

WHO《慢性丙型肝炎病毒感染者的筛查、护理和治疗指南》(2016 年更新版)解读

刘克洲

310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室 感染性疾病
诊治协同创新中心

Email:liukezhou@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.06.001

【关键词】 肝炎,丙型,慢性; 世界卫生组织; 护理; 治疗结果; 多项筛查

Interpretation of WHO guideline for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (version 2016) Liu Kezhou

State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Email:liukezhou@zju.edu.cn

【Key words】 Hepatitis C, chronic; World health organization; Nursing care; Treatment outcome; Screening

2014 年,世界卫生组织(WHO)颁布了首部 *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*^[1],该指南对慢性丙型肝炎(CHC)的治疗推荐以干扰素(IFN)为主;同时,HCV 治疗新药——直接抗病毒药物(Direct-acting antivirals, DAAs)的研发也进入快速发展阶段,结合 DAAs 单药和联合治疗 HCV 感染患者的循证医学证据,2016 年 WHO 对指南进行了更新,本文重点解读更新版指南中关于 HCV 感染者治疗药物推荐和特殊人群感染者的处理意见。

1 指南更新的背景介绍

CHC 是全球严重危害人类健康的传染病,由于 HCV 筛查率低、就诊率低、治疗率低,成为阻碍丙型肝炎治愈的主要障碍,这一现状不仅在我国,在全球范围内均引起了高度重视。丙型肝炎自然史显示,急性 HCV 感染后,55%~85% 进展为慢性,20 年后肝硬化发生率为每年 5%~15%,失代偿发生率为 3%~4%,肝细胞癌(HCC)为 2%~4%。肝硬化患

者 10 年的生存率约为 80%,患者一旦出现肝功能失代偿,10 年的生存率仅为 25%;HCC 在诊断后的第 1 年病死率约为 33%。因此,肝硬化和 HCC 是 CHC 患者的主要死因^[2]。2014 年 WHO 颁布了首部丙型肝炎防控指南^[1],用于指导中低发展水平国家丙型肝炎的诊疗,治疗推荐以 IFN 为主。

近年来,欧美等国连续批准了多个 DAAs 用于治疗 CHC,DAAs 通过直接抑制 HCV 蛋白酶、RNA 聚合酶或病毒的其他位点而发挥抑制病毒复制的强大作用,使持续病毒学应答(Sustained virological response, SVR)(相当于临床治愈)率提高到 90% 或以上^[3-4],口服 DAAs 短期(短至 8 周)治疗即能抑制 HCV,CHC 治愈率 >90%,与 IFN 治疗方案相比,不良反应明显减少。鉴于抗 HCV 治疗新药 DAAs 研发的快速发展,2016 年 4 月 WHO 颁发了更新版指南 *Guideline for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection* (《慢性丙型肝炎病毒感染者的筛查、护理和治疗指南》)(以下简称《2016 年更新版指南》)^[5]。《2016 年更新版指南》内容广泛,主要介绍了 HCV 流行病学,感染者筛查、护理和治疗,患者临床状况(治疗前评估、药物不良反应监控、药物间交叉作用、治疗应答的监测),治疗药物推荐和特殊人群的治疗等。指南提

引用格式:刘克洲. WHO《慢性丙型肝炎病毒感染者的筛查、护理和治疗指南》(2016 年更新版)解读[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(6): 481-485. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397. 2016. 06.001. 万方数据

供了 DAAs 单药和联合治疗最新的循证医学证据,并强力推荐 HCV 感染者使用安全、不良反应少、疗效更佳、疗程更短的 DAAs。该指南适用于所有国家,包括经济高收入国家 HCV 感染者的治疗指导。

2 HCV 感染者治疗药物推荐

HCV 基因分结构区和非结构区,非结构区基因表达的酶包括 NS3、NS4 蛋白酶、NS5A 蛋白酶和 NS5B 核苷类聚合酶和非核苷类聚合酶。聚合酶在 HCV 复制中是必不可少的,因此成为 DAAs 药物的精准靶点。针对这些靶点,国外研发了许多治疗 CHC 的直接抗病毒特异性靶向新药,包括直接抑制 HCV NS5A 蛋白的泛基因型抑制剂和核苷类似物 HCV NS5B 聚合酶抑制剂,干扰病毒生命周期,阻断病毒复制以达到清除病毒的效果。

