

# EASL 临床实践指南： HCV 感染的管理

欧洲肝脏研究学会 \*

## 简介

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是全球慢性肝脏疾病的主要原因之一。HCV 感染的长期影响差异很大, 可以仅有轻微改变, 也可发生广泛肝纤维化和肝硬化, 伴或不伴肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。据估计, 全球有慢性感染者 1.6 亿, 但其中大部分不知晓自己已被感染。HCV 筛查扩展标准的实施, 例如针对特定出生队列, 在不同利益相关者中是一个备受争议的主题。近二十年来, 对 HCV 相关性肝脏疾病患者的临床诊疗进步显著, 这要归功于对疾病病理生理学认识的加深、诊断程序的进步, 以及治疗和预防的改善。

EASL 临床实践指南 (Clinical Practice Guidelines, CPG) 旨在通过描述急性和慢性 HCV 感染患者的最佳管理措施, 协助临床医生及其他医务人员, 以及患者和其他利益相关人员进行临床决策。这些指南适用于在其出版时已经获得批准的治疗方案。两种针对基因 1 型 HCV 感染患者开发的蛋白酶抑制剂 (protease inhibitor, PI) 已经完成了 III 期研发, 目前已在欧洲和其他地区注册。因此, EASL 对有关 HCV 感染的 CPG 进行了更新, 纳

入了这两种药物的使用指导, 未来还将基于新批准的其他药物和这些药物的临床应用经验进行定期更新。另外, 吸毒者愈发被视为一组有风险、可治疗的患者。EASL CPG 也在这一方面进行了更新。上一版 HCV CPG 发表于不久前的 2011 年<sup>[1]</sup>。本次更新的 CPG 以之前已发表的研究为基础, 因此很多内容没有变化。尤其是, 双联治疗仍然是非基因 1 型和部分基因 1 型病毒感染患者的标准治疗。本 CPG 的作者感谢 Craxi 教授和 2011 版 CPG 作者的工作, 2011 版 CPG 构成了本版 CPG 的基础。

## 背景

### 流行病学

据估计, 全球约有慢性 HCV 感染者 1.6 亿, 占全球人口的 2.35%<sup>[2]</sup>。目前, 估计欧盟有 HCV 感染者 730 万~880 万, 为 1997 年估计人数的 2 倍<sup>[3]</sup>。HCV 在欧洲的总体流行率介于 0.4%~3.5%, 地理差异明显, 南部和东部地区流行率较高<sup>[4,6]</sup>。

HCV 为单股正链 RNA 病毒, 其序列存在高度异质性。目前已发现了 7 个基因型 (以数字 1~7 表示) 和大量基因亚型<sup>[6]</sup>。基因型之间的序列差异约为 30%, 基因亚型 (以小写的英文字母表示) 之间的序列差异约为 20%。基因 1 型是全球最常见的基因型, 欧洲以 1b 型多见, 美国则以 1a 型多见。3a 型在欧洲静脉吸毒人员 (people who inject drugs, PWID) 中高度流行。近来, 这一人群中基因 4 型 HCV 感染的发病率和流行率增加。基因 2 型感染集中分布在地中海地区, 而 5 型和 6 型在欧洲较为罕见<sup>[7]</sup>。新发现的基因 7 型见于加拿大和比利时患者, 这些患者可能是在中非被感染的<sup>[8]</sup>。鉴定 HCV 基因型和基因亚型不仅具有流行病学意义, 同时还决定了抗病毒治疗的种类和疗程, 包括选择出耐药相关变异株的风险。

上溯至 20 世纪 90 年代, HCV 感染的主要途径是输血、不安全的注射操作和静脉吸毒 (intravenous drug use,

Received 5 November 2013; accepted 5 November 2013

Contributors: David Mutimer (Coordinator), Alessio Aghemo, Helmut Diepolder, Francesco Negro, Geert Robaey, Stephen Ryder, Fabien Zoulim. Reviewers: Markus Peck, Antonio Craxi, Michael Fried, Stefan Zeuzem.

\* Correspondence: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

E-mail address: easloffice@easloffice.eu

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; BOC, boceprevir; BT, viral breakthrough; CPGs, Clinical Practice Guidelines; CYP3A4, cytochrome p450 3A4; DAA, direct-acting antiviral; DVR, delayed virological response; EIA, enzyme immunoassays; EPO, erythropoietin; eRVR, extended rapid virological response; EVR, early virological response; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IDU, intravenous/injecting drug use; IFN, interferon; IU, international units; LSM, liver stiffness measurement; LT, liver transplant; OST, opiate/opioid substitution treatment/therapy; PegIFN/RBV, pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin; PI, protease inhibitor; PWID, people who inject drugs; RVR, rapid virological response; SCAR, severe cutaneous adverse reaction; SVR, sustained virological response; TSH, thyroid stimulating hormone; TVR, telaprevir.



ELSEVIER

Journal of Hepatology 2013 vol. xxx | xxx-xxx

### Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

## Clinical Practice Guidelines

IDU)。在发达国家中，估计约有 70% 的慢性病例是经上述途径受到感染的。然而，目前通过酶免疫法和核酸检测法筛查血液制品中的 HCV，经血传播的丙型肝炎实质上已被杜绝。类似的，在发达地区，新发 HCV 感染也很少与不安全的医疗或外科操作有关。当前在发达国家中，HCV 在 PWID 人群中的传播占偶发病例的绝大多数——分享用具、居无定所、经常使用可卡因以及入狱史等促进了疾病的传播。联合减害项目（如阿片类药物替代治疗和针头交换计划）的高度覆盖或可降低 PWID 人群中的 HCV 感染率，一些模型研究提示，给予抗 HCV 治疗或许可降低该人群中的疾病传播<sup>[9]</sup>。其他侵入性行为，如纹身或用不安全的材料穿耳洞，也与偶发的 HCV 感染有关。HCV 的围产期传播和异性性传播风险很低，而男性同性性行为已成为西方国家一个重要的传播途径<sup>[10]</sup>。另一方面，资源不足的国家情况则完全不同，公众认知不足和继续使用不安全的医疗工具仍在 HCV 新发感染原因中占有相当比例。

### 自然史和公共卫生负担

急性丙型肝炎很少发展为重度，10%~50% 的病例可有症状。在欧洲，约 10% 的急性肝炎是由 HCV 感染所致<sup>[11]</sup>。急性 HCV 感染的发病率有所下降，目前约为每年 1/10 万，但这个数字很可能低估了真实发病率，因为它主要反映的是有症状的患者。约 3/4 的病例进展为持续或慢性感染，这一过程受到 IL28B 基因型的影响，而且与不同程度的慢性肝炎和比例不等的肝纤维化进展有关。慢性期仅有少数例外患者可自发清除感染。慢性丙型肝炎经几十年后可进展为肝硬化。平均 10%~20% 的患者在感染 20~30 年后进展为肝硬化<sup>[12]</sup>。一项基于 HCV 感染 PWID 横断面研究的荟萃分析显示，20 年的肝硬化率为 15%<sup>[13]</sup>。一旦进展为肝硬化，发生 HCC 的风险约为 1%~5%/年。HCC 患者在诊断后的第 1 年死亡可能性为 33%<sup>[14]</sup>。

在欧洲各地，取决于当地乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染患者的相对比例<sup>[15]</sup>，肝硬化患者中抗-HCV 抗体的阳性率为 11%~61%。类似的，在 HCC 患者中，抗-HCV 抗体的阳性率为 18%~64%<sup>[15]</sup>。总体而言，抗-HCV 抗体阳性人群的标化死亡率为 1.6~4.5，最近有研究显示在苏格兰该数字高达 25<sup>[16]</sup>。据估计，在以 IDU 为 HCV 感染主要危险因素的国家中，HCV 感染者的死亡原因中，20%~25% 是由于肝脏疾病，15%~30% 则与毒品相关——尽管死亡的归因危险度存在差异且与年龄相关<sup>[17]</sup>。

除 HCV 单独感染带来医疗负担外，欧洲还有一个值得关注的人群，即 HCV/HIV 共感染。尽管他们在所有 HCV 阳性患者中只占一小部分，但他们的肝损伤更为严重，且迄今为止对抗病毒治疗的应答令人失望。

丙型肝炎向肝硬化的进展变异很大，取决于是否存在加速纤维化进程的辅助因素。已证明肝纤维化进展存在以下辅助因素：感染时年龄较大、男性、长期饮酒、肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病，以及免疫抑制（例如实体器官移植术后和 HIV 感染未治疗时）。重要的是，尽管在感染的最初 20 年内丙型肝炎疾病进展缓慢，但年龄增长可能加速纤维化进展<sup>[18]</sup>。抽烟可能加剧炎症，使肝纤维化加速<sup>[19]</sup>。类似的，每天使用大麻也与更为严重的肝纤维化有关，不过近来发表的数据与这一关联并不吻合<sup>[20]</sup>。喝咖啡能降低炎症活动度、减少重度肝纤维化的发生、降低发展为 HCC 的风险<sup>[21-23]</sup>。由于以上原因，HCV 感染管理的支柱之一就是纠正辅助因素。另外还需要考虑的是，这些辅助因素中很多还会降低对干扰素治疗的应答。

### 当前的标准治疗和正在开发的治疗方法

HCV 感染治疗的首要目标是治愈感染，后者通常能使无肝硬化患者的肝脏疾病消退。肝硬化患者即使根除病毒感染，仍然有发生危及生命的并发症的风险，虽然其发生率降低。获得持续病毒学应答（sustained virological response, SVR）的患者，99% 以上都治愈了感染，SVR 定义为治疗完成后 24 周时检测不到 HCV RNA。直至 2011 年，联合使用聚乙二醇化干扰素（pegylated interferon- $\alpha$ , pegylated IFN- $\alpha$ ）和利巴韦林（下文写作 PegIFN/RBV）一直是获准的慢性丙型肝炎治疗方案<sup>[24]</sup>。用这一方案治疗，基因 1 型 HCV 感染患者的 SVR 率在北美地区约为 40%，在西欧约为 50%。基因 2、3、5 和 6 型患者的 SVR 率较高（可高达 80%，其中基因 2 型的应答优于其他基因型）。基因 4 型患者的 SVR 率居中<sup>[7]</sup>。2011 年，特拉匹韦（Telaprevir, TVR）和波普瑞韦（Boceprevir, BOC）获准用于基因 1 型病毒感染的治疗。这两种药物为第一代直接抗病毒药物（direct-acting antivirals, DAAs），均靶向作用于 HCV NS3/4A 丝氨酸蛋白酶，因此被称为蛋白酶抑制剂（protease inhibitors, PIs）。TVR 和 BOC 都必须与 PegIFN/RBV 联合应用。这种三联治疗已在初治患者和经治患者，包括既往对 PegIFN/RBV 双联治疗无应答的患者中被证明有效。以下章节将详细描述治疗的适应证、剂量、给药方案、副作用和注意事项。

还有其他一些 DAA 正处于临床开发的不同阶段，其中一些不只针对基因 1 型病毒感染，也针对其他基因型病毒感染。在研药物包括第二代 NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂、HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶核苷/核苷酸和非核苷抑制剂和 NS5A 抑制剂。此外，还有靶向作用于宿主的抗病毒药物（host-targeting antiviral drugs, HTAs），针对参与 HCV 生命周期的宿主细胞功能发挥作用，如亲环蛋白抑制剂。新治疗策略的目标是疗效更佳、对所有基因型

病毒感染有效、治疗疗程缩短、给药简单、耐受性和患者依从性增加<sup>[25]</sup>。减少 IFN 用量或无 IFN、联合或不联合利巴韦林的治疗方案目前正在临床试验中接受评估，在未来几年将很有可能进入临床实践。在决定抗病毒治疗需求和时机时，需考虑这一快速变化。

## 方法学

EASL CPGs 是由 EASL 管理委员会选定的专家小组编写的。其中的建议由外部专家评审同行评议，并得到了 EASL 管理委员会批准。编写 CPGs 所使用的资料是从 PubMed 和 Cochrane 数据库搜索收集的。CPGs 尽可能建立在已发表的证据上，如果没有证据，则根据专家的个人经验和意见。在可能的情况下，均引用了证据和建议的等级。指南中的证据和建议根据建议评估、制定和评价的分级系统（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE）进行分级。因此，建议的强度反映了构成该建议的基础证据的质量。已有文章对 GRADE 系统的原则进行了详细说明<sup>[26]</sup>。这部 CPG 中证据的质量分为 3 级：高（A）、中（B）或低（C）。GRADE 系统提供了两级建议级别：强（1）或弱（2）（表 1）。因此，CPG 对证据的质量做如下考量：证据质量越高，越可能提出强建议；数值和倾向性的变异或不确定性越大，越可能提出弱建议。

HCV CPG 编写专家小组考虑了如下问题：

- 如何诊断急性和慢性丙型肝炎？
- 治疗的目标和终点是什么？
- 当前治疗的结果如何？应答预测因素有哪些？
- 治疗前应如何评估患者？
- 治疗的禁忌证有哪些？
- 哪些患者应该用当前批准的药物进行治疗？
- 哪些患者的治疗可以推迟？
- 应采取哪种方法作为一线治疗？
- 如何对治疗进行管理？
- 如何根据病毒学应答调整治疗？
- 如何改善抗病毒治疗的 SVR 率？
- 如何对获得 SVR 的患者继续随访？
- 对于未能获得 SVR 的患者应该做些什么？
- 重度肝脏疾病的患者如何治疗？
- 特定患者人群如何治疗？
- 吸毒后感染的患者如何治疗？
- 如何治疗急性丙型肝炎患者？
- 对未治疗患者和非持续应答患者如何随访？
- 新治疗方法的观点是什么？

## 指南

### 急性和慢性丙型肝炎的诊断

急性和慢性丙型肝炎的诊断基础是用灵敏的分子方法（检测下限为 < 15 IU/ml）检测到 HCV RNA。酶免疫检测法（enzyme immunoassay, EIA）可在绝大多数感染 HCV 的患者体内检测到抗-HCV 抗体，但在急性丙型肝炎早期和存在显著免疫抑制的患者中，EIA 的结果可为阴性。在自发或通过治疗清除病毒后，HCV RNA 转阴，抗-HCV 抗体持续存在，但逐渐下降，在某些个体最终可能完全消失<sup>[27, 28]</sup>。

由于不存在可证明 HCV 感染处于急性期的血清学标志物，急性丙型肝炎仅在出现抗-HCV 抗体血清学转换后才能确诊。约 50% 的急性丙型肝炎患者在诊断时为抗-HCV 阳性。对于以下情况可怀疑急性丙型肝炎：没有慢性肝病或其他导致急性肝炎的原因的患者出现与急性丙型肝炎相符的临床迹象和症状，即丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）升高 > 10× 正常值上限和黄疸，和 / 或近期的可能传染源得到证实。急性期所有病例均可检测到 HCV RNA，不过可有短暂阶段 HCV RNA 为阴性。

慢性丙型肝炎的诊断根据为，在出现慢性肝炎征象（通过升高的转氨酶或组织学）时同时检测到抗-HCV 和 HCV RNA。鉴于新感染 HCV 者在感染 4~6 个月后的病毒自发清除十分罕见，因此在这段时间后可诊断慢性丙型肝炎。

## 建议

- 抗-HCV 抗体是诊断 HCV 感染的一线检查（建议 A1）
- 怀疑急性丙型肝炎或免疫低下患者，应将 HCV RNA 检测纳入初始评价中（建议 A1）
- 如果检测出抗-HCV 抗体，应使用敏感的方法检测 HCV RNA（建议 A1）
- 抗-HCV 抗体阳性、HCV RNA 阴性者需要在 3 个月后再检测 HCV RNA，以确定是否为 HCV 感染恢复（建议 A1）

### 抗 HCV 治疗的目标和终点

治疗目标是根除 HCV 感染，预防 HCV 相关的肝脏并发症和肝外疾病，包括肝坏死性炎症、肝纤维化、肝硬化、HCC 和死亡。

治疗终点是 SVR，定义为治疗结束后 24 周，用灵敏的分子检测方法（检测下限 < 15 IU/ml）检测不到 HCV

## Clinical Practice Guidelines

表 1 EASL HCV 临床实践指南中使用的证据分级（根据 GRADE 系统改编）

证据质量	说明	分级
高	未来的研究几乎不可能改变我们在效果估计中的信心	A
中	未来的研究有可能对我们在效果估计中的信心产生重要影响，也许会改变估计	B
低	未来的研究非常有可能对我们在效果估计中的信心产生重要影响，可能会改变估计。估计的任何改变都是不确定的	C
建议	说明	分级
强	影响建议强度的因素包括证据的质量、推测的患者重要转归和成本	1
弱	倾向性和数值存在变异或不确定性。建议是在不够确定、成本较高或资源消耗较大的情况下提出的	2

RNA(SVR24)。长期随访研究显示,在 99% 以上的病例中,SVR 明确等同于 HCV 感染治愈<sup>[29]</sup>。治疗结束后 12 周检测不到 HCV RNA (SVR12) 与 SVR24 的一致性为 99%,因此其可靠性得到了美国和管理机构的认可<sup>[30]</sup>。二者的一致性有待正在进行的临床试验的进一步验证。

## 建议

- 治疗的目标是清除 HCV 感染,预防肝硬化、HCC 以及相关死亡的发生。治疗终点是使用敏感检测方法在治疗结束 12 周和 24 周检测不到 HCV RNA (< 15 IU/ml) (即 SVR) (建议 A1)
- 肝硬化患者清除 HCV 可以减少失代偿肝病的发生,即使不能完全清除病毒,也可以减少 HCC 的发生风险。对这些患者需要继续筛查 HCC 的发生 (建议 A1)

