

新冠肺炎大流行對C肝消除計畫的衝擊： 隱藏性感染人口的診斷與治療

陳為堅^{1,2,3,*}

前言

隨著極高療效之新型口服直接作用抗病毒藥品（direct-acting antiviral agents, DAAs）的出現[1,2]，為C型肝炎的治療帶來革命性的改變[3]，也使得消除C型肝炎的可行性大為增加。世界衛生大會於2016年通過要在2030年前消除病毒性肝炎的目標，具體的四項指標是：(1)慢性B、C型肝炎新感染者減少80%；(2) B、C型肝炎感染者中有90%被診斷；(3)因B、C型肝炎死亡者減少65%；(4)應治療之慢性B、C型肝炎病人有80%得到治療[4]。

我國衛生福利部隨即響應世界衛生組織的呼籲，先於2016年成立國家C型肝炎旗艦計畫辦公室，再於2018年對外宣示將達成C型肝炎消除的時程提前至2025年[5,6]，並制定「國家消除C肝政策綱領2018-2025」[7]。

消除C肝達標年代的評估

針對消除C型肝炎的目標，世界各國是正在正軌上可如期於2030年前達標的議題，已陸續有一些評估研究。以美國疾病分析中心為主的跨國團隊，根據2017年所蒐集到的45個高收入國家（含台灣）的資料，運用馬

可夫疾病演進模型所做的推導，發現只有9個國家（台灣未在內）可望達標，而有30個國家甚至到2050年都無法達標[8]。在具體指標中，降低C型肝炎新感染者90%被認為是最難的，因為C型肝炎的感染者往往無症狀，需要非常努力的篩檢，才能找到可治療者。在這篇研究中，由於研究團隊未能蒐到台灣C型肝炎發生率的資料，因此並未估出台灣可達標的年代。

由於台灣從2019年起開放所有C型肝炎患者可接受健保給付的C肝口服新藥治療，並進一步排除治療服務上的一些限制，使得治療人數從2017年的9,500人增加到2019年的46,000人[9]。因此，美國疾病分析中心的跨國團隊也認同台灣是在正軌上可如期達標[10]。

美國疾病分析中心的跨國團隊後來又根據2017到2019年間的資料，對這45個高收入國家在消除C型肝炎的4個具體指標的可能進展，重新做了評估[11]。結果發現，其中11個國家可如期於2030年前達標，4個國家可望於2040年前達標，另外2個國家（台灣與沙烏地阿拉伯）則要到2050年前才能達標。台灣在四項指標中，進展較慢的兩項指標是(1)發生率，達標年：2033（2029-2050）；(2)確診率，達標年：2041（2033-）。因此，台灣消除C型肝炎的達標年被估為2041（2033-）。

新冠肺炎大流行的衝擊

原本進展已經不如預期的消除C型肝炎的計畫，遇到2019年底爆發的SARS第二型病毒（severe acute respiratory syndrome

¹ 國家衛生研究院神經及精神醫學研究中心

² 國立台灣大學公共衛生學院公共衛生學系

³ 國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

* 通訊作者：陳為堅

地址：苗栗縣竹南鎮科研路35號

E-mail：wjchen@nhri.edu.tw

DOI:10.6288/TJPH.202106_40(3).PF03



coronavirus 2) 及其造成的新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 大流行, 進一步打亂了各國推動C肝消除的步調。由於新冠肺炎大流行造成多國的醫療照護體系的過高負荷, 自然也打斷消除C型肝炎的連鎖反應式醫療照護 (care cascade)。

一些原本在正軌上可如期達標的國家, 像是西班牙, 由於疫情嚴重甚至全國封鎖 (lockdown), 造成相關服務的減少 (使用者平均減少22%), 受影響項目包括C型肝炎檢測數、與醫療照護的連結、減害計畫、以及微消除等[12]。如果使用模型加以評估, 未來10年可能增加可觀的肝癌患者及肝炎死亡者[13]。

同樣地, 在一項利用數理模型評估110個國家的研究中, 相較於沒有耽擱 (維持2019年的服務量能), 若是有一年的延遲 (2020一整年沒有新病人被診斷或啟動治療, 直到2021年才恢復), 全球在2020-2030之間可能新增44,800名肝癌患者及72,300名肝炎死亡者[14]。

隱藏性C肝感染人口的診斷與治療

由於台灣早期的醫源性C肝感染隨著醫療照護的進步已非常少見, 近年來的多項流行病學研究都指出, 靜脈注射藥癮者 (如注射海洛因者) 或合併其它危險因素 (如HIV感染) 者, 已成C型肝炎感染者的主要來源[15-17]。但是這些感染者的行為本身有較高的社會污名 (social stigma), 原本就比一般人更不會去主動就醫; 疫情期間的就醫困難度更高, 更容易形成隱藏性C肝感染人口 (hidden population)。台灣若想要在消除C型肝炎的時程上踏上正軌, 必須提高對於這類隱藏性感染人口的診斷與治療。

