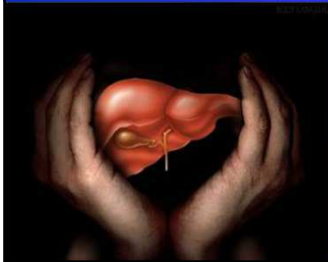




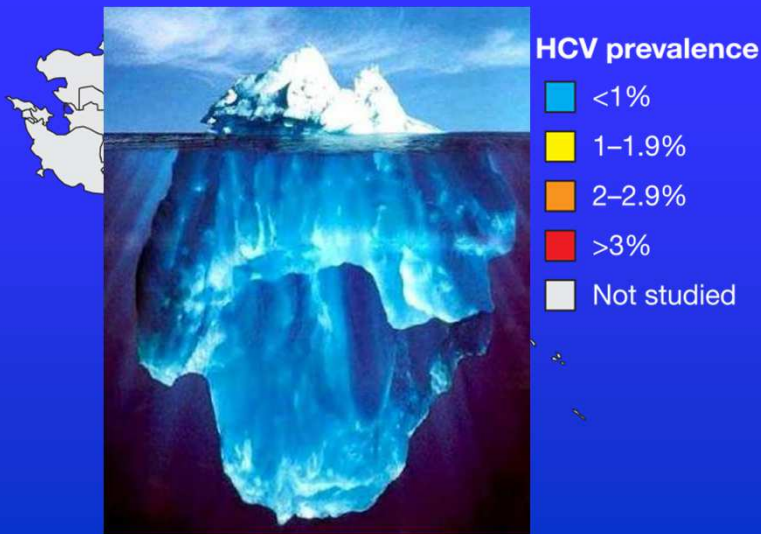
ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI C THEO ĐÁP ỨNG

Hội nghị gan mật toàn quốc, Hà Nội 2013



TS. BS. Phạm Thị Thu Thủy
BS. Hồ Tấn Đạt
 Trung tâm MEDIC, TP. Hồ Chí Minh

Tỷ lệ lưu hành VGC ở Châu Á- Thái Bình Dương



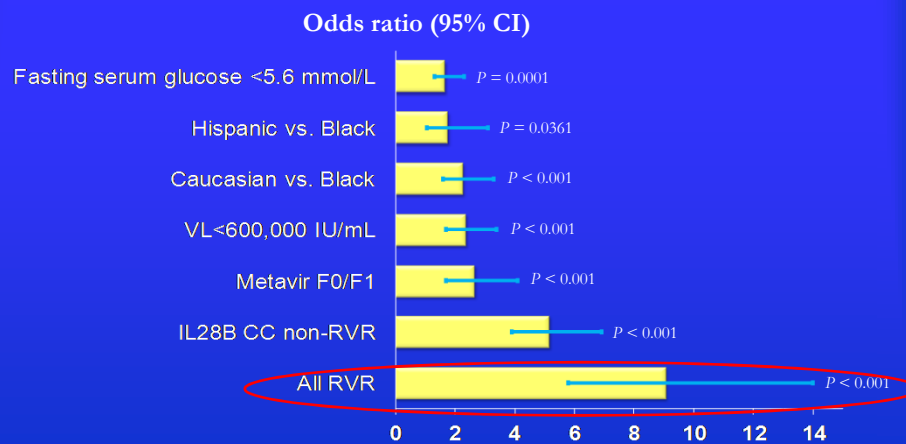
Sievert W, et al. *Liver Int* 2011;31 Suppl 2:61-80.

ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI C THEO ĐÁP ỨNG:

- ☞ Rút ngắn thời gian điều trị
 - ☞ Giảm giá thành điều trị
 - ☞ Giảm tác dụng phụ
- Các khuyến cáo hiện nay đều sử dụng chỉ tiêu tiên lượng trong quá trình điều trị để điều trị ở mỗi bệnh nhân.

Ghany MG, et al. *Hepatology* 2009; 49: 1335

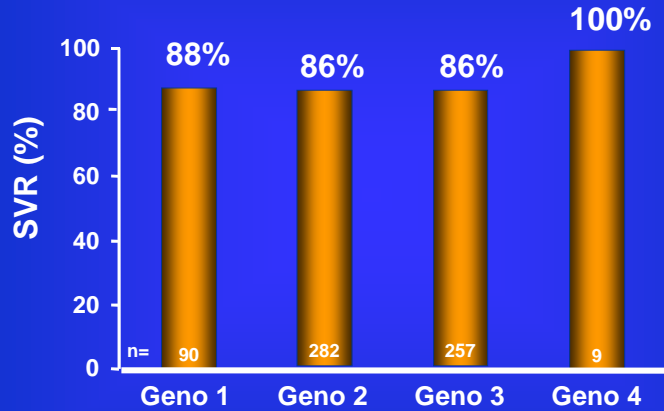
RVR là yếu tố tiên đoán chắc chắn nhất của SVR khi điều trị pegIFN/RBV



Comparison of RVR vs. no RVR + non-CC genotype; Comparison of no-RVR + CC genotype vs. no-RVR + non-CC genotype; Covariates: RVR vs. no RVR + CC genotype vs. no RVR + non-CC genotype (3-level), ethnicity (4-level), age (≤ 40), gender, BMI (< 30), VL ($\leq 600,000$), ALT (\leq ULN), fasting glucose (< 5.6), hepatic steatosis (N/Y [$> 0\%$]), fibrosis (METAVIR F012), RBV (> 13 mg/kg/d)




Thompson AJ, et al. *Gastroenterology* 2010;139:120-129.

Bệnh nhân có RVR đạt SVR cao bất kể là kiểu gen nào



RVR=HCV RNA âm tính (<50 IU/mL) tại tuần thứ 4
Kiểu gen 1/4 điều trị 48 tuần, kiểu gen 2/3 điều trị 24 tuần

