

世界胃肠病学组织全球指南

# 丙型肝炎的诊断、管理与预防



赵冬冬 方家追 刘丽琳 译 吕芳芳 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科 (310016)

## 2017 年更新版 评阅组

Muhammad Umar(主席, 巴基斯坦), Aamir G. Khan(共同主席, 巴基斯坦), Zaigham Abbas(巴基斯坦), Sanjeev Arora(印度), Naqvi Asifabbas(英国), Andre Elewaut (比利时), Gamal Esmat (埃及), Graham Foster(英国), Michael Fried (瑞士), Khean-L Goh(马来西亚), Hamama Tul Bushra Khaar (巴基斯坦), Tayyab Saeed Akhter (巴基斯坦), Michio Imawari (日本), Vasily Isakov (俄罗斯), Douglas LaBrecque (美国), Anton LeMair (荷兰), Peter Malfertheiner (德国), Steve Ryder (英国), Peter Schiedermaier (德国), Davor Stimac (克罗地亚), Rakesh Tandon (印度), Federico Villamil(阿根廷), Rodrigo Zapata (智利), and special advisor Peter Ferenci (奥地利)

## 通讯信息

Professor Muhammad Umar— e-mail: drumarpk@yahoo.com  
Principal/Dean, Rawalpindi Medical College; Chief Allied Hospitals Rawalpindi; Chair & Professor of Medicine; Rawalpindi Medical College Rawalpindi Pakistan; Chief Gastroenterology & Hepatology Division; Clinical Coordinator of Hepatitis Prevention and Control Program; Holy Family Hospital Rawalpindi Pakistan; Ex-Governor, American College of Gastroenterology (ACG); Chairman AsiaHep Pakistan; Past President Pakistan Society of Gastroenterology; Past President Pakistan Society of Hepatology; President Rawalians' Research Forum

## 目录

目 录 .....	2
表目录.....	3
图目录.....	3
<b>1. WGO 全球视角——资源依赖性指南和分层化推荐 .....</b>	<b>4</b>
<b>2. 流行病学——全球比较和资源因素.....</b>	<b>5</b>
<b>3. 自然史和预防.....</b>	<b>10</b>
3.1 自然史 .....	10
3.2 预防 .....	10
3.2.1 告知 HCV 感染者避免传播 HCV .....	10
3.2.2 社区和医疗保健机构中的预防 .....	11
<b>4. 诊断和筛查 .....</b>	<b>11</b>
<b>5. HCV 感染的管理 .....</b>	<b>13</b>
5.1 治疗目标 .....	13
5.2 治疗原则 .....	14
5.3 哪些人应该治疗? .....	16
5.4 疗效预测因素.....	16
5.5 治疗前评估 .....	17
5.5.1 治疗前监测推荐.....	17
5.6 治疗中的评估.....	17
5.6.1 何时需考虑因药物副作用而停药.....	18
5.7 治疗后评估 .....	18
5.7.1 对治疗无应答的患者.....	18
5.7.2 对获得持续病毒学应答（SVR）的患者.....	18
5.8 自 2014 年 CHC 无干扰素全口服药物治疗方案.....	18
5.9 特殊人群的治疗.....	19
5.9.1 急性丙型肝炎的治疗.....	19
5.9.2 儿童丙型肝炎的治疗.....	20
5.10 仿制和专利的 DAA 都是有效的吗? .....	20
5.11 随着 DAA 的出现，仍然需要干扰素吗？局部的观点.....	21
5.12 一个被低估的问题—DAA 耐药.....	21
5.13 非专科医师治疗 HCV .....	22
5.14 总结.....	22
<b>6. 治疗分类和分级流程.....</b>	<b>22</b>
6.1 基因 1 型 CHC 的分级流程.....	23
6.2 基因 2 型 CHC 的分级流程.....	24
6.3 基因 3 型 CHC 的分级流程.....	25
6.4 基因 4 型 CHC 的分级流程.....	26
6.5 基因 5/6 型 CHC 的分级流程.....	27
6.6 既往使用 SOF 为基础治疗方案失败的患者的分级流程.....	27
6.7 失代偿期 CHC 的分级流程.....	28
6.8 混合基因型或未分型感染.....	28
<b>7. 参考文献.....</b>	<b>29</b>

## 表目录

表 1	HCV 国际“金标准”实践指南.....	4
表 2	“资源匮乏”与“资源充裕”国家间的比较 .....	5
表 3	21 个地区 HCV 感染率及支持证据 .....	7
表 4	发达国家和发展中国家 HCV 感染率[17].....	8
表 5	HCV 检测结果的分析.....	12
表 6	HCV 感染高危人群 .....	12
表 7	治疗反应的定义 .....	13
表 8	基因 1a 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程 .....	23
表 9	基因 1b 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程 .....	24
表 10	基因 2 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程.....	24
表 11	基因 3 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程.....	25
表 12	基因 4 型 CHC 患者基于疗效的治疗选择分级流程.....	26
表 13	基因 5/6 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程.....	27
表 14	SOF/RBV 方案（无论是否使用 PEG-IFN）治疗后部分应答或无应答的患者治疗选择的分级流程 .....	27
表 15	失代偿期慢性丙型肝炎治疗选择的分级流程.....	28

## 图目录

图 1	HCV 基因型全球分布 .....	9
图 2	美国 HCV 感染来源的情况 .....	10
图 3	慢性丙肝治疗史以及持续病毒学应答率 .....	15
图 4	Sofosbuvir 3 个月疗程的全球价格 .....	15

## 1 WGO 全球视角——资源依赖性指南和分层化推荐

本指南针对全球所有参与丙型肝炎管理的医务人员，包括初级医疗保健和二级医疗保健人员。本指南涵盖儿童和成人丙型肝炎病毒（HCV）感染或暴露后管理过程的所有阶段：筛查，检验，诊断，转诊，治疗，护理以及随访。

每年都有很多著名的医疗机构发布指南，其中一些“金标准”的治疗方案均是为拥有充足医疗资源的医师制定的。表 1 列有针对丙肝管理的主要国际指南。

表 1 HCV 国际“金标准”实践指南

<b>欧洲肝病学会(EASL)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EASL 关于 HCV 治疗推荐意见（2016 版）[1] <a href="http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf">http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf</a></li> </ul>
<b>美国肝病学会(AASLD)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV 检测、管理以及治疗推荐意见[2] <a href="http://www.hcvguidelines.org/">http://www.hcvguidelines.org/</a></li> <li>• 在《Hepatology》上发表的 HCV 指南[3] <a href="http://dx.doi.org/10.1002/hep.27950">http://dx.doi.org/10.1002/hep.27950</a></li> </ul>
<b>亚太肝病学会 (APASL)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• APASL 关于 HCV 治疗共识和推荐意见[4] <a href="http://apasl.info/apasl-hcv-guideline-treatment-2016.pdf">http://apasl.info/apasl-hcv-guideline-treatment-2016.pdf</a></li> </ul>
<b>世界卫生组织(WHO)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 慢性 HCV 感染者的筛查，护理和治疗指南，2016 年 4 月更新版 [5] <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1</a></li> </ul>

对许多发展中国家的医生而言，上述指南可能是不符合实际和难以应用的。若西方的指南未能认识到这一点，将不利于相关临床知识和医学证据的传播。为了使指南更加适用不同的医学资源环境，世界胃肠病学组织（WGO）提出了“分层化推荐”的概念，根据医疗条件和可利用资源进行相关诊断和治疗方案的分层设置[6]。

WGO 指南中包含了为资金有限的临床医生制定的替代方案。这些方案的制定主要基于治疗成本，也会考虑到当地资源的可及性，技术和基础设施。分层化推荐从简单的选项列表，到较为复杂的并行的诊断和治疗的临床路径，并且从“资源盲目性”向“资源依赖性”转变。不可避免的，分层化推荐更多的基于经验性证据，而非金标准方案。研究经费总是更多的投入到“最佳方案”的优化上，却甚少为发展中国家的临床实践做出努力。然而，通过发展中国家里临床专家的积极参与，临床共识依然可以达成。指南中更加广泛的使用分层化推荐，将会促进临床研究更偏向于医疗资源受限时对最佳治疗方案的探索。

## 2 流行病学——全球比较和资源因素

在探讨 HCV 感染的全球流行病学时，需要了解“西北”和“东南”之间的差异。在北半球和西方国家，HCV 感染率较低[7,8]，而在南半球和东方国家的感染率处于中等和较高水平[9-11]，这导致了原本就资源匮乏的国家面临更高的医疗成本和经济负担。因未能很好地执行常规的感染控制指南，东方国家 HCV 感染的主要危险因素是不安全的治疗注射，包括重复使用注射器、针头或者其它需要回收后重复利用却未经充分消毒的器械。这些因素影响了发展中国家的治疗策略，也凸显了强化预防措施、公众认知、健康教育，以及卫生保健人员和政府相关部门的重要性。另一方面，在西方发达国家，HCV 的主要通过静脉毒品注射人员之间因共用注射器械传播。静脉毒品注射人员 HCV 抗体阳性率处于 35%~61% [12,13]，在美国 HCV 感染新发病例中 60~80% 为静脉吸毒人员。

此外，受诊断检测方法的可及，以及成本和质量的影响，HCV 筛查极其困难（即使在高危人群中），导致数据收集和报道的不准确。同样地，多聚酶链反应（PCR）的标准化以及方法学问题使得决定“谁需要治疗”更加困难。

