



# 慢性C型肝炎治療的新進展： 從干擾素到直接抗病毒藥物

劉俊人<sup>1,2</sup> 許景盛<sup>3</sup> 高嘉宏<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 台大醫學院 臨床醫學研究所；

<sup>2</sup> 台大醫院內科部暨肝炎研究中心；

<sup>3</sup> 慈濟醫院臺北分院肝膽腸胃科

## 摘要

C型肝炎病毒感染一直是全球公共衛生上的重要課題。慢性C型肝炎的治療在近年來已經有了長足的進步，亞太地區在這個研究領域上也有許多深入的研究與新的發現。本文針對這個主題，首先就全球慢性C肝病毒感染的現況做概述。其次對全球慢性C肝治療方式的演進作介紹，以及目前依據不同C肝病毒基因型與病毒動力學所建立的個人化治療作解說。最後並針對未來C肝治療的可能發展方向作介紹。

**關鍵詞：**慢性C型肝炎 (Chronic hepatitis C)  
治療 (Treatment)  
干擾素 (Interferon)  
直接抗病毒藥物 (Direct-acting anti-viral)  
反應引導式治療 (Response-guided therapy)

## 引言

C型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染一直是全球公共衛生上的重要課題。慢性C型肝炎的治療在近年來已經有了長足的進步，亞太地區在這個研究領域上也有許多深入的研究與新的發現，以下本文將針對這個主題分成三個部分來說明：首先就全球慢性C肝病毒感染的現況作概述。其次對全球慢性C肝治療方式的演進作介紹，以及目前依據不同C肝病毒基

因型與病毒動力學的個人化治療作解說<sup>1-3</sup>。最後並針對未來C肝治療的可能發展方向作討論。

### 一、全球目前慢性C肝病毒感染的概況

根據世界衛生組織的估計，全球目前至少有一億八千萬以上的人遭到C肝病毒的感染，C肝病毒可以分成六種主要的基因型<sup>4</sup>，在歐美已開發國家以及臺灣，主要是以C肝病毒基因型第1或2型為主，第3型主要出現在東南亞地區或是靜脈注射藥癮患者中，第4型主要發現在中

東與北非地區，第5型在南非，而第6型主要在香港與越南發現。

就C肝病毒感染的自然史而言，急性C肝病毒感染後有百分之五十五到八十五的人會變成慢性C肝病毒感染。這些慢性C肝病毒感染者中有七成的機會在10年後變成慢性C型肝炎的患者，變成慢性C型肝炎的患者中，有近兩成的人在20年後會產生肝硬化。在肝硬化的C肝患者中，每年有百分之一到四的機會產生肝細胞癌，百分之四到五的機會發生肝功能代償失調。

## 二、慢性C肝治療的演變：依據C肝病毒基因型以及病毒動力學的個人化治療

治療C肝有下列好處：一、減低C肝病毒的傳染力，二、降低患者產生肝硬化或肝功能代償失調的危險性，三、降低肝細胞癌的風險，四、提高C肝患者的存活率，五、改善C肝患者的生活品質。

慢性C肝治療的主要目標為永久消滅病毒，也就是病毒學上的C肝治癒。然而C肝治療的終極目標為希望C肝患者的肝臟組織學及臨床指標能夠進步，一方面能減緩肝臟組織纖維化的進展及肝硬化產生，另一方面則希望能夠防止肝臟衰竭與肝細胞癌的發生。

C肝患者接受干擾素(interferon, IFN)治療時，根據治療前中後病毒量的變化，也就是病毒

學反應(virologic response)，可以將病人分成幾種不同的類型<sup>1-3</sup>。假如病人在接受治療的二十四週內仍無法將血清中的C肝病毒清除時，我們稱之為「對治療無效者」(non-responder)。對治療無效的患者可以分成兩類：假如患者在接受治療十二週後，病毒量仍無法降低為原病毒量的百分之一時，稱為無反應者(null responder)；若患者接受治療二十四週後，雖然病毒量已降低為原病毒量的百分之一，但是血清中仍檢測得到C肝病毒時，稱為部分反應者(partial responder)。此外，如果病人在治療結束時的血清已檢測不到病毒，但是在治療結束後二十四週內又再度檢測到血清中C肝病毒的核糖核酸(HCV RNA)時，吾人稱之為「復發者」(relapser)。假如病人在治療結束時血清中已經檢測不到病毒，治療結束二十四週後的血清中仍檢測不到C肝病毒的核糖核酸時，吾人則稱之為「持續病毒學反應者」(sustained virologic responder, SVR)。

