

EASL《2015丙型肝炎治疗指南》解读

陈炎¹, 陈亚蓓¹, 陶荣芳²

DOI: 10.7504/nk2016S10215 中图分类号: R541.1 文献标识码: A

关键词: 肝炎; 丙型肝炎病毒; 干扰素; 利巴韦林

Interpretation on EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015.

CHEN Yan*, CHEN Ya-bei, TAO Rongfang.

Department of Internal Medicine, Mingguang Hospital of TCM, Mingguang 239400, China.

Keywords: hepatitis; hepatitis C virus; nterferon; ribavirin

2015-03-25, EASL 官方杂志 *Journal of Hepatology* 接受了 EASL 的《2015 丙型肝炎治疗指南》, 并于 7 月份发表。指南由 Alessio Aghemo, David Back 和 Geoffrey Dusheiko 等执笔, 推荐意见 185 项, 证据等级 A 级, 104 项 (56.2%), 强推荐 143 项 (77.3%)。现将主要内容与读者共享。按 GRADE 系统, 证据等级及推荐强度由强而弱依次为 A、B、C 及 1、2。每项推荐意见后均注明。

1 急性和慢性丙型肝炎的诊断

(1) 判定是否有丙肝病毒 (HCV) 感染, 首先检测抗 - HCV 抗体 (A1) (阳性提示 HCV 感染); 抗 - HCV 抗体阳性, 则需用敏感的分子方法检测 HCV RNA (A1); (2) 疑似急性丙肝或者免疫功能低下者, 还需同时检测 HCV RNA (A1) (HCV RNA 阳性, 抗 - HCV 抗体阴性); (3) 抗 - HCV 抗体阳性, HCV RNA 阴性, 3 个月后应再次检测 HCV RNA, 如仍为阴性示病毒确已被清除 (A1)。

2 慢性丙型肝炎的筛查

(1) 筛查 HCV 感染最好是在国家计划框架内所定义的目标人群中进行 (A1); 方法主要是抗 - HCV 抗体的检测 (A1); (2) 如果抗 - HCV 抗体阳性, 应由敏感分子方法测定 HCV RNA, (A1)。

3 HCV 感染的治疗目标和治疗终点

(1) 治疗目标: 清除病毒, 从而阻止进展为肝硬

作者单位: 1. 明光市中医院内科, 安徽 明光, 239400; 2. 明光市医院, 安徽 明光, 239400

电子信箱: mgyc2394@163.com

化, 失代偿期肝硬化, 肝细胞肝癌 (HCC), 严重的肝外表现和死亡 (A1); (2) 治疗终点: SVR (持续病毒学应答) 治疗结束后 12w (SVR12), 24w (SVR24) 用灵敏的试剂 ($\leq 15\text{IU/mL}$) 检测不到 HCV RNA (A1); 治疗可减少肝硬化失代偿和 HCC 的发生 (A1); 可减少对肝移植的需求 (B2)。

4 治疗前的评估

(1) HCV 感染与肝病之间是否存在因果关系 (A1)? 是否存在加重肝病进展的合并症 (A1); (2) 治疗前应评估肝损害程度, 明确是否存在肝硬化 (因预后, 治疗方案不同) (A1); 应通过非侵入性方法评估, 只有当患者存在不确定或潜在的其他肝病病因时, 再考虑行肝组织活检 (B1); (3) 治疗前应进行 HCV 基因型 (1-6 型) 以及基因 1 型亚型 (1a/1b) 的测定, 以便决定治疗方案 (A1); 使用新的直接作用抗病毒药物 (DAAs) 治疗丙型肝炎的, 不需要检测 IL28B 基因型 (A1); (4) 抗病毒治疗前不需要检测病毒耐药位点, 因治疗后 SVR 率都很高 (A1)。

5 治疗适应证: 哪些人应该治疗?