由于一些特殊危险因素如饮酒、药物成瘾、静脉吸毒、合并感染以及二重感染等的不同，HCV 的自然史也同样存在“东、西方”间的差异。其它合并症（如肥胖和代谢综合征的流行）以及营养不良也可影响肝脏的组织学和疾病的进程。

表 2 “资源匮乏”与“资源充裕”国家间的比较

	资源匮乏	资源充裕
危险因素	<ul style="list-style-type: none"> <li>不安全的注射</li> <li>输注未经筛查的血液</li> <li>感控措施不佳，如进行牙科操作或使用手术器材、产科器械时未消毒，医疗机构内未能较好地遵循感染控制指南</li> <li>理发过程中未消毒</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>静脉吸毒</li> <li>HIV/HCV 共同感染率高</li> <li>性传播</li> <li>纹身</li> <li>酒精</li> <li>代谢性</li> </ul>
流行病学	精确的社区感染率和发病率未知，因为大部分研究来源于医院	精确的感染率和发病率有较好地记录
诊断	HCV 检测方法学未进行质量控制，均一化或标准化。快速 HCV 检测 (SD Bioline HCV) 已获得 WHO 的资格预审，此方法尤其适用于资源匮乏的国家	诊断方法学已标准化

	资源匮乏	资源充裕
自然史/接触史	未知，因为大部分病人是被偶然诊断出来的。在大部分病例中，感染的来源和时间均难以追溯。同时存在的合并症以及营养不良常可影响 HCV 感染的自然史和疾病过程	回顾性和前瞻性研究皆可供参考
循证研究/良好的临床实践	差	佳
治疗	治疗方案未统一，也未标准化。可能存在治疗依从性的问题。缺乏随机双盲研究。DAA 并非在所有的国家中都能获得。	所有病人都根据现行的国际共识指南进行评估、治疗、和随访。DAA 治疗为标准方案且使用率在迅速提高
治疗成本	在低收入国家中，DAA 能够以协议价购买到。例如，在巴基斯坦和印度，Sofosbuvir 的价格为 300 美元。在埃及，Daclatasvir 价格为 175 美元，Sofosbuvir/ledipasvir 价格为 400 美元。此外，当地若有仿制药，其价格更低；例如，在巴基斯坦一瓶 sofosbuvir 仿制品价格为 40 美元甚至更低。	在高收入国家，DAA 价格非常昂贵，不同仿制药物的价格也存在差异。Sofosbuvir 在西班牙和瑞士价格分别为 14,000 和 20,590 美元，而 Daclatasvir 在韩国和德国的价格则分别为 1128 和 14,899 美元。

DAA: 直接抗病毒药物; HCV: 丙型肝炎病毒; HIV: 人类免疫缺陷病毒。

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒（HCV）引起的传染性肝病。此病毒在世界范围内流行，最近的一项研究分析（囊括了拥有 90% 世界人口的 117 个国家的 1217 项研究）显示，约有 1.8 亿为 HCV 血清学阳性。HCV 基因 1 型最常见，8340 万例（占全部病例的 46.2%），大约 1/3 的病例在东亚地区。基因 3 型次之（5430 万，30.1%）；基因 2、4、6 型共占全部病例的 22.8%；基因 5 型比例少于 1%。

在开展 HCV 筛查之前，静脉吸毒、纹身以及透析和输血等医疗操作造成了 HCV 的广泛传播，丙型肝炎已经成为世界公认的健康问题[14]。HCV 感染分布存在相当大的地域性差异，在东亚、拉丁美洲、地中海，以及在非洲和东欧某些区域中患病率较高。

丙型肝炎是一个全球性的挑战。全球的丙肝患病率数据大多是基于 HCV 血清学研究 [15]。然而，WHO 数据来源于已发表的研究以及各个国家、地区提交的数据。尽管 HCV 感染是全球流行性疾病，但是在世界不同地区其分布情况存在极大的差异[5]。

发展中的贫穷的非洲和亚洲国家 HCV 患病率最高，而在欧洲和北美发达的工业化国家患病率较低。慢性感染率较高的国家包括中国，巴基斯坦，尼日利亚和埃及。遗憾的是，除了埃及，摩洛哥和南非，其他的非洲国家没有很好的数据。这些国家 HCV 传播主要通过污染的器械进行不安全的注射，例如在埃及，长达 30 多年的时间里，

HCV 大多通过在长期使用静脉药物(酒石酸锑钾)治疗血吸虫病的过程中, 使用非一次性的玻璃注射器导致传播的。

在欧洲, 北美和南美, 澳大利亚, 日本和埃及, 慢性丙肝是导致肝硬化最常见的病因以及肝移植最常见的适应证。在 25-30 年内, 患者发展成肝硬化的风险为 5%~25%<sup>[16]</sup>。

表 3 21 个地区 HCV 感染率及支持证据

全球疾病负担分区	2013 年总人口 (百万)	感染率 (%)	感染人群 (百万)
高收入的亚太地区	182	1.1	2.0
中亚	84	5.4	4.5
东亚	1434	1.2	16.6
南亚	1650	1.1	18.8
东南亚	635	1.0	6.6
澳大拉西亚	28	1.4	0.4
加勒比海	39	0.8	0.3
中欧	119	1.3	1.5
东欧	207	3.3	6.8
西欧	425	0.9	3.7
安第斯拉丁美洲	57	0.9	0.5
中拉丁美洲	246	1.0	2.6
南拉丁美洲	62	1.2	0.8
拉丁美洲热带地区	207	1.2	2.5
北非/中东	469	3.1	14.6
高收入北美	355	1.0	3.7
大洋洲	10	0.1	0.0

全球疾病负担分区	2013 年总人口 (百万)	感染率 (%)	感染人群 (百万)
撒哈拉以南非洲中部	100	4.2	4.3
撒哈拉以南非洲东部	385	1.0	3.9
撒哈拉以南非洲南部	75	1.3	1.0
撒哈拉以南非洲西部	367	5.3	19.3
其他地区	27	1.9	0.5
全球	7162	1.6	114.9

来源:世界卫生组织[5].

表 4 发达国家和发展中国家 HCV 感染率[17]

国家	感染率 (%)
孟加拉国	1.3%
巴西	1.6%
喀麦隆	11.6%
中国	1.3%
埃及	10.0% [18]
印度	0.8%
日本	1.5%
尼日利亚	8.4%
巴基斯坦	6.7%
俄罗斯	4.1%
美国	1.3%

HCV 主要通过皮肤暴露传播：静脉吸毒，针刺伤，医疗机构内感染控制不佳；全球仍有医源性感染的发生。相对少见的是，HCV 的传染发生在人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）阳性的男男性行为中[19]，以及 HCV 母亲



生产过程里。过度使用注射和不安全的注射导致了全球大约 200-500 万人口的 HCV 感染[16,20-27]。

一夫一妻异性性接触引起的 HCV 传播风险非常低（1.2%或者更低），通过性传播感染 HCV 的最高概率为 0.07%/年或 1/190,000 次性接触[28]。

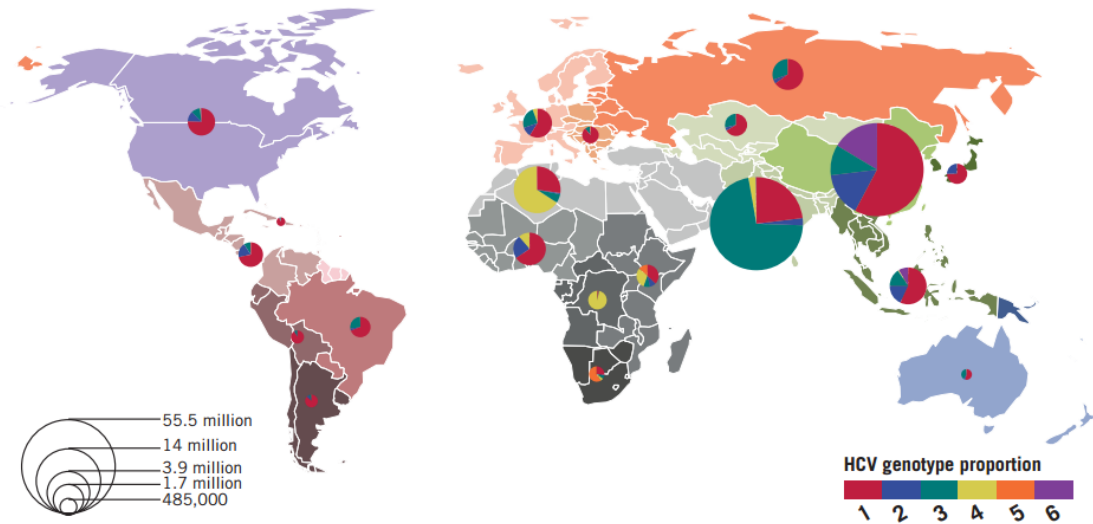


Fig. 1 HCV 基因型全球分布。

来源：世界卫生组织[5]。

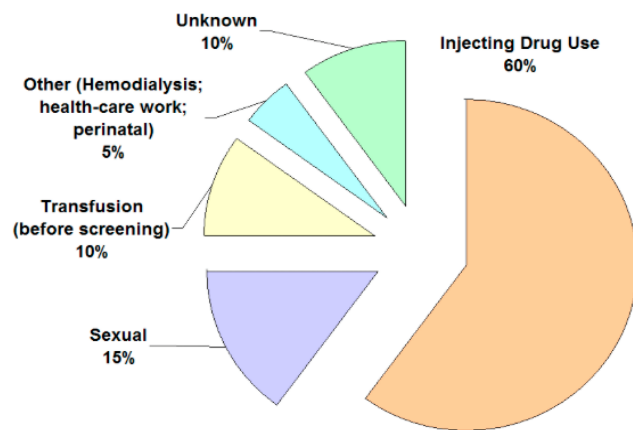


Fig. 2 美国 HCV 感染来源的情况。

发达国家“静脉吸毒”占全部 HCV 感染者的 60%，发展中国家 60%的 HCV 经“不安全的注射”传播。

来源：美国疾病控制和预防中心[29].