## 治疗前评估

必须确定 HCV 感染和肝脏疾病间存在因果关系,必须评估肝病的严重程度。应测定对调整治疗有帮助基线病毒学指标。

## 寻找其他引起肝病的原因

应系统调查引起慢性肝病的原因或可能影响肝病自然史或进展的因素。所有患者都应该检测其他嗜肝病毒,特别是 HBV。应评估是否饮酒及饮酒量,给予专业咨询以停止任何酒精摄入。需评估可能存在的共病,包括酗酒、共感染 HIV、自身免疫性疾病、遗传性或代谢性肝病(例如遗传性血色沉着病、糖尿病或肥胖)和药物诱导性肝毒性的可能性。

## 评估肝病严重程度

建议在治疗前评估肝病的严重程度。识别肝硬化患

者具有格外重要的意义,因为治疗应答的可能性和治疗后的预后与纤维化等级成比例。没有显著的肝纤维化对治疗的选择和时机有重要启示。对于有肝硬化临床证据者,不要求用肝活检评估肝纤维化级别。可能有肝硬化的患者需筛查 HCC。由于在 ALT 反复测量均正常的患者中也可出现显著的纤维化,因此无论 ALT 水平如何,均应进行疾病严重度的评估。

肝活检仍然是参照方法,出现严重并发症的风险很低(1/10,000~1/4000)。基于当前丰富的文献数据,在丙型肝炎中,目前可较放心地选择非侵入性方法代替肝活检来进行治疗前的肝病严重度评估。在考虑了可能干扰其结果的因素,如肥胖后,肝硬度测量(liver stiffness measurement, LSM)可用于慢性丙型肝炎患者的肝纤维化评估。同样,也可使用成熟的纤维化生物标志物组合。LSM 和生物标志物都能很好地鉴别是否存在肝硬化或无纤维化,但在评估中等程度的纤维化时表现欠佳。

联合使用血生物标志物,或联合 LSM 和血液检测能提高准确性,减少为排除不确定性而行肝活检的需求<sup>[31, 32]</sup>。这些方法对于凝血障碍患者格外有意义——尽管对这类人群也可进行经颈静脉肝活检,不仅安全而且还能同时测定门脉压力。当非侵入性标志物得出的结果存在矛盾时,可进行肝活检。另外,存在或怀疑存在混合病因,如合并 HBV 感染、代谢综合征、酗酒或自身免疫性疾病时,可能需要进行组织学检查。

## 确定 HCV 滴度和基因型

有可能接受抗病毒治疗的患者需进行 HCV 定量,应采用可靠、灵敏的方法检测,结果用 IU/ml 表示。在治疗前还需进行 HCV 基因分型。由于目前基因 1 型病毒感染患者的治疗包括了第一代 PIs,基因亚型分型也有意义。当基因 1 型患者接受包含 PIs 的三联治疗时,1a/1b 亚型分型将提供有关应答率和耐药基因屏障的信息<sup>[33]</sup>。例如,新的试验资料显示,1a 亚型对某些 DAA 药物联合治疗的敏感性可能低于 1b 亚型。

## 确定宿主遗传特征

在特定的基因 1 型或 4 型患者中, *IL28B* 基因分型能为制定治疗决策提供有用的信息。不利 *IL28B* 基因型的阴性预测值不足, 不能作为“徒劳”原则。而有利 *IL28B* 基因型 (*IL28B* CC) 能发现更有希望获得快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR) 的患者和接受双联治疗有很大治愈机会的患者<sup>[34, 35]</sup>。在特定基因 1 型患者中, 它能帮助医生和患者进行决策。

## 建议

- 应明确 HCV 感染与肝脏疾病之间存在因果关系 (建议 A1)
- 需评估促进肝脏疾病进展的共病并采取合适的治疗措施 (建议 A1)
- 治疗前需评估肝脏疾病的严重程度, 确认患者是否为肝硬化尤为重要, 因其预后、治疗应答的可能性以及治疗疗程均不同于普通患者 (建议 A1)
- 肝纤维化分期初始可选择非侵入方法, 肝活检可用于无法确定或有其他潜在肝病病因的患者 (建议 B1)
- 应该使用敏感方法检测 HCV RNA 并定量 (检测下限 < 15 IU/ml) (建议 A1)
- 治疗前需进行 HCV 基因型分型, 这将决定治疗的选择、利巴韦林剂量以及治疗疗程 (建议 A1)
- 检测 HCV 1a 或 1b 基因亚型在进行基于 PI 的三联治疗时有意义 (建议 B2)
- *IL28B* 基因分型不是治疗丙型肝炎的先决条件 (建议 B2)

## 治疗禁忌证

### IFN- $\alpha$ 和利巴韦林

用含 PegIFN/RBV 的方案治疗慢性丙型肝炎在以下患者人群是绝对禁忌的: 未控制的抑郁症、精神病或癫痫; 妊娠妇女或不愿意依从恰当避孕的夫妇; 同时存在严重

的内科疾病; 失代偿期肝病 (尽管在经验丰富的治疗中心、在严密监测下, 对指标超出说明书推荐范围的重度肝病患者进行治疗或许也是可行的)。

### 特拉匹韦或波普瑞韦三联治疗

一般来说, TVR 或 BOC 三联治疗的禁忌证与用 PegIFN/RBV 双联治疗的禁忌证相同 (见上文“IFN- $\alpha$  和利巴韦林”部分)。代偿期肝硬化患者的治疗应特别小心, 因三联治疗的副作用发生率 (特别是血液系统异常和严重感染) 较双联治疗显著增加, 尤其是治疗前血清白蛋白 < 3.5 g/dl 或血小板计数 < 100 000 时<sup>[36]</sup>。

### 治疗适应证: 哪些患者应该接受治疗?

所有未经治疗的代偿期 HCV 相关性慢性肝病患者, 只要有意愿治疗且无治疗禁忌证, 都应该考虑接受治疗。对于重度肝纤维化 (METAVIR 评分 F3-F4) 患者和临床存在显著肝外表现 (有症状的冷球蛋白血症或 HCV 免疫复合物性肾病) 的患者, 应安排治疗而非暂缓治疗。对于纤维化轻微或无纤维化的患者, 治疗时机存在争议, 或可暂缓治疗, 等待新药的研发和上市。在决定对特定患者暂缓治疗时, 还应考虑患者的倾向性和优先顺序、自然史和进展风险、共病以及年龄。暂缓治疗的患者应定期评估进展情况, 以重新考虑是否存在治疗适应证, 并在有新药时进行讨论。

基因 1 型 HCV 感染、既往用 PegIFN/RBV 或非聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  联合 RBV 治疗未能清除病毒的患者应考虑基于 PI 的三联治疗。按照既往无应答的类型和肝病阶段, 三联治疗在这类患者中的 SVR 为 29%~88%。用 PegIFN/RBV 再治疗而不加 PI, SVR 率很低。

非基因 1 型 HCV 感染、既往用基于 IFN- $\alpha$  的方案治疗失败的患者, 在仔细评估相关因子, 如既往治疗的充分性和肝病分期后, 可考虑用 PegIFN/RBV 治疗。在决定治疗或是等待时, 也应考虑获得抗病毒新药的可能性。

## 建议

- 所有由 HCV 感染导致代偿性肝病的初治患者均应考虑治疗 (建议 A1)
- 有明显纤维化的患者 (METAVIR 评分 F3 到 F4 期) 需及时安排治疗, 而不选择推迟治疗 (建议 A1)
- 对于疾病不严重的患者, 治疗的指征和时机可以个体化 (建议 B1)

## 慢性丙型肝炎患者的一线治疗: 现有治疗的结果和应答预测因子

## Clinical Practice Guidelines

表 2 波普瑞韦和特拉匹韦 III 期临床研究的持续病毒学应答率

研究	持续病毒学应答 (%)
<b>SPRINT-2</b>	
PegIFN/RBV 治疗 48 周	38
PegIFN/RBV 治疗 4 周, 然后 PegIFN/RBV + BOC 治疗, 应答指导治疗	63
PegIFN/RBV 治疗 4 周, 然后 PegIFN/RBV + BOC 治疗 44 周	66
<b>ADVANCE</b>	
PegIFN/RBV 治疗 48 周	44
PegIFN/RBV + TVR 治疗 8 周, 然后 PegIFN/RBV 治疗, 应答指导治疗	69
PegIFN/RBV + TVR 治疗 12 周, 然后 PegIFN/RBV, 应答指导治疗	75
<b>ILLUMINATE (仅为获得 eRVR 的患者)</b>	
PegIFN/RBV + TVR 治疗 12 周, 然后 PegIFN/RBV 治疗 12 周	92
PegIFN/RBV + TVR 治疗 12 周, 然后 PegIFN/RBV 治疗 36 周	88

### 特拉匹韦和波普瑞韦治疗初治基因 1 型 HCV 感染患者的 III 期试验数据

在 BOC 和 TVR 治疗初治基因 1 型 HCV 感染患者的 III 期试验中, 三联治疗较 PegIFN/RBV 双联治疗能获得更高的 SVR 率。

在 BOC 的 SPRINT-2 研究中, 患者被随机分至 3 种治疗方案组<sup>[37]</sup>。所有患者均接受 4 周的 PegIFN/RBV 导入治疗。随后进行哪种治疗则由随机化分组结果决定。第 1 组 (对照组) 用 PegIFN/RBV 加安慰剂继续治疗 44 周。第 2 组 (BOC 应答指导组) 接受 PegIFN/RBV 加 BOC 800 mg, 3 次/d。疗程由治疗中的病毒学应答指导, 即治疗 8 周和 24 周 HCV RNA 检测不到者治疗至 28 周, 停用所有药物; 而在第 8~24 周期间任何时间点检测到 HCV RNA 者, 在 28 周时停用 BOC, 继续使用 PegIFN/RBV 治疗, 总疗程为 48 周。第 3 组 (BOC 固定疗程组) 用 PegIFN/RBV 加 BOC 治疗 44 周。第 1、2、3 组的 SVR 率分别为 38%、63% 和 66% (表 2)。在第 2 组和第 3 组中, 第 8~24 周检测不到 HCV RNA 的患者的 SVR 率相似, 不管他们是在接受 24 周三联治疗后于第 28 周停用所有药物 (第 2 组中的部分患者), 还是继续治疗直到完成 48 周治疗, 其中 44 周为三联治疗 (第 3 组), 两组的 SVR 率均为 96%。但是, 在第 8 周仍可检测到 HCV RNA 的患者若在第 28 周时停用 BOC (继续双联治疗), 其 SVR 率低于继续三联治疗直至 48 周的患者, SVR 为 66% 比 75%。根据这些结果和一项由欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 对患者个体资料进行的事后分析, 用含 BOC 的三联方案治疗初治 HCV-1 型患者的应答指导治疗建议如下:

- (1) 8 周时检测不到 HCV RNA、24 周时仍维持检测不到者, 可在 28 周时停用所有药物。
- (2) 在第 8~24 周期间任何时间点检测到 HCV RNA 者,

应继续三联治疗至 36 周, 然后停用 BOC, PegIFN/RBV 继续治疗至第 48 周。

- (3) 有肝硬化时不应采用应答指导的治疗, 建议用 PegIFN/RBV 导入治疗 4 周, 随后用 PegIFN/RBV 加 BOC 治疗 44 周。这一建议更多地是出于对这类患者的谨慎态度, 而非基于详细资料。

4 周的 PegIFN/RBV 导入治疗允许我们对患者的依从性和对治疗的耐受性进行评估, 并对所谓的患者的“IFN- $\alpha$  敏感性”进行评估, 这样可有助于估计初治患者接受 BOC 治疗后取得 SVR 的机会。在 SPRINT-2 研究中, 第 1、2、3 组中 4 周时 HCV RNA 下降  $< 1 \log_{10}$  IU/ml 的患者的 SVR 率分别为 4%、28% 和 38%。相反, HCV RNA 下降  $> 1 \log_{10}$  IU/ml 的患者的 SVR 率较高, 在第 1、2、3 组分别为 51%、81% 和 79%、事实上, 在导入期实现 HCV RNA 检测不到的患者的 SVR 并不因加入 BOC 而有所提高, 在第 1、2、3 组中分别为 97%、90% 和 90%。

两项 III 期试验对 TVR 在初治患者中的应用进行了研究: ADVANCE 研究和 ILLUMINATE 研究。在 ADVANCE 研究<sup>[38]</sup>中, 入组的初治患者被随机分至 3 个治疗组: 第 1 组 (对照组, PR) 接受 PegIFN/RBV 加安慰剂治疗 48 周。第 2 组 (T8PR) 接受 TVR 750 mg/Q8h 加 PegIFN/RBV 三联治疗 8 周, 随后用 PegIFN/RBV 按应答指导策略治疗。第 3 组 (T12PR) 接受 TVR 750 mg/Q8h 加 PegIFN/RBV 三联治疗 12 周, 随后用 PegIFN/RBV 按应答指导策略治疗。T8PR 组和 T12PR 组的疗程根据第 4 和 12 周的 HCV RNA 水平确定。治疗 4~12 周, HCV RNA 检测不到, 达到所谓延长快速病毒学应答 (extended rapid virological response, eRVR, 表 3) 的患者, 在 24 周时停止治疗, 而那些在这个时间段中任何一个时间点能检测到 HCV RNA 的患者需继续治疗至 48 周。PR、T8PR

表 3 双联治疗或三联治疗期间治疗应答的监测：病毒学应答水平的定义

联合药物 / 应答水平	缩写	定义
<b>PegIFN/RBV</b>		
快速病毒学应答	RVR	治疗 4 周，用敏感方法检测不到 HCV RNA
早期病毒学应答	EVR	治疗 4 周时能检测到 HCV RNA，但在 12 周时检测不到 HCV RNA，并一直持续至治疗结束
延迟病毒学应答	DVR	治疗 12 周时可检测到 HCV RNA，但较基线下降 $> 2 \log_{10}$ IU/ml，24 周时检测不到 HCV RNA，并持续至治疗结束。
无应答	NR	治疗 12 周时 HCV RNA 较基线水平下降 $< 2 \log_{10}$ IU/ml
部分应答	PR	治疗 12 周时 HCV RNA 水平较基线下降 $> 2 \log_{10}$ IU/ml，在 24 周时仍能检测到 HCV RNA
突破 *	BT	HCV RNA 转阴后的任何时间点，病毒重新出现，或较最低值升高 $1 \log_{10}$ IU/ml
<b>PegIFN/RBV + TVR</b>		
延长快速病毒学应答	eRVR	治疗 4 周和 12 周时，用敏感方法检测不到 HCV RNA
<b>PegIFN/RBV + BOC</b>		
早期应答	ER	治疗 8 周时（BOC 应用 4 周后），用敏感方法检测不到 HCV RNA
晚期应答	LR	治疗 8 周时，用敏感方法能检测到 HCV RNA，但在 12 周时检测不到（BOC 应用 8 周后）

\* 该定义也适用于 TVR 和 BOC 方案。

和 T12PR 各组的 SVR 率分别为 44%、69% 和 75%（表 2）。T8PR 组和 T12PR 组中，获得 eRVR 的患者治疗 24 周获得了非常高的 SVR 率，分别为 83% 和 89%。在 PR 组中仅有很少患者实现 eRVR（8%），这些患者的 SVR 率也非常高（97%）。在 PR、T8PR 和 T12PR 各组中，未实现 eRVR 的患者的 SVR 率分别为 39%、50% 和 54%。

这些结果是 III 期优化 ILLUMINATE 的基础<sup>[39]</sup>，该随机研究评估了接受 TVR 加 PegIFN/RBV 三联治疗 12 周后获得 eRVR 的患者继续接受 PegIFN/RBV 双联治疗 12 周或 36 周的相对获益。所有患者接受 TVR 750 mg/Q8h 加 PegIFN/RBV 治疗 12 周。获得 eRVR 的患者被随机分组，接受用 PegIFN/RBV 继续治疗 12 周（T12PR24）或 36 周（T12PR48）。60% 的患者获得了 eRVR，其中，T12PR24 组的 SVR 率为 92%，T12PR48 组的 SVR 率为 87.5%（表 2）。根据这两项研究的结果，使用含 TVR 的三联方案治疗的总疗程在获得 eRVR 的初治患者中可缩短至 24 周，而在未获得 eRVR 的患者中需持续至 48 周。由于在 ILLUMINATE 研究中获得 eRVR 的肝硬化患者继续治疗至 48 周能获得更高的 SVR 率（92% 比 67%），因此对于肝硬化患者，无论 HCV RNA 水平的动态变化如何，PegIFN/RBV 治疗应继续至 48 周。这样，根据这 3 项评估 BOC 或 TVR 在基因 1 型初治患者中疗效的 III 期试验，由 PegIFN/RBV 和这两种 PI 中的任何一种组成的三联方案都可作为治疗选择。