### (一) 依據C肝病毒基因型的個人化治療

之前的研究發現，不同的C肝病毒基因型對於治療的效果是不一樣的。歐美的研究資料顯示，C肝病毒基因第1型對於長效型干擾素(peginterferon, PegIFN or P)與雷巴威林(ribavirin, RBV or R)合併治療的反應率為29%-52%，基因第2或第3型對治療的反應率為79%-84%<sup>1-3</sup>。因此美國肝病學會(AASLD)治療準則建議：感染C肝病毒基因第1或第4型的患者需接受48週的

表一：慢性C型肝炎治療的建議

基因型	療程 (週)	長效型干擾素劑量 (每週一次皮下注射)	雷巴威林劑量 (每日劑量，口服)	
基因型 1	48	180 µg PegIFN $\alpha$ -2a	1000 mg (<75 kg)	
基因型 4-6			1200 mg (>75 kg)	
			1.5 µg/kg PegIFN $\alpha$ -2b	800 mg (<65 kg)
				1000 mg (65-85 kg)
				1200 mg (85-105 kg)
			1400 mg (>105 kg)	
基因型 2/3	24		800 mg (all)	
			1.5 µg/kg PegIFN $\alpha$ -2b	800 mg (<65 kg)
				1000 mg (65-85 kg)
				1200 mg (>85 kg)

長效型干擾素與雷巴威林的合併治療，第2或3型患者的標準治療則為24週的合併治療<sup>9</sup> (表一)。值得注意的是，與歐美國家的報告相比，黃種人對標準C肝治療的效果較白種人好<sup>5-8</sup>。臺灣大學及高雄醫學大學的研究團隊皆發現，使用長效型干擾素並按照體重調整雷巴威林劑量進行治療時，接受24週療程的C肝病毒基因第1型感染患者可以有近60%的SVR。假如患者接受48週的治療時，其SVR更可以提高到80%左右。

## (二) 依據C肝病毒動力學的個人化治療

C肝干擾素治療的預測因子主要分為兩大類，第一類是與病毒相關的因子，第二類則是與宿主(host)相關的因子<sup>6,7,9,10</sup>。與病毒相關的預測因子中，除了治療前的C肝病毒量與病毒基因型外，評估C肝患者接受治療時的C肝病毒量變化(病毒動力學變化)為目前臨床上預測患者SVR的重要參考。臨床上常被用來評估患者治療效果的病毒動力學指標，是接受治療時的快速病毒學反應(rapid virologic response, RVR)及早期病毒學反應(early virologic response, EVR)(表二)<sup>11</sup>。

快速病毒學反應的定義為：患者接受治療四週時，以敏感的C肝病毒核糖核酸試劑檢驗時仍檢測不到C肝病毒量(< 50 IU/mL)時稱之。早期病毒學反應的定義為：以C肝病毒核糖核酸定量試劑檢驗，當患者接受治療十二週時的C肝病毒量較治療前的病毒量減少100倍或以上時稱之<sup>11</sup>。針對治療時沒有達到RVR患者之EVR

可細分為cEVR (complete EVR)與pEVR (partial EVR)兩種。cEVR定義為：患者治療四週時沒有達到RVR，但是以敏感的C肝病毒核糖核酸檢驗患者接受治療十二週時的血清檢測不到病毒量(<50 IU/mL)時稱之。pEVR則為患者治療四週時沒有達到RVR，但是治療十二週時的血清中C肝病毒量較治療前的病毒量減少100倍或以上時稱之。研究報告顯示，患者治療時達到RVR者，較只有達到cEVR或pEVR者，有最高的SVR比率。