靜脈注射藥癮者之C型肝炎的診斷與治療, 在新冠肺炎大流行期間, 可說是雙重疫情、雪上加霜[18,19]。具體來說, 疫情期間如何維持美沙冬 (methadone) 或丁基原啡因 (buprenorphine) 治療的不中斷, 是一個挑戰。由於疫情期間可能伴隨移動的管制, 因此, 台灣在原本的123個藥癮治療中心

(Drug Addiction Treatment Center) 之外, 加設39個衛星藥癮治療站, 以改善美沙冬治療的可近性[20], 就是一種應變做法。此外, 美國在疫情中發展出一些新的做法, 比如機動隊 (mobile team) 來提供美沙冬或清潔針具給受檢疫隔離的藥癮患者, 容許遠距處方 (telemedicine), 移除每位醫師開處患者數目的上限等[18]。這些變通措施, 也值得我們借鏡。

但是要提高隱藏性感染人口的診斷與治療, 仍需採取一些新的策略。首先, 傳統的抗原篩檢—核酸檢驗不利於留住藥癮患者。由西班牙開發出來的HCV RNA反射式檢驗 (reflex testing), 意即將HCV抗體陽性的檢體自動送去進行HCV RNA檢測, 變成一步式篩檢與診斷策略 (one-step screening and diagnosis strategy) [21,22]。最近高雄醫學大學的團隊比較了運用一步式篩檢與診斷策略的R.N.A.模式 (Reflex testing + Nursing coordinator + Automatic appointment system) 與傳統做法, 結果發現使用R.N.A.模式的患者之HCV RNA檢測率高於傳統做法 (100%比84.8%), 尤其是對非肝膽科的門診病人, 效果更顯著 (100%比23.3%)。接受治療的比率, 也是對非肝膽科的門診病人效果最大 (73.9%比27.8%) [23]。這種一步式篩檢與診斷策略, 曾被運用在加泰隆尼亞的藥癮門診, 也已被證明可大幅提高患者接受C型肝炎的診斷與治療[24]。

其次, 以病人為中心之照護 (patient-centered care, PCC) [25], 也是進一步提升隱藏性感染人口之診斷率與治療率的可能策略。以病人為中心之照護的目的在於提供以價值為基礎的照護, 看重的是成果 (outcomes) 及品質 (quality)。這種照護需要考量8種面向: (1) 照護可近性 (access to care); (2) 協調與整合; (3) 連續與轉譯; (4) 身體舒適; (5) 資訊、教育、與溝通; (6) 情緒支持; (7) 家人與朋友的參與; (8) 尊重個別病人的偏好、需求、與價值。最近有一篇針對以病人為中心之照護的範疇界定回顧 (scoping review), 發現36篇提供給靜脈注射藥癮者之C型肝炎治療研究中, 尚未有任

一研究同時照顧到這八個面向[26]。

這篇文獻回顧[26]的結果顯示，現有之藥癮者C型肝炎治療仍有改善空間。事實上，已有一些關於藥癮者C型肝炎治療的新模式研究進行中。在英國與澳洲合作的一項叢集式隨機分派試驗中，利用社區藥局提供美沙冬患者關於C型肝炎的照護點HCV PCR檢測；陽性者會由藥局之藥師提供C肝口服新藥，對比於藥局只伴演傳統的教育角色[27]。再一個進行中的研究是越南的研究，利用社區組織進行大規模篩檢與提供12週的整合式治療，然後追蹤48週，再予以評估效果[28]。這些例子說明藥癮者C型肝炎治療需要更多創新的治療模式，才能突破雙重疫情夾擊下的困境。

結 語

台灣在消除C型肝炎的四項指標中，進展較慢的兩項指標是發生率的降低與確診率的提高，可能的原因是年輕世代的C型肝炎感染者的以靜脈注射藥癮者為主要來源，而這些人容易形成隱藏性C肝感染人口。台灣若想如期達成消除C型肝炎，必須提高對於這類隱藏性感染人口的診斷與治療。在新冠肺炎大流行期間，需要更多應變方案來維持美沙冬或丁基原啡因治療的不中斷。此外，還需採取一些新的策略，包括一步式篩檢與診斷策略，發展以病人為中心之照護模式，以及結合本土特色的創新整合模式。