Fried et al, EASL 2008, oral

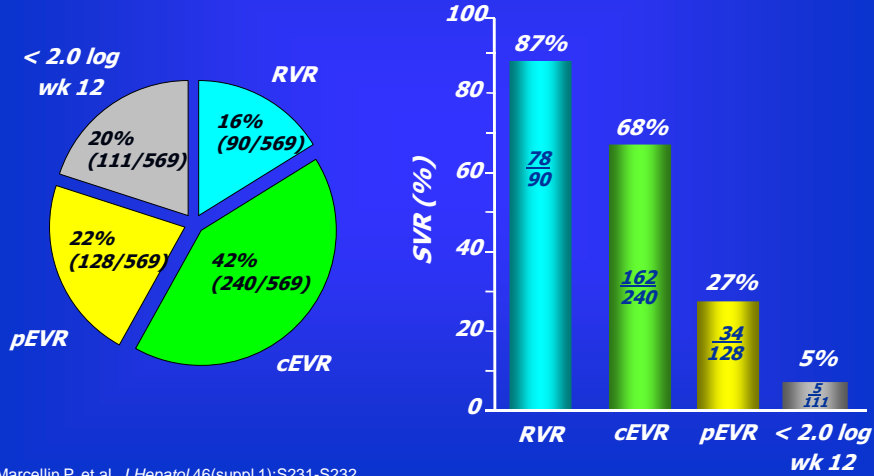
  		
Phác đồ PegIFN/RBV điều trị Genotype 1 theo chuẩn		
AASLD 2009^[1]: Genotype 1/4	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Liều PegIFN (hàng tuần)	180 µg	1.5 µg/kg
Liều RBV (hàng ngày)	1000 mg nếu ≤ 75 kg 1200 mg nếu > 75 kg	800 mg nếu ≤ 65 kg 1000 mg nếu > 65 - 85 kg 1200 mg nếu > 85-105 kg 1400 mg nếu >105 kg
Thời gian dự kiến	48 tuần	48 tuần
EASL 2011^[2]: Genotype 1/4	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Liều PegIFN (mỗi tuần)	180 µg	1.5 µg/kg
Liều RBV (hàng ngày)	15 mg/kg	15 mg/kg
Thời gian dự kiến*	48 tuần	48 tuần
APALS 2012^[3]: Genotype 1	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Liều PegIFN (mỗi tuần)	180 µg	1.5 µg/kg
Liều RBV (hàng ngày)	1000 mg nếu ≤ 75 kg 1200 mg nếu > 75 kg	1000 mg nếu ≤ 75 kg 1200 mg nếu > 75 kg
Thời gian dự kiến*	48 tuần	48 tuần

* 24 tuần điều trị có thể được xem xét ở bệnh nhân có HCV RNA thấp (< 400,000-800,000 IU/mL) và có đáp ứng nhanh
* 72 tuần ở bệnh nhân đáp ứng chậm

1. Ghany MG, et al. Hepatology. 2009;49:1335-1374.
2. Journal of Hepatology 2011 vol. 55 j 245-264
3. Masao Omata. Hepatology International 2012; 6: 409-435

Đáp ứng virus và tiên lượng SVR trong HCV kiểu gen 1

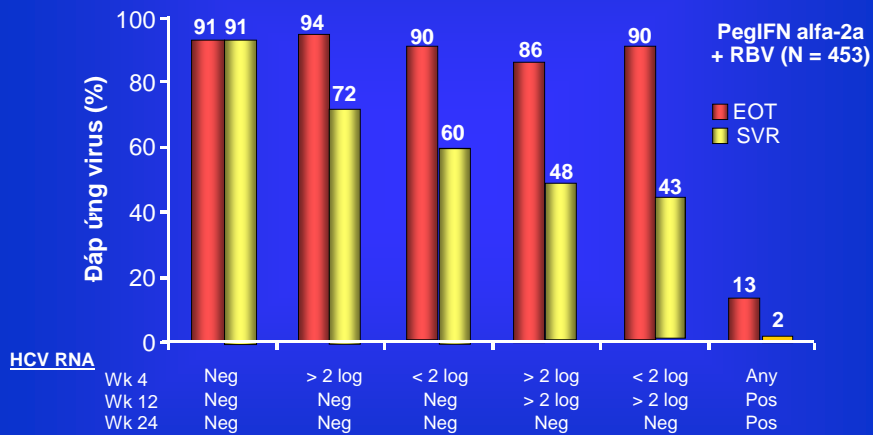
Nghiên cứu hồi cứu điều trị kiểu gen 1 với peg-IFN alfa-2a 180 mcg/tuần và RBV 1000/1200 mg trong 48 tuần



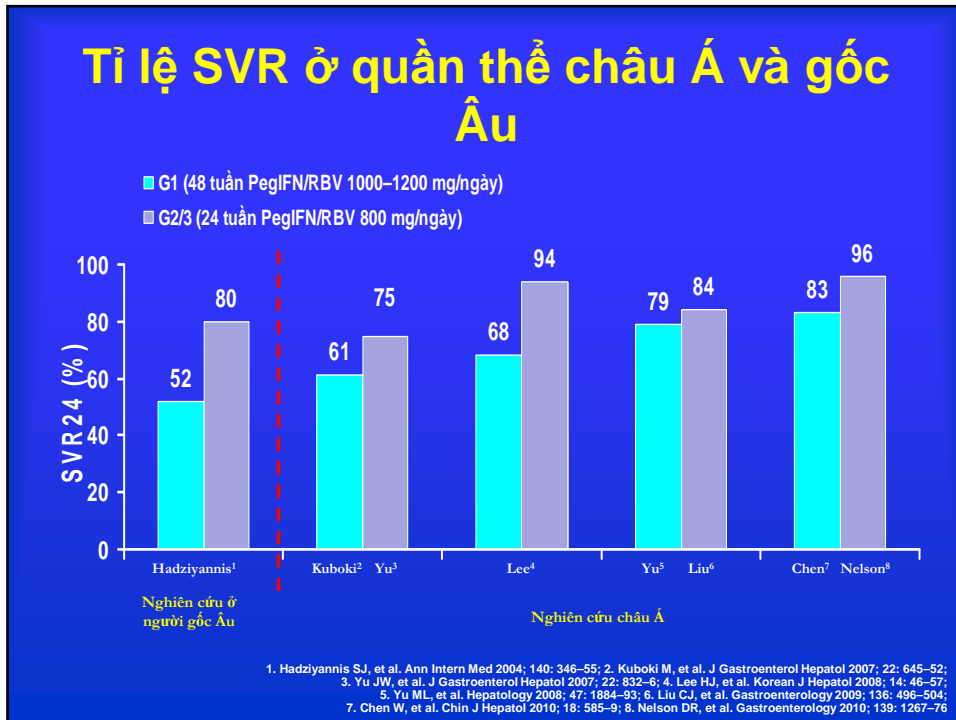
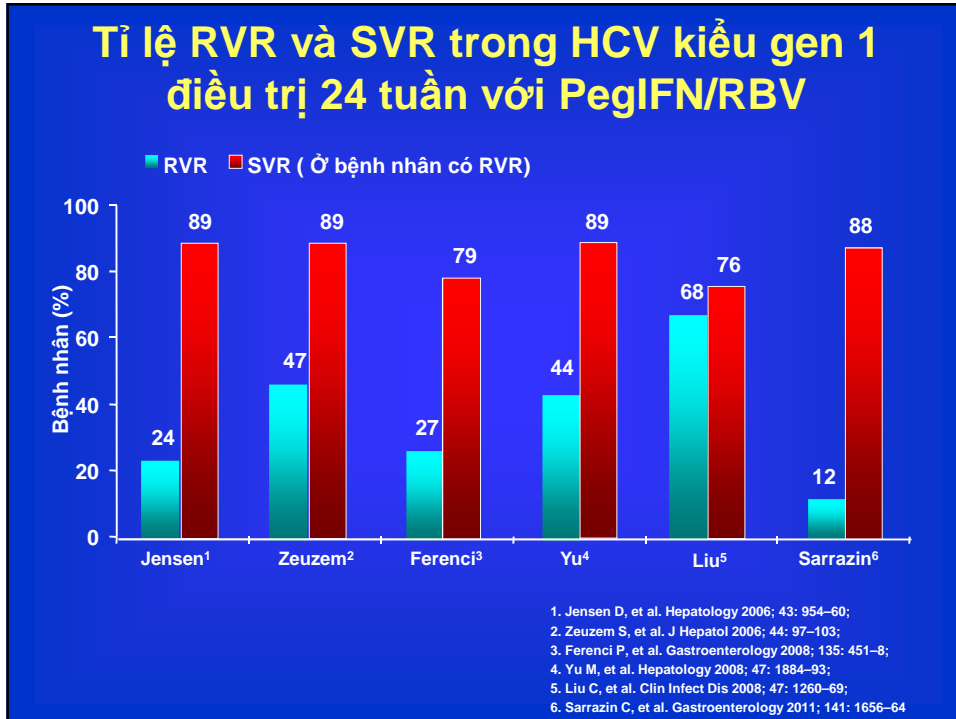
Marcellin P, et al. *J Hepatol*.46(suppl 1):S231-S232.