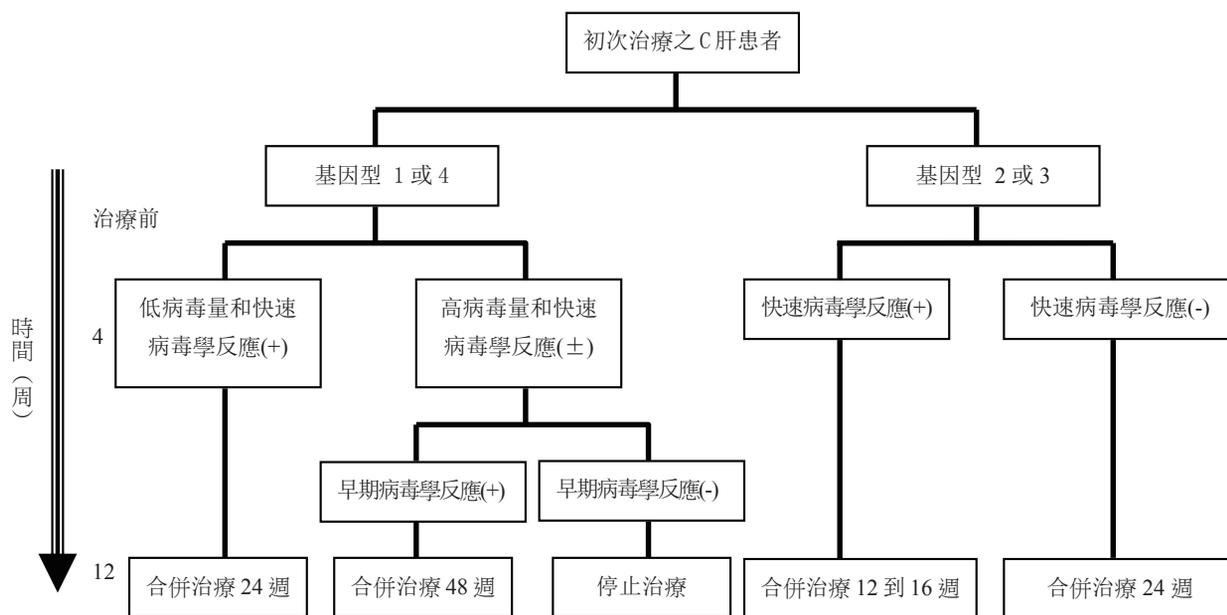
臺灣大學與高雄醫學大學的研究團隊皆指出，如果C肝病毒基因第1型感染的患者在治療前的病毒量較低並且治療時有達到RVR者，有較高的SVR比率，並且該類患者接受24週治療的效果與接受48治療者相當<sup>6,7</sup>。如果C肝病毒基因第2或3型感染的患者在治療時有達到RVR時，該類患者同樣有較高的SVR比率。高雄醫學大學的研究報告甚至指出：當C肝病毒基因第2型感染的患者治療中達到RVR時，接受16週治療的效果與接受24週治療者不相上下<sup>12</sup>。因此C肝患者可以根據病毒基因型、治療前病毒量的高低以及治療中是否有達到RVR來進行個人化的治療(圖一)。

## (三) 宿主基因變異與C肝患者治療成效的關係

宿主IL28B基因變異與C肝病毒感染有關，不但與C肝病毒感染後的自然清除有關(spontaneous clearance)，也與C肝患者接受干擾素合併雷巴威林的治療反應有關<sup>13,14</sup>。研究發現與C肝病毒感染有關的IL28B基因單一核苷