#### 双联治疗在基因 1 型 HCV 感染中的可能作用

双联治疗可能也适用于那些基线特征预示用 PegIFN/RBV 治疗后有较大几率获得 RVR 和 SVR 的特定初治患者。费用的节省和双联治疗更好的耐受性必须被纳入考虑。此外，少数患者可能患有共病，需要服用一些已知或预计会与第一代 PI 产生不利药物相互作用的药物。在 PegIFN/RBV 注册的关键临床试验中，基因 1 型 HCV 感染患者接受聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 或聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 联合利巴韦林治疗的 SVR 率分别为 46% 和 42%<sup>[40-42]</sup>。这些患者的 SVR 在欧洲略高于美国。这些结果在 IDEAL 研究中得到了证实，该研究比较了两种在美国获得批准的方案：用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a（180  $\mu$ g/周）联合按体重给药的利巴韦林（1.0~1.2 g/d）治疗 48 周的 SVR 率为 41%，而用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b（1.5  $\mu$ g/kg/周）联合按体重给药的利巴韦林（0.8~1.4 g/d）治疗同样时间的 SVR 率为 40%，SVR 率的差异无统计学意义<sup>[43]</sup>。

除那些可能存在 PI 治疗禁忌证的患者外，具有高“IFN- $\alpha$  敏感性”的特定患者接受 PegIFN/RBV 双联治疗也可获得非常高的 SVR 率，这种方法可避免 PI 治疗的成本和额外的副作用<sup>[44]</sup>。例如，事后亚组分析显示，在具有有利 *IL28B* 基因型的基因 1 型 HCV 感染患者中，双联治疗的 SVR 率与含有 BOC 的三联治疗的 SVR 率相似。在用 PegIFN/RBV 导入治疗 4 周取得 RVR 的患者中也是如此。TVR 也可与 4 周的双联导入治疗配合应用，可用于那些具有优势 *IL28B* 基因型的患者。此时，获得 RVR

## Clinical Practice Guidelines

即可继续用 PegIFN/RBV 双联治疗，而无需加用 TVR。在这类对 IFN- $\alpha$  高应答的患者中，三联治疗的主要优势是可缩短总疗程，含 TVR 方案缩短至 24 周，含 BOC 方案缩短至 28 周。使用双联治疗时，仅在基线 HCV RNA 水平 < 400 000 IU/ml、获得 RVR 且不存在其他治疗结局不利预测因素时才可缩短疗程。

### 基因 1 型 HCV 感染治疗的药物剂量

聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 剂量应为 180  $\mu$ g/周，而聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 应按体重给药，1.5  $\mu$ g/kg/周。三联治疗时，利巴韦林剂量应按体重调整，使用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 时为 1000~1200 mg/d，使用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 时为 800~1400 mg/d。TVR 的剂量为 750 mg，每 8 小时 1 次，尽管近来公布的临床试验数据显示，间隔 12 小时给药（1125 mg，每 12 小时 1 次）与批准的给药方案（750 mg，每 8 小时 1 次）相比并未降低疗效<sup>[45]</sup>。BOC 给药剂量为 800 mg，每 7~9 小时 1 次。两种 PI 都需要和食物同服。每次服用 TVR 需进食含 20 g 脂肪的点心。在 III 期研究中，TVR 与聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 联合应用，而 BOC 与两种聚乙二醇化 IFN 都有联合应用。在一项随机研究中，TVR 与这两种不同的聚乙二醇化 IFN 联合应用的 SVR 率相同<sup>[46]</sup>。

## 建议

- PegIFN/RBV 联合 TVR 或 BOC 三联治疗是已获准的基因 1 型 CHC 标准治疗方案（建议 A1）。因无头对头比较，目前无法推荐首选 TVR 还是 BOC
- 肝硬化患者接受 TVR 或 BOC 三联治疗时，不能缩短疗程（建议 B1）
- PegIFN/RBV 双联治疗获得 SVR 可能性高，或对 BOC 或 TVR 有禁忌证的患者可选择双联治疗
- 当用导入治疗来识别对 IFN- $\alpha$  敏感的患者时，应在开始治疗前与患者就继续进行两联治疗的可能性进行讨论（建议 B2）
- 两种聚乙二醇化 IFN，PEG-IFN- $\alpha$ 2a（180  $\mu$ g/周）和 PEG-IFN- $\alpha$ 2b（1.5  $\mu$ g/kg/周）均可用于双联或三联治疗（建议 B1）
- 三联治疗时，应根据 PEG-IFN- $\alpha$  的说明书确定利巴韦林给药剂量（建议 B2）
- 双联治疗时，利巴韦林剂量需根据体重计算（15 mg/公斤体重）（建议 B2）

### 基因 2、3、4、5 或 6 型 HCV 感染初治患者

在聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 联合利巴韦林和聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 联合利巴韦林的关键研究中，基因 2 型和 3 型 HCV 感染患者的 SVR 率分别为 76% 和 82%。近来，一些来自真实实践的研究报告，基因 3 型 HCV 感染的 SVR 率低于这一水平<sup>[47, 48]</sup>。

PegIFN/RBV 的关键研究中纳入的基因 4 型 HCV 感染患者的数量不足，因此有关 SVR 率的资料绝大部分来自于随后的研究。用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  联合按体重给药的利巴韦林治疗 48 周，文献报告的 SVR 率为 43%~70%。一些研究显示，欧洲血统的基因 4 型 HCV 感染患者的 SVR 率低于来自其他地区的患者<sup>[49]</sup>。

在基因 2、3、4、5 或 6 型 HCV 感染的患者中，标准治疗方案为任意一种聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  联合利巴韦林。聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 剂量应为 180  $\mu$ g/周，而聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 应按体重给药，1.5  $\mu$ g/千克体重/周。利巴韦林的剂量由病毒基因型决定。基因 4、5 或 6 型 HCV 感染的患者，利巴韦林剂量应按体重给药，即 15 mg/千克体重。基因 2、3 型 HCV 感染的患者可使用固定剂量的利巴韦林，800 mg/d，但对于体重指数（body mass index, BMI）> 25 kg/m<sup>2</sup> 的患者或存在提示低应答率的基线因素（胰岛素抵抗、代谢综合征、严重肝纤维化或肝硬化、老年）的患者需按体重给药。

对于非基因 1 型 HCV 感染的患者，没有应用第一代 PI 的指征。

## 建议

- 聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  联合利巴韦林是获准的基因 2、3、4、5、6 型慢性丙型肝炎标准治疗方案（建议 A1）
- 在基因 4、5、6 型病毒感染的患者中，利巴韦林按体重给药（15 mg/千克体重），而在基因 2 和 3 型病毒感染的患者中，利巴韦林剂量固定为 800 mg/d（建议 A2）
- 基因 2 或 3 型病毒感染的患者若存在提示低应答率的基线因素，利巴韦林剂量需调整为按体重给药（15 mg/千克体重）（建议 C2）

## 治疗监测

治疗监测包括监测疗效、安全性和副作用。

### 疗效监测

疗效监测基于反复测量 HCV RNA 水平，应使用敏感、准确、定量动态范围广的检测方法。为保证结果的一致性，每个患者不同时间点的 HCV RNA 水平应使用同一

种方法检测，理想情况下，应在同一个实验室进行<sup>[50-52]</sup>。为监测疗效并指导疗程决策，应在特定时间点测量 HCV RNA 水平。只有当检测结果会对治疗计划产生某些影响，即其结果将决定该治疗是否应该终止（停药规则），或是缩短（应答指导的治疗），或是已经成功（治疗结束和治疗后评估 SVR）时，才应进行 HCV RNA 检测。

在双联治疗时，应在基线、治疗 4、12 和 24 周、治疗结束时，以及治疗结束后 12 或 24 周（以评估 SVR）检测 HCV RNA。在用 BOC 三联治疗时，应在治疗 4、8、12、24 周、治疗结束时，以及治疗结束后 12 或 24 周检测 HCV RNA。对于 BOC 治疗，此处及本指南其他部分所提到的 RNA 定量时间均指开始双联前导性治疗后。在采取 TVR 三联治疗时（这里假设不进行双联前导性治疗），应在治疗 4、12、24 周、治疗结束时，以及治疗结束后 12 或 24 周检测 HCV RNA。

对于接受双联治疗的患者，基线病毒载量高低可用于指导基于治疗中病毒学应答的治疗决策。目前对区分高低

病毒载量的最佳 HCV RNA 水平尚未达成共识，介于 400 000 IU/ml~800 000 IU/ml ( $5.6\sim 5.9 \log_{10}$  IU/ml)<sup>[40, 53-59]</sup>。

#### 停药（徒劳）规则

双联治疗时，如果治疗 12 周时 HCV RNA 下降  $< 2 \log_{10}$  IU/ml，应停止治疗。这类患者继续治疗的 SVR 率  $< 2\%$ 。治疗 24 周时仍能检测到 HCV RNA 的患者，获得 SVR 的可能性非常小（1%~3%），也应该停止治疗<sup>[40, 53, 58, 60]</sup>。这一停药规则是根据对数据的分析而制定的，而那些数据发表时的检测手段敏感性还达不到现在的水平。对于用现在的检测手段检测不到 HCV RNA 的患者，继续治疗是符合逻辑的。

在采取 BOC 三联治疗时，停药规则来源于对 SPRINT-2 研究的回顾性分析。如果治疗 12 周时 HCV RNA  $> 100$  IU/ml、或治疗 24 周时可检测到 HCV RNA、或后来出现病毒学突破，应停用所有药物。

基于 TVR 的三联治疗的停药规则源于对 ADVANCE

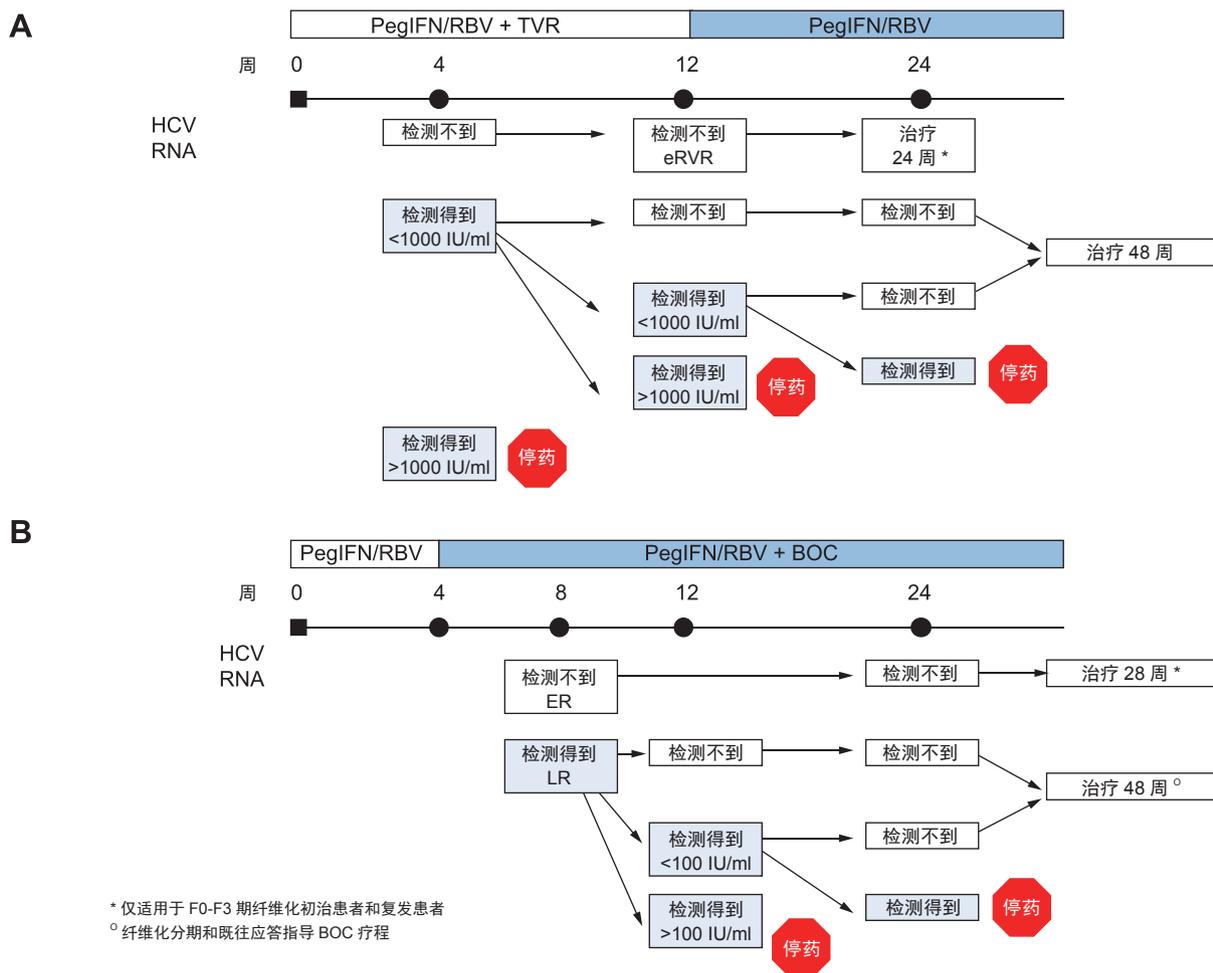


图1 管理流程图。（A）基于TVR的三联治疗；（B）基于BOC的三联治疗。停药，停止治疗；eRVR，延长快速病毒学应答；ER：早期应答；LR，晚期应答。

## Clinical Practice Guidelines

数据库的回顾性模型分析。如果治疗 4 或 12 周时 HCV RNA > 1000 IU/ml、或后来出现病毒学突破,应停用所有药物。

### 病毒学应答指导的三联治疗

初治患者应答指导治疗的证据和原则已在“特拉匹韦和博赛泼维治疗初治基因 1 型 HCV 感染患者的 III 期试验数据”部分进行了讨论。

BOC 和 TVR 的治疗流程导览,包括应答指导的治疗和停药规则,见图 1A 和图 1B。

### 病毒学应答指导的双联治疗

PegIFN/RBV 的疗程可根据治疗中的病毒学应答进行调整。治疗时,无论为何种 HCV 基因型,均应在 3 个时间点检测 HCV RNA: 基线、治疗 4 周和 12 周。获得 SVR 的可能性与 HCV RNA 消失的速度成正比(图 2)。

如果治疗 12 周时 HCV RNA 下降 <  $2 \log_{10}$  IU/ml,应停止治疗。治疗 12 周时 HCV RNA 下降 >  $2 \log_{10}$  IU/ml 或检测不到的患者可根据其病毒学应答情况分为 3 组(表 3)。

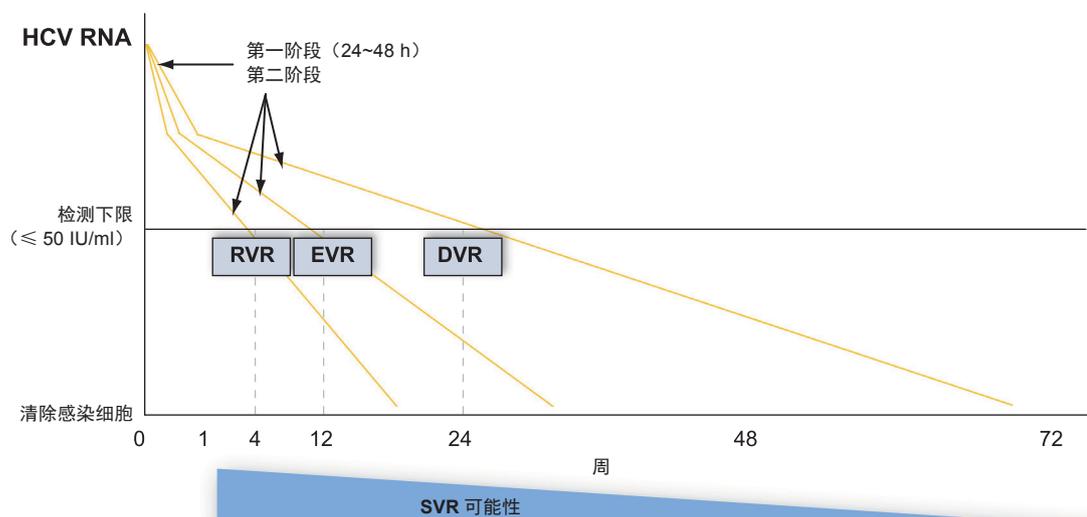
- (1) **快速病毒学应答** (rapid virological response, RVR) 定义为治疗 4 周检测不到 HCV RNA。
- (2) **早期病毒学应答** (early virological response, EVR) 定义为治疗 12 周时检测不到 HCV RNA。在一些文献中,这种情况被称为完全 EVR。
- (3) **延迟病毒学应答** (delayed virological response, DVR) 定义为治疗 12 周时可检测到 HCV RNA,但较基线下降 >  $2 \log_{10}$  IU/ml,24 周时检测不到 HCV RNA。在一些文献中,这种情况被称为部分 EVR。

治疗期间,在达到病毒学应答后任何时间重新出现 HCV RNA 被定义为病毒学突破 (breakthrough, BT)。

根据病毒学应答,应采用以下疗程:

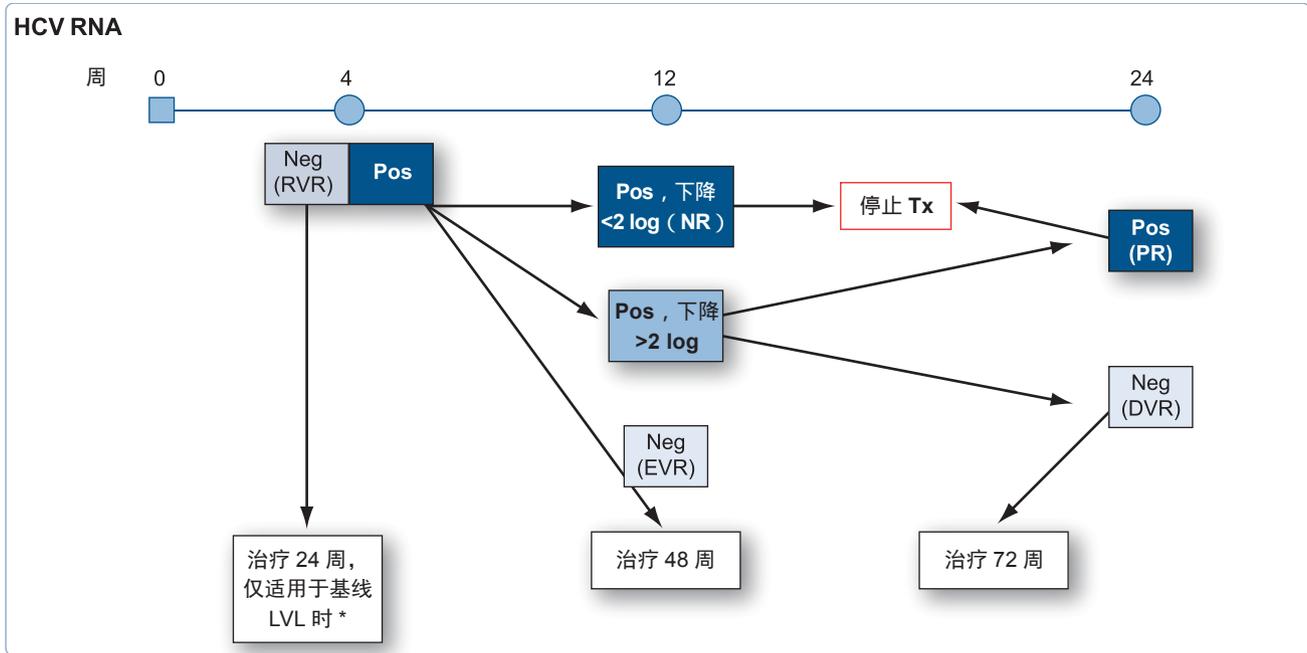
- (1) 基因 1 型 HCV 感染患者达到 RVR 可治疗 24 周。近来的一项荟萃分析提示,仅将其用于基线低病毒载量的患者。由于对使用哪个阈值区分高或低病毒载量仍不确定,基因 1 型(或许也包括基因 4 型)HCV 感染的患者,若基线病毒载量 < 400,000 IU/ml 可治疗 24 周,而基线 HCV RNA 水平更高的患者,延长治疗至总疗程 48 周是合理的做法<sup>[41, 56, 57, 59, 61, 62]</sup>。一些文献提示可使用更高的阈值。
- (2) 基因 1 型(或许也包括基因 4 型)HCV 感染患者未达到 RVR、但达到 EVR 应治疗 48 周<sup>[61, 63-68]</sup>。
- (3) 基因 1 型 HCV 感染患者达到 DVR,如果 24 周时检测不到 HCV RNA,可治疗 72 周。对其他基因型,目前的数据尚不充分<sup>[61, 63-68]</sup>。(建议(2)和建议(3)明确针对无法获得 PI 或对 PI 有禁忌证的基因 1 型 HCV 感染患者。
- (4) 基因 2、3 型 HCV 感染患者达到 RVR,基线低病毒载量者可缩短疗程至 16 周,不过代价是治疗后复发率轻微升高<sup>[54, 69-72]</sup>。
- (5) 基因 2、3 型 HCV 感染患者如果有晚期肝纤维化、肝硬化或影响应答的不利因素(胰岛素抵抗、代谢综合征、非病毒性脂肪肝),即使基线病毒载量低和达到 RVR,也不应考虑缩短疗程至 16 周。目前缺乏缩短疗程等效性的证据<sup>[55, 73-75]</sup>。
- (6) 基因 2、3 型 HCV 感染患者未达到 RVR,和并存影响应答的不利因素的患者,若治疗 24 周时检测不到 HCV RNA,应治疗 48 周<sup>[41, 76]</sup>。

用 PegIFN/RBV 双联治疗的应答指导治疗概要见图 3 (基因 1 型)和图 4 (基因 2、3 型)。



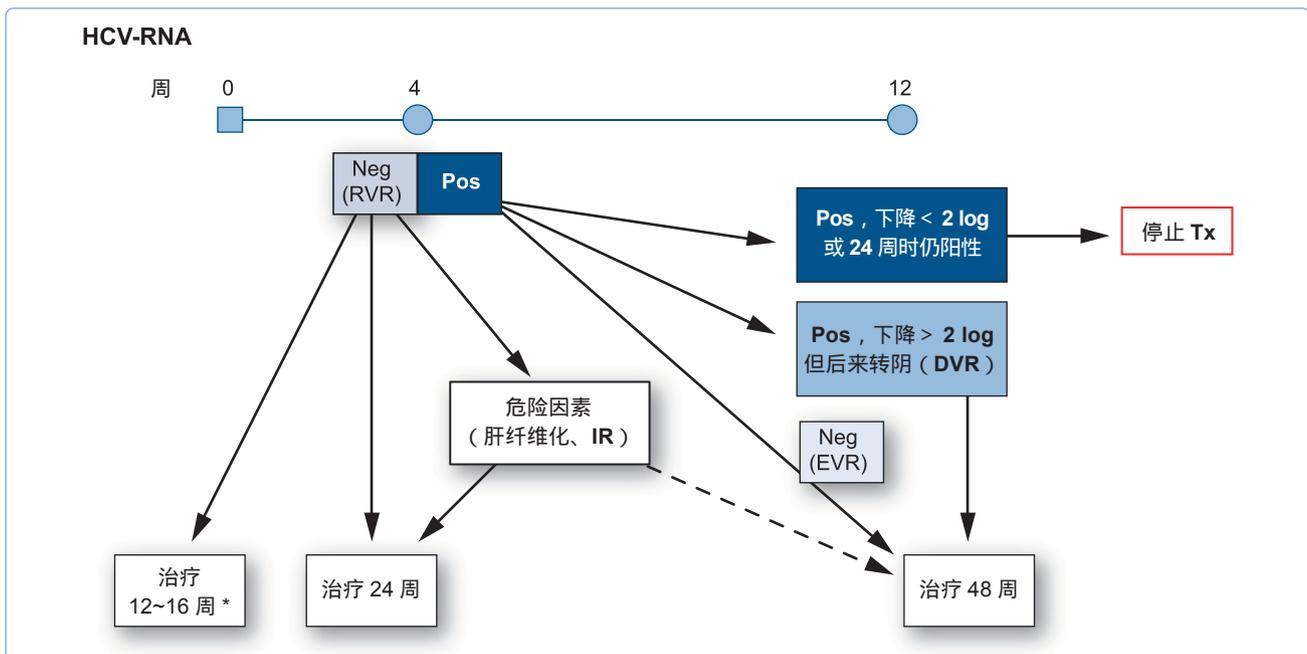
DVR, 延迟病毒学应答; EVR, 早期病毒学应答; RVR, 快速病毒学应答。

图 2 PegIFN/RBV 双联治疗最初几周的病毒学应答决定达到 SVR 的可能性。



\*LVL (低病毒载量) <400 000~800 000 IU/ml

图 3 基因 1 型 HCV 感染用 PegIFN/RBV 双联治疗时的应答指导治疗方案（也适用于基因 4 型患者，证据等级为 B2）。DVR，延迟病毒学应答；EVR，早期病毒学应答；Neg，HCV RNA 检测不到；NR，无应答；Pos，HCV RNA 检测得到；PR，部分应答；RVR，快速病毒学应答；Tx，治疗。



\*由于复发率较高，疗效略有下降，特别是在高病毒载量的基因 3 型感染患者

图 4 基因 2、3 型 HCV 感染采用 PegIFN/RBV 双联治疗时的应答指导治疗方案（除 12~16 周疗程外，也适用于基因 5、6 型 HCV 感染，证据等级为 C2）。

DVR，延迟病毒学应答；EVR，早期病毒学应答；IR，胰岛素抵抗；Neg，HCV RNA 检测不到；Pos，HCV RNA 检测得到；RVR，快速病毒学应答；Tx，治疗。

## Clinical Practice Guidelines

### 建议

- 三联治疗的监测应使用检测下限 < 15 IU/ml 的实时 PCR 方法 (建议 B1)
- 基因 1 型患者进行三联治疗时, 需要在 BOC 治疗的 4、8、12、24 周和治疗结束时分别检测 HCV RNA, 在 TVR 治疗的 4、12、24 周以及治疗结束时检测 HCV RNA (建议 A2)
- 任何基因型患者进行双联治疗时, 需要在基线、治疗的 4、12、24 周以及治疗结束时检测 HCV RNA 水平 (建议 A2)
- 必须评估治疗结束时的病毒学应答以及治疗结束后 12 周或 24 周的 SVR (建议 A1)
- 基线 HCV RNA 水平或是指导双联治疗的有用标准 (建议 B2)。高或低 HCV RNA 水平的最安全界限为 400,000 IU/ml (建议 C2)
- 对于所有基因型患者, 双联治疗 12 周时, HCV RNA 水平下降 < 2 log<sub>10</sub> IU/ml 或治疗 24 周仍可检测到 HCV RNA, 应停止治疗。(建议 B1)
- 用基于 BOC 的三联方案治疗 12 周, HCV RNA > 100 IU/ml 或治疗 24 周仍可检测到 HCV RNA, 应停止治疗 (建议 B1)
- 用基于 TVR 的三联方案治疗 4 周或 12 周, HCV RNA > 1000 IU/ml, 应停止治疗 (建议 B1)
- 双联治疗时, 需根据 4 周和 12 周的病毒学应答调整疗程, 获得 SVR 的可能性与 HCV RNA 消失的速度成直接正相关 (建议 B1)
- 接受双联治疗达到 RVR 以及基线病毒载量低 (< 400,000 IU/ml) 的患者, 基因 1 型患者可考虑治疗 24 周, 基因 2、3 型患者可考虑治疗 16 周。如果存在应答的不利预测因素 (如晚期肝纤维化或肝硬化、代谢综合征、胰岛素抵抗、脂肪肝变性), 目前无已发表证据支持缩短疗程可达到相同疗效 (建议 B2)
- 接受双联方案治疗的基因 2 或 3 型患者, 如果有任何不利于达到 SVR 的预测因素, 以及达到 EVR 或 DVR 但未达到 RVR 的患者, 可治疗 48 周 (建议 B2)
- 接受双联治疗并达到 DVR 的基因 1 型患者如果 24 周时 HCV RNA 检测不到, 可治疗 72 周 (建议 B2)

### 监测治疗的安全性

注射聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  后常出现流感样症状。这些症状用扑热息痛很容易控制, 常在治疗 4~6 周后缓解。每次复诊时, 都应评估患者的临床副作用, 如严重的乏力、抑郁、易怒、睡眠障碍、皮肤反应和呼吸困难。治疗中应每隔 12 周测定促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平<sup>[77]</sup>。

聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林的血液系统副作用包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少和淋巴细胞减少。应在治疗的第 1、2、4 周及随后每 4~8 周对这些指标进行检测。BOC 和 TVR 都会增加贫血的风险, 特别是在肝硬化患者中。

丙型肝炎患者用双联治疗或含 PI 的方案治疗时, 经常出现皮肤不良反应 (adverse events, AE)。TVR 可引起皮疹, 严重者可能需要早期停用方案中的 TVR。在 TVR 的临床试验中, 基于 TVR 的三联治疗的皮肤 AE 总体而言与用 PegIFN/RBV 治疗时观察到的相似, 但在接受 TVR 治疗的患者中, 约有一半报告出现皮疹<sup>[38]</sup>。其中 90% 以上为 1~2 级 (轻中度), 在绝大部分患者中, 皮疹没有进一步加重。少数患者 (6%) 因皮疹而停用 TVR, 随后症状通常都得到了缓解。一些患者出现严重皮肤不良反应 (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), 该不良反应罕见, 可危及患者生命。TVR 的处方信息中, 对于 1 级或 2 级皮疹, 不建议停用 TVR, 可用润肤剂/保湿剂和局部使用皮质激素治疗。对于 3 级皮疹, 处方信息强制要求立即停用 TVR, 并且如果停用 TVR 7 天内皮疹没有改善 (如果皮疹加重, 时间可提前), 应暂时停用利巴韦林 (和 / 或聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ )。疑似或确诊 SCAR 时, 必须停用所有药物。

### 建议

#### 减量

出现严重副作用, 如出现重度抑郁的临床症状、中性粒细胞绝对值下降至 < 750/ml, 或血小板计数下降至 < 50 000/ml 时, 应减少聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  的剂量。聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 剂量可从每周 180  $\mu$ g 减少为 135  $\mu$ g, 然后减为 90  $\mu$ g。聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 剂量可从 1.5  $\mu$ g/kg/周减少为 1.0  $\mu$ g/kg/周, 然后减为 0.5  $\mu$ g/kg/周。当出现显著的抑郁、中性粒细胞绝对值下降至 < 500/ml, 或血小板计数下降至 < 25 000/ml, 应停用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 。当中性粒细胞计数或血小板计数从最低值升高时, 可重新开始治疗, 但应减量。干扰素治疗的中断时间应尽可能短暂。延长

中断干扰素治疗的时间可能降低疗效，在三联治疗时可能会促进 PI 耐药的产生。因此，当中性粒细胞计数和血小板计数注定重新启动 IFN 治疗将有显著延迟时，应放弃治疗。对于基因 1 型患者，延长利巴韦林联合第一代 PI 的无干扰素治疗的疗程没有作用。如果发生严重贫血（血红蛋白 < 10 g/dl），应逐渐减少利巴韦林剂量，每次减少 200 mg。第一代 PI 与 PegIFN/RBV 联合应用会加速血红蛋白的下降。对于血红蛋白快速下降的患者，可能需要更快减量，特别是在基线血红蛋白水平较低和三联治疗时。如果血红蛋白下降至 < 8.5 g/dl，应停用利巴韦林，或者给予生长因子以保证维持较高的聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和 / 或利巴韦林剂量水平（如下）<sup>[40,41,53,77-82]</sup>。

如果出现肝炎复燃（治疗开始后出现 ALT > 10 倍正常值）或出现任何部位的严重细菌感染，不管中性粒细胞计数如何，均应立即停止治疗。

治疗期间不应减少 BOC 或 TVR 的剂量，减量有利于抗病毒药物耐药性的出现。对于这两种 PI，或者因副作用完全停药，或者在给予辅助治疗的基础上继续按原剂量治疗。这个决定需考虑副作用的类型和继续治疗达到 SVR 的可能性。一旦停用 BOC 或 TVR，在同一次治疗中绝不可再次应用。

### 提高治疗成功率的方法

应采用可提高治疗依从性的简单方法，有研究显示这与明显更高的 SVR 率有关。

#### 治疗依从性

对聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林治疗完全依从能提高 SVR 率。建议对减量进行回顾，并尽早恢复最佳剂量，以获得并维持对每种药物的最大暴露。抗 HCV 治疗依从的定义为聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林的摄入量  $\geq$  计划剂量的 80%，以及治疗时间  $\geq$  计划疗程的 80%，但这个定义并未区分是漏服还是治疗中断<sup>[83]</sup>。IFN 暴露不足主要是由于早期中断治疗而不是偶尔漏服<sup>[84]</sup>。值得注意的是，医师<sup>[85]</sup>和患者<sup>[86]</sup>都过高地估计了抵抗 HCV 治疗的依从性。采用含 DAA 的方案治疗时，IFN 暴露不足还可能导致出现耐药相关变异，特别是在治疗早期。

在开始抗病毒治疗前，必须向患者说明治疗计划和治疗中可能出现的副作用，以及减轻副作用所需的预防和治疗措施，例如退热剂、镇痛药或抗抑郁药（见下文）。必须安排定期的随访复诊，以讨论治疗进展、管理副作用。

应方便患者在出现副作用时易于得到医师或专业护理人员的帮助，以使治疗中断率最小化。当患者失约时，应启动患者召回程序。

加强临床评估、依从性管理和达到 SVR 的成功策略案例包括基于医院<sup>[87]</sup>和初级保健机构的整合医疗<sup>[88]</sup>、基于社区的远程医疗<sup>[89]</sup>、护士引导的教育<sup>[90]</sup>、心理教育<sup>[91]</sup>、直接观察治疗<sup>[92-95]</sup>、同伴支持小组<sup>[88,96]</sup>和同伴支持工作人员<sup>[97]</sup>。在以上各种情况中，有效的 HCV 临床管理的关键组分是建立多学科团队，通常包括临床医师和护理的临床评估和监测、戒毒和戒酒服务、心理咨询服务、社工和其他社会支持服务（包括在可能情况下的同伴支持）。增加依从性的措施有跨学科的 HCV 教育和监测服务，尤其是专职护士的协助<sup>[98,99]</sup>。对于外国患者，在开始治疗前应排除语言和理解障碍。

为使接受新型 HCV 治疗方案的患者的获益可能性最大化，应做好患者的治疗前评估和准备，以及治疗中的依从性监测和支持<sup>[100,218]</sup>。

### 建议

- HCV 感染的治疗需要由多学科团队实施（建议 A1）
- 应向 HCV 感染患者告知依从性对于获得 SVR 的重要性（建议 A1）
- 对于社会经济困难以及属于外来移民的患者，社会服务支持应作为 HCV 感染临床管理的一部分（建议 B2）
- 活跃静脉吸毒的患者必须能够得到减害项目的支持（建议 A1）
- 应评价同伴支持作为改善 HCV 感染临床管理的手段的效果（建议 B2）
- 如果活跃静脉吸毒人员愿意接受治疗，能够并且愿意定期复诊，也应考虑治疗 HCV 感染。另外，需考虑处方药物和非处方药物之间的相互作用（建议 A1）