《2016 年更新版指南》推荐将慢性 HCV 感染的治疗方案分为首选和备选方案,推荐的程度和证据质量等级为:基因 1 和 4 型方案:强烈推荐,中等质量等级;基因 2 和 3 型方案:强烈推荐,低质量等级;基因 5 和 6 型方案:有条件推荐,极低质量等级。

《2016 年更新版指南》推荐 HCV 感染者应用 DAAs 方案治疗,不再推荐 PegIFN + 利巴韦林方案

(强烈推荐,中等质量等级);但是,对 HCV 基因 3 型感染伴肝硬化患者和 HCV 基因 5、6 型伴或不伴肝硬化患者,仍推荐基于 IFN 的治疗方案:Sofosbuvir/PegIFN + 利巴韦林被荐作为备选治疗方案。不再推荐博赛普韦(Boceprevir)和特拉普韦(Telaprevir)治疗 HCV 感染(强烈推荐,中等质量等级)。

2.1 首选治疗方案和治疗疗程 疗程参照 2015 年欧洲肝病研究学会(EASL)^[3]和美国肝病研究学会(AASLD)丙型肝炎指南^[4]。

2.1.1 无肝硬化患者治疗方案 见表 1。

2.1.2 伴肝硬化患者治疗方案 见表 2。

2.2 备选治疗方案和治疗疗程 疗程参照 2015 年 EASL^[3]和 AASLD 丙型肝炎指南^[4]。

2.2.1 无肝硬化患者备选治疗方案 见表 3。

2.2.2 有肝硬化患者备选治疗方案 见表 4。需要注意的是选择方案时应区分代偿性或失代偿性肝硬化患者,备选方案药物仅适用于代偿性肝硬化治疗,药物可导致失代偿性肝硬化患者发生肝衰竭和死亡,因此这些备选方案仅用于在有能力特别监护患者的医院使用,而且对肝硬化程度(代偿与失代偿相比)能准确评估。

表 1 无肝硬化丙型肝炎患者直接抗病毒药物(DAAs)首选治疗方案

基因型	DAAs 疗程(周)		
	Daclatasvir/sofosbuvir	Ledipasvir/sofosbuvir	Sofosbuvir/ribavirin
1 型	12	12 ^a	-
2 型	-	-	12
3 型	12	-	24
4 型	12	12	-
5 型	-	12	-
6 型	-	12	-

注:“-”无相关数据;^a无肝硬化初治患者若基线 HCV RNA 水平低于 6.8log IU/mL, Ledipasvir/sofosbuvir 治疗疗程可缩短至 8 周,但缩短治疗疗程应谨慎

表 2 伴肝硬化丙型肝炎患者直接抗病毒药物(DAAs)首选治疗方案

基因型 (周)	DAAs 疗程				
	Daclatasvir/sofosbuvir	Daclatasvir/sofosbuvir/ribavirin	Ledipasvir/sofosbuvir	Ledipasvir/sofosbuvir/ribavirin	Sofosbuvir/ribavirin
1 型	24	12	24	12 ^a	-
2 型	-	-	-	-	16
3 型	-	24	-	-	-
4 型	24	12	24	12 ^a	-
5 型	-	-	24	12 ^a	-
6 型	-	-	24	12 ^a	-

注:“-”无相关数据;^a应用 ledipasvir/sofosbuvir/ribavirin 治疗方案,如果血小板计数 < 75 × 10³/μL,则利巴韦林应使用 24 周

表 3 无肝硬化丙型肝炎患者直接抗病毒药物(DAAs)备选治疗方案

基因型	DAAs 疗程(周)				
	Simeprevir/ sofosbuvir	Daclatasvir/ sofosbuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/ribavirin	Sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin
1 型	12 ^a	-	12 ^b	-	-
2 型	-	12	-	-	-
3 型	-	-	-	-	-
4 型	12	-	-	12	-
5 型	-	-	-	-	12
6 型	-	-	-	-	12

注:“-”.无相关数据;^a 基因 1a 型感染者 Q80K 变异,不选用 Simeprevir/sofosbuvir 治疗;^b 基因 1a 型感染者应用 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir 和 ribavirin 治疗;基因型 1b 感染者应用 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir 治疗