Thời điểm đáp ứng virus là 1 tiên lượng mạnh mẽ để đạt được SVR

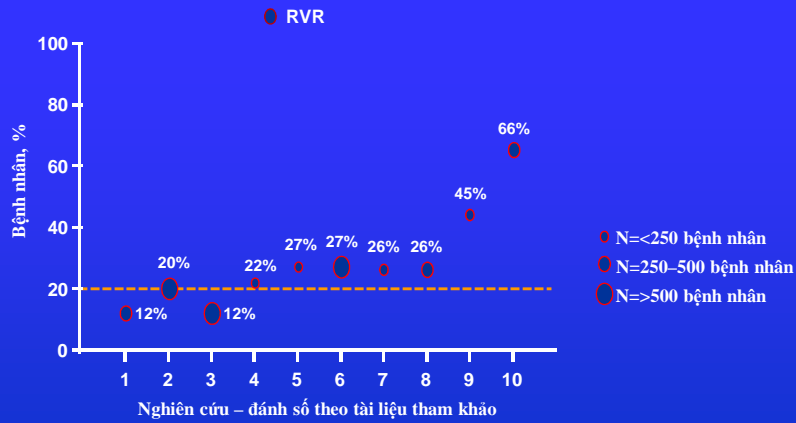
PEGASYS 180 µg/tuần và COPEGUS 1000/1200 mg/ngày; Kiểu gen 1



Ferenci P, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. 425-433, 2005.

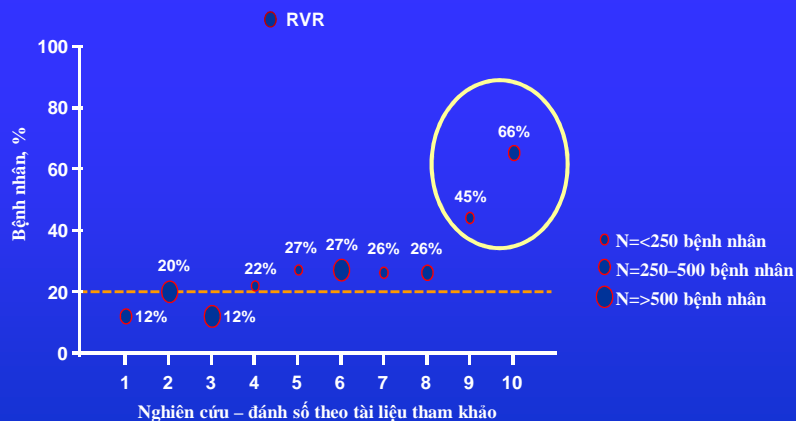


RVR ~20% với PegIFN alfa-2a/RBV ở bệnh nhân gốc Âu nhiễm G1



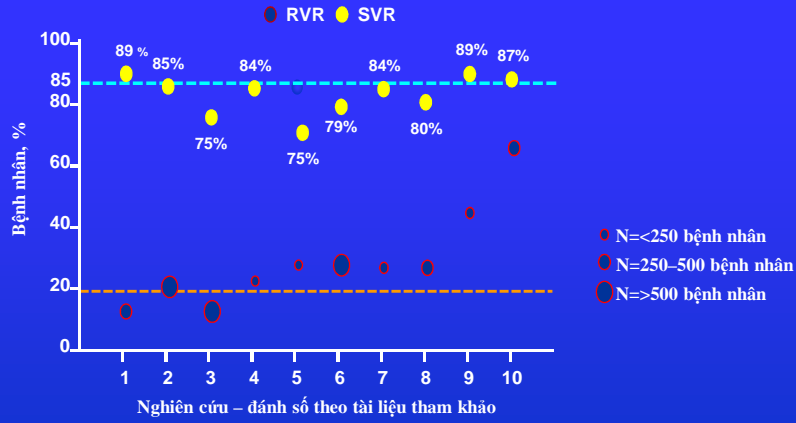
1. Fried M, et al. N Engl J Med 2002; 347: 975-82 and Ferenci P, et al. J Hepatol 2005; 43: 425-33;
2. Hadziyannis S, et al. Ann Intern Med 2004; 140: 346-355 and Jensen D, et al. Hepatology 2006; 43: 954-60;
3. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009; 361: 580-93; 4. Berg T, et al. Gastroenterology 2006; 130: 1086-97;
5. Bronowicki JP, et al. Gastroenterology 2006; 131: 1040-8; 6. Ferenci P, et al. Gastroenterology 2008; 135: 451-8;
7. Lee SS, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 37-47; 8. Roberts SK, et al. Hepatology 2009; 50: 1045-55;
9. Yu M-L, et al. Hepatology 2008; 47: 1884-93; 10. Liu C-H, et al. Clin Infect Dis 2008; 47: 1260-9

RVR ~20% với PegIFN alfa-2a/RBV ở bệnh nhân gốc Âu nhiễm G1



1. Fried M, et al. N Engl J Med 2002; 347: 975-82 and Ferenci P, et al. J Hepatol 2005; 43: 425-33;
2. Hadziyannis S, et al. Ann Intern Med 2004; 140: 346-355 and Jensen D, et al. Hepatology 2006; 43: 954-60;
3. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009; 361: 580-93; 4. Berg T, et al. Gastroenterology 2006; 130: 1086-97;
5. Bronowicki JP, et al. Gastroenterology 2006; 131: 1040-8; 6. Ferenci P, et al. Gastroenterology 2008; 135: 451-8;
7. Lee SS, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 37-47; 8. Roberts SK, et al. Hepatology 2009; 50: 1045-55;
9. Yu M-L, et al. Hepatology 2008; 47: 1884-93; 10. Liu C-H, et al. Clin Infect Dis 2008; 47: 1260-9