表二：C型肝炎患者治療時的病毒反應

持續病毒學反應 (SVR)	在治療結束後24週時，用極敏感的檢驗方式，仍然無法從血清中檢驗出C肝病毒核糖核酸時，就可以判定患者已經達到持續病毒學反應，也就是病毒學上的治癒。
快速病毒學反應 (RVR)	在治療的4週後檢測不到C肝病毒的核糖核酸時，就可以說病人已經達到快速病毒學反應。
早期病毒學反應 (EVR)	在治療12週後對病人進行C肝核糖核酸的定量檢驗時，發現病毒量已經變為原病毒量的百分之一以下或是根本檢測不到C肝病毒核糖核酸時，就可以說病人已經達到早期病毒學反應。治療無法達到早期病毒學反應的患者，通常無法達到持續病毒學反應，可以考慮中止治療。
治療終止時病毒學反應 (ETVR)	在治療結束時無法檢測到C肝病毒的核糖核酸。



圖一：C型肝炎個人化治療指引。

酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)主要有兩個：rs12979860與rs8099917，這兩個SNP間存有連鎖不平衡(linkage disequilibrium)的關係。由於黃種人在rs12979860上有較高比率的C/C allele (對偶基因)(International HapMap Project)，而帶有rs12979860 C/C allele的C肝患者對於干擾素相關治療的反應較帶有T/C或T/T allele的患者為好，部分解釋了為何黃種人對於干擾素相關治療的反應較白種人為佳。

### 三、C肝患者治療的新進展

目前干擾素和雷巴威林對於C型肝炎的治療雖然有大幅的進步，但對於第1型C型肝炎患者的療效仍不甚理想，並且治療療程較久，副作用多，價格昂貴，因此新藥的發展對於C型肝炎治療有其必要。新的藥物研發包括將目前的干擾素和雷巴威林結構上做改變，以增加其半衰期，減低其可能的副作用。例如：albumin-labeled interferon (Albupheron)是將干擾素結構改變，意圖降低副作用，但結果顯示對SVR的提升並不顯著，而且出現新的副作用。Viramidine (taribavirin)是雷巴威林的原型藥物，可以降低雷巴威林造成貧血的副作用，但是其SVR比率也不比雷巴威林的效果好。

免疫反應對於C型肝炎病毒的清除扮演重要的角色，因此有一些藥物即是作用在TLR-7 (Toll-like receptor-7)或TLR-9，藉由調節免疫反應來活化細胞內的抗病毒反應。Isatoribine即是作用在TLR-7的受體，目前正在進行臨床試驗。

另外一大類的藥物是根據C型肝炎病毒的複製生活史加以研發，其中每一個步驟都是抗病毒藥物研發的目標，該類藥物稱作C型肝炎直接抗病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAA)<sup>15,16</sup>(表三)。其中最具潛力的藥物為蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)和RNA聚合酶抑制劑(polymerase inhibitor)。以下介紹幾個已經在歐美上市或是正積極發展中的直接抗病毒藥物。當中，boceprevir (BOC or B)以及telaprevir (TVR or T)兩種DAAs已經在2011年中於歐美被許可用來治療第1型C型肝炎患者<sup>17-20</sup>(表四)。

#### (一)Boceprevir

Boceprevir為一種蛋白酶抑制劑(NS3-4A serine protease inhibitor)，經完整第三期臨床試驗證實同樣可用來治療基因型第1型患者。為口服劑型，一天三次，每次劑量為800毫克。早期，基因型第1型患者使用Boceprevir (BOC, B)和長效型干擾素/雷巴威林之三合一組合治療28