## 3 自然史和预防

### 3.1 自然史

HCV 感染，可以表现为轻型仅持续数周，也可以是重型（急性感染）或者终生感染（慢性感染）。大约 80%的感染者会发展为慢性感染，其中大部分表现为慢性肝炎。HCV 感染的潜伏期为 14-180 天（平均 45 天），目前尚无有效针对 HCV 的疫苗。

HCV 感染慢性化的预测指标[30]:

- 男性
- 感染时年龄 >25 岁
- 无症状急性感染
- 非裔美国人
- HIV 感染者
- 免疫抑制患者

HCV 感染通常进展缓慢，5-15%的患者经过 20 年可缓慢进展为肝硬化[31]。然而，有一些研究倾向于 HCV 感染的疾病进程是比较温和的[32]，这也说明了纤维化是一个难以预测的过程[33]。虽然部分研究报道 HCV 感染者具有较高的自发清除率，尤其是年轻患者，但是仍然有接近 80%的患者会发展为慢性感染[34,35]。

每年大约 4-9%的肝硬化患者会发展为进行性肝功能衰竭，原发性肝细胞肝癌（hepatocellular carcinoma, HCC）年发生率为 1-4%[36]。在未来几十年由于进行性肝功能衰竭或 HCC，死亡率会持续升高。在一些国家，HCV 感染是导致因肝脏疾病死亡的主要原因，也是肝移植的主要适应症[37]。

约 70-80%的 HCV 感染者表现为无症状。在急性感染或慢性肝炎急性发作期，其临床表现与其他类型的病毒性肝炎类似，包括乏力、腹痛、纳差、黄疸等一种或多种症状。

### 3.2 预防

#### 3.2.1 告知 HCV 感染者避免传播 HCV

- HCV 感染者需覆盖出血创口或切口，并立即使用消毒剂，避免污染的血液接触他人。
- HCV 感染者不应献血或捐献器官，虽然 HCV 阳性患者的器官可以移植给 HCV 阳性者。
- 告知静脉吸毒者 HCV 传播的风险，如其继续吸毒则告知安全注射的方法。

- HCV 感染者的呕吐物和其他分泌物应消毒处理，如使用漂白粉、戊二醛溶液。
- HCV 经性传播的概率低。夫妻间无需使用屏障性预防措施来降低风险。但是有文献报道，在非静脉吸毒者中，男男性行为导致 HCV 感染率越来越高，尤其在 HIV 患者中。
- HCV 经母乳传播的概率低，所以不必停止母乳喂养。
- 家庭生活和身体接触不认为是 HCV 传播的危险因素，因此 HCV 患者可以参加任何日常活动。

### 3.2. 社区和医疗保健机构中的预防

- 所有献血者都必须检测抗 HCV 和/或 HCV RNA。
- 医疗保健机构中，必须严格遵循感染控制的全面防护措施，包括侵入性操作时使用一次性或严格消毒的材料，器械需要充分清洗和消毒。
- 对纹身师，理发（剃须）师，足/手护理者及传统或替代治疗师进行宣教，告知如何减少血液污染的方法，包括皮肤穿刺或者粘膜暴露的消毒措施。
- 静脉吸毒感染 HCV 有增多的趋势，因此，尤其在学龄儿童中，进行毒品危害的教育活动非常重要。同时应开展减少伤害的教育项目，如针头/注射器方面的知识。
- 任何接受过手术或牙科治疗存在感染 HCV 高风险的人群，应推荐筛查。尤其在那些外科和牙科治疗已成为重大传播风险的医疗保健机构中。
- 有输血史的患者存在 HCV 感染的高风险，应推荐筛查。
- 慢性丙型肝炎患者进行乙型肝炎筛查后需接种乙肝疫苗。
- 仅在在有资质的医疗保健机构中开展注射治疗，并且尽量不鼓励注射治疗，尤其不要在没有有效医疗监督的机构进行。如必须注射治疗，应遵照世界卫生组织关于安全注射的建议进行。
- 依据疾病控制预防中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）的建议，所有医院（公立和私立）应制定和执行针刺伤的处置条例。
- 医疗保健工作人员如有手的皮肤破损都应使用防水材料覆盖；如有条件，应使用有血液指示剂的双层手套。
- 医疗保健工作者需接种 HBV 疫苗

## 4 诊断和筛查

HCV 感染的诊断依据酶联免疫法（enzyme-linked immunoassay, ELISA）检测特异性抗体。若抗体阳性，表示曾受到 HCV 感染，但不能鉴别是急性感染、慢性感染或已痊愈。因为“窗口期”的存在，在初次感染的前几周抗体可能无法检出，这也可发生在免疫抑制患者中。

甲型肝炎和乙型肝炎可根据 IgM（Immunoglobulin M）抗体诊断是否是急性感染。与之不同的是，急性 HCV 感染没有相应的血清学指标。慢性 HCV 感染的筛查依据酶免疫法（enzyme immunoassay, EIA）或者化学发光免疫分析法（chemiluminescence immunoassay, CIA）检测 HCV 抗体；确诊则需要特异性更高的检测方法，例如 HCV RNA 的核酸检测。

急性丙型肝炎的诊断依据：

- 有或没有谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）的显著升高（ALT 有时升高 10 倍以上）
- 有或没有黄疸
- 血清 HCV RNA 阳性
- 数周后出现抗 HCV

如果一开始抗 HCV 和 HCV RNA 均阳性，则难以鉴别急性感染和伴一过性 ALT 升高的慢性感染。

表 5 HCV 检测结果的分析

抗 HCV	HCV RNA	状态
+	+	根据临床表现判断急性或慢性 HCV 感染
+	-	恢复期或急性 HCV 感染低病毒血症期 急性 HCV 感染早期
-	+	免疫抑制状态的慢性 HCV 感染 HCV RNA 试验假阳性
-	-	无 HCV 感染

世界卫生组织（WHO）已经对第一个快速 HCV 诊断测试进行了资格预审，这将有助于低收入和中等收入国家对 HCV 的诊断和治疗。由 Standard Diagnostics 有限公司（韩国）生产的最新获得资格预审的诊断测试 SD Bioline HCV，是一种即时诊断方法，特别适用于那些缺少检验实验室和受训人员的低资源国家。它类似于妊娠试验，不需要医院机构或电力设施，只要受过简单培训的医疗工作者就可以操作。检测在 20 分钟内即有结果。该产品尚未在婴幼儿上验证[38]。

建议对危险因素或特定年龄的人群进行筛查——不同国家的危险因素不尽相同，不同群体对 HCV 感染的风险也存在差异。如果无法按照表 6 实行筛查（例如，患者无法明确是否使用过重复使用的注射器），也可基于初诊时是否有转氨酶的升高。美国疾病控制中心推荐对所有在婴儿潮时期出生的人进行筛查。在欧洲，无此建议。

表 6 HCV 感染高危人群

- 特定的国家进行定期筛查之前接受过输血或血制品
- 特定的国家进行定期筛查之前接受过手术治疗
- 共用注射器或玻璃注射器注射史
- 牙科治疗史
- 穿耳/鼻或纹身史
- 医疗保健工作者
- 静脉注射吸毒者
- 有多次输血史的地中海贫血或血友病患者

- 透析患者
- HCV 母亲的孩子
- 异常或不明原因的转氨酶升高患者
- 囚犯
- 器官移植患者
- HIV 感染者
- 有在商业场所剃须/剃发
- 性工作者

\*目前，筛查到的风险不到百万分之一

## 5 HCV 感染的管理

### 5.1 治疗目标

治疗 HCV 感染的目标是减少病毒相关的并发症，这取决于病毒的清除并保持持续的病毒学应答（sustained viral response, SVR）。获得 SVR 的患者实现了病毒的清除，病毒再激活的可能性很小。已有证据表明，患者获得 SVR 后，可改善肝脏的坏死性炎症和纤维化，降低肝癌发生的风险。

急性 HCV 感染者未经治疗而实现病毒清除的，无需抗病毒治疗。根据资料报道，15% 至 50% 的患者可自愈。

表 7 治疗反应的定义

缩写	描述	HCV RNA 水平	时限
LVL	Low viral load (低病毒载量)	< 800,000 (5.9 log) IU/mL	
HVL	High viral load (高病毒载量)	> 800,000 (5.9 log) IU/mL	
RVR	Rapid viral response (快速病毒学应答)	低于检测下限	治疗 4 周后
NR	Null response (无应答)	与基线相比，升高 > 10 倍 (IU/mL)	治疗 6 周后
		治疗结束时未能抑制病毒血症	在第 12、16 或 24 周，视情况而定
EOTR, ETR, or ETVR	End-of-treatment (viral) response [治疗结束时病毒学应答]	低于检测下限	治疗结束时
SVR	Sustained viral response (持续病毒学应答)	低于检测下限	治疗结束后第 12 或 24 周

缩写	描述	HCV RNA 水平	时限
Relapse	Relapse (复发)	低于检测下限	治疗结束时
		重新转阳	治疗结束后
PR	Partial response (部分应答)	PCR 阳性, 与基线相比, 升高 < 10 倍(IU/mL)	治疗第 6 周
		治疗结束时未能抑制病毒血症	在第 12、16 或 24 周, 视情况而定
BT	Breakthrough (突破)	重新转阳	在病毒应答后的任何治疗时间点