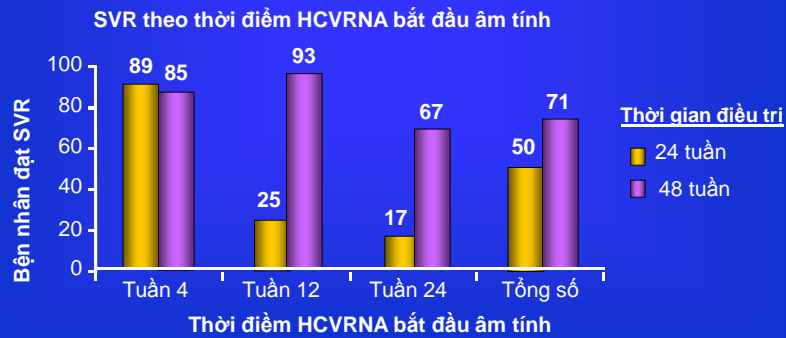
SVR ~85% với PegIFN alfa-2a/RBV ở bệnh nhân G1 đạt RVR



1. Fried M, et al. N Engl J Med 2002; 347: 975-82 and Ferenci P, et al. J Hepatol 2005; 43: 425-33;
 2. Hadziyannis S, et al. Ann Intern Med 2004; 140: 346-355 and Jensen D, et al. Hepatology 2006; 43: 954-60;
 3. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009; 361: 580-93; 4. Berg T, et al. Gastroenterology 2006; 130: 1086-97;
 5. Bronowicki JP, et al. Gastroenterology 2006; 131: 1040-8; 6. Ferenci P, et al. Gastroenterology 2008; 135: 451-8;
 7. Lee SS, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 37-47; 8. Roberts SK, et al. Hepatology 2009; 50: 1045-55;
 9. Yu M-L, et al. Hepatology 2008; 47: 1884-93; 10. Liu C-H, et al. Clin Infect Dis 2008; 47: 1260-3

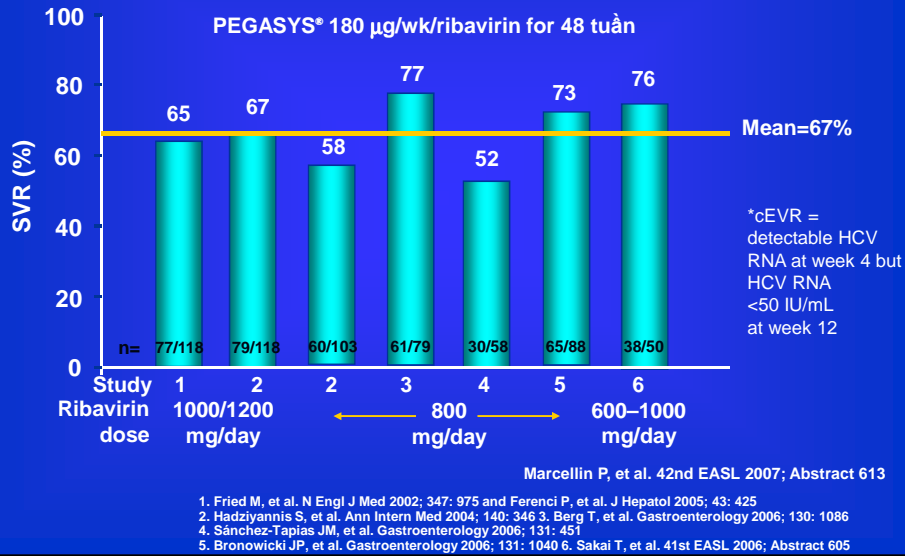
Rút ngắn thời gian điều trị với HCV kiểu gen 1 có lượng siêu vi thấp

- Điều trị 24 và 48 tuần PegIFN alfa-2b + RBV ở bệnh nhân HCV kiểu gen 1 có lượng siêu vi thấp (< 600,000 IU/mL)
 - 24 tuần điều trị RBV theo cân nặng
 - 48 tuần điều trị RBV 800 mg/ngày



Zeuzem S, et al. J. Hepatol. 2006;44:97-103.

Điều trị HCV kiểu gen 1 có cEVR trong 48 tuần thì tỉ lệ SVR cao

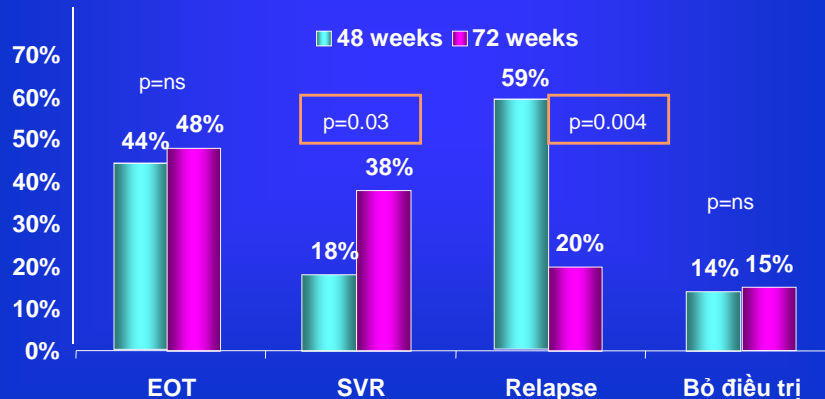


Điều trị HCV kiểu gen 1 đáp ứng chậm: điều trị 72 tuần giúp tăng tỉ lệ SVR

PegIFN α-2b 1.5 µg/kg/tuần
+ RBV 800-1,400 mg ngày

N=101 HCV RNA (+) at week 12

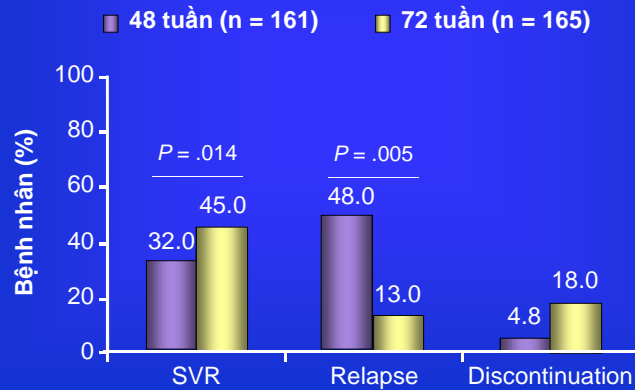
- 78% HVL
- 26% F3/4 fibrosis
- 34% BMI ≥30
- 18% High fasting glucose



Pearlman BL, et al. Hepatology, 2007 46(6):1688-1694.