#### 辅助因子的纠正

体重。体重（BMI）偏大对 PegIFN/RBV 治疗应答有不利影响，即便在调整剂量后仍有影响<sup>[101]</sup>。建议在治

## Clinical Practice Guidelines

疗前减轻体重，但通过这一措施提高 SVR 率的相关支持数据极少。

**脂肪。**HCV 的生活周期与脂肪代谢有紧密联系。因此，目前发现一些降低胆固醇的药物能抑制 HCV 复制，可能改善治疗应答率，但资料有限。

**酒精。**饮酒会影响治疗的依从性<sup>[102]</sup>。因此在治疗前应建议患者戒酒或减少酒精摄入。饮酒的丙型肝炎患者如能完成全疗程治疗，其 SVR 率与不饮酒者相似<sup>[103, 104]</sup>。对于不能戒酒的患者，治疗应个体化，关注其是否能遵医嘱用药和复诊。抗病毒治疗期间继续饮酒的丙型肝炎患者能从额外的支持治疗中获益<sup>[102-105]</sup>。

**代谢综合征。**胰岛素抵抗和 2 型糖尿病，无论其发病机制如何，均会加速肝病进展，增加发展为 HCC 的风险，还会减少对 PegIFN/RBV 标准联合治疗的应答，但似乎不减少对含 PI 方案的应答<sup>[106]</sup>。HCV 感染本身并不增加代谢综合征的风险，但能通过多种直接和间接机制扰乱葡萄糖稳态，导致肝内和肝外胰岛素抵抗。这在易感患者中会增加发生 2 型糖尿病的风险。HCV 还可能导致脂肪肝，特别是基因 3 型 HCV 感染时，尽管“病毒性”脂肪肝的临床影响还有争议。可能是由于 HCV 导致胰岛素抵抗的缘故，慢性丙型肝炎患者中存在一个矛盾现象：即血脂构成良好，但心血管风险中度升高。因此，对合并代谢综合征的慢性丙型肝炎患者，针对性的生活方式干预和药物治疗是必要的。然而，使用胰岛素增敏剂以提高 SVR 的尝试结果尚不确定，不支持为这一目的使用这类药物<sup>[107]</sup>。

### 支持治疗

**生长因子。**有数据提示使用造血生长因子有助于限制减量的需求。可使用重组促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）维持或提高血红蛋白水平，避免减少利巴韦林剂量或停药。尽管迄今并无前瞻性研究确切表明使用 EPO 对达到 SVR 有积极作用，临床已广泛应用 EPO 以维持高剂量利巴韦林，并改善治疗中的生活质量<sup>[108]</sup>。当血红蛋白水平下降至 < 10 g/dl 时可给予 EPO，随后对剂量进行滴定，使血红蛋白水平维持在 10~12 g/dl。然而，有关 EPO 的使用并无普遍共识，特别是在最佳剂量、治疗获益、潜在风险和成本-效益等方面，而且 EPO 费用在很多欧洲国家并不报销<sup>[109,110]</sup>。基于 PI 的三联治疗较 PegIFN/RBV 治疗时出现的贫血更为显著。一项前瞻性研究比较了在采用基于 BOC 的三联方案治疗出现贫血时，使用 EPO 或减少利巴韦林的效果。研究发现 SVR 率不受利巴

韦林减量的影响。这个结果提示在这种情况下，出现贫血时应首先减少利巴韦林剂量，而且由贫血导致的减量并不减少达到 SVR 的可能性<sup>[111]</sup>。

目前，并无明显证据提示 PegIFN/RBV 治疗时发生的中性粒细胞减少会导致负面影响。给予粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor, G-CSF）或许能使患者维持或重新开始恰当的抗 HCV 治疗，然而一项系统综述发现，与减少 IFN 剂量相比，这种方法改善达到 SVR 可能性的证据不强。G-CSF 的不良反应温和。经济学评估结果尚不确定<sup>[112]</sup>。

血小板减少导致的治疗中断较罕见，低血小板患者一般可启动 PegIFN/RBV 治疗，并不增加大出血事件。促血小板生成素受体激动剂能增加血小板含量，目前有两种药物：罗米司亭和伊屈泼帕。后者能增加血小板减少的 HCV 相关性肝硬化患者的血小板计数<sup>[113]</sup>。这两种药物都已经获得了上市许可，用于治疗对传统治疗无应答的原发性免疫性血小板减少症。评估这些激动剂治疗 HCV 相关性血小板减少症的临床试验正在进行中<sup>[114]</sup>。FDA 已批准伊屈泼帕用于血小板减少症患者，以帮助启动和维持基于 IFN- $\alpha$  的抗 HCV 治疗。这一批准仅仅基于使用 PegIFN/RBV 双联治疗的研究。门静脉血栓是增加血小板数量的潜在和可怕的并发症，特别是对于晚期肝硬化患者。因此，支持治疗的目标应是使血小板计数增加至安全水平而不是正常范围。

**抗抑郁药。**抑郁症对 PegIFN/RBV 治疗期间的健康相关生活质量有严重的不利影响，是关键研究中停止治疗的最常见原因。有抑郁史和 / 或抑郁表现的患者在治疗前应由精神科医师会诊，以评估其风险。之后还应在需要时到精神科随访。如果认为适宜，需开始抗抑郁治疗，并进行恰当的随访，以决定是否中断 IFN 治疗。

IFN 治疗期间新发抑郁症与患者社会功能更加低下有关。精神方面的共病与 IFN 治疗的依从性降低、治疗完成度下降或 SVR 率下降并无联系<sup>[218]</sup>。HCV 治疗的精神方面禁忌证包括急性重大和未控制的精神疾病。尽管数据存在矛盾之处，但研究显示预防性抗抑郁治疗能减少 IFN 诱导的抑郁，尤其是在既往或目前患有抑郁症的患者中。抑郁症的特征性症状对 5-羟色胺抗抑郁药有高度应答。在管理 IFN 相关的精神方面 AEs 方面无需调整剂量或停用 IFN<sup>[218]</sup>。IFN 诱导的睡眠剥夺可导致易怒和焦虑，不可与抑郁症相混淆，应当用抗焦虑药而不是安眠药或抗抑郁药治疗<sup>[115]</sup>。

## 建议

- 为了获得最佳的 SVR 率，降低出现特异性耐药的风险，患者应对所有抗病毒药物完全依从（建议 A1）
- 体重对聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林的治疗应答有不利影响（建议 A2）。超重患者在治疗前减轻体重可增加 SVR 的可能性（建议 C2）
- 胰岛素抵抗与双联治疗失败相关（建议 B2）。在胰岛素抵抗患者中使用胰岛素增敏剂改善 SVR 率的效果未被证实（建议 C2）
- 在抗病毒治疗期间应建议患者戒酒（建议 C2）
- 在双联治疗中，血红蛋白水平低于 10 g/dl 的患者使用 EPO 可以对抗利巴韦林减量带来的影响（减少获得 SVR 的可能性）。（建议 C2）
- 接受 BOC/TVR 三联治疗的患者，出现明显贫血时应先减少利巴韦林剂量（建议 B1）
- 无证据说明 PegIFN/RBV 治疗期间发生的中性粒细胞减少与更频繁发生感染有关（建议 C2），同样，使用 G-CSF 减少感染率和 / 或增加 SVR 率的证据亦不足（建议 B2）
- 有抑郁病史和 / 或抑郁表现的患者应该在抗病毒治疗前到精神科就诊（建议 C2），治疗期间出现抑郁的患者应接受抗抑郁治疗。在部分患者中，预防性抗抑郁治疗可能减少抑郁的发生机率，同时对 SVR 没有任何影响（建议 C2）

## 对达到 SVR 的患者的治疗后随访

达到 SVR 的非肝硬化患者应在治疗 48 周后重新检测 HCV RNA。如果仍然检测不到 HCV RNA，可以认为感染确实被根除，无需重复检测 HCV RNA。由于停止治疗后可能发生甲状腺功能减退，应在治疗后 1 年和 2 年检测 TSH 水平。既往存在肝病辅助因素的患者（尤其是饮酒史和 / 或 2 型糖尿病）在需要时应定期接受仔细彻底的临床评估。

达到 SVR 的肝硬化患者应继续每 6 个月通过超声筛查 HCC，若治疗前经内窥镜检查发现存在静脉曲张，还应进行内窥镜检查以筛查食管静脉曲张（尽管在达到 SVR 后很少观察到首次静脉曲张破裂出血）。存在肝病辅助因素，如饮酒史和 / 或 2 型糖尿病或许意味着需进行额外的评估。

## 成功治疗 HCV 后的再感染

有人担心由于疾病复发或危险行为的持续存在而导致再感染，可能会使治疗的潜在获益清零。在高危患者（如 PWID）中，文献报道抗 HCV 治疗成功后再感染的比例很低，每年估计为 1%~5%<sup>[116-120,218]</sup>。

## 建议

- 无肝硬化的患者达到 SVR 后，应在抗病毒治疗后 48 周再次检测 ALT 和 HCV RNA 水平，如果 ALT 水平正常且 HCV RNA 阴性则可以出院。（建议 C2）
- 达到 SVR 的肝硬化患者应每 6 个月通过超声筛查 HCC（建议 B1）
- 尽管达到 SVR 患者的静脉曲张出血风险低（除非存在或持续存在其他导致肝损伤的因素），但应根据指南实施针对门静脉高压以及静脉曲张的治疗（建议 A2）
- 活跃吸毒患者有潜在的再感染风险，但不应被排除在 HCV 感染治疗之外（建议 B1）
- 持续存在危险行为的 PWID 在获得 SVR 后，需每年进行 HCV RNA 检测，评估 HCV 再感染（建议 B2）

## 用聚乙二醇化 IFN 和利巴韦林治疗未达到 SVR 患者的再治疗

基因 1 型 HCV 感染患者中有很一部分既往曾接受聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  或标准 IFN- $\alpha$  联合利巴韦林治疗而未达到 SVR。根据他们在双联治疗时的应答模式和病毒学失败，可将这些患者大致分为 3 组。这些术语目前常规应用于临床试验的患者选择标准及结局的描述。

- (1) 病毒学复发：治疗结束时 HCV RNA 检测不到，但未能达到 SVR。
- (2) 病毒学部分应答：治疗 12 周 HCV RNA 下降  $> 2 \log_{10}$  IU/ml，但从未达到检测不到的水平。
- (3) 病毒学无应答：治疗 12 周 HCV RNA 下降  $< 2 \log_{10}$  IU/ml。

应该认识到，在有 PegIFN/RBV 治疗失败史的患者中，没有准确记录自己的无应答模式的患者比例相当可观。

接受 PegIFN/RBV 治疗而未达到 SVR 的基因 1 型 HCV 感染患者，当用相同药物、相同剂量重新治疗

## Clinical Practice Guidelines

时，有很小的可能性达到 SVR。这个可能性在既往无应答者中不超过 10%~15%，在应答/复发者中不超过 30%~40%。BOC 和 TVR 尚未获准用于治疗非基因 1 型 HCV 感染。因此，非基因 1 型 HCV 感染患者若存在治疗的紧急指征和/或有证据表明在首次治疗期间聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  或利巴韦林的暴露量不足（由于剂量调整或依从性不佳），可采取 PegIFN/RBV 再治疗。再治疗时可考虑选用更长的疗程（基因 2、3 型治疗 48 周，基因 4 型治疗 72 周），特别是对于首次治疗时获得 DVR 的患者。

不推荐采用小剂量聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  维持治疗，该治疗对预防慢性丙型肝炎的长期并发症并无广泛作用。借助目前许多治疗慢性 HCV 感染的新药的临床发展，建议如果可能，将这些对 PegIFN/RBV 首轮治疗无应答的患者纳入新药临床试验。

### 既往 PegIFN/RBV 双联治疗病毒学失败的基因 1 型患者的三联治疗——来自 BOC 和 TVR 的 III 期研究结果

BOC 和 TVR 治疗既往采用双联方案抗病毒治疗未达到 SVR 的患者的 II 期和 III 期研究已经完成。REPOND-2 研究应用的是 BOC，共入组 403 例既往复发或部分应答的患者<sup>[121]</sup>。这项研究中没有纳入既往无应答的患者。所有患者均先用 PegIFN/RBV 导入治疗 4 周。随后患者被随机分为 3 组。第 1 组接受 PegIFN/RBV 继续治疗 44 周（共 48 周）。第 2 组接受应答指导的治疗，所有患者用 PegIFN/RBV 联合 BOC 继续治疗 32 周（最多至 36 周）。第 2 组中在治疗第 8 周和 12 周检测不到 HCV RNA 的患者在 36 周时完成治疗，而在第 8 周可检测到 HCV RNA 而在第 12 周检测不到 HCV RNA 的患者从 36 周起单独使用 PegIFN/RBV 再治疗直至 48 周。第 3 组接受 PegIFN/RBV 和 BOC 继续治疗 44 周。第 1、2、3 组的 SVR 率分别为 21%、59% 和 66%。亚组分析显示，第 1、2、3 组中既往复发患者的 SVR 率分别为 29%、69% 和 75%，既往部分应答患者的 SVR 率为 7%、40% 和 52%。

在应用 TVR 的 REALIZE 研究中，既往复发、部分应答或无应答的 663 例患者被随机分至 3 组<sup>[122]</sup>。PR48 组（对照组）接受 PegIFN/RBV 治疗 48 周；T12PR48 组接受 PegIFN/RBV 治疗 48 周，并在最初 12 周联合应用 TVR（即三联治疗）；导入 T12PR48 组的用药与 T12PR48 组相同，不过在治疗前先接受 PegIFN/RBV 导入治疗 4 周。3 组的总 SVR 率分别为 17%、64% 和 66%。亚组分析显示，既往复发患者 SVR 率为 24%、83% 和 88%，既往部分应答者的 SVR 率为 15%、59% 和 54%，既往无应答者的 SVR 率为 5%、29% 和 33%。

总之，对于既往 PegIFN/RBV 治疗病毒学失败的患者而言，用含 PI 的三联方案再治疗有显著获益。在既往复发、部分应答和无应答三种失败模式的患者中均能观察到三联治疗相对于双联治疗的优势。这两项研究中，BOC 和 TVR 的应用方案迥异，但获得的 SVR 率相似。BOC 在既往无应答患者中未得到广泛应用。PROVIDE 研究中纳入的患者是在 II 期和 III 期研究中被分至对照组的患者和无应答者，用 BOC 三联方案再治疗，结果显示 SVR 率为 38%，4 周的导入期治疗后 HCV RNA 下降  $> 1 \log_{10}$  的患者应答率更高<sup>[123]</sup>。

在所有治疗组中，无论既往对双联治疗的应答情况如何，肝硬化患者的治疗结局都较差，而应答指导的治疗未获准用于肝硬化患者。对于无肝硬化的复发患者，两种药物均可用于应答指导的治疗。不管使用哪种药物，既往部分应答或无应答患者均需要足疗程治疗，不应进行应答指导的治疗。

BOC 和 TVR 的徒劳停药规则与治疗初治患者时相同。治疗失败与出现病毒耐药株有显著的联系。病毒耐药的长期意义还不清楚，但对于采用基于 PI 的三联方案治疗应答机会小的患者（有肝硬化的既往无应答者），一方是治愈的获益，一方是正在迅速发展的新型口服抗病毒药物和 PI 治疗失败对未来药物疗效的可能影响（通过选择出 PI 耐药毒株），应在这两方之间进行权衡。

未对 BOC 产生应答的患者不应用 TVR 再治疗，反之亦然。

## 建议

- 既往用 PegIFN/RBV 治疗失败的基因 1 型 HCV 感染患者可考虑用 PegIFN/RBV 联合一种 PI 的三联方案再治疗（建议 A1）
- 对基于 IFN 的治疗的既往应答情况是三联治疗是否成功的重要预测因素，复发患者比部分应答患者有更高的治愈率，后者比无应答患者有更高的治愈率。如果不清楚既往双联治疗时的应答模式，不应采用缩短的应答指导治疗方案进行治疗（建议 A2）
- 既往治疗无应答的肝硬化患者的治愈率较低，无论是否联合 PI，都不应采用应答指导的治疗方案进行治疗（建议 B2）
- 除基因 1 型以外的其他基因型 HCV 感染患者以及既往用非聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  治疗失败的患者，无论是否联合利巴韦林，都可以使用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林双联再治疗（建议 B2）

## 严重肝病患者的治疗

### 代偿期肝硬化

强烈建议对代偿期肝硬化患者进行治疗，以预防这类患者特有的慢性 HCV 感染的短期和中期并发症。事实上，大型队列研究和荟萃分析显示，晚期肝纤维化患者达到 SVR 可显著降低临床失代偿和 HCC 的发生率<sup>[124,125]</sup>。然而，晚期肝纤维化或肝硬化患者用 PegIFN/RBV 治疗的 SVR 率低于轻中度纤维化患者。尽管含 PI 的三联治疗的疗效优于双联治疗，但用三联治疗时，基因 1 型患者的 SVR 率仍然受纤维化分期的不利影响。

