

HIV and hepatitis

Chin-Shiang Tsai
Division of Infectious Diseases
National Cheng Kung University Hospital

第五章、愛滋病毒感染與病毒性肝炎合併感染之治療建議

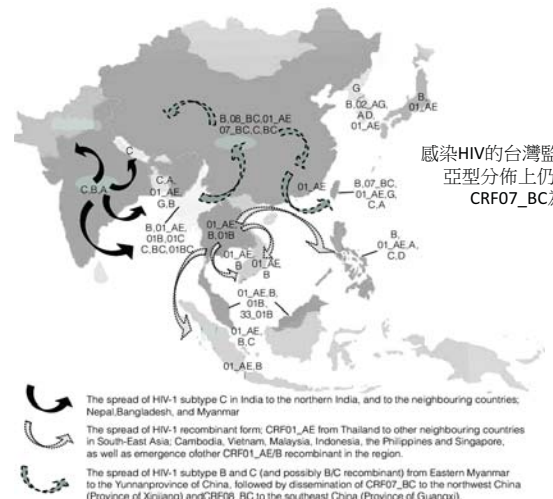
黃于珊¹、黃怡嘉²、劉振聯³、盛望徽¹

¹台大醫院內科部感染科、²台大醫院新竹生醫園區分院內科部感染科、³台大醫院內科部肝膽腸胃科

HBV的傳染途徑

- 帶有HBV的血液或體液經注射或皮膚、黏膜傳染
 - 輸血
 - 性接觸，尤其是男對男或多對象性接觸
 - 共用注射針(特別是靜脈毒癮)
 - 針扎
- 由HBsAg帶原者傳染
 - 垂直傳染
 - 親密接觸(皮膚病灶滲液、共用牙刷、剃刀)

HBsAg帶原者哺乳、帶小孩、親吻、互擁、咳嗽、共用餐具不會傳染



AIDS reviews 9(4):218-29

B型肝炎的傳染迷思



Introduction

- 國外 HBV 多半於成年人藉由輸血、**靜脈注射或性行為**感染
- 國內 HBV 絕大部分來自母子垂直感染或嬰幼兒時期水平感染
- 隨著疫苗演進，國內垂直與嬰幼兒感染越來越少
- 要注意越來越像國外

Introduction

- HBV 患者合併 HIV 感染時
 - 自發性 HBs 抗原及 HBe 抗原陰轉的機會較低。
 - HIV 感染者慢性 HBV 進展至肝癌、肝硬化速度比無 HIV 感染者快。
- 隨著目前對 HIV 治療建議均建議一旦診斷 HIV 即開始治療，同時也開始治療 HBV。

HIV & HBV in Taiwan

- HBV 傳染力是 HIV 病毒的 50 到 100 倍
- HCV 傳染力是 HIV 病毒的 10 倍
- 歐美國家，B、C 肝都列為性傳染病，不過台灣 B 肝最主要的傳染途徑是母體垂直傳染。
 - 1986 年開始所有新生兒全面接種 B 肝疫苗，目前 33 歲以下的年輕人，B 肝帶原已大幅降低。33 歲以上成年人，約兩百多萬人已是 B 肝帶原者，其他人是過去已感染過 B 肝病毒產生具有保護性的抗體。
 - 所以，國人透過性行為感染到 B 肝的人數仍不多。
- 根據 CDC 統計，2017 年全國 acute HBV 本土及境外病例合計有 151 例，2018 年 1 到 10 月有 121 例。
- 19 歲以下多半是垂直傳染導致；20 至 35 歲急性 B 型肝炎病例中，有 3 成左右曾經暴露於不安全性行為風險中。

HIV & HCV in Taiwan

- C 肝沒有疫苗，且 C 肝與 HIV 有共同傳染途徑，可能經由性行為、共用針具或稀釋液等方式傳染，兩者「共伴發生」的機率高。
- 2017 年全國急性病毒性 C 型肝炎本土病例及境外移入病例有 327 例。
- 國內研究發現，在 HIV 感染者中，9 成以上靜脈藥癮者合併感染 C 型肝炎。近年則發現 HIV 感染者，如有男男間的性行為且曾經感染梅毒者，因性行為造成肛門黏膜傷害或性病形成的潰瘍病灶，會增加感染 C 型肝炎的風險。
- HIV 感染者合併有 C 型肝炎的比率比一般人高，如有雙重感染，不僅 HIV 病程發展較快，C 型肝炎導致的肝臟病變也會加速惡化，因此建議需檢測 C 型肝炎，積極治療。

Changing seroprevalence of HCV among HIV-infected patients

- HIV & HCV share the same transmission routes.
- HIV & IVDUs in China: 60-90% have HCV (pooled 83%).
- HIV & MSM in China: 0-24.2% have HCV (pooled 4%).
- In Taiwan (2004-2007 vs 2012-2016)
 - 43.4% (1,288/2,974) vs. 18.6% (707/3,793).
 - HCV / (HIV+IVDUs) : 96.4% vs. 94.0% (P = 0.02).

PLoS One. 2018 Mar 16;13(3):e0194149.