表三：C 型肝炎直接抗病毒藥物治療

HCV life cycle inhibitor (病毒生活周期抑制劑)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viral entry inhibitors (病毒進入抑制劑)               <ul style="list-style-type: none"> <li>–Hepatitis C immunoglobulin (HC1g)</li> <li>–HCV-Ab 68 and HCV 65 (monoclonal Ab)</li> </ul> </li> <li>• HCV RNA translation inhibitors (HCV RNA 轉譯抑制劑)               <ul style="list-style-type: none"> <li>–AVI-4065 (antisense)</li> <li>–VGX-410C (small molecular IRES inhibitor)</li> <li>–TT 033 (siRNA)</li> </ul> </li> <li>• Post translational processing inhibitors (後轉譯處理抑制劑)               <ul style="list-style-type: none"> <li>NS3-4A serine protease inhibitors (絲胺酸蛋白酶抑制劑)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>–Boceprevir</li> <li>–Telaprevir</li> <li>–RG7227 (Danoprevir)</li> <li>–TMC435 (Simeprevir)</li> <li>–MK5172</li> <li>–MK7009</li> <li>–BI-201335</li> <li>–BMS 650032 (Asunaprevir)</li> <li>–ABT450 (ritonavir)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV replication inhibitors (HCV 複製抑制劑)               <ul style="list-style-type: none"> <li>NS5B polymerase inhibitors (聚合酶抑制劑)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>–GS-7977</li> <li>–BI-207127</li> <li>–R1626 (Mericitabine)</li> <li>–Tegobuvir</li> <li>–ABT-333</li> </ul> </li> <li>NS5A polymerase inhibitors (聚合酶抑制劑)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>–BMS790052 (Daclatasvir)</li> <li>–PPI-461</li> </ul> </li> <li>Cyclophilin inhibitor                   <ul style="list-style-type: none"> <li>–DEBIO-025 (Alisporivir)</li> </ul> </li> <li>Helicase inhibitors (螺旋酶抑制劑)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>–QU663</li> </ul> </li> <li>–Recombinant Ab fragments</li> </ul> </li> <li>• Viral assembly and release inhibitors (病毒組合及釋放抑制劑)               <ul style="list-style-type: none"> <li>–Celgosivir (glucosidase inhibitor)</li> </ul> </li> </ul>

週 (SPRINT-1) 可以獲得 54% 的 SVR 比率，而對照組未使用 Boceprevir 下，48 週療程的 SVR 比率僅為 38%，支持 Boceprevir 和長效型干擾素/雷巴威林之三合一組合療法。後續完成的大型第三期臨床試驗 (SPRINT-2, RESPOND-2)，分別利用 B/P/R 合併療法初次治療或再次治療基因型第 1 型患者<sup>17,18</sup>，茲簡述如下。

## SPRINT-2

本研究試驗中，基因型第 1 型未曾治療者被分為 3 組，每一組都先接受 4 週之 P/R lead-in (LI) 治療，之後第一組再接受 44 週 P/R 當作對照；第二組再接受 24 週之 B/P/R 三合一療法，當第 8 週至第 24 週間血清 HCV RNA 仍測得到時，再追加 20 週之 P/R 療法 (RGT 療法)；最後一組患者再接受固定 44 週之 B/P/R 治療。結果顯示 RGT 組 SVR 比率很高 (67%)，相近於先給予 4 週 P/R LI 後續接受 44 週 B/P/R (68%) 策略的試驗組；對照組之 SVR 比率最低 (40%)。結論：boceprevir 合併 P/R 可顯著提高 SVR 比率，

貧血和味覺改變則是常見且需注意的副作用。

本研究同時顯示在首次治療基因型第 1 型患者，當得到 RVR 時，治療時間可縮短。整體治療族群中約 2/3 得到 RVR，治療期間僅需 24-28 週，另外二合一 LI 治療第 4 週 HCV RNA 下降大於或等於  $1\log_{10}$  IU/mL 時可有效預測發生 SVR。

## RESPOND-2

本研究針對 HCV 基因型第 1 型對 P/R 治療反應不佳患者進行分組試驗。病患分為 3 組，每一組都先接受 4 週之 P/R lead-in (LI) 治療；對照組再接受 44 週 P/R 治療；第二組接續 32 週之 B/P/R 三合一療法，當第 8 週血清 HCV RNA 仍測得到時，再追加 12 週之 P/R 療法 (RGT 療法)；第三組接續 44 週 B/P/R 固定療程治療。結果顯示對照組之 SVR 比率僅為 21%，B/P/R 三合一療法可得到較佳 SVR，第二組療法之 SVR 比率為 59%，第三組療法之 SVR 比率為 66%。當三合一療法第四週偵測不到病毒時，經 32 週三合一