这类患者通常年龄更大，比肝病程度较轻的患者耐受性更差，进行双联治疗和三联治疗时，应采取特别措施对副作用进行监测和管理。现有的数据强调了肝硬化患者接受含 PI 的方案治疗时副作用和 AE 的发生率不容忽视，特别是在基线血小板计数 < 100 000/ml 和血清白蛋白水平 < 35 g/dl 的患者中<sup>[36]</sup>。因此，用基于 PI 的三联方案治疗代偿期晚期肝病患者的应在示范中心进行管理。当前的三联治疗对失代偿期肝病患者没有作用。由于门静脉高压和脾肿大，肝硬化患者的基线白细胞计数和血小板计数可能降低。血液系统副作用在肝硬化患者中较无肝硬化患者更为常见<sup>[126]</sup>，可能使治疗变为禁忌。生长因子对这组人群或许格外有用。例如，血小板受体激动剂伊屈泼帕被用于增加 HCV 肝硬化患者的血小板计数，使患者的血小板计数升高从而能够接受 IFN- $\alpha$  治疗<sup>[113]</sup>。这一方法可能有引起门静脉血栓的风险，特别是使重度肝硬化患者的血小板计数增加到较高水平时。因此，应谨慎使用伊屈泼帕，仅使血小板计数升高到较低但是更安全的水平。

不管是否达到 SVR，肝硬化患者都应该定期筛查 HCC 和门静脉高压，因为根除 HCV 感染仅能降低而不是彻底消除发生并发症的风险。

## 建议

- 为预防短期及中期并发症，没有禁忌证的代偿期肝硬化患者应接受治疗（建议 B2）
- 监测并且管理副作用，尤其是对于门静脉高压、血小板减少以及低白蛋白的患者，需要特别仔细对待。生长因子在这部分患者中可能有用（建议 C2）
- 无论是否达到 SVR，肝硬化患者均需定期筛查 HCC（建议 A1）

## 有肝移植指征的患者

肝移植（liver transplantation, LT）是终末期肝病患者的

治疗选择。然而，由于移植物再感染导致的丙型肝炎复发在移植后十分普遍<sup>[127]</sup>。等待移植的患者进行抗病毒治疗，若能达到 SVR，能预防移植物再感染<sup>[128-130]</sup>。一半以上的患者存在 PegIFN/RBV 治疗的禁忌证，并且在这类处于极晚期肝病的患者中，治疗结果一般都很差。肝移植指征为 HCC、肝功能完好（Child-Pugh A）的患者有抗病毒治疗的适应证。对于 Child-Pugh B 级肝硬化患者，可在经验丰富的中心，在个体化基础上进行抗病毒治疗，应在有预测良好应答的因素，如基因 2 型或 3 型病毒感染或基线病毒载量低的患者中优先进行。由于 Child-Pugh C 级肝硬化患者用基于 IFN- $\alpha$  的方案治疗时，发生危及生命的并发症的风险较高，故不应使用这种方案治疗<sup>[128-130]</sup>。

对于移植前能够接受治疗的重度肝病患者，应尽可能早地进行抗病毒治疗，治疗目标是达到 SVR<sup>[130]</sup>，或至少是在移植时达到血清 HCV RNA 阴性<sup>[128,129]</sup>。治疗可从小剂量的聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林开始，随后缓慢加量，或用足剂量治疗。采用足剂量治疗时，超过 50% 的患者需要减量和中断治疗。由于门静脉高压的缘故，血液系统 AEs（贫血、中性粒细胞减少和血小板减少）在终末期肝病患者中特别常见。因此需要密切监测治疗和调整剂量。使用生长因子（EPO 和非格司亭）也许有助于血液系统副作用的控制。目前没有公开数据描述基于 PI 的方案在等待肝移植的极晚期肝病患者中的应用。TVR 和 BOC 均存在血液毒性，增加严重感染的风险，因此在这类患者中的副作用将会极富挑战。

## 建议

- 等待肝移植的患者若有机会接受抗病毒治疗并达到 SVR，可预防移植物再感染（建议 B2）
- 在等待肝移植手术时可以进行抗病毒治疗，目的是达到 SVR 或至少在肝移植前使血清 HCV RNA 降至检测不到的水平（建议 C2）
- Child-Pugh B 级肝硬化患者可以在有经验的治疗中心接受个体化的抗病毒治疗，优先治疗有较高应答率预测因素的患者（建议 C2）
- Child-Pugh C 级肝硬化患者不应使用目前基于 IFN- $\alpha$  的抗病毒治疗，因为干扰素可能引起危及生命的并发症（建议 A1）
- 治疗开始时可以给予小剂量的聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  和利巴韦林，随后逐渐增加小剂量或按足剂量治疗。在足剂量治疗的患者中，有超过 50% 的病例需要减少剂量或中断治疗（建议 C2）

## Clinical Practice Guidelines

### 肝移植后复发

在肝移植时可检测到 HCV RNA 的患者中，HCV 感染复发很普遍<sup>[127]</sup>。在肝移植受者中，HCV 相关肝病的进程加速，其中约 1/3 在移植后 5 年内进展为肝硬化<sup>[131,132]</sup>。成功的治疗对移植物和患者的存活都有积极作用<sup>[133]</sup>。

移植后 HCV 感染复发的患者一旦确定有慢性肝炎并经组织学证实，应考虑治疗。一般来说，这些患者比再感染急性期和相关肝炎患者的治疗背景更好，他们的免疫抑制较轻，临床状况的改善能保证更好的耐受性，以及在接受基于 IFN- $\alpha$  的方案治疗时引发移植物排斥的风险较低。在肝移植后 1 年出现显著的肝纤维化或门静脉高压预示着疾病快速进展和移植物失功，是抗病毒治疗的紧急指征<sup>[134,135]</sup>。对于疾病较轻的患者，如纤维化局限在门管区和无门静脉高压的患者，考虑治疗指征时必须衡量持续病毒根除的可能性与抗病毒治疗相关的并发症风险。不过，移植物纤维化不太严重的患者比疾病更重的患者达到 SVR 的可能性更大。

已发表的有效性数据局限于 PegIFN/RBV 双联治疗，不过采用基于 PI 的三联方案治疗移植后患者的初步报道已开始出现。移植后患者接受双联治疗时达到 SVR 的可能性总体约为 30%，基因 2、3 型 HCV 感染患者的应答率高于基因 1 型 HCV 感染患者<sup>[136-138]</sup>。由于肾功能不全在肝移植受者中常见，因而需要相应调整利巴韦林的剂量。PegIFN/RBV 在 HCV 感染的移植受者中的疗效相对较低，其原因至少部分与副作用发生率高有关，因此需要经常调整剂量和中断治疗。对于这些患者，贫血是导致治疗中断的最常见原因（可见于 10%~40% 的患者）<sup>[136,137]</sup>。因此，建议使用 EPO，但并没有证据支持 EPO 可提高 SVR 率。在 IFN- $\alpha$  治疗时可观察到肝功能不全，移植物排斥是其重要原因<sup>[139]</sup>。不管处于抗病毒治疗的哪个阶段，只要肝功能检查结果显著恶化，就应当进行肝活检以诊断原因并指导治疗决策。没有证据显示小剂量聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  维持治疗能使双联治疗后未达到 SVR 的患者获益。

药物相互作用在移植后患者的治疗中特别重要。IFN- $\alpha$  和利巴韦林相对而言没有明显的相互作用。PI、TVR 和 BOC 是肝细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 的强效抑制剂，CYP3A4 是负责他克莫司和环孢菌素代谢的关键酶。这些药物与 PI 一起使用会使他克莫司或环孢菌素的暴露量极大增加<sup>[140,141]</sup>。因此，使用含 PI 的方案时需要立即、大幅降低他克莫司或环孢菌素的剂量。此外，停用 PI 时需要将免疫抑制剂的剂量迅速恢复至治疗前水平。尚未公开发表的新的经验证实，基于 PI 的治疗可谨慎用于移植后患者的治疗<sup>[142]</sup>。

### 建议

- 肝移植后 HCV 感染复发的患者一旦确定有慢性肝炎并且经过组织学证实，应考虑抗病毒治疗（建议 B2）。肝移植 1 年后有显著肝纤维化或门静脉高压，预示疾病快速进展以及移植物失功，是更为紧急的抗病毒治疗适应证（建议 B2）
- 对于基因 1 型 HCV 感染患者，可使用基于 PI 的三联治疗，但需要经常监测并且调整他克莫司以及环孢菌素的剂量（建议 B1）
- IFN- $\alpha$  治疗过程中，移植物排斥罕见，但也可能发生（建议 C2）。抗病毒过程中只要出现肝脏功能检测结果恶化，即应进行肝活检（建议 C2）

### 特殊人群的治疗

#### HIV 共感染

HIV-HCV 共感染患者的肝病进展加速，特别是在 CD4 阳性细胞计数减少和免疫功能受损的患者中。因此，HIV-HCV 共感染患者应考虑早期抗逆转录病毒治疗<sup>[143]</sup>。如果患者存在严重免疫缺陷，CD4 阳性细胞计数 < 200/ $\mu$ l，应在开始抗 HCV 治疗前用高效抗逆转录病毒治疗提高 CD4 阳性细胞数量。在 PegIFN/RBV 治疗期间，应避免使用地达诺新、司他夫定和齐多夫定。阿巴卡韦的作用存在争议，近来发表的数据并不认为其禁忌与利巴韦林联用<sup>[144]</sup>。治疗前应通过肝活检或非侵入性方法（血清学检测或 LSM）评估肝病严重程度。

HIV-HCV 共感染患者抗 HCV 治疗的适应证与 HCV 单独感染者相同<sup>[145]</sup>，应使用相同的聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  治疗方案。对于用 PegIFN/RBV 双联治疗的患者，已发表的数据未能明确定义利巴韦林的最佳剂量和最适疗程。基因 2、3 型 HCV 感染，建议使用固定剂量的利巴韦林，800 mg/d。基因 1 型 HCV 感染，利巴韦林治疗的暴露总量与达到 SVR 的可能性相关<sup>[146]</sup>。但利巴韦林剂量按体重给药（1~1.2 g/d）的疗效是否优于固定剂量（800 mg/d）尚不明确<sup>[147]</sup>。剂量增加将使血红蛋白下降更为显著。对于容易治疗的 HCV 基因型，没有比较 48 周和 24 周疗程的随机化研究。应监测治疗中的病毒动态变化，并根据患者在第 4 周和第 12 周的病毒学应答进行治疗。对于具有有利基因型、在第 4 周达到血清 HCV RNA 阴性（RVR）的患者，治疗 24 周或许足够。对于未达到 RVR，但达到 EVR 的患者，不管是何种基因型，均建议治疗 48 周。不

管是哪种基因型感染，HIV 共感染患者接受 PegIFN/RBV 治疗的 SVR 率都普遍低于 HCV 单独感染患者。

基因 1 型 HCV 感染的 HIV 阳性患者，不管既往是否接受过抗 HCV 治疗，都可考虑用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 、利巴韦林和 TVR 或 BOC 进行三联治疗。近来公布的数据显示，这种联合方案可安全地与部分抗 HIV 药物同时应用，而且 PI 的加入提高了 SVR 率<sup>[148,149]</sup>。在这些研究中，可使用的抗 HIV 药物包括核苷类似物、依法韦仑、雷特格韦和部分利托那韦增强性 HIV 蛋白酶抑制剂。新兴的数据将阐明 TVR、BOC 和当前抗 HIV 药物之间有临床意义的药物相互作用。包括肝病学家、艾滋病医师和药剂师在内的合作管理，以及对已知和潜在药物相互作用的认识，是这些及未来开发的 HCV DAA 药物在 HIV 阳性患者中安全和成功应用的关键<sup>[150]</sup>。

2011 年，HIV 感染人群急性 HCV 感染管理共识指南发表<sup>[151]</sup>。该指南建议，不管是何种基因型病毒感染，均应给予聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  联合按体重给药的利巴韦林治疗。疗程可由应答的动力学决定，治疗 4 周血清 HCV RNA 阴性（RVR）者治疗 24 周，血清 HCV RNA 首次阴性时间晚于 4 周者治疗 48 周。

## 建议

- HCV/HIV 共感染患者的抗病毒治疗适应证与 HCV 单独感染患者相同（建议 B2）
- HCV/HIV 共感染患者的聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  给药方案与无 HIV 感染患者相同，不过早期病毒学动态变化缓慢的基因 2、3 型患者需要延长疗程（建议 B2）
- HCV/HIV 共感染的基因 1 型患者可以考虑含 TVR 或 BOC 的三联治疗，但需特别小心，尽量减少或避免潜在的药物相互作用（建议 B1）
- HIV 感染患者出现急性 HCV 感染而接受 PegIFN/RBV 治疗时，其疗程取决于病毒的动态变化而非病毒基因型（建议 B2）

## HBV 共感染

HCV-HBV 共感染患者的 HBV DNA 水平通常较低或检测不到，不过可能出现较大波动，而 HCV 通常

是导致慢性肝炎活动的主要原因。应仔细分析 HBV 和 HCV 的复制状态特征，同时还应检查是否存在丁型肝炎病毒感染。当 HCV 处于活动复制并引起肝脏疾病时，应按与 HCV 单独感染患者相同的规则，用 PegIFN/RBV 治疗。这类患者的 SVR 率与 HCV 单独感染患者大体相似，或更高<sup>[152]</sup>。在 HCV 清除期间或清除之后，可能存在 HBV 再活动的风险<sup>[153]</sup>。如果出现 HBV 再活动，或可检测到 HBV 明显复制，可同时使用 HBV 核苷/核苷酸类似物治疗，不过这些药物可能与 PI 存在药物相互作用。尽管基因 1 型 HCV-HBV 共感染的患者应该用 PI 治疗，但目前还没有用基于 PI 的三联方案治疗这类患者的相关信息。

## 建议

- 应按照与 HCV 单独感染患者相同的原则，用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 、利巴韦林和 PI 治疗（建议 B2）
- 如果在 HCV 清除前、清除期间或清除后有 HBV 明显复制，可同时用核苷/核苷酸类似物治疗（建议 C2）

## 存在共病的患者的治疗

血液透析患者。血液透析人群中 HCV 感染常见，与全因死亡率和肝脏相关死亡率增加有关。不过，不管处于何种 HCV 感染状态，心血管疾病仍是透析患者死亡的主要原因。和所有存在共病的患者一样，在考虑对透析患者是否应进行抗病毒治疗时需特别注意合并疾病，因为肝病可能对此类患者的患病率和死亡率影响不大。免疫抑制可能会使 HCV 相关的肝损伤加速，而 IFN- $\alpha$  可能加速移植肾排斥。因此，所有即将进行肾移植的血液透析患者均应考虑抗病毒治疗。出于对这些患者应用利巴韦林的担心，大部分已发布数据介绍的是 IFN- $\alpha$  单药治疗，且主要来自应用传统 IFN- $\alpha$  的小型研究<sup>[154]</sup>。聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  也可使用，也许能提高 SVR 率<sup>[155,156]</sup>。聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  可在晚期肾功能不全患者体内蓄积，需减量。这种情况下，聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 的推荐剂量为 135  $\mu$ g/周。PegIFN/RBV 联合治疗可由经验丰富的医师实施，能增加 SVR 率<sup>[157]</sup>。利巴韦林剂量应个体化，可为 200 mg/d，或 200 mg 隔天 1 次，或透析后 200 mg 每周 3 次，大量造血因子支持治疗非常重要。对终末期肾病患者的药代动力学

## Clinical Practice Guidelines

研究提示，肾功能不全对药物暴露并无显著影响，这提示或许能用 TVR 和 BOC 治疗这类患者的 HCV 感染<sup>[158,159]</sup>。目前没有已发表数据介绍含 PI 的抗病毒治疗方案在 HCV 感染的肾功能衰竭患者中的安全性和有效性。最近发表的一项研究纳入了 36 例初治基因 1 型 HCV 感染的透析患者，提示含 TVR 的三联治疗疗效优于 PegIFN/RBV 双联治疗，但三联治疗的贫血发生率更高<sup>[160]</sup>。

### 建议

- 血液透析患者，尤其是适合肾移植的患者，应考虑抗病毒治疗。（建议 A2）
- 抗病毒治疗方案应包括聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ ，并适当减少剂量（建议 A1）
- 可以谨慎使用很小剂量的利巴韦林（建议 B2）
- BOC 和 TVR 可谨慎用于肌酐清除不全的患者，很可能无需调整剂量（建议 C1）

非肝实体器官移植受者。肾移植受者的 HCV 感染可能与其肝纤维化进展加速有关。大部分在肾移植患者队列中进行的研究显示，HCV 阳性与移植肾功能受损和患者生存率下降有关。移植物生存率下降在一定程度上表现为患者死亡率的增加。此外，HCV 相关的具体病因，如肾小球肾炎和糖尿病风险升高也影响移植物结局。HCV 阳性与全因死亡率和肝病相关死亡率增加有关，尽管心血管疾病仍然是患者死亡的主要原因<sup>[161]</sup>。由于肝硬化是肾移植后生存率不佳的重要预测因素，建议对所有 HCV 阳性的肾移植候选者进行肝纤维化分期评估<sup>[162]</sup>。对于确定有肝硬化、抗 HCV 治疗失败或不适于接受抗 HCV 治疗的患者，单独肾脏移植也许是禁忌，应考虑给予联合肝肾移植<sup>[163]</sup>。