来源: 概念源自 EASL, APASL 和 AASLD 指南

## 5.2 治疗原则

HCV 的治疗和治愈被证实是减少长期并发症的有效举措, 也是慢性 HCV 感染管理的主要方法。

非基因 1 型的 HCV 在人口密集的国家如南亚, 东亚, 非洲和中东等国家最为常见。在 PEG-IFN (pegylated interferon) 出现之前, 在世界的大部分地区采用常规干扰素单药或者联合利巴韦林 (interferon/ribavirin, IFN/RBV) 方案, 这是治疗 HCV 的主要手段。2002 年以后出现了 PEG-IFN 联合利巴韦林 (PEG-IFN/RBV) 的治疗方案。在一些重要的临床试验中, PEG-IFN/RBV 方案治疗基因 1 型患者可获得了 40 - 45% 的 SVR, 基因 2 型患者可高达 80% 的 SVR, 而基因 3a 型患者仅有 50% 的 SVR。所有的这些治疗, 都约有 50-60% 的慢性 HCV 患者表现为无反应或复发[35]。此外, 这些疗法需要注射干扰素和利巴韦林 24-48 周, 具有明显的毒副作用; 有很多的患者由于副作用而不适合 IFN 治疗或不愿意接受治疗。因此, 需要一种理想的治疗方案: 全口服药物, 每日一次剂量, 疗程短, 副作用最小, 并且是泛基因型, 具有高 SVR 值 (> 95%), 无论处于肝纤维化的哪个阶段, 之前对 IFN/RBV 治疗是否为无反应, 性别, 种族和年龄[39]。

2011 年之后, 直接作用抗病毒药物 (direct-acting antivirals, DAA) 的时代到来了, 这是目前的标准治疗方案。

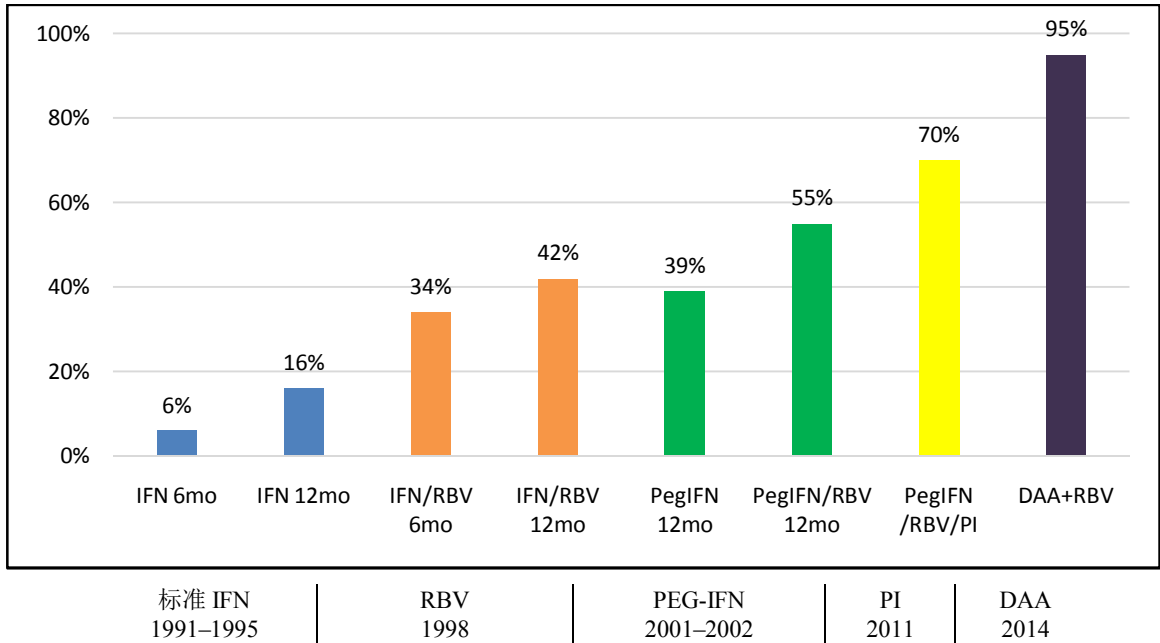


Fig. 3 慢性丙肝治疗史以及持续病毒学应答率。

数据来源: the U.S. Food and Drug Administration Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD。

IFN, interferon (干扰素); RBV, ribavirin (利巴韦林); PEG-IFN, pegylated interferon (聚乙二醇干扰素); PI, protease inhibitor(s) (蛋白酶抑制剂); DAA, direct-acting antiviral(s) (直接作用抗病毒药物)。

Sofosbuvir (SOF) 在发展中国家很容易获得, 剂量为 400 mg/天。PEG-IFN $\alpha$ -2a 的剂量应为 180 $\mu$ g/周; 而 PEG-IFN $\alpha$ -2b 为 1.5 $\mu$ g/kg/周。利巴韦林的剂量取决于患者的体重 (例如: 1000 mg < 75kg, 1200mg > 75kg)。

新的 DAA 最初只能以非常高的价格才能获得。经过努力地低收入国家的价格谈判, 导致了世界各地不同地区的价格差异。例如, 在美国一盒 SOF 的价格为 28,000 美元, 3 个月的粗略成本约为 84,000 美元; 而巴基斯坦和印度的价格仅为 300 美元 (6 个月的完整疗程仅花费 1800 美元)。

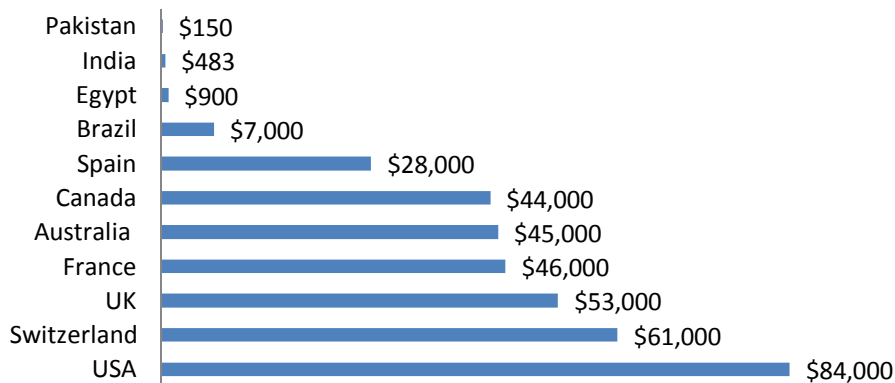


Fig. 4 Sofosbuvir 3 个月疗程的全球价格[40-42].

Sofosbuvir 制造商 Gilead Sciences 有限公司已经与多家制造商签署了自愿许可协议，允许在一些低收入和中等收入国家销售当地仿制品，使得在那些特定的国家里，Sofosbuvir 的价格有了进一步下降。但是，这些自愿许可协议并不适用于中国，巴西，阿根廷，伊朗和土耳其等，以及同样也有着很大疾病负担的几个中等收入国家。DAA 的仿制药是一个相当便宜和有效的替代品。在一项包含 448 名患者的研究中，Freeman 等报道使用仿制 DAA 的 SVR 大约为 94%[43]。

指南中讨论的治疗方案应依据合理的医疗保健和财政资源进行选择。所有选择都是基于地方专家和学会的治疗经验，并且很少与循证医学有分歧。这表明我们正努力使丙型肝炎的治疗成为全球适用的和实际可行的；通过不断更新各级临床医生的知识，使全球的 HCV 患者获得最大利益。

最后，这些指南并非是固定的规则，而是一个动态的、不断变化的过程，指导临床医生对病人进行相应的治疗，并且遵循个体化的治疗模式。当有新的研究或证据出现时，指南也应作相应的改进和更新。

### 5.3 哪些人应该治疗？

HCV 感染可通过抗病毒治疗得到治愈。然而，由于该疾病常表现为无症状，许多患者没有意识到自己被感染；在一些情况下，被诊断出来并能够接受治疗的人依然较少[5]。

一份由世界卫生组织发表的“宣传简报”提出了到 2030 年消除乙肝和丙肝的目标[44]。因此，除了因严重合并症而导致预期寿命缩短的患者外，所有慢性 HCV 感染的患者都应接受治疗，尤其是那些肝脏相关并发症风险较高的患者，应立即接受治疗。

肝脏相关并发症风险高的患者包括如下：

- Metavir 系统分级  $\geq$ F2 的晚期纤维化的患者
- 肝硬化失代偿期等待肝移植的患者
- 肝移植的患者
- 严重的肝外并发症，如血管炎，导致终末器官损伤的冷球蛋白血症，或导致明显蛋白尿的肾小球肾炎/肾病综合征。

### 5.4 疗效预测因素

虽然推荐的 HCV 首选治疗方案在不断地更新，但有时仍取决于影响 SVR 的几个因素：

- HCV 基因型
- 既往 HCV 治疗史
- 是否是肝病失代偿期
- 药物间相互作用
- 慢性肾脏病
- 实体器官移植者

以下是 DAA 联合治疗反应不佳的预测因素：

- 既往接受 DAA 治疗



- 肝硬化（Child-Pugh B 和 C）
- 治疗依从性差

## 5.5 治疗前评估

在开始 DAA 治疗前需完成以下的评估：

详细的病史和体格检查，包括任何其他可能对肝脏造成不良影响的肝脏疾病和医疗状况，如乙肝，酗酒，自身免疫性肝病，代谢性肝病或肝脏毒性药物。以上这些都需要被调查，并采取适当措施降低风险。