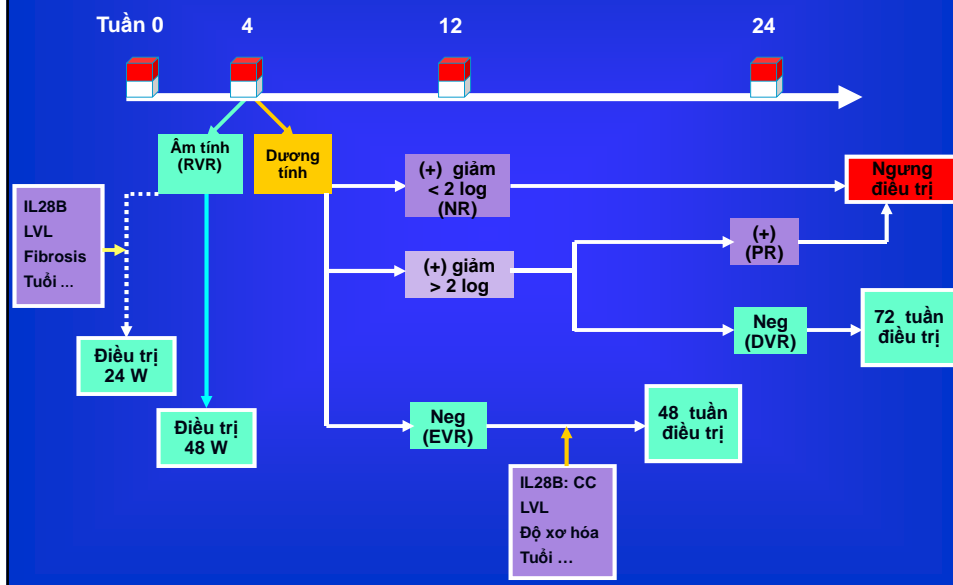
HCV kiểu gen 1 đáp ứng chậm: Có thể tăng SVR khi kéo dài thời gian điều trị

- Các BN không đạt RVR: Ngẫu nhiên phân thành 2 nhóm điều trị 48 & 72 tuần PegIFN alfa-2a + RBV 800 mg/ngày



Sanchez-Tapias J, et al. AASLD 2004. Abstract 126.

Phác đồ đề nghị điều trị theo đáp ứng ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm HCV genotype 1



Ưu và nhược điểm của tam trị liệu với BOC & TVR

Ưu điểm

- Tăng tỷ lệ SVR ^{1,2}
- Có thể rút ngắn thời gian điều trị ^{1,2}
- Có thể điều trị hết với các trường hợp khó

Nhược điểm

- Chế độ điều trị phức tạp ²
- Có thể phát triển kháng thuốc ^{2,3}
- Tăng tác dụng phụ và nguy cơ DDI²
- Giới hạn hiệu quả 1 số nhóm
- Tăng giá tiền



DDI = drug-drug interactions

1. Ghany M, et al. Hepatology 2011; 54: 1433–44;
2. Ferenci F & Reddy R. Antivir Ther 2011; 16: 1187–201;
3. Pawlotsky J-M. Hepatology 2011; 53: 1742–51

Telaprevir + PegIFN/RBV đối với kiểu gen 1: Liệu được chấp thuận

- 750 mg (2 viên nén 375-mg) 3 lần/ngày (mỗi 7-9h) với thức ăn (bữa ăn có chất béo)
- Bắt buộc dùng kèm với cả pegIFN và RBV
- Liệu Telaprevir không được giảm hoặc ngắt quãng

BN chưa điều trị hoặc tái phát trước đây: Điều trị được hướng dẫn theo đáp ứng



Đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng

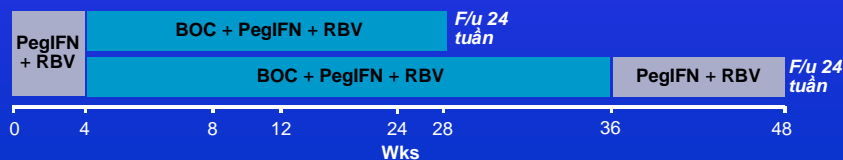


*BN chưa từng được điều trị với bệnh gan còn bù và đáp ứng sớm, hoàn toàn có thể hưởng lợi từ việc dùng pegIFN + RBV to Wk 48.

Telaprevir [package insert]. May 2011.

Boceprevir + PegIFN/RBV đối với kiểu gen 1: Liệu được chấp thuận

- 800 mg (4 viên nang 200-mg) 3lần/ngày (mỗi 7-9h) kèm thức ăn
- Phải dùng với cả pegIFN và RBV
- Không được giảm liều hoặc dùng ngắt quãng Boceprevir
- **BN chưa từng điều trị (không xơ gan):** thời gian điều trị dựa vào kết quả HCV RNA tuần 8 và 24
 - Nếu không phát hiện tại cả 2 thời điểm, tiếp tục phác đồ 3 thuốc đến hết tuần 28
 - Nếu phát hiện ở tuần 8, nhưng không phát hiện được ở tuần 24, tiếp tục phác đồ 3 thuốc đến hết tuần 36 , sau đó dùng PR đến hết tuần 48



Boceprevir [package insert]. May 2011. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.

Boceprevir + PegIFN/RBV đối với kiểu gen 1: Liệu được chấp thuận

- **Đáp ứng một phần và tái phát (không xơ gan):** thời gian điều trị dựa vào kết quả HCV RNA tuần 8 và 24
 - Nếu không phát hiện tại cả 2 thời điểm, tiếp tục phác đồ 3 thuốc đến hết tuần 36
 - Nếu phát hiện ở tuần 8, nhưng không phát hiện được ở tuần 24, tiếp tục phác đồ 3 thuốc đến hết tuần 48

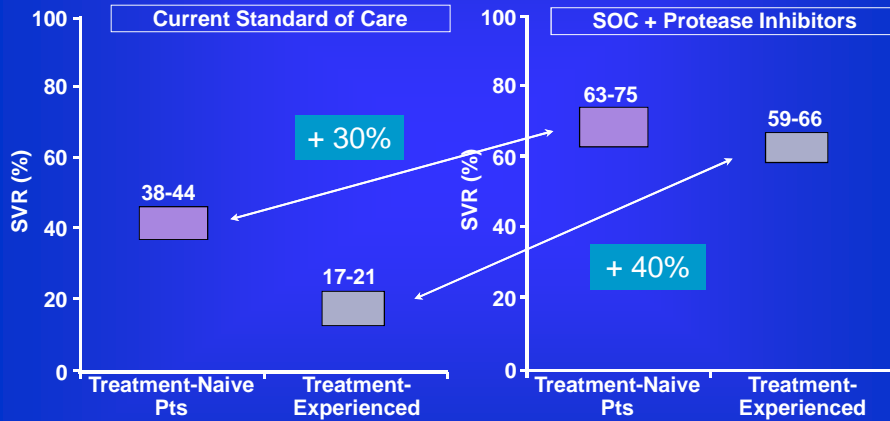


■ Khuyến cáo bổ sung




- Tất cả BN xơ gan nên dùng liều dẫn (lead-in) sau đó PR + BOC trong 44 tuần
- Nếu đã điều trị, những người không đáp ứng cần dùng liều dẫn sau đó PR + BOC trong 44 tuần
- Giảm < 1 log HCV RNA vào tuần 4 kèm với nguy cơ cao RAVs và tỷ lệ SVR thấp: xem xét PR + BOC trong 44 tuần sau liều dẫn, không RGT
- Nhân thuốc của Cộng đồng Âu Châu khuyến cáo trường hợp tái phát và đáp ứng một phần nên dùng liều dẫn PR sau đó PR + BOC đến hết tuần 36, tiếp theo PR đơn độc đến hết tuần 48 (không RGT)

Boceprevir [US package insert]. May 2011. Boceprevir [European package insert]. August 2011.