5.1 需要治疗 所有 HCV 感染初治或经治的代偿期或失代偿期慢性肝病者。

5.2 优先治疗 (1) 显著肝纤维化或肝硬化 (F3-F4), 包括失代偿期肝硬化 (Child-Pugh B 和 C 级。无 IFN 方案紧急治疗); (2) 合并 HIV 感染; (3) 合并 HBV 感染; (4) 计划肝移植者; (5) 肝移植后 HCV 复发患者; (6) 显著临床肝外表现患者; (7) 虚弱疲劳患者; (8) 传播 HCV 高危个体 (静脉吸毒, 高危性行为

的男男同性恋者,准备怀孕的育龄期妇女,血透者,监禁人群)。

- 5.3 可考虑治疗 中度纤维化患者 (F2)。
- 5.4 可延迟治疗 无或轻度肝损害患者 (F0–F1),且没有上述肝外表现者。
- 5.5 不推荐治疗 非肝病所致的预期寿命有限患者。

6 药物的相互作用

(1) 使用多种 HCV 直接抗病毒药 (DAAs), 药物相互作用是可能的,特别是在不含 IFN 方案时。可参考定期更新的 www.hep-druginteractions.org 中的推荐 (B1);(2)HCV/HIV 共感染者 :a. 使用 simeprevir,伴或不伴利托那韦,不应与 cobicistat 为基础的方案,依非韦伦 (efavirenz), 依曲韦林 (etravirine), 奈韦拉平 (nevirapine), 利托那韦 (ritonavir) 及任何 HIV 蛋白酶抑制剂合用 (A1);b.HIV 接受阿扎那韦 (atazanavir)/ 利托那韦 (ritonavir) 治疗,daclatasvir 剂量应调整至 30 mg/d,在接受艾发呋瑞兹 (efavirenz) 治疗的 90 mg/d(B2) ;c. 无索非布韦 (sofosbuvir) 和抗逆转录病毒药物之间药物相互作用的报告 (A2),索非布韦和 ledipasvir 的固定剂量组合可用于所有抗逆转录病毒的药物治疗。然而最好不要与替诺福韦 / 恩曲他滨,阿扎那韦 / 利托那韦,达芦那韦 / 利托那韦,洛匹那韦 / 利托那韦或 elvitegravir /cobicistat 合用,或密切监测肾功能的情况下慎用 (B1) ;d. 利托那韦 –paritaprevir, ombitasvir–dasabuvir 的组合与依非韦伦,依曲韦林或奈韦拉平并 rilpivirine 应在心电监护下使用,不应与阿扎那韦和达芦那韦 (darunavir),及 Elvitegravir/cobicistat 合用 (B1)。

7 慢性丙型肝炎

包括无肝硬化及代偿性 (Child–Pugh A 级) 肝硬化的治疗

- 7.1 2015 年欧盟批准的抗 HCV 药物 见表 1。
- 7.2 抗 HCV 不同方案组合 见表 2。
- 7.3 不同基因型方案选择 见表 3。

8 治疗监测

8.1 疗效监测 (1) 在治疗过程中和后应进行 HCV RNA 检测 (检测下限 ≤ 15 IU/mL)(A1)(2) 对采用 PegIFN– α ,RBV 和索非布韦三联治疗 12w 的应在

表 1 2015 年欧盟批准的抗 HCV 药物		
药名	规格	用法
PegIFN– α 2a	180 μ g , 135 μ g , 90 μ g	180 μ g , sc , 1/w
PegIFN– α 2b	50 mg/L	1.5 μ g/kg , sc , 1/w <75 kg , #2 , #3 , 口服 , 每日2次 ≥ 75 kg , #3 , 口服 , 每日2次
利巴韦林(RBV)	200 mg/cap	
索非布韦	400 mg/tab	#1 , 口服 , 每日1次
司美匹韦	150 mg/cap	#1 , 口服 , 每日1次
达卡他韦	30 or 60 mg/tab	#1 , 口服 , 每日1次(晨)
索非布韦/雷迪帕韦	每片400 mg/90 mg	#1 , 口服 , 每日1次(晨)
Paritaprevir/ombitasvir/利托那韦 mg	每片75 mg/12.5 mg/50 mg	#2 , 口服 , 每日1次(晨)
dasabuvir	250mg/tab	#1 , 口服 , 每日2次

表 2 抗 HCV 不同方案组合	
方案	组合
方案1	PegIFN– α +RBV+索非布韦
方案2	PegIFN– α +RBV+司美匹韦
方案3	索非布韦+RBV
方案4	索非布韦+雷迪帕韦
方案5	利托那韦–paritaprevir+ombitasvir+ dasabuvir
方案6	利托那韦–paritaprevir+ombitasvir
方案7	索非布韦+司美匹韦
方案8	索非布韦+达卡他韦