- 其他的评估（心肺和精神病学的评估）也需要考虑到，并且评估依从性不良带来的风险。需要采取适当的措施降低其带来的风险。
- 评估目前的和既往的用药史和以往治疗的依从性。评估严重的潜在药物间的不良作用。
- 采用非侵入性的手段评估肝脏纤维化的程度：
- 一研究表明 FibroScan 是除肝活检外敏感的检测手段。在超过 95% 的患者中，FibroScan 可以非常容易和可靠地量化纤维化的程度[45]。瞬时弹性成像的正确解读必须基于四分位差 < 30% 以及血清 ALT < 5 倍正常上限，排除过量饮酒的病史，同时，患者的 BMI 也需考虑在内。如果 BMI 超过 30kg/m<sup>2</sup>，需考虑使用加大号的探头。
- 一在资源有限或没有 FibroScan 的地区，可以使用纤维化 4 指数（FIB4），AST/血小板比值（APRI），和声脉冲辐射力成像（ARFI），ARFI ≥ 2 分可以预测肝硬化的存在，ARFI 对预测肝硬化的敏感度为 48% 但特异度达 94%。它可以用来预测显著的肝纤维化（2-4 期）；如果使用 1.5 作为分界点，对预测显著肝纤维化的敏感度为 37%，特异度为 95%[46,47]。
- 一如存在其他病因的可能性时才会考虑肝脏活检。
- 使用敏感的基于实时 PCR 定量检测血清 HCV-RNA 的检测低限是 ≤ 15IU/mL。
- HCV 基因型
- 对怀疑或已有肝硬化的患者，需行 Child - Turcotte - Pugh 和 MELD 评分。

### 5.5.1 治疗前监测推荐

1. 治疗开始前的 12 周内检查血常规（CBC），肝功能（LFT），血清白蛋白，INR，肾小球滤过率（GFR），促甲状腺激素（TSH）（如果计划使用 IFN）；
2. 治疗前的任意时间行定量 PCR 和基因型分型；
3. 育龄期妇女在治疗开始之前需行尿妊娠试验。目前，对所有新型的口服治疗方案，包括或不包括利巴韦林，因为缺少足够的安全信息，对育龄期或哺乳期的患者都是禁忌的，因此，常规推荐育龄期患者采取充分的避孕措施[48]。
4. 对包含利巴韦林的治疗方案，需考虑患者的年龄及继发性贫血引起的心血管疾病。

## 5.6 治疗中的评估

接受 HCV 治疗过程中的推荐：

1. 通过门诊随访或电话鼓励患者的依从性。需询问任何的药物不良反应，对有关药物间的互相作用给出建议。利物浦大学提供了肝脏药物互相作用查询的网站 (<http://www.hep-druginteractions.org>)[49]。
2. 血常规，血清肌酐，GFR，肝功能需在治疗后的 4 周检测。对于接受利巴韦林治疗的患者，血常规可以更频繁地监测。
3. 对接受干扰素治疗的患者，在第 12 周检测促甲状腺激素。
4. 定量 PCR 需在治疗结束时及随后的第 12 周评估。

### 5.6.1 何时需考虑因药物副作用而停药

- 如果治疗 4 周后 ALT 有 10 倍及以上的升高。
- 如果 ALT 升高不到 10 倍但有如下几种情况：
  - 一出现症状（恶心，呕吐，乏力）
  - 一黄疸
  - 一胆红素，ALP 或 INR 升高
- 如果 ALT 升高但不超过 10 倍且患者没有症状，需在第 6 周复查 ALT，如果 ALT 持续升高，需考虑停药。

## 5.7 治疗后评估

### 5.7.1 对治疗无应答的患者

1. 每 6-12 月检测肝功能，血常规，INR 评估疾病进展（F4 患者）。
2. 对进展期肝纤维化的患者（F3/F4）每 6 个月行超声检查监测 HCC。
3. 对肝硬化静脉曲张的患者行内镜监测静脉曲张情况。
4. 一旦有其他有效的治疗选择，需行再治疗评估。治疗前需行突变检测以选择最佳的治疗方案。目前，指南推荐对 DAA 治疗失败的患者行 NS5A 耐药性评估，尤其对基因型 1a 的患者考虑 elbasvir/grazoprevir 治疗前

### 5.7.2 对获得持续病毒学应答（SVR）的患者

1. 对于纤维化 F0-F2 的患者，推荐如从未感染过 HCV 的随访；
2. 对于纤维化 F3-F4 的患者，推荐 1 年两次超声检查监测 HCC；
3. 对于肝硬化的患者需行基线的内镜检查，如果发现有静脉曲张则按标准路径治疗和随访。
4. 如果在 SVR 的情况下肝功能仍然持续异常，需评估肝脏疾病的其他病因。

## 5.8 自 2014 年 CHC 无干扰素全口服药物治疗方案

- 2013 年 12 月和 2014 年 1 月，第二代 DAA 被 FDA 批准用于治疗慢性丙型肝炎基因型 1 型，基因型 1 型是最普遍的及治疗比较困难的基因型。首先上市的包括 sofosbuvir（SOF），是 NS5B 聚合酶抑制剂。第一个使用 SOF/RBV 的临床试验

是 ELECTRON 研究，它报道的在 25 位接受初始治疗的患者中，24 周的 SVR 是 84%[50,51]。在随后的研究中，sofosbuvir 和 RBV 联合治疗基因 1 型的 60 位患者，这些患者有预后不良的因素包括非洲-美洲种族，ccIL28B，病毒载量大于 80000IU/mL，最终的 24 周 SVR 为 68%[51]。

- 在 ELECTRON 研究中，SOF/RBV 被用于基因 2 型和 3 型的无肝硬化患者，24 周的 SVR 为 100%[52]。在 FISSION 试验中，接受 SOF/RBV 初始治疗的 499 位基因型 2 型患者，12 周的 SVR 为 97%。而在基因 3 型患者中，SVR 12 仅为 56%[53]。类似地，在 POSITRON 试验中，基因 2 型和 3 型的 SVR 24 分别为 61%和 93%[54]。在 FUSSION 试验中也得到了类似的结果，基因 3 型患者的 SVR 率较差，为 62%。
- 之后，一系列单药或固定剂量的复合药物被 FDA 批准，包括 daclatasvir, 3D Regimen, paritaprevir + dasabuvir/ombitasvir+ritonavir (Viekirapak)。
- 最近被 FDA 批准的全基因型复合制剂之一，商品名为 Epclusa，包含 sofosbuvir + velpatasvir[55]。在 3 期临床试验中，Feld 等将此药应用于基因 1, 2, 4, 5,6 型的患者，在第 12 周获得了 99% 的 SVR[56]。ASTRAL-3 临床试验报道，基因 3 型患者予 sofosbuvir+ velpatasvir 联合治疗 12 周后，SVR12 为 95%[57]。在另外一项临床试验中，Curry 将此药应用于失代偿性的患者，12 周的 SVR 为 83%，24 周的 SVR 为 86%，联合应用利巴韦林的 SVR 为 94%[58]。
- Zepatier 是另一个被批准的全基因型 DAA 复合制剂。包括 100mg 的 grazoprevir 和 50mg 的 elbasvir。在 C-SWIFT 研究中，Zepatier 和 sofosbuvir 的联合用药在第 8 周对基因 1 型及第 12 周对基因 3 型的有效性分别超过了 90%[59]。

## 5.9 特殊人群的治疗

### 5.9.1 急性丙型肝炎的治疗

无症状的患者较难诊断，尤其当病毒感染的确切时间不明确的时候。有两件事情必须在急性丙肝患者中明确：首先，何时开始治疗；其次，治疗的方案及治疗的疗程。在一项包含 16 个研究的荟萃分析中，急性肝炎的患者接受早期治疗的小组比自发清除的小组预后较好。在另一个研究中，早期使用高剂量的干扰素治疗获得了 85-100%的 SVR。普通干扰素的常规剂量是 5-10 百万单位/天，治疗 12 周。另外一个选择是 PEG 干扰素 1.2-1.3mg/kg 每周一次，但是价格更高[60-65]。

Deterding 等的研究表明延迟治疗和即刻治疗的效果一样。另外，延迟治疗可以减少对于部分可以自发清除病毒的患者不必要的治疗，但是需要密切的监测[66]。

由于新型的 DAA 有较好的有效性和安全性，对于早期治疗的争论有所减少。以下是新的推荐：

- 推荐规律监测 HCV RNA 至少 6 月，以评估病毒的自发清除。

- 对于急性 HCV 感染的患者，需确保其避免肝毒性的药物（如对乙酰氨基酚）和酒精；且需采取措施减少传播疾病给其他人的风险。
- 只有在特殊的情形下才考虑早期治疗：如患者的传播风险很高，（如静脉药瘾者，或外科医生），患者已经有其他进展期的肝脏疾病，以及那些失访的概率很高的患者。即使是这些患者，应至少等待 12-16 周才考虑开始治疗。
- 如果有治疗指征，急性 HCV 感染可以如慢性 HCV 感染一样使用 DAA 治疗。
- 不推荐对针刺伤的患者进行预防性的治疗，因为感染率是很低的。