Tăng SVR khi điều trị HCV kiểu gen 1 với BOC và TVR ở BN chưa hoặc đã từng điều trị trước đây

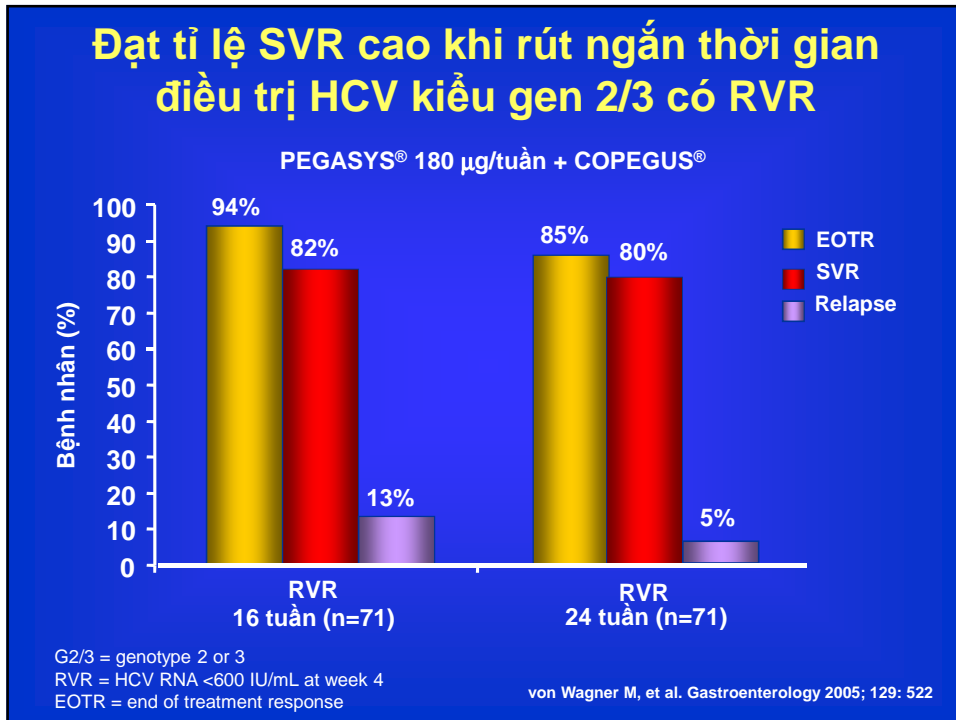
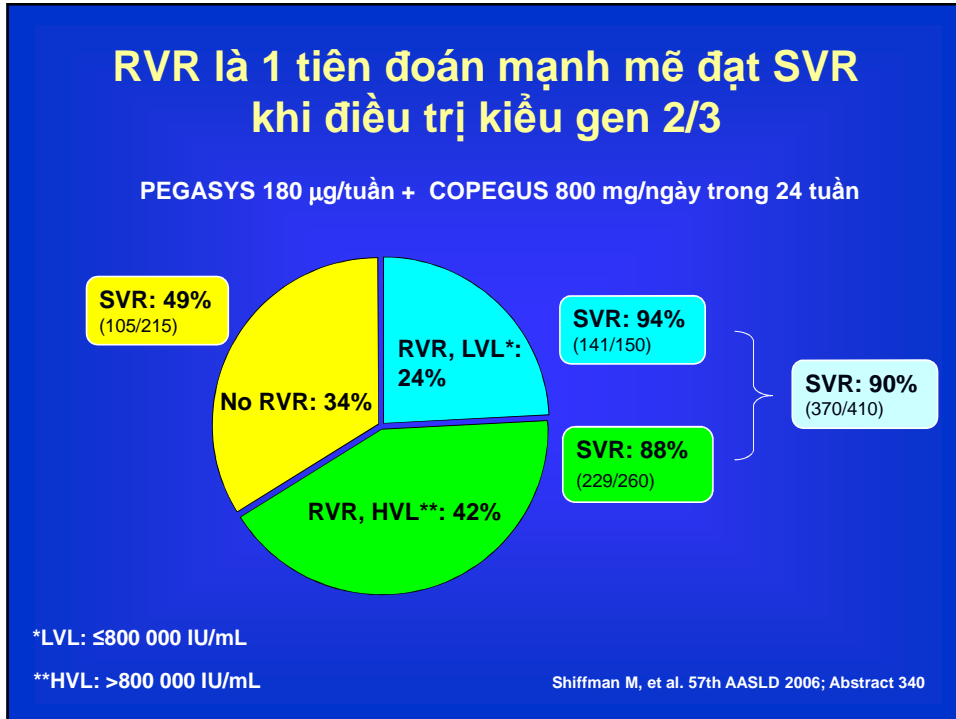


Asselah T, et al. Liver Int 2011; 31 Suppl 1: 69-77.

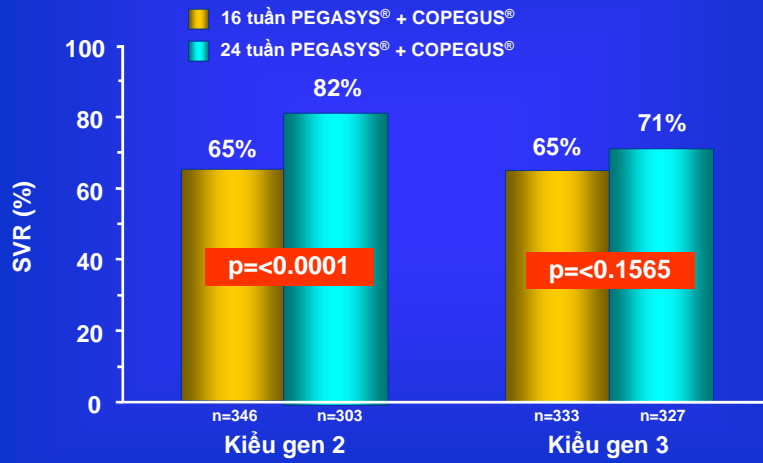
  		
Phác đồ PegIFN/RBV điều trị Genotype 2/3 theo chuẩn		
AASLD 2009^[1]: Genotype 2/3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Liều PegIFN (hàng tuần)	180 µg	1.5 µg/kg
Liều RBV (hàng ngày)	800 mg	800 mg
Thời gian dự kiến	24 tuần	24 tuần
EASL 2011^[2]: Genotype 2/3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Liều PegIFN (hàng tuần)	180 µg	1.5 µg/kg
Liều RBV (hàng ngày)	800 mg	800 mg
Nếu tiên đoán đáp ứng chậm	15 mg/kg	15 mg/kg
Thời gian dự kiến	24 tuần	24 tuần
APALS 2012^[3]: Genotype 2/3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Liều PegIFN (mỗi tuần)	180 µg	1.5 µg/kg
Liều RBV (hàng ngày)	1000 mg nếu ≤ 75 kg 1200 mg nếu > 75 kg	1000 mg nếu ≤ 75 kg 1200 mg nếu > 75 kg
Thời gian dự kiến *	24 tuần	24 tuần