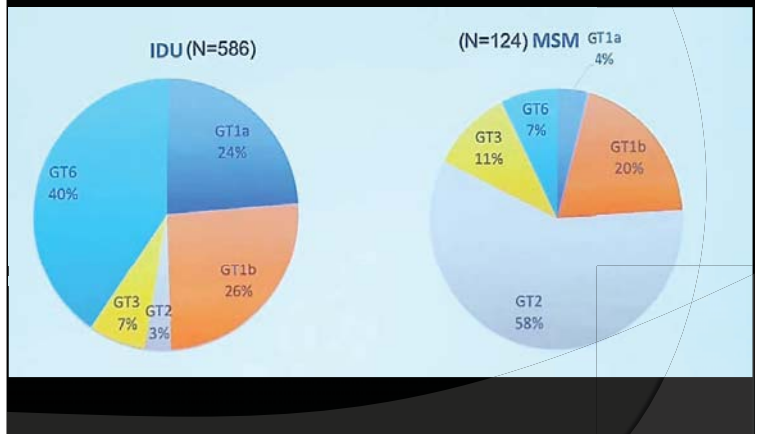
台灣北中南六個監所內 HIV-1 感染的靜脈毒癮者其 HCV 亞型分佈

HCV 亞型	07_BC 北台灣 (台北監獄、土城看守所)	07_BC 中台灣 (台中、南投看守所、雲林二監)	07_BC 南台灣 (台南看守所)	B type	01_AE	Total
	n=30 (%)	n=30 (%)	n=30 (%)	n=20 (%)	n=10 (%)	n=120 (%)
1a	7 (23.3)	7 (23.3)	4 (13.3)	2 (10)	0	20 (16.7)
1b	6 (20)	2 (6.7)	5 (16.7)	5 (25)	2 (20)	20 (16.7)
2a	18 (60)	17 (56.7)	16 (53.3)	8 (40)	3 (30)	62 (51.7)
2b	10 (33.3)	7 (23.3)	1 (3.3)	3 (15)	0	21 (17.5)
3a	3 (10)	4 (13.3)	13 (43.3)	5 (25)	0	26 (21.7)
3b	9 (30)	2 (6.7)	7 (23.3)	6 (30)	0	25 (20.8)
4	16 (53.3)	11 (36.7)	8 (26.7)	2 (10)	2 (20)	39 (32.5)
5a	4 (13.3)	3 (10)	3 (10)	0	0	10 (8.3)
6a	12 (40)	9 (30)	6 (20)	2 (10)	1 (10)	30 (25)
6 (r)	0	1* (3.3)	0	0	0	1 (0.83)

不論北、中、南部，或共感染 B type、01_AE 的族群，其 HCV 亞型分佈均以 subtype 2a 為主，也發現新出現在台灣的 HCV 亞型 (3a, 3b, 4, 5a, 6a, 6r)

台灣地區監收容人感染 HIV-1、HCV、HBV 之分子流行病學研究 (DOH95-DC-1109)

Genotypes in HCV and HIV co-infection in Taiwan (Taoyuan Hospital, MOHW)



WHO 診斷及治療的建議

3T 治療策略

- WHO 建議所有確診C肝感染的患者，無論肝臟纖維化程度，年紀在12歲以上者應接受治療
(Strong recommendation, moderate quality of evidence)
- 若使用泛基因型DAA藥物，治療前不需檢驗病毒基因型
• 簡化用藥監測，血液實驗室數據僅需於治療前與治療結束時檢驗
- WHO 建議使用泛基因型的DAA藥物治療年紀在18歲以上的C肝患者
(Conditional recommendation, moderate quality of evidence)

Treat All
Test Simple
Treat Simple

台灣健保給付規範

青少年(12-17歲)健保給付藥物

SOF/LDV	GLE/PIB
12歲含以上且未併有失代償性肝硬化之GT1兒童患者	12歲含以上且無肝功能代償不全之GT 1-6病患

成人(18歲以上)健保給付藥物

ProD	EBR/GZR	SOF/LDV	SOF+RBV	GLE/PIB	SOF/VEL
------	---------	---------	---------	---------	---------

AASLD/IDSA 建議針對TN 非肝硬化或代償性肝硬化的病人可使用簡化治療的策略

- 此簡化策略適用於治療前評估、治療中監測及治療後SVR的評估
- 此建議僅適用於TN 非肝硬化病人 或代償性肝硬化病人

若病患有以下特徵即不適用此簡化策略

- ✗ 現在或過去曾經有失代償性肝硬化 (Child-Turcotte-Pugh (CTP) score ≥ 7) 或 (腹水, 肝性腦病變, total bilirubin >2.0 mg/dL, albumin ≤ 3.5 g/dL, or INR ≥ 1.7)
- ✗ 曾經接受過HCV治療
- ✗ 曾經進行肝臟移植
- ✗ HIV or HBsAg positive
- ✗ 已知或懷疑有肝腫瘤
- ✗ 末期腎病變 (ie, eGFR <30 mL/min/m²)
- ✗ 正在懷孕

Efficacy Across Separate Phase III Studies of GT1-6 HCV Infection With GLE/PIB, GZR/EBR, SOF/LDV, or SOF/VEL

HCV Monoinfection ^[1-4]	N = 146 to 624	SVR 95% to 99%
HCV/HIV Coinfection ^[5-8]	N = 106 to 335	SVR 95% to 98%

*Most data reported for these studies are from treatment-naïve patients with GT1/4 HCV infection receiving 12-wk regimens.