表 3 不同基因型方案推荐	
基因型	方案
基因1型	方案1 , 2 , 4 , 5 , 7 , 8
基因2型	方案3.1.8
基因3型	方案1 , 3 , 8
基因4型	方案1 , 2 , 4 , 6+RBV , 7 , 8
基因5或多或6型	方案1 , 4 , 8

治疗的基线,w4、w12(治疗结束时),治疗结束后 12w 或 24w 检测 HCV RNA(A2) ;(3) 对采用 PegIFN– α , RBV 和司美匹韦三联治疗 12w,再加上 PegIFN– α , RBV 治疗另 12 或 36 周的,应在治疗的基线,w4,w12,w24(初始以及既往复发患者治疗结束时), 48w(既往部分应答以及无应答患者治疗结束时), 治疗结束后 12w 或 24w 检测 HCV RNA(A2)。

8.2 换药原则 对采用 PegIFN– α ,RBV 和司美匹韦三联治疗者,如果治疗 w4,w12,或 w24 检测 HCV RNA ≥ 25 IU/ml, 应该停止并换药治疗 (A2) ;应考虑立即切换到另一个含 IFN,含直接作用抗病毒药 (DAA) 或不含 IFN,不含蛋白酶抑制剂的方案 (B1) ;对其他治疗方案,尚无明确的换药原则 (A1)。

8.3 安全性监测 (1) 在含 RBV 的方案治疗期间, 及治疗结束后 6 个月内, 育龄期妇女和 (或) 他们的配偶必须使用有效的避孕方式 (A1); (2) 接收 IFN 和 RBV 的患者应在每次就诊时评估临床副作用, 而血液学副作用应在治疗的 w2 和 w4, 并在其后的每间隔 4 至 8w 进行评 (A1) 估; (3) 接受索非布韦治疗的应定期监测肾功能 (B1); (4) 皮疹和间接胆红素升高, 无 ALT 升高, 可见于司美匹韦治疗 (A1); (5) 间接胆红素升高很少见于利托那韦, paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 的联合方案 (方案 5)(A1); (6) 轻度, 中度或重度肾功能受损无需调整司美匹韦, 索非布韦和雷迪帕韦或达卡他韦的剂量, eGFR<30ml/min.1.73m² 患者索非布韦的适当剂量尚未确定 (B2); (7) 轻度, 中度或重度 (Child-PughC 级) 肝功能受损患者无需调整索非布韦联合雷迪帕韦或达卡他韦的剂量 (B2); (8) 严重肝损伤患者接受 Ritonavir-paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 组合治疗将有更高风险, 其安全性还需进一步研究 (B2)。

8.4 药物相互作用的监测 (1) 治疗期间应监测因合并症而给予合并用药的疗效和毒性, 以及潜在的药物间相互作用 (A1); (2) 如果可能 HCV 治疗期间应停止有相互作用的合并用药, 或转换为具有较少相互作用的合并用药 (B1)。

9 提高治疗依从性的措施

(1) 丙肝治疗应该在一个多学科团队组成的机构中进行 (A1); (2) 应告知 HCV 感染者为了获得 SVR, 坚持治疗的重要性 (A1); (3) 在抗病毒治疗基期间应戒酒 (A1); (4) 吸毒者只要他们愿意接受并保持定期治疗的, 可考虑 HCV 治疗, 并强制戒毒 (A1)。

10 获得 SVR 患者治疗后随访

(1) 获得 SVR 的无肝硬化患者, 在治疗结束后的 48w 检测 ALT, HCV RNA, 如果 ALT 正常, HCV RNA 阴性, 之后不用再随访 (B1); (2) 获得 SVR 的肝硬化, 或进展期肝纤维化患者 (F3), 应每 6 个月超声监测 HCC(B1); (3) 对于仍继续滥用药物的患者, 不能因为有再感染的风险而不进行抗病毒治疗 (B1); (4) 对正处于高危因素的患者解释存在再次感染的风险, 希望能纠正高危行为 (B1); (5) 对吸毒和男男同性恋者, 在获得 SVR 后, 仍应每年监测一次 HCV RNA 以评估是否有再感染 (B2)。