### 5.9.2 儿童丙型肝炎的治疗

对于儿童丙型肝炎的治疗有不同的看法。由于慢性丙肝的自然病程进展缓慢，治疗可以推迟到青春期。然而，青少年和年轻成人对治疗的依从性也是比较低的。

AASLD 仍然推荐在儿童人群中应用干扰素联合利巴韦林的治疗方案，PEG-IFN 比常规干扰素更优先[67]。PEG-IFN alfa-2b 的剂量为 60 µg/m<sup>2</sup>/周，PEG-IFN alfa-2a 的剂量为 180µg/1.73m<sup>2</sup>/周联合利巴韦林 15mg/kg/天。联合治疗的疗程对基因 1，4 型的患者是 48 周，对基因 2，3 型是 24 周。

在儿童中，IFN/RBV 治疗方案的应答率对基因 1 型，基因 2，3 型和基因 4 型的 SVR 分别为 36-57%，84-100%，50-80%。副作用包括流感样症状，白细胞减少，头痛，腹痛，食欲减退，腹泻，和精神症状[68-72]。

由于药物副作用和较低的 SVR，尤其对于基因 1 型的儿童，DAA 的使用是值得商榷的。由 Gilead Sciences 赞助的两个临床试验已进入第 2 期，分别评估 ledipasvir 和 sofosbuvir 对于治疗基因 1 型及 sofosbuvir 联合 RBV 对于治疗基因 2，3 型的有效性和安全性。Sofosbuvir 和 ledipasvir/sofosbuvir 的药代动力学和安全性在 12-17 岁的儿童人群中已被评估并且结果已经被报道[73]。然而，这些 DAA 的获批还需要更深入的临床研究。

备注：

- 其他特殊的 CHC 人群：如合并肾功能衰竭，合并 HCV/HIV 和 HBV 感染，器官移植的患者等，可以在其他国际指南中找到相应的推荐（表 1）；
- 随着 DAA 的快速发展，丙型肝炎的治疗方案也在快速变化，读者可以查阅 AASLD, EASL, 和 APASL 指南上新的治疗流程。

### 5.10 仿制和专利的 DAA 都是有效的吗？

随着新药和新的 DAA 的获批，产生了对这些药物治疗 HCV 有效，安全及廉价的期望。尽管在全世界范围内，仿制品的价格差别很大，但是 Hill 等在 2013 年指出，DAA 原始制造的成本是很低的-比如，12 周 sofosbuvir 的治疗大概需要 101 美元，daclatasvir 治疗 12 周需要 20 美元[74]。

仿制品制造商之间的相互竞争会导致 DAA 价格的进一步降低。低收入国家比如巴基斯坦和印度可以获得价格低、有活性的药物原料，但产品的质量存疑。对于有严格质

量保证的国家如埃及，仿制药的数据是很有前景的。WHO 已通过资格预审的程序来保障药物质量[75]。

来自巴基斯坦某中心的初步数据，低价仿制的 sofosbuvir，在基因 3 型的患者中快速病毒应答率为 86.8%。在 AASLD 会议上的两篇和仿制品相关的药物治疗的摘要，数据分别来自俄罗斯和卡塔尔，显示的 SVR 分别接近 92%和 95%[76,77]。

### 5.11 随着 DAA 的出现，仍然需要干扰素吗？局部的观点

在过去，干扰素毫无疑问是治疗 HCV 的主流，但其许多劣势及更加安全和有效的药物 DAA 的出现限制了干扰素的使用，在不久的将来干扰素治疗 HCV 有可能被淘汰。尽管没有医学上的理由不使用 DAA 治疗 HCV，但是在许多低收入国家，尤其在亚太地区，DAA 的普及率是很低的。目前，使用干扰素为基础的治疗方法的唯一指征是无法获得 DAA。另一个支持干扰素的观点是在亚洲人群中相对较好的应答率，部分是由于 IL28B 等位基因。然而，基于干扰素的方案不可能获得全球病毒清除。获得 DAA 是首先需要解决的事情。Gilead Sciences 公司在这方面所做的努力是值得称道的，为 90 多个世界上 GDP 最低的国家提供药物。

### 5.12 一个被低估的问题—DAA 耐药

HCV 有很高的复制率，导致了其 RNA 依赖的 RNA 聚合酶的校对能力较低[78,79]。这导致了甚至在同一基因型中高水平的基因变异[80]。因此，任何感染了 HCV 的患者都混合了一群遗传学上相似的 HCV，其中包括了药物敏感的野生型为主的种类和较少的耐药的种类。这些耐药株具有使 DAA 更加耐药或使病毒更加适宜生存的氨基酸突变[81]。

随着 DAA 的治疗，敏感种类的数量快速下降，使得 HCV RNA 定量分析结果阴性。如果 DAA 治疗的疗程够长，敏感种类在治疗终点被清除，留下少量检测限以下的耐药种类，因此 HCV RNA 的定量检测仍然是阴性的。治疗停止后，竞争环境的改变（敏感种类的清除）导致耐药种类的涌现，导致 DAA 治疗失败或复发。

对不同的 DAA 已产生不同的耐药病毒种类，这些病毒的流行率也不一样。例如，常见的对 sofosbuvir 耐药的变异是 L159F, V321A, 和 S282R。目前没有前两者变异的数据，第三种耐药率较低，大约为 0.4%。Daclatasvir 有高耐药的变异，M28，为 0.5-4%[82]。Ledipasvir 有两个高耐药变异，其中之一对基因 2 和 4 型的耐药率接近 100%。

总体来说，对 NS3A 蛋白酶抑制剂比如 boceprevir 的耐药性在外周血中在数周至数月之间消失，而对 NS5A 抑制剂一如 daclatasvir, ledipasvir 和 ombitasvir 的耐药性可以持续数年[81]。NS5B 核苷聚合酶抑制剂 sofosbuvir 具有最高的耐药屏障[82]。

DAA 的耐药性是目前突出的问题，需要进一步评估。关于治疗前耐药性的研究有可能被纳入近期的推荐中。目前，AASLD 2016 更新的指南推荐对 DAA 治疗失败的患者进行 NS5A 耐药性评估，尤其在考虑用 elbasvir/grazoprevir 治疗基因 1a 型的患者前[3]。除了基因 1a 型，NS5A 耐药在基因 3 型中也很常见，并且在巴基斯坦更加流行。巴基斯坦的 DAA 耐药情况需要更进一步的研究，尤其对那些进展期肝纤维化的患者，可能需要 sofosbuvir/velpatasvir 强化治疗[57,58]。DAA 耐药使患者不能获得 SVR，DAA 治疗失败的患者需要根据指南相应部分的推荐进行管理。

### 5.13 非专科医师治疗 HCV

随着口服 DAA 的出现，尤其是全基因、每日一次的治疗方案，对 HCV 的治疗显得很简单。HCV 在一些资源受限的国家流行率很高，而被认证的肝脏病学家和胃肠病学家比较稀少，因此需要一定的灵活性。Kattakuzhy 等开始的 ASCEND 临床试验，为了确定非专业从业者进行 HCV 相关的 DAA 治疗的安全性，结果表明是同样安全和有效的[83]。尽管这个结果鼓舞人心，但是考虑到当地的状况，必须进行某些改变，如保证对全科医生正确的培训，鼓励他们遵循指南，及时转诊具有并发症和特殊的人群。可以通过电子诊所实现这个过程—类似 ECHO 项目的一个模型[84]。

### 5.14 总结

DAAs 的优势：

- 口服用药，无需注射
- 无基因型限制。最近研究支持 DAAs 对所有基因型都有效（1 到 6 型）
- 治疗过程未发现病毒学突破，高耐药基因屏障
- 对 IL-28B CT 和 TT 亚型有效
- 初治和经治患者均有效
- 对肝硬化的患者安全有效

DAA 的缺点：

- 价格昂贵特别是对于资源匮乏的地区，在不同人群中治疗的经验尚缺乏
- 部分国家不能获得
- 药物互相作用
- DAA 耐药。

---

## 6 治疗分类和分级流程

在本部分中，依据基因型、是否初治、治疗失败、治疗应答和肝硬化，参照国际标准将符合治疗指征的慢性丙型肝炎患者分为六类。以上指标均有循证医学证据，是 AASLD，EASL，APASL 以及其他地区性组织治疗指南的一部分。

医务人员可作出一些选择，以期达到最好的治疗效果。医生可根据患者的肝脏状态，药物是否可得以及患者能否承担进行选择。

虽然指南已经不再推荐以干扰素为基础的治疗方案，但在一些地方（包括发达国家和发展中国家），获得 DAAs 药物依然相当困难。甚至在一些国家中，唯一的丙型肝炎治疗方案仍然包含干扰素。虽然在下面的分级流程中已不再涉及以干扰素为基础的治疗方案，但我们仍然推荐在无法获得口服药物的地区使用这样的方案。依据之前的指南和分级流程，PEG-IFN $\alpha$ 2a 的治疗剂量为每周 180 $\mu$ g，而 PEG-IFN $\alpha$ 2b 的剂量是按体重给药，为每周 1.5 $\mu$ g/kg。