用 PegIFN/RBV 治疗肾移植受者的慢性 HCV 感染，出现急性或慢性细胞排斥的风险为 30% 或更高，可导致移植物失功和患者生存率下降。因此，PegIFN/RBV 对这些患者存在附加风险，决定给予抗病毒前必须考虑这些风险。如果可能，有肾移植指征的患者在移植前应治疗丙型肝炎<sup>[164]</sup>。

心脏移植后 HCV 感染的资料很少且相互矛盾，有

研究显示 HCV 感染患者的生存率不变或下降。这些患者进行抗病毒治疗的风险和获益目前没有研究，IFN- $\alpha$  治疗的移植物排斥风险仍不清楚。在这样的背景下，无法就心脏移植受者治疗慢性 HCV 感染的问题提出建议，若 HCV 感染危及生命，应针对具体情况分析治疗指征。

国际指南中将慢性 HCV 感染列为肺移植的禁忌证<sup>[165]</sup>。一些作者建议肺移植候选者移植前应进行治疗，但经验有限。HCV 感染及其治疗对胰腺移植或小肠移植后的影响尚无资料。

### 建议

- 肾移植前治疗 HCV 感染可避免移植后的肝脏相关死亡，并且可以预防 HCV 感染导致的移植肾功能不全。如果条件允许，有移植可能的患者在列入移植等待名单前应进行抗病毒治疗（建议 B1）
- 基于 IFN- $\alpha$  的抗病毒治疗与移植肾排斥风险显著增加相关，因此除非有很强的抗病毒治疗指征，如进展性淤胆性肝炎，否则应避免使用（建议 A1）

活跃吸毒者和稳定维持替代治疗的患者。慢性 HCV 感染、治疗不足的 PWID 中的老年人群目前成为晚期肝病和肝病相关死亡的重要组成部分<sup>[166,167]</sup>。在一些国家中，PWID 是 HCV 感染的主要人群，其中 HCV 感染个体的死亡原因中，20%~25% 是由于肝脏疾病，15%~30% 是由于毒品相关原因<sup>[17]</sup>。PWID 中的 HCV 感染率约为 65%<sup>[168-170]</sup>，在长期 PWID 中 > 80%<sup>[169]</sup>。基因 1a、1b 和 3a 型在 PWID 中常见<sup>[171]</sup>，4d 型在欧洲的 PWID 中常见<sup>[172,173]</sup>，6 型在东南亚地区常见<sup>[7]</sup>。PWID 中 HCV 感染的发生率为 5%~45%/年<sup>[174,175]</sup>。与 PWID 感染 HCV 相关的因素包括：女性<sup>[176]</sup>、种族<sup>[177]</sup>、居无定所<sup>[178]</sup>、经常注射可卡因<sup>[176,179]</sup>、监禁<sup>[180]</sup>、注射吸毒网络<sup>[181]</sup>和借用注射用具<sup>[179]</sup>。联合减害项目（如阿片类药物替代治疗 [opiate substitution treatment, OST] 和针头交换计划）的高覆盖可降低 HCV 感染发生率<sup>[182,218]</sup>。

尽管在受影响的人群和医护人员中存在错误的认识，海洛因<sup>[183]</sup>和美沙酮<sup>[184]</sup>都未见肝毒性报道。叔丁啡偶尔可使转氨酶升高<sup>[185]</sup>。在罕见情况下，摇头丸（二亚甲基双氧苯丙胺，MDMA）可因其直接肝脏毒性而导致急性

肝衰竭<sup>[186]</sup>，但对冰毒相关的肝毒性知之甚少<sup>[187]</sup>。校正酒精和年龄后，日常吸食大麻可能与更晚期的肝纤维化相关<sup>[188]</sup>，也可能与脂肪肝变有关<sup>[189]</sup>。严重酗酒会带来更高的肝硬化风险<sup>[190]</sup>。吸烟可能增加炎症和纤维化进展<sup>[19]</sup>，但还需要进一步研究<sup>[218]</sup>。

如果PWID希望接受治疗，并能够且愿意维持定期复诊，则可以考虑进行抗HCV治疗。HCV感染人群的治疗前评估相关指南已经制定<sup>[17,24]</sup>。模型研究提示，在PWID中进行抗HCV治疗可减少疾病传播<sup>[9,191]</sup>。有IDU史和治疗起始前不久吸毒并不会使SVR降低，决定是否治疗必须根据具体情况进行分析。持续存在社会问题的PWID和/或有精神疾病史或治疗中更频繁吸毒的患者达到SVR的可能性降低，需在治疗中密切监测，可能还需采取更多支持措施。与吸毒患者依从性下降和未能完成治疗相关的独立因素包括教育程度较低和居无定所<sup>[84]</sup>。与吸毒患者较低的SVR独立相关的因素包括社会功能低下<sup>[192]</sup>，有未治疗的抑郁症史<sup>[193]</sup>和治疗期间持续、经常吸毒<sup>[193,218]</sup>。

HCV感染的PWID经常患有复杂的社会、医学和心理学方面的共病，使治疗决策复杂化<sup>[194]</sup>。认识不足和对HCV的理解失准是他们获得抗HCV治疗的阻碍<sup>[195,196]</sup>。与不接受抗HCV治疗相关的因素包括：老年<sup>[197]</sup>、少数族裔<sup>[197]</sup>、持续或曾经吸毒<sup>[194,198-200]</sup>、持续酗酒<sup>[197,198]</sup>、晚期肝病<sup>[199]</sup>、合并内科疾病<sup>[197,200]</sup>、精神疾病<sup>[199]</sup>和OST<sup>[194,198]</sup>。这些因素中很多都与PWID有关<sup>[218]</sup>。

已经有各种临床机构在吸毒人群中成功实施了抗HCV治疗，包括综合医院的肝病和病毒性肝炎门诊、戒毒门诊、OST门诊、监狱医院，以及社区门诊。加强治疗依从性的策略在“治疗依从性”部分进行了讨论<sup>[218]</sup>。

总的来说，研究显示IDU史对依从性下降<sup>[84,85]</sup>、完成治疗<sup>[84,210]</sup>或SVR并无不良影响。事实上，在即将开始治疗前有吸毒行为对依从性下降<sup>[84,85]</sup>、完成治疗<sup>[202-204]</sup>或SVR<sup>[192,203-206]</sup>的影响也有限。但有一项研究报告，即将开始治疗前有吸毒行为的患者的治疗完成率较低<sup>[202]</sup>。治疗期间偶尔吸毒似乎对依从性下降<sup>[84]</sup>、完成治疗<sup>[84,204]</sup>或SVR<sup>[204,206]</sup>也无不良影响。然而，在频繁吸毒（每天或隔天）的人群中，观察到对治疗的依从性较差<sup>[84,85]</sup>，SVR率<sup>[94,207]</sup>较低。如果出现治疗中断，通常发生在治疗早期<sup>[208]</sup>。在依从性好的患者中，酗酒也不

影响SVR<sup>[102]</sup>。抗HCV治疗不影响毒瘾治疗，也不增加毒品使用<sup>[206,218]</sup>。

DAA的临床开发项目将活跃吸毒者排除在外，但很多研究纳入了OST人群。DAA治疗在OST亚组人群中的安全性和治疗结局未见有数据公布。TVR与美沙酮<sup>[209]</sup>和叔丁啡<sup>[210]</sup>之间的药物相互作用已有相关研究，未观察到有临床意义的相互作用。有关BOC与美沙酮和叔丁啡之间的药物相互作用的研究也已经完成，也未观察到美沙酮和叔丁啡的暴露量发生有临床意义的改变<sup>[211,212,218]</sup>。

除OST外，抗抑郁药物、抗精神病药物和镇静剂也是患者或成瘾患者经常使用的药物。艾司西酞普兰可与两种PI一起使用，西酞普兰很可能也可以。唑吡坦可认为是安全的。由于PI对CYP3A4的抑制作用，咪达唑仑和阿普唑仑不能与BOC或TVR同时使用。匹莫齐特也不能与BOC或TVR同时使用。CYP3A4也参与舍曲林和米氮平的代谢。相反，可认为奥氮平没有显著相互作用。氟西汀和帕罗西汀与BOC或TVR同时使用似乎是安全的<sup>[213-216,218]</sup>。

当然，从未开展过关于消遣性和违法性吸毒药物动力学研究。但吸毒背景对患者的现实意义却很明显。海洛因作为吗啡的3,6-二乙酰衍生物，最后主要通过CYP3A4代谢。因此，当使用BOC或TVR时，海洛因的水平可能增加。可惜目前尚无药代动力学资料。对于四氢大麻酚（tetrahydrocannabinol, THC），可能不存在显著的药物相互作用。应避免同时使用苯丙胺（amphetamine, MDMA）和摇头丸（PMA, PMMA）。吸毒过量可导致高热、心律失常或肝衰竭，其后果可能是致命的。由于可卡因的代谢复杂，其与BOC或TVR同时使用的效应难以预测，应避免同时使用。同样，也应避免同时使用快客古柯碱。与TVR或BOC的相互作用可能使巴比妥类药物和苯二氮卓类药物的水平增加（导致可能危及生命的咪达唑仑过量），并降低TVR和BOC的水平，从而影响抗病毒疗效。总之，在应用TVR和BOC抗病毒治疗期间，应避免违法性吸毒<sup>[217-219]</sup>。

因HCV相关肝硬化或HCC而行肝移植的患者中，5%~10%有IDU史<sup>[220,221]</sup>。肝移植后的复吸罕见<sup>[220,221]</sup>。肝移植的选择标准包括：戒毒6~24个月、精神疾病已得到控制和有稳定的社会支持网络<sup>[221,222]</sup>。OST不是肝移植的禁忌证<sup>[218,220,222-228]</sup>。

## Clinical Practice Guidelines

### 建议

- PWID 应该定期、自愿检测 HCV 抗体，如果为阴性，每 6~12 个月复查 1 次（建议 B1）
- 作为广泛应用的联合减害项目的措施之一，应向 PWID 提供洁净的注射设备和阿片类药物替代疗法，其中包括服刑人员（建议 B1）
- 治疗前教育应包括讨论 HCV 传播途径、肝纤维化进展风险、治疗、再感染风险以及降低伤害的策略（建议 B1）
- 应建议 PWID 减少酒精的摄入，有晚期肝病证据的患者应戒酒（建议 A1）
- 应建议 PWID 减少大麻的使用，有晚期肝病证据的患者应戒除大麻（建议 B2）
- 应在个体化基础上考虑 PWID 的抗 HCV 治疗，并由多学科团队实施（建议 A1）
- 治疗前评估应包括：居住条件评价、教育、文化因素、社会功能以及支持、经济条件、营养状况、酒精以及毒品的使用情况。如果有社会支持服务和同伴支持，应将 PWID 纳入（建议 A1）
- 静脉吸毒史以及在即将开始治疗前有吸毒行为与 SVR 降低无关，因此治疗决定必须具体情况具体分析（建议 B1）
- 吸毒者和酗酒者或其他持续存在社会问题和 / 或精神疾病史的患者，以及治疗过程中频繁吸毒的患者，其依从性有降低的风险，达到 SVR 的可能性降低。他们需要更为密切的治疗监测和加强的多学科支持（建议 B1）
- 需要评估 TVR 和 BOC 在 PWID 中的安全性以及疗效（建议 C1）
- TVR 和 BOC 可以用于接受阿片类药物替代治疗的 PWID（建议 B1）。TVR 和 BOC 治疗不需要特意调整美沙酮和叔丁啡剂量，但是应监测阿片类药物的毒性表现或撤药（建议 B1）
- PWID 患者应用 TVR 和 BOC 需要在个体化基础上进行，但是对于早期肝病者可建议其等待更多的数据和 / 或更好的基于 DAA 的治疗方案（建议 B1）
- 对于有 IDU 史的患者，LT 也是一种治疗选择，对此应提高认识。（建议 B2）
- 阿片类药物替代治疗不是肝移植的禁忌证，并且不建议接受阿片类药物替代治疗的患者减少或停止治疗（建议 A1）

**血红蛋白病。**与慢性丙型肝炎相关的最常见的血红蛋白病是重型地中海贫血，该病需要经常输血，而且流行于血液供给筛查（可能）不力的国家。在有限的已发表的临床试验中，这类患者在 PegIFN/RBV 治疗期间的贫血发生率更高。因此，他们可以用标准的联合方案治疗，但需用生长因子小心管理这些并发症，必要时需输血<sup>[229]</sup>。

慢性 HCV 感染也常见于镰状细胞性贫血患者。这类人群的抗病毒治疗试验目前尚未见发表。个别患者经 PegIFN/RBV 治疗取得成功。由于缺乏检验 BOC 和 TVR

在治疗血红蛋白病患者时的安全性的公开研究，因而没有理由认为这些药物存在特别禁忌。不过这两种药物与 PegIFN/RBV 联用时都会导致贫血，因此可能需要输血。

### 未治疗患者和治疗失败患者的随访

未治疗的慢性丙型肝炎患者以及既往治疗失败的患者应接受定期随访。应详细记录未治疗和治疗失败的原因。对于既往采用 PegIFN/RBV 或含 PI 的三联方案治疗失败的患者，应详细记录病毒学应答模式和失败模式。

对患者的回顾应包括评估患者是否适合参加在研 DAA 的临床试验，或在有新批准的药物时是否适合再治疗。旧版指南建议每 3~5 年行肝活检。而利用非侵入性方法，可进行更频繁的筛查。因此，未治疗患者应每 1~2 年使用非侵入性方法评估。肝硬化患者应每 6 个月进行 HCC 的专门筛查。

## 建议

- 未治疗的慢性丙型肝炎患者以及既往治疗失败的患者应接受定期随访（建议 C2）
- 采用非侵入性方法评价纤维化分期，是定期随访时的最佳选择（建议 C2）
- 肝硬化患者必需进行无限期的 HCC 筛查。（建议 A2）

## 急性丙型肝炎的治疗

绝大部分急性丙型肝炎患者都没有症状，但慢性化率很高（50%~90%）。有症状、女性、年轻和 IL28B 基因上游区域的基因多态性与自发性病毒清除有关，但没有哪一项因素能在个体水平准确预测是否获得自愈。

为防止进展为慢性丙型肝炎，对于急性丙型肝炎患者应考虑进行抗病毒治疗。有研究报告，在各种基因型病毒感染患者中，用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  单药治疗能获得高 SVR 率（> 90%），特别是对于有症状的患者。此时，联合利巴韦林治疗并不增加 SVR 率，但可考虑用于慢应答患者和存在治疗应答负面预测因素的患者<sup>[230-236]</sup>。有关三联治疗在这一人群中的应用暂无资料。

可靠的起始治疗时间节点尚未得到确定。一些研究者判断，出现 ALT 升高，伴或不伴临床症状，可能是治疗的理想节点<sup>[237-240]</sup>。也有人建议，应每 4 周进行 HCV RNA 定量，其中仅有发病后 12 周仍维持 HCV 阳性的患者才应接受治疗<sup>[241]</sup>。急性丙型肝炎的治疗应基于聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  单药治疗，即聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a, 180  $\mu$ g/周，或聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b, 1.5  $\mu$ g/kg/周，治疗 24 周。用这种方案治疗未达到 SVR 的患者可联合或不联合常规剂量的利巴韦林重新治疗 48 周。对于其中用 IFN- $\alpha$  单药治疗未能获得应答的基因 1 型 HCV 感染患者，也可考虑使用包括 TVR 或 BOC 在内的基于

PI 的三联治疗。

在 HCV 传播未得到证实时，用 IFN- $\alpha$  进行暴露后预防目前没有指征。

## 建议

- 急性丙型肝炎患者建议用聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  单药治疗（聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a, 180  $\mu$ g/周或聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b, 1.5  $\mu$ g/kg/周，治疗 24 周），90% 的治疗患者可取得 SVR（建议 B2）
- 对单独治疗未获得应答的患者应使用 PegIFN/RBV 或基于 PI 的三联方案再治疗（建议 C2）

## 新视角和新兴治疗

蛋白酶抑制剂，TVR 和 BOC，改变但没有转变慢性 HCV 感染的管理。它们仅被批准用于基因 1 型 HCV 感染，三联治疗的结局仍取决于 IFN 的应用，以及患者和病毒对 IFN 和利巴韦林的敏感性。因此，受到最大冲击的是既往未治疗的基因 1 型 HCV 感染患者的治疗和既往用 PegIFN/RBV 治疗后复发的基因 1 型 HCV 感染患者的治疗。三联治疗有明显的副作用，特别是在肝硬化患者中。在既往对 PegIFN/RBV 治疗仅有部分应答和无应答的患者中，即便采用较长的疗程，三联治疗的应答率仍令人失望，特别是对于其中的肝硬化患者。

同时，我们十分看好 DAA 药物及其联合治疗方案，包括无干扰素方案的试验结果<sup>[25]</sup>。已有报道，12 周的治疗可取得 90% 以上的 SVR 率。大部分研究继续关注基因 1 型 HCV 感染，而且大多数除外了肝硬化患者。即便如此，医师和患者都乐观地认为，新兴抗病毒药物将能用于所有基因型感染的治疗，治愈大多数患者，同时副作用少、疗程短。很多医师和各种基因型 HCV 感染的患者选择了暂缓治疗，而不是进行双联或三联治疗，正是这种乐观情绪的反映。对肝脏疾病程度的评估可能是影响这一选择的主要因素。但是，不同专家判断暂缓或是立即治疗的阈值不同，这很可能与最新试验结果的影响有关。由于双联治疗和三联治疗存在明显缺陷，而且大家对研发中的药物十分乐观，现在医院内有很多患者对自己在不久的将来通过抗病毒治疗毫无痛苦地获得治愈充满了很高但却现实的期待。在可能的情况下，应鼓励患者参与

## Clinical Practice Guidelines

临床试验，这对于及时研发和批准抗病毒新药和新方案是必不可少的。

目前看来，未来可能会有药物源源不断地上市。但其中的很多药物将很少被用于肝硬化、肝衰竭、肾衰竭、HIV 共感染及其他形式的免疫抑制等难治性患者。它们也不太可能在合并共病的患者中有较多应用，因为这些患者需要服用一系列药物，而这些药物可能以多种方式与抗病毒新药发生药物相互作用。我们需要谨慎提高对这些难治性患者的期望值。我们还需要关注未来可能出现的服务提供问题，在指南中并未深入探讨这个问题。难治性患者的积累与相对容易治疗的患者的“仓储”，以及一系列 DAA 方案的上市，将带来巨大的实践和后勤挑战。内科医师需要获取相应的专业知识，开发适当的医疗服务，并保证有足够的、恰当的资金来管理这些患者。以上各个环节中任何一环的失败都将使近来和目前药物研发成果得到临床应用的巨大潜力受到限制。

### 利益冲突

Alessio Aghemo: Grant and research support: Roche, Gilead Sciences. Advisory Board: Roche. Speaking and teaching: Roche, Janssen, Merck.