11 非 SVR 者的再治疗

(1) PegIFN- α 和 RBV 联合治疗失败的患者, 应根据上述不同 HCV 基因型的推荐, 和初治病人一样进行再治疗 (A1); (2) 经 PegIFN- α , RBV 和特拉泼维或博赛泼维的三联方案治疗失败的感染 HCV 基因 1 型患者, 应当给予索非布韦和雷迪帕韦, 或索非布韦和达卡他韦, 加 RBV 的, 不含 IFN 联合方案再治疗 12 周 (A1); (3) 经索非布单用, 或索非布韦加 RBV, 或索非布韦加 PegIFN- α 和 RBV, 治疗失败的, 可予索非布韦加司美匹韦 (基因 1 或 4 型), 索非布韦加达卡他韦 (所有基因型), 或索非布韦加雷迪帕韦 (基因 1, 4, 5 或 6 型), 或利托那韦-paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir (基因 1 型), 或利托那韦-paritaprevir 和 ombitasvir (基因 4 型), 联合方案复治 (B2); (4) 经 PegIFN- α , RBV 和司美匹韦联合方案治疗失败的 HCV 基因 1 型或 4 型感染者, 应给予索非布韦与达卡他韦或雷迪帕韦联合方案复治 (B2); (5) 经 PegIFN- α , RBV 和达卡他韦方案治疗失败的应给予索非布韦和司美匹韦 (如果是基因 1 或 4 型)。其他基因型感染的予索非布韦和达卡他韦 (基因型 2, 3, 5 和 6), 或索非布韦和雷迪帕韦 (基因 5 和 6 型) (B2); (6) 经索非布韦和司美匹韦方案治疗失败的基因 1 或 4 型感染者应给予索非布韦与达卡他韦或雷迪帕韦联合方案复治 (B2); (7) 经索非布韦和达卡他韦或索非布韦和雷迪帕韦方案治疗失败的, 应给予索非布韦和司美匹韦联合治疗 (基因 1 和 4 型)。感染了其它基因型的患者, 应给与索非布韦和达卡他韦联合 (基因 2, 3, 5 和 6 型), 或与索非布韦和雷迪帕韦联合 (基因 5 和 6 型) 治疗 24 周 (B2); (8) 经利托那韦-paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 三联治疗失败的基因 1 型感染者应给予索非布韦为基础的方案, 如索非布韦和司美匹韦, 索非布韦和达卡他韦, 或索非布韦和雷迪帕韦方案复治 (B2); (9) 经利托那韦-paritaprevir 和 ombitasvir 2 联治疗失败的基因 4 型感染者, 应给予以索非布韦为基础的方案, 如索非布韦加司美匹韦 / 达卡他韦 / 雷迪帕韦复治 (B2)。

12 严重肝病患者的治疗

12.1 无肝移植指证的失代偿性肝硬化患者 (1) 失代偿性肝硬化 (Child-Pugh 分级 B 和 C), 基因 2 型可予索非布韦和 RBV 治疗 16~20 周; 基因 1, 4, 5

和 6 型) 索非布韦和雷迪帕韦固定剂量组合的复方片剂, 或索非布韦, 达卡他韦, 和以体重为基础的 RBV(所有基因型) 联合治疗 12 周 (B1); (2) 失代偿性肝硬化, RBV 禁忌或耐受性差的, 应接受索非布韦和雷迪帕韦 (基因 1, 4, 5 或 6 型), 或索非布韦和达卡他韦固定剂量组合的复方片剂 (所有基因型) 不含 RBV 治疗 24 周 (B1)。