* 12-16 tuần có thể được xem xét ở bệnh nhân có đáp ứng nhanh.
48 tuần có thể được xem xét ở BN đáp ứng chậm

1. Ghany MG, et al. Hepatology. 2009;49:1335-1374.
2. Journal of Hepatology 2011 vol. 55 j 245-264
3. Masao Omata. Hepatology International 2012; 6: 409-435

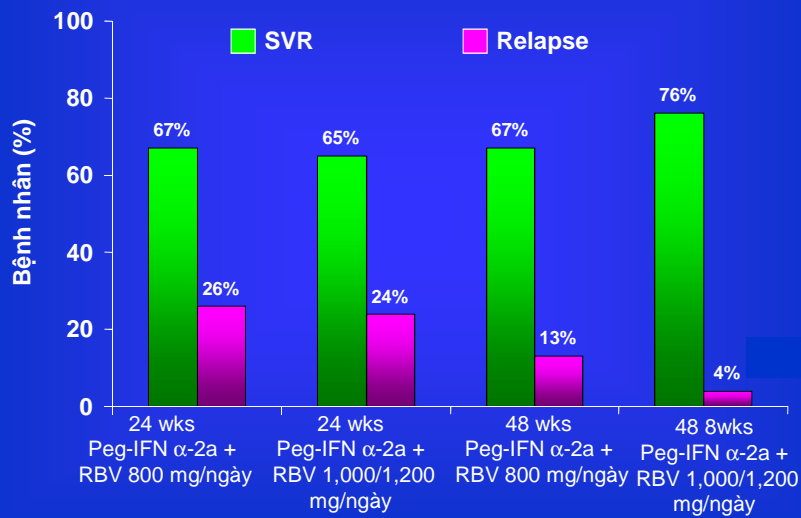


Điều trị 24 tuần thì hiệu quả hơn 16 tuần trong kiểu gen 2 và 3

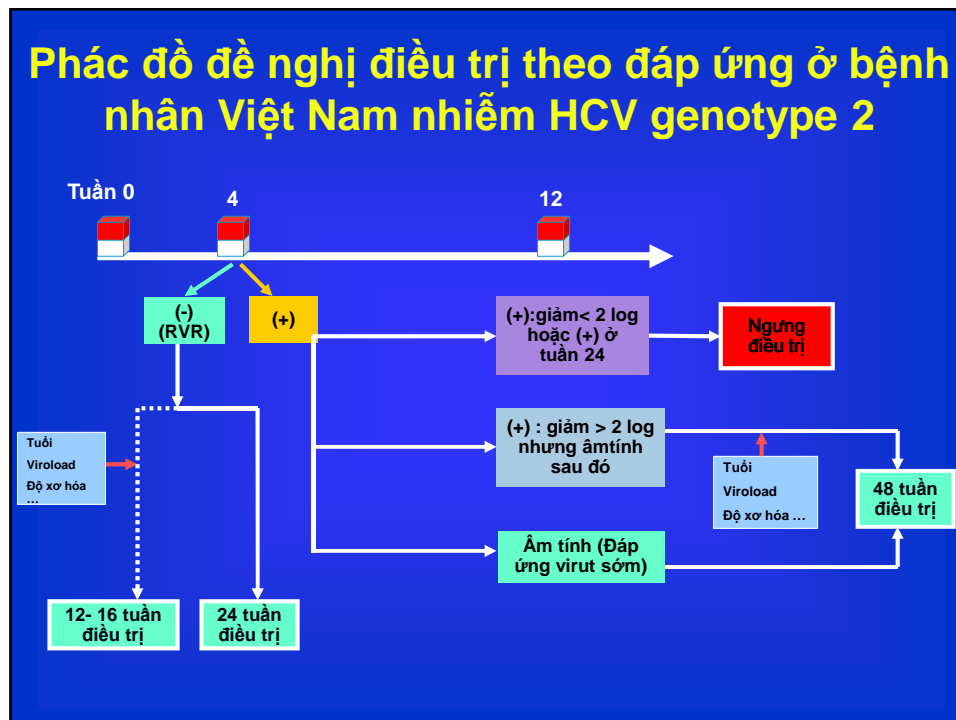



Shiffman M, et al. N Engl J Med 2007; 357: 124

Kéo dài thời gian điều trị hoặc tăng liều RBV khi điều trị HCV kiểu gen 2/3 không có RVR



Willems B, et al. J Hepatol. 2007;46(Suppl S1):S6.




 Asian Pacific Association for the Study of the Liver

APASL 2012: Điều trị HCV genotype 6

It was reported that Vietnam and Thailand have genotype 6 patients with prevalence figures of 6 and 30%, respectively. SVR rates of 75 and 86% have been reported in small studies.

Compared to a standard 48-week schedule, therapy for 24 weeks was associated with lower SVR rate (39 vs. 75%, $p = 0.044$). Therefore, it is currently recommended that subjects with HCV genotype 6 infection should be treated like genotype 1 and 5 patients [205, 206].

However, a prospective randomized trial has reported similar SVR rates in HCV genotype 6 patients treated for 24 (70%) and 48 (79%) weeks with peginterferon and ribavirin [207].

These studies were small-scale trials, and further larger prospective studies for HCV genotype 6 patients are needed to confirm the optimal regimen.

Masao Omata et al. , APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. Hepatology International 2012; 6: 409-435

Điều trị HCV kiểu gen 6: 24 hay 48 tuần

Kiểu gen 6: Điều trị PegIFN + RBV

Nên điều trị 48 tuần với kiểu gen 6 ¹

Khi điều trị 48 tuần, SVR cao hơn so với kiểu gen 1 ²

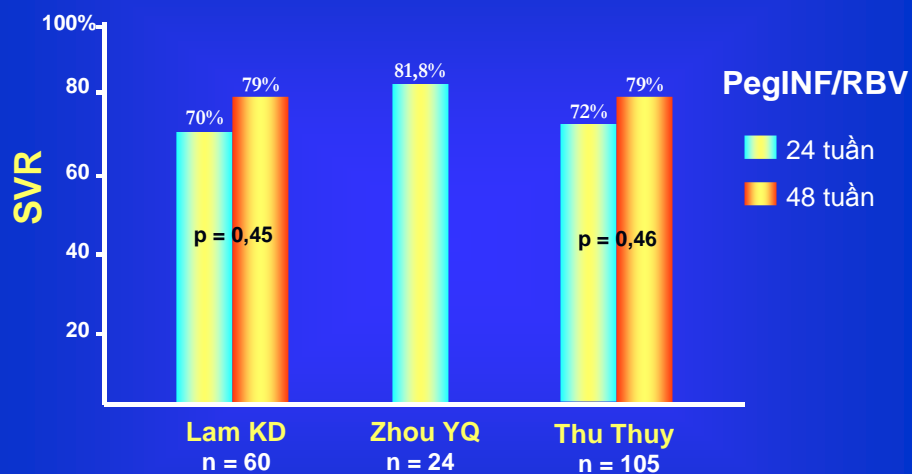
Tuy nhiên có thể điều trị 24 tuần ^{3, 4, 5}