參考文獻

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;**370**:1889-98. doi:10.1056/NEJMoA1402454.
2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;**370**:1983-92. doi:10.1056/NEJMoA1402338.
3. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of hepatitis C: back to the future. *N Engl J Med* 2014;**370**:2043-47. doi:10.1056/NEJMe1403619.
4. WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: WHO, 2016.
5. Wu GH, Pwu RF, Chen SC. Achieving hepatitis C elimination in Taiwan-overcoming barriers by setting feasible strategies. *J Formos Med Assoc* 2018;**117**:1044-5. doi:10.1016/j.jfma.2018.10.021.
6. Chen DS. Taiwan commits to eliminating hepatitis C in 2025. *Lancet Infect Dis* 2019;**19**:466-7. doi:10.1016/S1473-3099(19)30170-7.
7. 衛生福利部：國家消除C肝政策綱領2018-2025。初版。台北：衛生福利部，2019。
Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Taiwan Hepatitis C Policy Guideline 2018-2025. 1st ed., Taipei: Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan), 2019. [In Chinese]
8. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int* 2020;**40**:522-9. doi:10.1111/liv.14324.
9. Wu GH, Pwu RF, Chen SC, Chen DS. Taiwan is on track of accelerating hepatitis C elimination by 2025. *Liver Int* 2020;**40**:1506-7. doi:10.1111/liv.14412.
10. Razavi H, Gonzalez YS, Yuen C, Cornberg M. Response to Taiwan is on track of accelerating hepatitis C elimination by 2025. *Liver Int* 2020;**40**:1507. doi:10.1111/liv.14457.
11. Gamkrelidze I, Pawlotsky JM, Lazarus JV, et al. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: an updated analysis. *Liver Int* 2021;**41**:456-3. doi:10.1111/liv.14779.
12. Picchio CA, Valencia J, Doran J, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on harm reduction services in Spain. *Harm Reduct J* 2020;**17**:87. doi:10.1186/s12954-020-00432-w.
13. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Impact of the COVID-19 pandemic on HCV elimination in Spain. *J Hepatol* 2021;**74**:1246-8. doi:10.1016/j.jhep.2020.12.018.
14. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021;**74**:31-6. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.042.
15. Liu JY, Lin HH, Liu YC, et al. Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1761-8. doi:10.1086/587992.
16. Ng MH, Chou JY, Chang TJ, et al. High prevalence but low awareness of hepatitis C virus infection among heroin users who received methadone maintenance therapy in Taiwan. *Addict Behav* 2013;**38**:2089-93.

- doi:10.1016/j.addbeh.2013.01.010.
17. Li CW, Yang CJ, Sun HY, et al. Changing seroprevalence of hepatitis C virus infection among HIV-positive patients in Taiwan. *PLoS One* 2018;**13**:e0194149. doi:10.1371/journal.pone.0194149.
18. Becker WC, Fiellin DA. When epidemics collide: coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the opioid crisis. *Ann Intern Med* 2020;**173**:59-60. doi:10.7326/M20-1210.
19. Volkow ND. Collision of the COVID-19 and addiction epidemics. *Ann Intern Med* 2020;**173**:61-2. doi:10.7326/M20-1212.
20. Shih CC, Chen Y, Shao SC, Lai EC. Strategies to maintain persistence of opioid agonist therapy during the novel coronavirus pandemic in Taiwan. *Drug Alcohol Depend* 2020;**217**:108268. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108268.
21. Chevaliez S. Strategies for the improvement of HCV testing and diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;**17**:341-7. doi:10.1080/14787210.2019.1604221.
22. Crespo J, Lázaro P, Blasco AJ, et al. Hepatitis C reflex testing in Spain in 2019: a story of success. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2021;**39**:119-26. doi:10.1016/j.eimc.2020.03.004.
23. Huang CF, Wu PF, Yeh ML, et al. Scaling up the in-hospital hepatitis C virus care cascade in Taiwan. *Clin Mol Hepatol* 2021;**27**:136-43. doi:10.3350/cmh.2020.0150.
24. Saludes V, Antuori A, Folch C, et al. Utility of a one-step screening and diagnosis strategy for viremic HCV infection among people who inject drugs in Catalonia. *Int J Drug Policy* 2019;**74**:236-45. doi:10.1016/j.drugpo.2019.10.012.
25. Jayadevappa R. Patient-centered outcomes research and patient-centered care for older adults: a perspective. *Gerontol Geriatr Med* 2017;**3**:2333721417700759. doi:10.1177/2333721417700759.
26. Abdelwadoud M, Mattingly TJ 2nd, Seguí HA, Gorman EF, Peretto EM. Patient centeredness in hepatitis C direct-acting antiviral treatment delivery to people who inject drugs: a scoping review. *Patient* 2020. doi:10.1007/s40271-020-00489-6. [Online ahead of print]
27. Byrne C, Radley A, Inglis SK, et al. Reaching methadone users attending community pharmacies with HCV: an international cluster randomised controlled trial protocol (REACH HCV). *BMJ Open* 2020;**10**:e036501. doi:10.1136/bmjopen-2019-036501.
28. Rapoud D, Quillet C, Pham Minh K, et al. Towards HCV elimination among people who inject drugs in Hai Phong, Vietnam: study protocol for an effectiveness-implementation trial evaluating an integrated model of HCV care (DRIVE-C: DRUG use & Infections in ViETnam-hepatitis C). *BMJ Open* 2020;**10**:e039234. doi:10.1136/bmjopen-2020-039234.