3種全基因型C肝口服藥物之比較

藥名	Maviret 艾百樂 (Glecaprevir/Pibrentasvir)	Epluma (Sofosbuvir/Velpatasvir)	Vosevi (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir)
是否已在上市	是	是	是
A 未曾接受治療者	1 一般為 8 週 2 已有代償性肝硬化者，延長至 12 週	1 一般為 12 週 2 病毒基因型第三型，已有代償性肝硬化者，不建議用此藥治療	此藥被通過為救援用藥，不能當第一線用藥
B 曾接受過長效型干擾素 + 索華迪 + 雷巴威林 治療	1 病毒基因型第一型患者，延長至 16 週 2 其它同A	同 A	1 病毒基因型 1a 型或第三型患者，可用此藥 12 週治療 2 其它同A
C 曾接受 (1) 長效型干擾素 + 索華迪 + Simeprevir 或 Boceprevir 或 Telaprevir (2) 索華迪 + Simeprevir 治療者可否使用?	病毒基因型第一型且僅曾接受過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑者，不論有無代償性肝硬化，療程為 12 週	否，相關資料甚少。	1 病毒基因型第一型或第三型患者，可用此藥 12 週治療 2 其它同A
D 曾接受含 NS5A 抑制劑之 C 肝全口服藥 (Harvoni, Zepatier, Viekira Pak, Sofosbuvir/Daclatasvir) 治療者可否使用?	1 病毒基因型第一型且僅曾接受過 NS5A 抑制劑 (Harvoni) 者，不論有無代償性肝硬化，療程為 16 週 2 病毒基因型第一型且曾接受過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 + NS5A 抑制劑 (Zepatier, Viekira Pak, Sofosbuvir/Daclatasvir) 者，效果較差，不建議使用此藥。	否，相關資料甚少。	1 病毒基因型第一、二、四、五、六型皆可，不論有無肝硬化，療程為 12 週 2 病毒基因型第三型無肝硬化者，同 1.; 但有代償性肝硬化者，需併用雷巴威林，療程仍為 12 週
已有失代償性肝硬化者可否使用?	不行	可以	不行
腎功能嚴重受損 [肌酐清除率 (eGFR) <30] 之 C 肝病友可否使用?	可以	不建議使用; 若不得已要服用，需謹慎注意藥毒之副作用。	不建議使用; 若不得已要服用，需謹慎注意藥毒之副作用。

<https://www.liver.org.tw/>

全基因型C肝口服新藥 艾百樂 (Maviret) 用藥指引

1 未治療過者

C 肝病毒基因型 一, 二, 三, 四, 五, 六

- 無肝硬化 — 療程: 8 週
- 有代償性肝硬化 — 療程: 12 週

2 曾接受治療失敗者

C 肝病毒基因型	過去治療	療程	
		無肝硬化	有代償性肝硬化
一, 二, 四, 五, 六	長效型干擾素 + 索華迪 + 雷巴威林 治療者或 索華迪 + 雷巴威林 (Sofaldi + Ribavirin) 治療者	8 週	12 週
三	曾接受過全口服 C 肝新藥治療，僅用過 NS5A 抑制劑者	16 週	16 週
—	曾接受過全口服 C 肝新藥治療，僅用過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑者	12 週	12 週

註：
• 基因型第一型曾用過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 + NS5A 抑制劑者，不能使用艾百樂。
• 基因型第二型曾用過索華迪 + 坦克干 (Sofaldi + Daklinza) 者，目前沒有資料可供參考。

<https://www.liver.org.tw/>

- Acute HAV主要經糞口途徑傳播，亦可經密切接觸，例如：性接觸（包括同性間與異性間肛吻、肛交、口陰交）造成感染。
- 國內 A型肝炎合併HIV感染疫情曾於2015年6月至2017年間發生流行，即與感染者密切接觸有關。
- HAV、HBV、HCV 和 HIV 感染存在共病的風險，同時，此3類肝炎病毒感染後潛伏期為2週至6個月，臨床症狀較不明顯，對患者進行篩檢，有機會發現潛在HIV感染者，以達「早期發現、早期治療」目的。
- 疾管署先前就已針對性傳染病患者及藥癮者推動全面進行HIV篩檢服務；2017年10月起，急性病毒性 A、B、C 型肝炎患者亦納入篩檢對象。

<https://www.liver.org.tw/>

Take Home Message

- HIV與HBV共病仍需注意
- HIV/HBV/HCV co-infection雲林監所常見
- HAV原為消化道傳染病，現轉型為性病在MSM之間傳播，亦影響疫苗政策