表四：第三期 Boceprevir (B) 和 Telaprevir (T) 臨床試驗結果之整理

試驗名稱	藥物	族群	治療組別	試驗組 SVR 比率	標準治療組 SVR 比率	主要發現
SPRINT-2	B	未曾治療	黑人			RGT 在非黑人族群與 48 週一樣有效
			-RGT	42%	23%	約 2/3 患者合適接受 RGT
			-48 週治療	53%		
			非黑人			
			-RGT	67%	40%	
			-48 週治療	68%		
ADVANCE	T	未曾治療	8 週三合一治療	69%	44%	12 週三合一治療優於 8 週
			12 週三合一治療	75%		
ILLUMINATE	T	未曾治療	12 週三合一治療	75%	N/A	有 eRVR 之患者，
			-eRVR+24 週治療	92%		24 週療效不亞於 48 週療程之療效
			-eRVR+48 週治療	88%		約 2/3 患者合適接受縮短療程
RESPOND-2	B	曾治療過	RGT	復發者		毫無反應者被排除
			-之前復發者	69%	29%	
			-之前對治療無效者	40%		
			48 週治療	無反應者		復發者與未曾治療者有類似療效
			-之前復發者	75%	7%	
			-之前對治療無效者	52%		
REALIZE	T	曾治療過	12 週三合一治療 (全部 48 週)			復發者與未曾治療者有類似療效
			-之前復發者	86%	24%	
			-之前部分反應者	57%	15%	
			-之前毫無反應者	31%	5%	

治療之 SVR 為 86%，經 44 週三合一治療之 SVR 為 88%。之前治療屬於復發者再次治療之效果比無反應者最好

## (二) Telaprevir

Telaprevir 為另一種蛋白酶抑制劑，可以抑制 C 型肝炎病毒的複製。為口服劑型，一天三次(每八小時一次)，每次劑量為 750 毫克。在已完成的三個大型第三期臨床試驗中 (ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE)，分別利用 Telaprevir (T) 及 PegIFN  $\alpha$  (P) 與雷巴威林 (R) 合併療法初次治療或再次治療基因型第 1 型患者 8 或 12 週，之後繼續使用 PegIFN  $\alpha$ -2a 與雷巴威林合併治療完成 24 週或 48 週的療程<sup>19,20</sup>，

茲簡述如下。

## ADVANCE

本研究針對初次治療的基因型第 1 型試驗組先給予 8 或 12 週 Telaprevir 及 PegIFN  $\alpha$ -2a 與雷巴威林 (T/P/R) 合併治療，之後採取反應引導式治療 (response guided therapy, RGT) 24 或 48 週。結果發現接受 48 週 P/R 之對照組 SVR 比率是 44%，而接受 12 週以及 8 周 T/P/R 三合一組合治療的 SVR 比率則分別是 75% 和 69%。本研究支持以 Telaprevir 為基礎的 12 週三合一療法 SVR 比率最佳；相似於 Boceprevir，進一步依據 RGT 分析，發現約有 2/3 患者僅需接受 24 週療程。

## ILLUMINATE

本研究針對未曾治療過患者加以設計，經 12 週 T/P/R 三合一組合療法得到 eRVR (治療第 4 週和第 12 週時都測不到 HCV RNA) 時，進一步分為兩組，一組再接受 12 週 P/R (共 24 週療程)，另一組再接受 36 週 P/R (共 48 週療程)。結果顯示 65.2% 患者可得到 eRVR，依照 RGT 給予後續治療之 SVR 比率分別為 92% 和 87.5%。

這兩個試驗一致支持未曾治療過之 HCV 基因型第 1 型患者得到 eRVR 時可縮短療程至 24 週，獲得 eRVR 機會約 2/3。但針對肝硬化患者則仍建議在 12 週三合一療法之後繼續接受 36 週 P/R (共 48 週療程) 之治療。這些研究同時提出停藥準則，當第 4 週或第 12 週血清 HCV RNA 濃度仍大於或等於 1000 IU/mL 或第 24 週仍測得到血清 HCV RNA 時建議停止治療。