表 4 伴肝硬化丙型肝炎患者直接抗病毒药物(DAAs)备选治疗方案

基因型	DAAs 疗程(周)					
	Daclatasvir/ sofosbuvir	Simeprevir/ sofosbuvir	Simeprevir/ sofosbuvir/ribavirin	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/ribavirin	Sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin
1 型	-	24 ^a	12 ^a	24 ^b	-	-
2 型	12	-	-	-	-	-
3 型	-	-	-	-	-	12
4 型	-	24	12 ^a	-	24	-
5 型	-	-	-	-	-	12
6 型	-	-	-	-	-	12

注:“-”.无相关数据;^a 基因型 1a 感染者 Q80K 变异,不选用 simeprevir/sofosbuvir 治疗方案;^b 基因型 1a 感染者应用 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir and ribavirin 治疗 24 周;基因型 1b 感染者应用 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir and ribavirin 治疗 12 周

3 特殊人群 HCV 感染者的管理

《2016 年更新版指南》还阐述了对注射药物 HCV 感染者、HIV/HCV 共感染者、儿童和少年 HCV 感染者、HCV 感染肝硬化患者、HCV 感染慢性肾病患者、HBV/HCV 共感染者和 TB/HCV 共感染者的处理建议。

3.1 注射药物 HCV 感染者 全球注射药物人群(People who inject drugs, PWID)中 67% 抗 HCV 阳性, PWID 存在发生 HCV 相关疾病和传播的风险,导致 HCV 感染发生率和病死率升高,因此这些人群中 HCV 感染者应优先治疗。但许多 PWID 并不知晓自己感染 HCV,因此治疗率很低^[6]。PWID 感染 HCV 人群抗病毒治疗有效并有价值,WHO 推荐成人和儿童慢性 HCV 感染者,包括 PWID 均应进行抗病毒治疗。

PWID 中 HCV 感染者应用 PegIFN/利巴韦林治疗,与非 PWID 人群治疗疗效相近,迄今此类人群应用 DAAs 治疗获得成功资料仅有少数文献。最近报道一项采用 Grazoprevir 和 Elbasvir 治疗的临床试验(2016 年 1 月美国食品药品监督管理局(FDA)接

受),PWID 接受活性药物治疗(Opioid substitution therapy, OST)显示,治疗 4 周 HCV 的 SVR 率为 96%, 79% 的人群尿液中在药物治疗期间测出违禁药物(Illicit drug)的成分^[7],试验结果支持基于 DAAs 的治疗方案可用于 PWID 中 HCV 感染者,对于那些活跃应用违禁药品者也适用。

3.2 HIV/HCV 共感染者 这类人群肝纤维化病变进展迅速,特别是 CD4⁺T 淋巴细胞 < 200 个/μL 者。抗逆转录病毒(ARV)治疗可有效抑制 HIV 复制(病毒低于检测下限)。但是,共感染者肝功能失代偿风险明显高于单一 HCV 感染者^[8],正因为这一原因,对 HIV/HCV 共感染者应考虑 HCV 抗病毒治疗。HIV/HCV 共感染者应用 IFN/利巴韦林治疗,由于不良反应较大而不得不中止治疗,因此,共感染者 HCV SVR 率比单一 HCV 感染者明显降低。而 HIV/HCV 共感染者应用 DAAs 治疗,疗效与单一 HCV 感染者相仿。因此,HIV/HCV 共感染者 HCV 治疗较为简便,但仅有少数几篇有关 DAAs 和 ARV 药物之间相互作用(Drug-drug interactions, DDIs)的报道资料,在 HIV/HCV 共感染人群中,基于 DAAs 的治疗,HIV/HCV 共感染者 SVR 率 > 95%,即便是

以往 HCV 治疗失败和进展性肝纤维化者,疗效也较好。因此,HIV/HCV 共感染者不再被认为是特殊的难治愈人群,但需要格外注意抗 HIV 和 HCV 治疗时的 DDIs^[9]。

通常,HCV 感染治疗前先进行抗 HIV 治疗,但有些情况下,如肝脏存在中至重度肝纤维化病变,疾病进展快速,治疗期间 HIV 感染者不伴有显著的免疫抑制,则首先进行 HCV 治疗,然后再进行抗 HIV 治疗^[10]。鉴于抗 HCV 治疗疗程短,要留意抗 HCV 和 HIV 治疗时 DDIs 发生的风险以及 ARV 治疗导致的肝脏毒性风险增高。DAAs 治疗 HIV/HCV 共感染者不良反应风险发生率较高,因此治疗前要充分了解 DDIs。应用 Ritonavir 为基础治疗(如 Paritaprevir/omitasvir/dasabuvir)时,要特别留意 HIV 感染,因能诱导 ARV 耐药性发生,要避免单一药物治疗 HIV 感染。许多国家尚不能普及抗 HCV 治疗,再感染者再治疗机会有限,所以,治疗 HIV/HCV 共感染者要认真评估,避免药物交叉反应,任一种药物间交叉反应均可降低疗效,或增加不良反应风险。