## 6.1 基因 1 型 CHC 的分级流程

以下为基因 1 型 CHC 患者依据既往治疗反应和肝脏状态可选择的治疗方案。

表 8 基因 1a 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程

基因 1a 型慢性活动性丙型肝炎 CAHC			
初始治疗或复发者		治疗失败者	
无肝硬化	肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>			
病毒载量高或存在基线 NS5A 多态性: Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg)联合 RBV 共 16 周 病毒载量低且无基线 NS5A 多态性: Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg)治疗 12 周			
<b>方案 2</b>			
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg)治疗 12 周			
<b>方案 3</b>			
Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg)治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) $\pm$ RBV (依据体重计算) 治疗 24 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (或者 SOF/RBV 治疗失败者可加用 RBV)*	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) $\pm$ RBV (依据体重计算) 治疗 24 周 (SOF/RBV 治疗失败者可加用 RBV)*
<b>方案 4</b>			
Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (或者 SOF/RBV 治疗失败者可加用 RBV)*	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者疗程为 24 周)* 或者不联合 RBV 治疗 24 周
<b>方案 5</b>			
Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天)以及 RBV (依据体重计算) 治疗 12 周 (基因 1b 型不联合 RBV 共治疗 12 周)	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天)以及 RBV (依据体重计算) 治疗 24 周 (基因 1b 型不联合 RBV 共治疗 12 周)	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天)以及 RBV (依据体重计算) 治疗 12 周 (基因 1b 型不联合 RBV 共治疗 12 周)	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天)以及 RBV (依据体重计算) 治疗 24 周 (基因 1b 型不联合 RBV 共治疗 12 周)
<b>方案 6</b>			
Sofosbuvir (400 mg) / simeprevir (150 mg) 治疗 12 周	Sofosbuvir (400 mg) plus simeprevir (150 mg) $\pm$ RBV 治疗 24 周	Sofosbuvir (400 mg) 联合 simeprevir (150 mg) 治疗 12 周	Sofosbuvir (400 mg) plus simeprevir (150 mg) $\pm$ RBV 治疗 24 周

\*使用 SOF 为基础的经治失败患者的推荐方案。

CAHC, chronic active hepatitis C: 慢性活动性丙型肝炎; RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

表 9 基因 1b 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程

基因 1b 型慢性活动性丙型肝炎 CAHC			
初始治疗或复发者		治疗失败者	
无肝硬化	肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>			
Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) 治疗 12 周			
<b>方案 2</b>			
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周			
<b>方案 3</b>			
Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) ± RBV (依据体重计算) 治疗 24 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (或者 SOF/RBV 治疗失败者可加用 RBV)*	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) ± RBV (依据体重计算) 治疗 24 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV)*
<b>方案 4</b>			
Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (或者 SOF/RBV 治疗失败者可加用 RBV)*	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者延长疗程至 24 周)* 或者不联合 RBV 治疗 24 周
<b>方案 5</b>			
Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天) 治疗 8-12 周	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天) 治疗 12 周	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天) 治疗 12 周	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 dasabuvir (250 mg, 2 次/天) 治疗 12 周
<b>方案 6</b>			
Sofosbuvir (400 mg) / simeprevir (150 mg) 治疗 12 周	Sofosbuvir (400 mg) 联合 simeprevir (150 mg) ± RBV 治疗 24 周	Sofosbuvir (400 mg) 联合 simeprevir (150 mg) for 治疗 12 周	Sofosbuvir (400 mg) 联合 simeprevir (150 mg) ± RBV 治疗 24 周

\*使用 SOF 为基础的经治失败患者的推荐方案。

CAHC, chronic active hepatitis C: 慢性活动性丙型肝炎; RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

## 6.2 基因 2 型 CHC 的分级流程

以下为基因 2 型 CHC 患者依据既往治疗反应和肝脏状态可选择的治疗方案。

表 10 基因 2 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程

基因 2 型慢性活动性丙型肝炎 CAHC			
初始治疗或复发者		治疗失败者	
无肝硬化	肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>			
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周		SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV 治疗 12 周)*	



基因 2 型慢性活动性丙型肝炎 CAHC			
初始治疗或复发者		治疗失败者	
无肝硬化	肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 2</b>			
Daclatasvir (60 mg) + sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) + sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV)*	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV 并延长疗程至 24 周)*
<b>方案 3<sup>†</sup></b>			
Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 12 周	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 16 周	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 16-24 周	
<b>方案 4<sup>†</sup></b>			
		Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 同时 1 周 1 次 PEG-IFN 治疗 12 周 (如果干扰素适用)*	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 同时 1 周 1 次 PEG-IFN 治疗 12 周 (如果干扰素适用)*

\*使用 SOF 为基础的经治疗失败患者的推荐方案。

†方案 3 和 4 只适用于在资源匮乏国家无法获得 velpatasvir 或者 daclatasvir 时使用。

CAHC, chronic active hepatitis C: 慢性活动性丙型肝炎; IFN, interferon: 干扰素; PEG-IFN, pegylated interferon: 聚乙二醇干扰素; RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

### 6.3 基因 3 型 CHC 的分级流程

以下为基因 3 型 CHC 患者依据既往治疗反应和肝脏状态可选择的治疗方案。

表 11 基因 3 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程

基因 3 型 CAHC			
初始治疗或复发者		治疗失败者	
无肝硬化	肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>			
Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV)*	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周*
<b>方案 2</b>			
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 24 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV 治疗 12 周)*	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 24 周*
<b>方案 3<sup>†</sup></b>			
Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 同时每周 1 次 PEG-IFN 治疗 12 周 (如果干扰素适用)	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 同时每周 1 次 PEG-IFN 治疗 12 周 (如果干扰素适用)	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 同时每周 1 次 PEG-IFN 治疗 12 周 (如果干扰素适用)	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 同时每周 1 次 PEG-IFN 治疗 12 周 (如果干扰素适用)
<b>方案 4<sup>†</sup></b>			

基因 3 型 CAHC			
初始治疗或复发者		治疗失败者	
无肝硬化	肝硬化	无肝硬化	肝硬化
Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 24 周 (如果干扰素不适用)	Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 24 周 (如果干扰素不适用)		

\*使用 SOF 为基础的经治失败患者的推荐方案。

† 方案 3 和 4 只适用于在资源匮乏国家无法获得 velpatasvir 或者 daclatasvir 时使用。

方案: Zepatier (100 mg of grazoprevir 和 50 mg of elbasvir)联合 sofosbuvir 治疗 12 周, 这个方案虽然未在指南中提及, 但是一种不错的新兴方案。

CAHC, chronic active hepatitis C: 慢性活动性丙型肝炎; IFN, interferon: 干扰素; PEG-INF, pegylated interferon: 聚乙二醇干扰素; RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

## 6.4 基因 4 型 CHC 的分级流程

以下为基因 4 型 CHC 患者依据既往治疗反应和肝脏状态可选择的治疗方案。

表 12 基因 4 型 CHC 患者基于疗效的治疗选择分级流程

基因 4 型 CAHC		
初始治疗或复发者	治疗失败者	
无论是否有肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>		
Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 12 周	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 12 周*	Paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者延长疗程至 24 周)*
<b>方案 2</b>		
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周
<b>方案 3</b>		
Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) 治疗 12 周	Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) + RBV 治疗 16 周	Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) + RBV 治疗 16 周
<b>方案 4</b>		
Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV)*	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者延长疗程至 24 周)*
<b>方案 5<sup>†</sup></b>		
Sofosbuvir (400 mg) 联合 RBV (依据体重计算) 治疗 24 周	Sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 联合 RBV (依据体重计算) 同时 1 周 1 次 PEG-INF 治疗 12 周 (如果干扰素适用) 如干扰素不适用延长疗程至 24 周	

\*使用 SOF 为基础的经治失败患者的推荐方案。此类患者也可以考虑使用基于 daclatasvir 的方案。

†方案 5 只适用于在资源匮乏国家无法获得合适 DAAs 药物时使用。

CAHC, chronic active hepatitis C: 慢性活动性丙型肝炎; IFN, interferon: 干扰素; PEG-IFN, pegylated interferon: 聚乙二醇干扰素 RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

## 6.5 基因 5/6 型 CHC 的分级流程

以下为基因 5/6 型 CHC 患者依据既往治疗反应和肝脏状态可选择的治疗方案。

表 13 基因 5/6 型 CHC 患者基于疗效治疗选择的分级流程

基因 5/6 型 CAHC		
初始治疗或复发者	治疗失败者	
无论是否有肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>		
Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV)*	Ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 12 周 (SOF/RBV 治疗失败者加用 RBV 并延长疗程至 24 周)*
<b>方案 2</b>		
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 12 周	

\*使用 SOF 为基础的经治失败患者的推荐方案。此类患者也可以考虑使用基于 daclatasvir 的方案。

CAHC, chronic active hepatitis C: 慢性活动性丙型肝炎; RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

## 6.6 既往使用 SOF 为基础治疗方案失败的患者的分级流程

以下方案适用于已接受 SOF/RBV 方案（无论是否使用 PEG-IFN），但只有部分应答或者无应答的患者。部分应答的定义为：治疗 6 周后，与基线相比，患者病毒载量下降  $< 1 \log_{10}$  IU/ml。

表 14 SOF/RBV 方案（无论是否使用 PEG-IFN）治疗后部分应答或无应答的患者治疗选择的分级流程

基于 SOF 方案治疗后失败的患者				
基因 1, 5 或 6 型		基因 2 或 3 型	基因 4 型	
无肝硬化	肝硬化	无论是否有肝硬化	无肝硬化	肝硬化
<b>方案 1</b>				
Ledipasvir (90 mg) / SOF (400 mg) + RBV (依据体重计算)	Ledipasvir (90 mg) / SOF (400 mg) + RBV (依据体重计算)	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) + RBV (依据体重计算)	Ledipasvir (90 mg) / SOF (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周	Ledipasvir (90 mg) / SOF (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 24 周

基于 SOF 方案治疗后失败的患者				
基因 1, 5 或 6 型		基因 2 或 3 型	基因 4 型	
无肝硬化	肝硬化	无论是否有肝硬化	无肝硬化	肝硬化
治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 12 周		
<b>方案 2</b>				
Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 24 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) ± RBV 治疗 24 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 24 周
<b>方案 3</b>				
			Paritaprevir (150 mg) + ritonavir (100 mg) + ombitasvir (25 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周	Paritaprevir (150 mg) + ritonavir (100 mg) + ombitasvir (25 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 24 周

RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

## 6.7 失代偿期 CHC 的分级流程

表 15 失代偿期慢性丙型肝炎治疗选择的分级流程

失代偿期肝脏疾病		
基因 1 型或 4 型		基因 1 型或 3 型
RBV 适用	RBV 不适用	
<b>方案 1</b>		
Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (初始剂量 600 mg, 增加至耐受量) 治疗 12 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) 治疗 24 周	Daclatasvir (60 mg) / sofosbuvir (400 mg) + RBV (初始剂量 600 mg, 增加至耐受量) 治疗 12 周
<b>方案 2</b>		
SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) + RBV (Child C 级初始剂量为 600mg) 治疗 12 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) 治疗 24 周	SOF (400 mg) / velpatasvir (100 mg) + RBV (依据体重计算) 治疗 12 周
<b>方案 3</b>		
Ledipasvir (90 mg) / SOF (400 mg) + RBV (初始剂量 600 mg, 增加至耐受量) 治疗 12 周	Sofosbuvir (400 mg) / ledipasvir (90 mg) / SOF (400 mg) 治疗 24 周	

RBV, ribavirin: 利巴韦林; SOF, sofosbuvir: 索非布韦。

## 6.8 混合基因型或未分型感染

感染多种基因型或基因无法分型的丙肝患者, DAAs 药物的使用数据极为缺乏。面对这样的患者, 最佳的选择是等待全基因型药物的出现。如果治疗不能延迟, 应选择目前

所有丙肝基因型疗效最大化的 DAAs 联合方案以及相应疗程，当然基因 1 型的方案更适用于未分型丙肝的治疗。

## 7 参考文献

1. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153–94.
2. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2017 [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
3. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):932–54.
4. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu M-L, Chuang W-L, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016 Sep;10(5):702–26.
5. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2017 Jan 5]. 138 p. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
6. Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder CJ, Quigley EM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: Issues and advances. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 21;15(23):2839–54.
7. Zou S, Tepper M, El Saadany S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2000 Aug;14(7):575–80.
8. Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Nov;11(11):1215–20.
9. Umar M, Khaar H-B, Khan AA, Mohsin A, Din W, Shah HA, et al. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C in Pakistan 2009. *Pak J Gastroenterol*. 2009;23(2):7–67.
10. Qureshi H. Prevalence of hepatitis B & C in Pakistan. Islamabad: Pakistan Medical Research Council; 2008.
11. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):887–91.
12. Amon JJ, Garfein RS, Ahdieh-Grant L, Armstrong GL, Ouellet LJ, Latka MH, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994–2004. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1852–8.
13. Xia X, Luo J, Bai J, Yu R. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2008 Oct;122(10):990–1003.
14. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):41–52.
15. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005 Sep;5(9):558–67.
16. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35–46.
17. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45–57.

18. Kandeel A, Genedy M, El-Refai S, Funk AL, Fontanet A, Talaat M. The prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt 2015: implications for future policy on prevention and treatment. *Liver Int.* 2017 Jan;37(1):45–53.
19. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010 Oct;52(4):1497–505.
20. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):855–9.
21. Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, Bellis L, Mitidieri Costanza O, Dell' Unto O, et al. Should we treat HCV carriers with normal ALT levels? The “5Ws” dilemma. *J Viral Hepat.* 2012 Apr;19(4):229–35.
22. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ.* 1999;77(10):801–7.
23. Khan AJ, Luby SP, Fikree F, Karim A, Obaid S, Dellawala S, et al. Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bull World Health Organ.* 2000;78(8):956–63.
24. Kaldor JM, Dore GJ, Correll PK. Public health challenges in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 May;15 Suppl:E83–90.
25. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat.* 1999 Jan;6(1):35–47.
26. Janjua NZ, Nizamy M a. M. Knowledge and practices of barbers about hepatitis B and C transmission in Rawalpindi and Islamabad. *JPA J Pak Med Assoc.* 2004 Mar;54(3):116–9.
27. World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscrlyo2003/en/index4.html>.
28. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):881–9.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis surveillance — United States, 2009 [Internet]. [cited 2017 May 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2009Surveillance/Commentary.htm>.
30. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006 Apr 1;3(2):47–52.
31. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001 Oct;34(4 Pt 1):809–16.
32. Levine RA, Sanderson SO, Ploutz-Snyder R, Murray F, Kay E, Hegarty J, et al. Assessment of fibrosis progression in untreated Irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1271–7.
33. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Nov;8(11):924–933; quiz e117.
34. Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, Dulic-Lakovic E, Maieron A, Kreil A, et al. Serum level of IP-10 increases predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):78–85.e2.
35. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med.* 1999 Sep 16;341(12):866–70.

36. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):34S–38S.
37. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S30-34.
38. World Health Organization. Essential medicines and health products. First WHO prequalified hepatitis C rapid test opens the door to expanded treatment [press release] [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Dec 13]. Available from: [http://www.who.int/medicines/news/prequal\\_hvc/en/](http://www.who.int/medicines/news/prequal_hvc/en/).
39. Pockros PJ. Interferon-free hepatitis C therapy: how close are we? *Drugs*. 2012 Oct 1;72(14):1825–31.
40. Freeman JAD, Hill A. The use of generic medications for hepatitis C. *Liver Int*. 2016 Jul;36(7):929–32.
41. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad*. 2017 Jan 25;2(1):28–31.
42. Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ESA, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health*. 2015 Nov;3(11):e676-677.
43. Freeman J, Sallie R, Kennedy A, Hieu PTN, Freeman J, Jeffreys G, et al. High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia. *J Hepatol*. 2016 Jan 1;64(2):S209.
44. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>.
45. Nguyen-Khac E. [Results and place of Fibroscan in the non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis]. *Rev Med Interne*. 2007 Feb;28(2):94–102.
46. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
47. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):16–29.
48. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol*. 2016 Apr 28;8(12):557–65.
49. University of Liverpool. Hepatitis drug interactions [Internet]. HEP Drug Interactions. 2017 [cited 2017 Jan 25]. Available from: <http://www.hep-druginteractions.org/>.
50. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the Quantum study [abstract, International Liver Congress 2013: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, Netherlands, 24 April–28 April 2013]. *J Hepatol*. 2013 Apr 1;58(Supplement 1):S346.
51. Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Aug 28;310(8):804–11.
52. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):34–44.
53. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878–87.

54. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C Genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1867–77.
55. FDA. U.S. Food & Drug Administration. FDA news release. FDA approves Epclusa for treatment of chronic hepatitis C virus infection [press release] [Internet]. Silver Spring: United States Food and Drug Administration; 2016 [cited 2017 Jan 26]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm508915.htm>.
56. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599–607.
57. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2608–17.
58. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2618–28.
59. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez JA, Evans B, Howe A, Feng H-P, et al. C-swift: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks —abstract O006. *J Hepatol*. 2015 Apr 1;62:S192–3.
60. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung M-C, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003 Jul;125(1):80–8.
61. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol*. 2004 Jul;73(3):387–91.
62. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1213–9.
63. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1452–7.
64. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol*. 2005 Mar;42(3):329–33.
65. Kamal S, Madwar M, He Q, Koziel M. Peginterferon alpha compared to conventional interferon alpha plus ribavirin combination therapy in symptomatic acute hepatitis C: a randomized trial of treatment onset, duration and cost effectiveness [abstract presented at 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, Massachusetts, October 29–November 2, 2004]. *Hepatology*. 2004;40(Supplement S4):178A.
66. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun;13(6):497–506.
67. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jun;54(6):838–55.
68. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov 1;36(5):1280–4.
69. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1013–8.



70. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):501–7.
71. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):827–31.
72. González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1010–8.
73. El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016 Jun;19(2):83–95.
74. Hill A, Khoo S, Simmons B, Ford N. What is the minimum cost per person to cure HCV? In Kuala Lumpur, Malaysia: International Aids Society; 2013 [cited 2017 Jan 27]. Available from: <http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=3142>.
75. World Health Organization. Notes on the design of a bioequivalence study: sofosbuvir. Guidance document, 13 October 2015 [Internet]. World Health Organization; 2015 [cited 2017 Jan 5]. Available from: <https://extranet.who.int/prequal/>.
76. Hill A, Golovin S, Dragunova J, Korologou-Linden RS. Virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, legally imported into Russia. AASLD Hepatol Poster Sess IV Abstr 1638-2112 [Internet]. 2017 Jan 25 [cited 2017 Jan 25]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28800/full>.
77. Derbala MF, Elsayad E, Hajelssedig O, Amer A, Eldweik N, Alkaabi SR, et al. Generic versus brand sofosbuvir-based therapy: safety and efficacy, real life data. AASLD Hepatol Poster Sess IV Abstr 1638-2112. 2016 Oct 1;64:811–1050.
78. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Apr 15;88(8):3392–6.
79. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2000 Jul;81(Pt 7):1631–48.
80. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1904–27.
81. Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):70–86.
82. Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716–29.
83. Kattakuzhy S, Gross C, Teferi G, Jenkins V, Silk R, Akoth E, et al. A novel task shifting model to expand the HCV care continuum: the Ascend investigation [abstract of paper presented at International Liver Congress, Barcelona, Spain, 13–17 April 2015]. *J Hepatol*. 2016 Jan 1;64(2):S224–5.
84. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2199–207.