## REALIZE

針對曾接受過治療患者分為三組，第一組一開始便接受 12 週 T/P/R 三合一組合療法，第二組先接受 4 週 P/R 再接受 12 週 T/P/R，第三組接受 48 週 P/R 當作對照。結果顯示第一組及第二組之 SVR 比率分別是 64% 和 66%，顯著高於對照組。之前治療屬於復發者 (relapser) 再次治療效果最好，對治療無效者 (non-responder) 再次治療之效果較差。復發者再次治療中得到 eRVR 時，可縮短療程至 24 週。所有復發者中 76% 可得到 eRVR，其中 95% 得到 SVR。

使用 Telaprevir 常見的副作用為疲倦、皮膚疹、頭痛及噁心，部分病人因為厲害的皮膚疹而中斷治療。

其他蛋白酶抑制劑以及 DAAs 如 BI201335、TMC435、MK5172、asunaprevir 等正在進行第二或第三期的臨床試驗，值得進一步觀察。

## 結語

慢性 C 型肝炎的治療在過去 20 年有很大的進步，以長效型干擾素和雷巴威林的合併療法大部分的病患是可以治癒的。C 型肝炎直接抗病毒藥物與長效型干擾素及雷巴威林合併治

療將是未來 C 型肝炎治療及研究的重要方向，包括以下幾個族群：長效型干擾素及雷巴威林合併治療失敗病人的再次治療，腎功能不良或是無法使用干擾素的病人，同時感染 C 型肝炎及 HIV 的病人，末期肝病及預備換肝的病人等。最近研究也嘗試利用不同種類干擾素 (如 interferon lambda) 來治療 C 型肝炎，並已陸續進入臨床試驗階段。不同直接抗病毒藥物的組合治療，完全避免干擾素，也是主要研發方向之一。有了這些新藥物的加入以及不同類型的合併治療，再加上吾人對宿主代謝因子及基因變異的更加了解，將使未來 C 肝患者的治療變得更有效率、副作用也更加減少。相信不久的將來，C 型肝炎會成爲一個可以預防和治癒的疾病。

## 致謝

感謝國科會、衛生署以及臺灣肝炎及肝癌之臨床試驗合作聯盟 (100-2325-B-002-052 & 101-2325-B-002-073, Resource Center, National Research Program for Biopharmaceuticals) 的協助。

## 參考文獻

1. Masao Omata, Tatsuo Kanda, Ming-Lung Yu, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2012;6:409-35.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
3. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
4. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:336-45.
5. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-312.
6. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-893.
7. Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:1260-9.
8. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection

- with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009; 136: 496-504.
9. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 598-604.
  10. Hsu CS, Kao JH. HCV infection and metabolic syndrome. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 403-7.
  11. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 69-75.
  12. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56: 553-9.
  13. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
  14. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
  15. Barritt AS 4th, Fried MW. Maximizing opportunities and avoiding mistakes in triple therapy for hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2012; 142: 1314-23.
  16. Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012; 32(Suppl 1): 88-102.
  17. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
  18. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
  19. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
  20. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292-303.

# Advances in the Treatment of Chronic Hepatitis C: From Interferon to Direct Acting Anti-virals

Chun-Jen Liu<sup>1,2</sup>, Cheng-Sheng Hsu<sup>3</sup>, and Jia-Horng Kao<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Graduate Institute of Clinical Medicine;*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine and Hepatitis Research Center,  
National Taiwan University College of Medicine and Hospital;*

<sup>3</sup>*Department of Internal Medicine,  
Buddhist Tzu Chi General Hospital Taipei Branch*

Hepatitis C virus infection is a global health problem. There is tremendous advancements in the treatment of chronic hepatitis C in the past two decades. Many new knowledge in this research area and important treatment strategies are actually discovered by experts from the Asia-Pacific regions including Taiwan. In this review, we will briefly review the epidemiology of hepatitis C virus infection, current standard-of-care for patients with chronic hepatitis C, the role of hepatitis C viral genotype and on-treatment viral kinetics in the individualization of therapy. Finally we will introduce new direct-acting anti-viral-based triple therapy for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 383-391)