3.3 儿童和少年感染者 迄今尚无儿童 HCV 感染者应用 DAAs 治疗的报道,因此 >2 岁患儿仍然推荐 PegIFN/Ribavirin 治疗,临床上急迫需要提供 DAAs 在儿童患者中的安全性和疗效资料。

3.4 肝硬化患者 DAAs 治疗 HCV 代偿性肝硬化安全、有效。利巴韦林可增加不良反应,要加强监护。Simeprevir 和 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir 不适用于失代偿性肝硬化治疗。Daclatasvir, Ledipasvir 和 Sofosbuvir 已在失代偿性肝硬化患者中开展临床研究,显示可以应用和有效,但部分失代偿性肝硬化患者治疗后病情进展,因此,失代偿性肝硬化患者 DAAs 治疗仅限于有处理并发症经验的专家和能进行肝移植的医疗中心进行。

3.5 慢性肾病患者 《2016 年更新版指南》指出,患有严重肾病的 HCV 感染者($eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)和血透患者不适宜应用 DAAs 治疗,虽然在 HCV 感染者许多治疗方案中可以应用 Sofosbuvir 治疗,但缺乏严重肾病患者安全性和疗效资料支持。已有药物动力学和临床研究资料提示,Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 和 Dasabuvir 可用于严重肾病 HCV 感染者治疗,早期结果显示可能有效^[11]。接受抗逆转录药物联合 Tenofovir 和 Sofosbuvir 治疗的患者,需要加强肾功能监测。

3.6 HBV/HCV 共感染人群 在开始抗 HCV 治疗前要筛查 HBV 感染者,HBV/HCV 共感染可加剧疾

病进程,激发乙型肝炎发作。HBV/HCV 共感染者可进行 HCV 抗病毒治疗,SVR 与单纯 HCV 感染者治疗效果相近^[12],抗病毒治疗期间和病毒清除后,存在 HBV 再激发的风险,美国 FDA 最近通报了几例 DAAs 治疗发生肝病严重加剧甚至死亡的事件^[13],因此需要同时抗 HBV 治疗^[14],但开始治疗前要考虑药物间的相互作用,如使用 IFN,则不能同时使用 Telbivudine,因其可引起周围神经病变。

3.7 结核(TB)/HCV 共感染人群 HCV 感染高危人群往往也是 TB 感染高危人群,因此进行抗 HCV 治疗时要筛查 TB 感染,WHO 推荐四种症状时应筛查活动性结核,如果患者没有近期咳嗽、发热、体重减轻和夜间盗汗,活动性结核可基本排除,否则要进一步检查。大多数 DAAs 经肝脏代谢,当同时使用抗结核药物,如 Rifabutin, Rifampin 和 Rifapentine^[15-16]治疗,会增加和/或降低 DAAs 药物水平,因此尽量避免同时治疗 HCV 感染和结核病,在抗 HCV 治疗前通常先治疗活动性结核病。HCV 感染人群在抗结核治疗时要监测肝功能,TB/HCV 共感染人群抗结核药物诱导的肝脏毒性往往比单独 TB 感染患者高^[17]。HCV 感染和 TB 多药耐药患者同时治疗特别棘手,因为许多 DAAs 和二线抗结核药之间存在药物交叉反应。有关 HIV、HCV 与 TB 共同感染者的处理资料有限,但这些共感染病例需要临床准确判断,以减少叠加的不良反应。对于 HCV 共感染者,临床医师要特别警惕 TB 的再活动。

总体而言,DAAs 新药是治疗丙型肝炎的革命性进步,HCV 感染的临床治疗进入免 IFN 的新时代。2 个月前 AALSD 和美国感染病学会(IDSA)在线发布了《丙型肝炎检测、处理和治理推荐意见》,介绍了 HCV 检测和泛基因治疗推荐意见,并为特殊人群 DAAs 治疗提供了更多的选择^[18]。但是迄今为止,我国尚无 DAAs 新药上市,我国 84% CHC 患者为 IL28B CC 等位基因,PR 方案治疗我国 CHC 患者疗效较高^[1],在 DAAs 上市前,只要用好现有的 PR 标准方案,中国的患者可以达到与国外 DAAs 近似的治疗效果。因此,2015 年版我国指南^[1]指出 PR 方案仍为现阶段 HCV 感染者抗病毒治疗的主要方案,可应用于所有基因型 HCV 感染同时无治疗禁忌证的患者。