Helmut Diepolder: no relevant disclosures.

David Mutimer: Advisor to Roche, MSD, Janssen, Gilead, Boehringer-Ingelheim, BMS, AbbVie.

Francesco Negro: Advisor for Roche, MSD, Janssen, Gilead. Unrestricted research funding from Roche, Novartis.

Geert Robaey: Advisory Board: Merck, Gilead, Janssen. Speaking and Teaching: Janssen, Merck. Grant and research support: Merck.

Stephen Ryder has attended Advisory Boards and/or acted as Consultant for Janssen, MSD, Roche, Boehringer.

Fabien Zoulim: Advisor to Janssen, BMS and Gilead.

### 致谢

The contributors thank Andrew Ferguson and Lampyris Media (<http://lampyrismedia.com/>) for editorial assistance.

### 参考文献

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [2] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107–115.
- [3] Hepatitis C. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:65–69.
- [4] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31:30–60.
- [5] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe, a review of available epidemiological data. Geneva: European Association for the Study of the Liver; 2013. [www.easl.eu](http://www.easl.eu).
- [6] Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Eur Surveill* 2008;13(21): <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>>.
- [7] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource. *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744> [Epub ahead of print, PubMed PMID: 24115039].
- [8] Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342–355.
- [9] Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology* 2007;46:623A.
- [10] Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137–1144.
- [11] van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812.
- [12] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.
- [13] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–431.
- [14] John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010;53:245–251.
- [15] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448–458.
- [16] Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
- [17] McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Mills PR, Dillon J, Bloor M, et al. A population-based record linkage study of mortality in hepatitis C-diagnosed persons with or without HIV coinfection in Scotland. *Stat Methods Med Res* 2009;18:271–283.
- [18] Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011;31:331–339.
- [19] Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;29:89–99.
- [20] Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:657–665.
- [21] Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57:663–670.
- [22] Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlotsky JM, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54:1123–1129.
- [23] Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51:201–209.
- [24] Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: a case-control study. *Hepatol Res* 2006;36:201–208.
- [25] Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C – one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:595–610.
- [26] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [27] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
- [28] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:S43–S48.
- [29] Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- [30] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.

- [31] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [32] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
- [33] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
- [34] Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:e118.
- [35] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
- [36] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [37] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206.
- [38] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
- [39] Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014–1024.
- [40] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [41] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [42] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–1359.
- [43] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–593.
- [44] Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012;143:e601–e605.
- [45] Buti M, Agarwal K, Horsmans YJ, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. OPTIMIZE trial: non-inferiority of twice-daily telaprevir vs. administration every 8 h in treatment-naive, genotype 1 HCV infected patients. In: 63rd annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 9–13; 2012 [abstract LB8].
- [46] Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 h with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459–468, [quiz e414].
- [47] Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:554–563.
- [48] Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039–2050.
- [49] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2012;55:336–342.
- [50] Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–3891.
- [51] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22–31.
- [52] Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.
- [53] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [54] Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897–1903.
- [55] Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124–134.
- [56] Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2008;43:954–960.
- [57] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451–458.
- [58] Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–609.
- [59] Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97–103.
- [60] Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–652.
- [61] Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43–50.
- [62] Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25–31.
- [63] Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs. 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086–1097.
- [64] Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–1694.
- [65] Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 vs. 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451–460.
- [66] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503–512, [512 e501].
- [67] Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201–1207.
- [68] Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:884–890.
- [69] Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 vs. 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35–42.
- [70] Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609–2617.
- [71] von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522–527.

## Clinical Practice Guidelines

- [72] Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs. 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553–559.
- [73] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virological response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634–651.
- [74] Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721–727.
- [75] Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goester T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–999.
- [76] Berg T, Shiffman ML, Zeuzem S, Berg CP, de Figueiredo-Mendes C, Dore GJ, et al. 48 Weeks of peginterferon alpha-2a/ribavirin improves SVR24 and decreases relapse across HCV genotype 2/3 patient subgroups not achieving a rapid virological response: N-CORE study. *J Hepatol* 2013;58:S323.
- [77] Fried MW. Side effects of the therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- [78] Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
- [79] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- [80] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alpha maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
- [81] Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alpha improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
- [82] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974–984.
- [83] Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14–27.
- [84] Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, van Beek I, Petoumenos K, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 2011;55:76–85.
- [85] Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516–524.
- [86] Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007;41:1116–1123.
- [87] Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C, et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1777–1786.
- [88] Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D, et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:270–277.
- [89] 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;364:2199–2207.
- [90] Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781–785.
- [91] Schmidt C, Schulte B, Gansefort D, Goelz J, Gerken G, Scherbaum N, et al. Optimizing HCV therapy: the impact of psychoeducation on retention and SVR in opiate substituted patients. *Hepatology* 2011;54:821A–822A.
- [92] Lindenburg CE, Lambers FA, Urbanus AT, Schinkel J, Jansen PL, Krol A, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:23–31.
- [93] Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat* 2010;38:338–345.
- [94] Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M, et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1519–1525.
- [95] Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer Jr HC, Monto A, Rossi SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2757–2765.
- [96] Sylvestre DL, Zweben JE. Integrating HCV services for drug users: a model to improve engagement and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007;18:406–410.
- [97] Norman J, Walsh NM, Mugavin J, Stoope MA, Kelsall J, Austin K, et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J* 2008;5:8.
- [98] Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368–373.
- [99] Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203, [author reply 203].
- [100] Weiss JJ, Alcorn MC, Rabkin JG, Dieterich DT. The critical role of medication adherence in the success of boceprevir and telaprevir in clinical practice. *J Hepatol* 2012;56:503–504.
- [101] Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.
- [102] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
- [103] Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.
- [104] Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167–171.
- [105] Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188–199.
- [106] Serfaty L, Fornis X, Goester T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012;61:1473–1480.
- [107] Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2012;56:464–473.
- [108] Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.
- [109] Stickel F, Helbling B, Heim M, Geier A, Hirschi C, Terziroli B, et al. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:77–87.
- [110] Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:88–93.
- [111] Poordad F, Lawitz EJ, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *J Hepatol* 2012;56:S559.
- [112] Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, Dryden DM. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat* 2011;18:e381–e393.
- [113] McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227–2236.
- [114] Homeida S, Ebdon C, Batty P, Jackson B, Kolade S, Bateman C, et al. New thrombopoietin receptor agonists for platelet disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012;48:293–301.
- [115] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379–1390.

- [116] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336–S338.
- [117] Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540–1543.
- [118] Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148–154.
- [119] Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058–1069.
- [120] Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281–1284.
- [121] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
- [122] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
- [123] Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:81, [e84; quiz e85].
- [124] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288, [288 e281].
- [125] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [126] Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014–1020.
- [127] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
- [128] Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389–396.
- [129] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.
- [130] Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255–262.
- [131] Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250–256.
- [132] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [133] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
- [134] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
- [135] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- [136] Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642–650.
- [137] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–1756.
- [138] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–287.
- [139] Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol* 2011;55:207–217.
- [140] Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20–27.
- [141] Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology* 2012;56:1622–1630.
- [142] Coilly A, Roche B, Botta-Fridlund D, Leroy V, Pageaux P, Si-Ahmed S, et al. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicentric experience. *J Hepatol* 2012;56:S21.
- [143] Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708–1713.
- [144] Solas C, Pambrun E, Wincock M, Salmon D, Poizot-Martin I, Dominguez S, et al. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *AIDS* 2012;26:2193–2199.
- [145] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–624.
- [146] Opravil M, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, Snoch E, Chung RT, Tietz A, et al. The dose-response relationship of peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of patients coinfecting with HIV-HCV. *HIV Clin Trials* 2012;13:33–45.
- [147] Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142–152.
- [148] Dieterich D, Soriano V, Sherman K, Girard P-M, Rockstroh J, Adiwijaya B, et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. In: 19th conference on retroviruses and opportunistic infections, seattle, WA, March 5–8; 2012 [abstract 46].
- [149] Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir vs. placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:597–605.
- [150] Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620–1628.
- [151] European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399–409.
- [152] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688–694.
- [153] Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487–1490.
- [154] Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071–1081.
- [155] Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, et al. Pegylated interferon alpha-2a vs. standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008;57:525–530.
- [156] Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisk F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:242–248.
- [157] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009;58:314–316.

## Clinical Practice Guidelines

- [158] Treitler M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619–628.
- [159] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S492.
- [160] Basu PP, Siriki R, Shah NJ, Farhat S, Mittimani K, Atluri S, et al. Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficacy and treatment in CHC in hemodialysis population. Target C (RCT). *J Hepatol* 2013;58: S30–S31.
- [161] Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165–1171.
- [162] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427–437.
- [163] Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874–880.
- [164] Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613–624.
- [165] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–755.
- [166] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011;18: 32–41.
- [167] Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;101:1771–1777.
- [168] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
- [169] Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168: 1099–1109.
- [170] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571–583.
- [171] Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol* 2005;5:131–139.
- [172] van Asten L, Verhaest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis* 2004;189: 292–302.
- [173] de Bruijne J, Schinkel J, Prins M, Koekkoek SM, Aronson SJ, van Ballegooijen MW, et al. Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009;47:3832–3838.
- [174] van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *Eur J Epidemiol* 2007;22:183–193.
- [175] Mehta SH, Astemborski J, Kirk GD, Strathdee SA, Nelson KE, Vlahov D, et al. Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. *J Infect Dis* 2011;203:587–594.
- [176] Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, Li K, Sherlock CH, Rekart ML, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ* 2001;165:889–895.
- [177] Maher L, Li J, Jalaludin B, Chant KG, Kaldor JM. High hepatitis C incidence in new injecting drug users: a policy failure? *Aust N Z J Public Health* 2007;31:30–35.
- [178] Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health* 2009;9:270.
- [179] Roy E, Alary M, Morissette C, Leclerc P, Boudreau JF, Parent R, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *Int J STD AIDS* 2007;18:23–27.
- [180] Bruneau J, Daniel M, Kestens Y, Abrahamowicz M, Zang G. Availability of body art facilities and body art piercing do not predict hepatitis C acquisition among injection drug users in Montreal, Canada: results from a cohort study. *Int J Drug Policy* 2010;21:477–484.
- [181] Aitken C, Lewis J, Hocking J, Bowden D, Hellard M. Does information about IDUs' injecting networks predict exposure to the hepatitis C virus? *Hepat Monthly* 2009;9:17–23.
- [182] Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011;106:1978–1988.
- [183] Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994–2000. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:137–143.
- [184] Kreek MJ, Dodes L, Kane S, Knobler J, Martin R. Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Ann Intern Med* 1972;77:598–602.
- [185] Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ. Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *Am J Addict* 2000;9:265–269.
- [186] Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998;29:394–397.
- [187] Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci* 1999;44:359–368.
- [188] Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63–71.
- [189] Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;134: 432–439.
- [190] Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998;27:1730–1735.
- [191] Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49–57.
- [192] Dore GJ, Hellard M, Matthews GV, Grebely J, Haber PS, Petoumenos K, et al. Effective treatment of injecting drug users with recently acquired hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:e121–e122.
- [193] Alvarez-Uria G, Day JN, Nasir AJ, Russell SK, Vilar FJ. Factors associated with treatment failure of patients with psychiatric diseases and injecting drug users in the treatment of genotype 2 or 3 hepatitis C chronic infection. *Liver Int* 2009;29:1051–1055.
- [194] Conway B, Grebely J, Tossonian H, Lefebvre D, de Vlaming S. A systematic approach to the treatment of HIV and hepatitis C virus infection in the inner city: a Canadian perspective. *Clin Infect Dis* 2005;41:S73–S78.
- [195] Grebely J, Genoway KA, Raffa JD, Dhadwal G, Rajan T, Showler G, et al. Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:141–147.
- [196] Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis* 2005;40: S313–S320.
- [197] Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Giordano TP, Petersen LA, El-Serag HB. Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 483–491.
- [198] Gidding HF, Law MG, Amin J, Macdonald GA, Sasadeusz JJ, Jones TL, et al. Predictors of deferral of treatment for hepatitis C infection in Australian clinics. *Med J Aust* 2011;194:398–402.
- [199] Bini EJ, Brau N, Currie S, Shen H, Anand BS, Hu KQ, et al. Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4084 U.S. veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1772–1779.
- [200] Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, Eisen S, Dominitz JA, Gifford A, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection – role of patient vs. nonpatient factors. *Hepatology* 2007;46:1741–1749.
- [201] Robaey G, Van Vlierberghe H, Mathei C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:159–166.
- [202] Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49:561–573.
- [203] Papadopoulos V, Gogou A, Mylopoulou T, Mimidis K. Should active injecting drug users receive treatment for chronic hepatitis C? *Arq Gastroenterol* 2010;47:238–241.

- [204] Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, et al. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010;30:1454–1460.
- [205] Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008;15:747–752.
- [206] Sasadeusz JJ, Dore G, Kronborg I, Barton D, Yoshihara M, Weltman M. Clinical experience with the treatment of hepatitis C infection in patients on opioid pharmacotherapy. *Addiction* 2011;106:977–984.
- [207] Sylvestre DL, Litwin AH, Clements BJ, Gourevitch MN. The impact of barriers to hepatitis C virus treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *J Subst Abuse Treat* 2005;29:159–165.
- [208] Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40:120–124.
- [209] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S491–S492.
- [210] Luo X, Trevejo J, Van Heeswijk R, Garg V. No significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in HCV-negative volunteers. *Global Antivir J* 2011;7:116–117.
- [211] Hulskotte E, Feng H, Bruce R, Webster L, Xuan F, Lin W, et al. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:169–170.
- [212] Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxi A, Foster G, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol* 2013;58:792–800.
- [213] Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, Beumont M. The pharmacokinetic interaction between escitalopram and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. In: Fifth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Boston, MA, June 23–24; 2010 [abstract 12].
- [214] Hulskotte EGJ, Gupta S, Xuan F, van Zutven MGJA, O'Mara E, Galitz L, et al. Coadministration of the HCV protease inhibitor boceprevir has no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in healthy volunteers. In: Sixteenth annual meeting of HEP DART, Koloa, Hawaii, December 4–8; 2011 [poster 121].
- [215] Garg V, Chandorkar G, Smith F, Alves K, van Heeswijk R. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. In: Sixth International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK\_12].
- [216] Luo X, Van Heeswijk R, Alves K, Garg V. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of alprazolam and zolpidem in healthy volunteers. In: Sixth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK\_11].
- [217] Maurer HH, Sauer C, Theobald DS. Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Ther Drug Monit* 2006;28:447–453.
- [218] Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S129–S137.
- [219] Mauss S, Klinker H. Drug-Drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S125–S128.
- [220] Robaey G, Nevens F, Starkel P, Colle I, Van Eyken P, Bruckers L, et al. Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2009;41:589–594.
- [221] De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, La Mura V, Guillaud O, Majno P, et al. Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant* 2010;24:564–571.
- [222] Miró JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006;44:S140–S145.
- [223] Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN, Ehrlichman L, Lee DS, Lewin SA, et al. Marijuana use in potential liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2009;9:280–285.
- [224] Webb K, Shepherd L, Neuberger J. Illicit drug use and liver transplantation: is there a problem and what is the solution? *Transpl Int* 2008;21:923–929.
- [225] Kanchana TP, Kaul V, Manzarbeitia C, Reich DJ, Hails KC, Munoz SJ, et al. Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transpl* 2002;8:778–782.
- [226] Koch M, Banys P. Liver transplantation and opioid dependence. *JAMA* 2001;285:1056–1058.
- [227] Liu LU, Schiano TD, Lau N, O'Rourke M, Min AD, Sigal SH, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1273–1277.
- [228] Murray KF, Carrithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407–1432.
- [229] Harmatz P, Jonas MM, Kwiatkowski JL, Wright EC, Fischer R, Vichinsky E, et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica* 2008;93:1247–1251.
- [230] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
- [231] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
- [232] Dienstag JL. Reply. *Gastroenterology* 2006;131:332–333.
- [233] Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283–1297, [quiz 1298].
- [234] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
- [235] Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98–107.
- [236] Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed vs. immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497–506.
- [237] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006;13:34–41.
- [238] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–88.
- [239] Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858CD000369>.
- [240] Camma C, Licata A, Cabibbo G, Latteri F, Craxi A. Treatment of hepatitis C: critical appraisal of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:399–408.
- [241] Hofer H, Watkins-Riedel J, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60–64.