12.2 无肝移植指证的肝癌患者 这类患者通常具有进展性肝纤维化, 并且应根据上述指南, 为他们的肝脏疾病进行适当的抗病毒治疗 (B2)。

12.3 有肝移植指证的患者 (1) 等待肝移植的患者, 适应抗病毒治疗, 以预防移植感染 (A1), 治疗应尽快开始, 以获得在移植前完成一个完整的疗程 (B1), 等待肝移植患者应使用包括 RBV 不含干扰素的方案进行治疗, 原则上为 12 或 24 周, 直到移植 (A1); (2) 肝功能保存 (Child-Pugh 分级 A) 的患者, 肝移植指证是, 使用下列联合方案肝癌可治愈的: 索非布韦和 RBV 治疗 16-20 周 (基因型 2); 固定剂量组合的索非布韦和雷迪帕韦与 RBV 治疗 12 周 (基因型 1, 4, 5 或 6); 利托那韦 - paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 与 RBV 治疗 12 周 (基因 1b 型) 或 24 周 (基因 1a 型); 利托那韦 - paritaprevir, ombitasvir 与 RBV 治疗 12 周 (基因 4 型); 索非布韦和司美匹韦与 RBV 治疗 12 周 (基因型 1 和 4), 或索非布韦和达卡他韦与 RBV 治疗 12 周 (所有基因型) (B1); (3) 等待肝移植的代偿性肝硬化 (Child-Pugh 分级 A) 患者, 如果不含 IFN 方案不可用, 可接受 PegIFN- α , RBV 和索非布韦治疗 12 周 (B2); (4) 等待肝移植的失代偿性肝硬化 (Child-Pugh 分级 B 或 C) 患者, 可予索非布韦和 RBV 治疗 12 周 (基因型 2); 与固定剂量组合索非布韦和雷迪帕韦与 RBV 治疗 12 周 (基因型 1, 4, 5 或 6); 或索非布韦和达卡他韦与 RBV 治疗 12 周 (所有基因型); 然而在 Child-Pugh 分级 C 级 > 12 分与 MELD 评分 > 20 的肝硬化患者, 数据有限 (A1)。

12.4 肝移植后复发 (1) 所有移植后复发 HCV 感染的都应考虑治疗 (A1), 移植后 1 年出现急性淤胆性肝炎, 或中度至广泛纤维化, 或门静脉高压, 预示病情发展迅速, 和移植物丢失, 更迫切需要抗病毒治疗 (A1), 移植后 HCV 感染复发的, 应予以不含 IFN, 包含 RBV 的方案进行治疗 12 周或 24 周 (A1); (2) 无肝硬化或代偿性 (Child-Pugh 分级 A) 肝硬化患者, 移植后可予: 索非布韦和 RBV 治疗 12 周 (基

因 2 型); 固定剂量组合索非布韦和雷迪帕韦与 RBV 治疗 12 周 (基因 1, 4, 5 或 6 型); 或索非布韦和达卡他韦与 RBV 治疗 12 周 (所有基因型), 不需要调整免疫抑制剂药物剂量 (A1); 或利托那韦 - paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 与 RBV 治疗 12 周 (基因 1b 型) 或 24 周 (肝硬化基因 1a 型); 利托那韦 - paritaprevir, ombitasvir 与 RBV 治疗 12 或 24 周 (各为无或有肝硬化, 基因 4 型); 索非布韦和司美匹韦与 RBV 12 周 (基因型 1 和 4); 需要调整免疫抑制剂药物的剂量, 或在索非布韦 - 司美匹韦组合的情况下, 需避免使用环孢素 A (B1); (3) 失代偿 (Child-Pugh 分级 B 或 C) 性肝硬化患者, 可予: 索非布韦和 RBV 治疗 12 周 (基因 2 型); 固定剂量复合剂索非布韦, 雷迪帕韦和 RBV 治疗 12 周 (基因 1, 4, 5 或 6 型); 或索非布韦, 达卡他韦与 RBV 治疗 12 周 (所有基因型) (B1), 他克莫司或环孢素与索非布韦 - RBV, 索非布韦 - 雷迪帕韦或索非布韦 - 达卡他韦合用, 无需调整剂量 (A2)。

13 特殊人群的治疗

13.1 HBV 共感染 (1) 应按照单纯 HCV 感染患者相同的方案进行治疗 (B1); (2) 如果在 HCV 清除前, 期间或后 HBV 复制在显著水平, 适应合并 HBV 核苷 / 核苷酸类似物治疗 (B1)。

13.2 慢性丙型肝炎免疫复合物介导的表现 (1) HCV 相关淋巴瘤的治疗应酌情使用新的无 IFN 方案 (B1); (2) 治疗混合性冷球蛋白血症及慢性 HCV 感染相关肾脏疾病, 应考虑适当的抗病毒治疗 (B1)。

13.3 血液透析患者 (1) 血液透析患者, 尤其是那些人选肾移植的, 应考虑抗病毒治疗 (B1);

(2) 血液透析患者应接受无 IFN, 如果可能也无利巴韦林的方案, 无肝硬化者治疗 12 周, 肝硬化者治疗 24 周 (B1); (3) 司美匹韦, 达卡他韦, 利托那韦 - paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 的联合, 均由肝脏代谢清除, 可在重症肾脏疾病患者中使用 (A1); (4) 索非布韦不应用于 $eGFR < 30 \text{ mL}(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 或终末期肾病患者 (B2)。