我国正在努力研发新一代 DAAs,据文献报道,歌礼药业(浙江)有限公司正在开展 1.1 类新药 DAAs 的研发和临床研究,2016 年 Kao 等^[19]报道 ASC08(第二代 NS3/NS4A 蛋白酶抑制剂,

Danoprevir)联合 PR 方案治疗亚洲基因 1 型 CHC 患者,无肝硬化患者治疗 12 周,肝硬化患者治疗 24 周,SVR 率 > 90%,其中等位基因为 IL28BCC 兼具 HCV 基因 1b 型 CHC 患者 SVR12 率高达 100%,耐受性良好。据悉歌礼药业(浙江)有限公司正在开展 ASC16(第二代 NS5A 抑制剂,Ravidasvir)联合利托那韦强化的 ASC08 和利巴韦林治疗初治 HCV 基因 1 型 CHC 的 II 期临床试验,这也是我国本土研发的首个全口服抗 HCV 治疗方案。PR 联合 DAAs 治疗方案的优势在于蛋白酶抑制剂有助于恢复和提高 IFN 治疗的敏感性,提高抗病毒效果,缩短疗程,而且安全性良好。相信我国研制的 DAAs 新药不久将应用于临床治疗,为 CHC 的防治作出贡献。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection[S]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(6):504-525. DOI: 10. 3760/cma. j. issn, 1674-2397. 2015. 06. 002. Chinese of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C: a 2015 update[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2015, 8(6):504-525. DOI: 10. 3760/cma. j. issn, 1674-2397. 2015. 06. 002.
- [3] European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. J Hepatol, 2015, 63(1):199-236. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2015. 03. 025.
- [4] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2015, 62(3):932-54. DOI: 10. 1002/hep. 27950.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version[S]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [6] Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? [J]. Antiviral Res, 2014, 104:62-72. DOI: 10. 1016/j. antiviral. 2014. 01. 002.
- [7] Dore G, Altice F, Litwin AH, et al. C-Edge Co-Star: Risk of reinfection following successful therapy with Elbasvir and Grazoprevir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy (OAT) [J]. J Hepatol, 2016, 64(2):S771-S771. DOI: 10. 1016/S0168-8278(16)01503-8.
- [8] Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis

C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. Ann Intern Med, 2014, 160(6):369-379. DOI: 10. 7326/M13-1829.

- [9] Drug-drug interactions between co-administered HCV and HIV treatment [EB/OL]. [2016-11-03]. [http://www. hepdruginteractions. org/](http://www.hepdruginteractions.org/).
- [10] Cooper CL, Klein MB. HIV/hepatitis C virus coinfection management: changing guidelines and changing paradigms [J]. HIV Med, 2014, 15(10):621-624. DOI: 10. 1111/hiv. 12161.
- [11] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment of end-stage renal disease [J]. Gastroenterology, 2016, 150(7):1590-1598. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2016. 02. 078.
- [12] Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(6):919-928. DOI: 10. 1517/14656561003637659.
- [13] U. S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C [EB/OL]. (2016-04-10) [2016-11-9]. [http://www. fda. gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932. htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm).
- [14] Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir [J]. AIDS, 2004, 18(17):2277-2284. DOI: 10. 1097/00002030-200411190-00008.
- [15] Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, et al. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection [J]. Hepatology, 2016, 63(2):634-643. DOI: 10. 1002/hep. 27920.
- [16] Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment [J]. Top Antivir Med, 2015, 23(2):92-96.
- [17] Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary Tuberculosis [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(12):e83892. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0083892.
- [18] Monitoring patients who are starting hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy [S/OL]//HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [http://www. afef. asso. fr/ckfinder/userfiles/files/actualites/ veille/Monitoring-HCV-ttt-AASLD. pdf](http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/actualites/veille/Monitoring-HCV-ttt-AASLD.pdf).
- [19] Kao JH, Tung SY, Lee Y, et al. Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(10):1757-1765. DOI: 10. 1111/jgh. 13374.

(收稿日期:2016-11-9)

(本文编辑:彭芳)