步討論多著墨在治療後肝癌復發的追蹤以及探討公衛上如何使用有限的資源將治療效益擴大化。

而泛基因型藥品，兩種皆使用方便，每日僅需服用一次，並具有高療效、高耐受性以及較短療程的特色，因不受基因型影響而能夠減少相關病毒學檢測的次數，對於資源較貧乏的地區的公衛防疫上或許能提供更多的幫助以及便利性。

由於台灣健保給付標準的開放，許多醫師對於直接作用抗病毒藥物的用藥經驗已有相當熟悉度，未來要如何達到治療成效的最大化，應藉由國家公衛政策的力量，擴大篩檢，盡快找出未接受治療之潛在病患，特別是針對偏鄉、原鄉或是特殊族群如毒癮患者等較難介入的族群，盡快將他們找出，並給予治療，盡早將台灣的 C 型肝炎消彌。

## 誌 謝

感謝本院保肝小組鄧乃燕、黃雅莉衛教師及教研部黃瑞芳研究專員對本研究之協助。

## 參考文獻

1. Chen CH, Huang GT, Yang PM, et al. Hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinomas yield different clinical features and prognosis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2524-9.
2. 肝基會突破現行模式 從嘉義出發，全面提升 C 肝治療率 好心肝會刊, 79 期, 2017 年 7 月出版. 頁 11。
3. Yu ML, Yeh ML, Tsai PC, et al. Huge gap between clinical efficacy and community effectiveness in the treatment of



- chronic hepatitis C: a nationwide survey in Taiwan. *Medicine* 2015; 94: e690.
4. Kao JH. Hepatitis C virus infection in Taiwan: Past, present, and future. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 65-6.
  5. Organization. WH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization <http://www.who.int/iris/handle/10665/246177>. 2016.
  6. Walker CM. Designing an HCV vaccine: a unique convergence of prevention and therapy? *Curr Opin Virol* 2017; 23: 113-9.
  7. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 212-23.
  8. 中央健康保險署. C型肝炎全口服新藥健保給付 執行情形現況. 中華民國106年11月.
  9. 衛生福利部中央健康保險署. 106年度C型肝炎全口服新藥名額分配及使用資訊. [https://www.nhi.gov.tw/queryN/Hepatitis\\_C.aspx](https://www.nhi.gov.tw/queryN/Hepatitis_C.aspx).
  10. 財團法人台灣肝病醫療策進會. 肝策會健保C肝全口服用藥臨床醫師流程提醒. 2017.
  11. 維建樂 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  12. 易奇瑞 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  13. 賀肝樂 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  14. 速威干 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  15. 坦克干 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  16. 索華迪 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  17. 夏奉寧 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  18. 艾百樂 衛生福利部食品藥物管理署核准仿單 (data accessed: 2018/05).
  19. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511
  20. Epclusa-FDA Approved Prescribing Information (data accessed: 2018/05).
  21. Ford N, Swan T, Beyer P, Hirnschall G, Easterbrook P, Wiktor S. Simplification of antiviral hepatitis C virus therapy to support expanded access in resource-limited settings. *J Hepatol* 2014; 61: S132-8.
  22. Cheng PN, Chiu YC, Chiu HC, Chien SC. The characteristics of residents with unawareness of hepatitis C virus infection in community. *PloS one* 2018; 3: e0193251.
  23. Hezode C. Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: Advantages and disadvantages in high- and low-income regions. *J Viral Hepat* 2017; 24: 92-101.
  24. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M, Foundation EIL. Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 665-6.

# Current Efficacy and Prospectives of Oral Direct-Acting Antiviral Drugs to Treat Chronic Hepatitis C

Ching-Chu Lo<sup>1</sup>, Mei-tsu Chen<sup>1</sup>, Kuo-chih Huang<sup>1</sup>, Chien-hung Lin<sup>1</sup>, Hsu-sheng Cheng<sup>1</sup>,  
Yee-Tam Liao<sup>1</sup>, I-wen Hung<sup>1</sup>, Sheng-Nan Lu<sup>2</sup>, and Chien-Hung Chen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Martin De Porres Hospital;*

<sup>2</sup>*Division of Gastroenterology, Chai-Yi Chang Gung Memorial Hospital;*

<sup>3</sup>*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Yunlin Branch*

Chronic hepatitis C is one of the main reasons for the high ranking of liver diseases in Taiwan. With the popularization of oral direct-acting antiviral drugs (DAA), DAAs have been reimbursed by the NHI, and achieved per-protocol SVR rate up to 97%. Despite good SVR rate, less than 10% of the entire hepatitis C population in Taiwan are willing to seek treatment, so there is still a great unmet need in prevention of hepatitis C. Under limited resources, we suggest a pilot project by expanding screening and treatment universalization with DAA and expect to eradicate hepatitis C in Taiwan as soon as possible. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 364-373)