RVR là chỉ số tiên lượng mạnh cho SVR ⁵

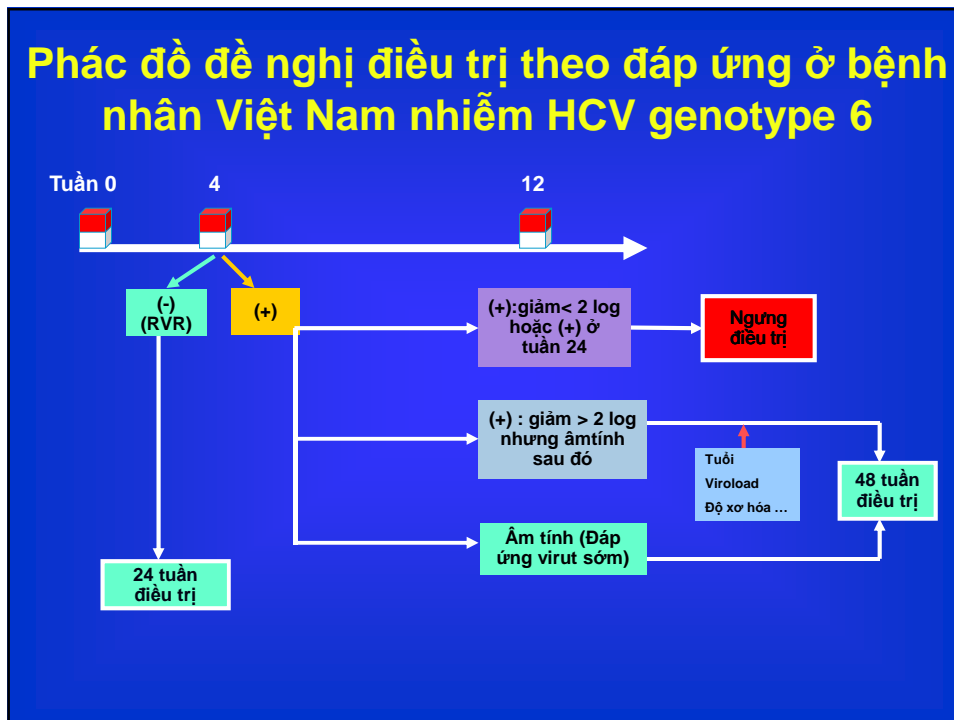
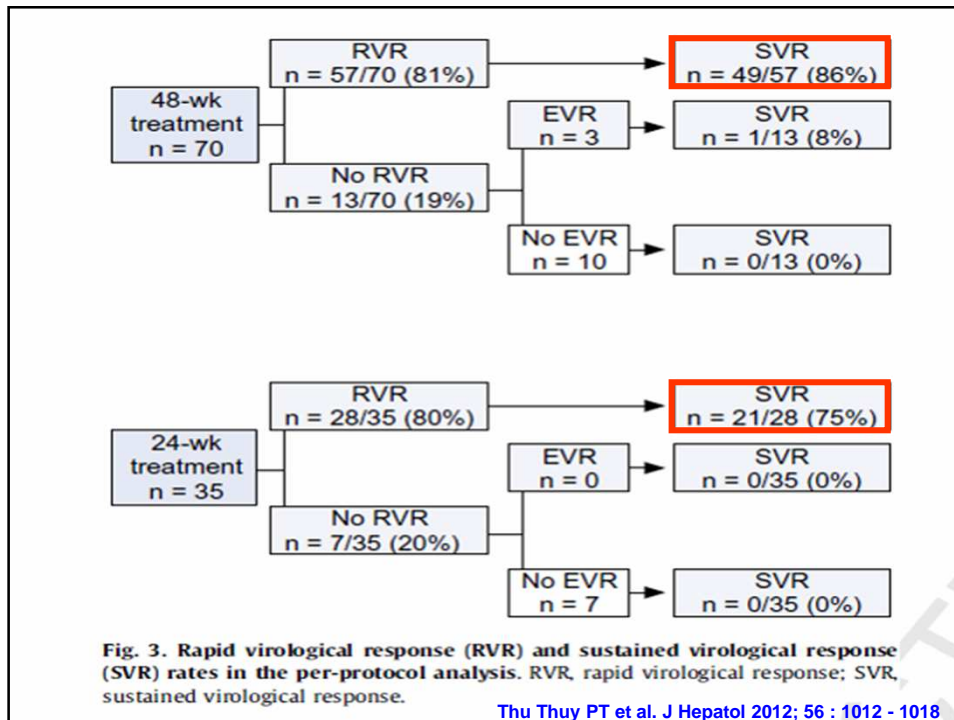
Vai trò của IL 28B (NSP rs 12979860 và rs 8099917) trong tiên lượng SVR của kiểu gen 6 chưa được làm rõ

1. Nguyen MH. Am J Gastroenterol. 2008 May;103(5):1131-5.
2. James Fung et al., The Journal of Infectious Diseases 2008; 198: 808 –12
3. Khoa D. Lam et al., HEPATOLOGY 2010;52: 1573-1580
4. Zhou YQ et al., J Viral. Hepat. 2011 Aug;18(8): 595-600
5. Thu Thuy PT et al., JOURNAL OF HEPATOLOGY. Volume 56 No. 5 MAY 2012: 1012 - 1018

SVR của HCV genotype 6 điều trị 24 tuần



Lam KD et al. Hepatology 2010; 52: 1573–1580
 Zhou YQ et al. J Viral Hepat 2011; 18 (8): 595-600
 Thu Thuy PT et al. J Hepatol 2012; 56 : 1012 - 1018





KẾT LUẬN

- Nhiều tiến bộ trong điều trị HCV: Cá nhân hóa trị liệu từ trước và trong quá trình điều trị HCV
- Chỉ số định lượng virus đơn giản, dễ thực hiện nhưng là 1 dấu ấn cực kỳ quan trọng & đáng tin cậy để quyết định phát đồ điều trị thích hợp cho mỗi bệnh nhân
- Điều trị viêm gan C theo đáp ứng: Có thể rút ngắn thời gian điều trị hợp lý, từ đó giúp ích rất nhiều cho bệnh nhân