13.4 非肝实质性器官移植的受者 (1) 肾移植前抗 HCV 治疗应在肾移植前给予。这些患者应接受无 IFN, 如果可能的话也无 RBV 方案, 无肝硬化者治疗 12 周, 代偿性 (Child-Pugh 分级 A) 肝硬化治疗 24 周。索非布韦不应该用于 $eGFR < 30 \text{ mL}(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 或终末期肾病 (B1); (2) 在非肝实质性器官移植的受者,

如具抗 HCV 治疗的适应证应根据上述推荐接受无 IFN 方案,如与环孢素和他克莫司合用,应关注药物间的相互作用 (B2)。

13.5 吸毒者 (PWIDs) 和稳定维持替代的患者 (1) PWIDs 应定期和自愿检测 HCV 抗体,如果阴性应每 6~12 个月复查 (B1);(2) 应对 PWIDs 提供干净的药物注射器具,并获得广泛全面的阿片类药物替代疗法以减少伤害的方案,包括在监狱内的 (B1);(3) 应劝告 PWIDs 中度量的酒精,大麻摄入,如果有进展性肝病证据的应戒除 (A1);(4) 阿片类药物替代治疗的 PWIDs,应接受不含 IFN 方案 (B1);(5) 在 PWIDs 中使用的抗 HCV 治疗方案,应与非 PWIDs 的相同。美沙酮和丁丙诺啡的剂量不需要调整,但应监测阿片类毒性或戒断症状。达卡他韦的使用需要更多的数据 (B1)。

13.6 血红蛋白病 (1) 患有和无血红蛋白病患者, HCV 治疗的指征是相同的 (A1),治疗方案也是相同的 (B1),推荐使用不含 IFN,不含 RBV 的方案 (B1);(2) 当需要使用 RBV 的,应仔细监测,并且可能需要输血 (B2)。

13.7 出血性疾病 (1) 患有和无出血性疾病患者, HCV 治疗的指征是相同的 (A1);(2) HCV-HIV 共感染者,因有潜在的药物相互作用,接受抗逆转录病毒治疗,应谨慎选择药物 (A1)。

14 未治疗及治疗失败患者的随访

未治疗及治疗失败的慢性丙型肝炎患者,应定期随访 (A1);最佳的定期随访评估可选择非侵入性肝纤维化分期方法 (A1);对肝硬化患者应无限期进行 HCC 监测 (A1)。

15 急性丙型肝炎的治疗

(1) 推荐 PegIFN- α 单药治疗 [PegIFN- α 2a, 180 μ g/w 或 PegIFN- α 2b, 1.5 μ g/(kg·w)], 疗程 12w,有 90% 的患者可获得 SVR(A1);(2) 急性丙型肝炎与 HIV 共感染者,应给予 PegIFN- α [PegIFN- α 2a, 180 μ g/w 或 PegIFN- α 2b, 1.5 μ g/(kg·w)] 联合 RBV(< 75kg,或 \geq 75 kg 各为 1000 mg/d 或 1200 mg/d) 治疗,疗程 24w(B1);(3) 使用与慢性丙型肝炎

一样的不含 IFN 也不含 RBV 方案,期望可获得高 SVR 率 (B1);(4) 抗病毒治疗用于暴露后预防 HCV 传播,既无根据也不推荐 (B1)。

参考文献

- [1] Younossi ZM, Stepanova M, Chan HL, et al. Patient-d Outcomes in Asian Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Ledipasvir and Sofosbuvir[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(9): e2702.
- [2] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study[J]. Lancet, 2014, 384(9956): 1756-1765.
- [3] Jensen D M, O'Leary J G, Pockros P J, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C:Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort[J]. Hepatology, 2014.
- [4] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, et al.Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Hepatology 2014, 60:219A.
- [5] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(3): 211-221.
- [6] Rao HY, Wei L. Introduction and comments on EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology, 2011, 19(5): 391-394.
- [7] Mishra P, Florian J, Qi K, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin[J]. Gastroenterology, 2014, 147(6): 1196-1200.
- [8] Dieterich D, Bacon B, Flamm S, et al. P0775 : Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the trio network: Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population[J]. Journal of Hepatology, 2015, 62: S621.
- [9] Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2014, 384(9941): 403-413.
- [10] Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 384(9941): 414-426.