

# **Tuyên bố đồng thuận của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á - Thái Bình Dương (APASL) và hướng dẫn quản lý đối với nhiễm virus viêm gan C-2012**

**Tóm tắt** Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á-Thái Bình Dương (APASL) đã triệu tập một nhóm công tác quốc tế về “Tuyên bố đồng thuận của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á - Thái Bình Dương và hướng dẫn quản lý đối với nhiễm virus viêm gan C” vào tháng 12 năm 2010 để sửa đổi “tuyên bố đồng thuận của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á-Thái Bình Dương về việc chẩn đoán, quản lý và điều trị nhiễm virus viêm gan C (J Gastroenterol Hepatol 22:615-633, 2007)”. Nhóm công tác bao gồm các chuyên gia gan từ khu vực châu Á – Thái Bình Dương đã tập trung tại Makuhari, Chiba, Nhật vào ngày 19 tháng 12 năm 2010. Các dữ liệu mới đã được trình bày, thảo luận và tranh luận để đưa ra dự thảo sửa đổi. Những người tham dự hội nghị đồng thuận đã đánh giá chất lượng của các nghiên cứu được trích dẫn. Trường Y khoa sau đại học, Đại học Chiba, Chiba, Nhật

## **I.Xét nghiệm để phát hiện nhiễm virus viêm gan C (HCV) và sự xơ hóa gan**

### **1.Xét nghiệm huyết thanh học**

Sự phơi nhiễm virus viêm gan C (HCV) thường được xác định bằng cách xét nghiệm để tìm các kháng thể đặc hiệu (kháng thể kháng HCV), sử dụng xét nghiệm miễn dịch enzyme hoặc xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang đã được chấp thuận (EIA hoặc CIA). Tuy nhiên, các kháng thể có thể không được phát hiện trong vài tuần đầu tiên sau lây nhiễm ban đầu (giai đoạn cửa sổ) ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hoặc ở bệnh nhân nhiễm HCV đã khỏi trong nhiều năm..

Gần đây, xét nghiệm kháng nguyên lõi HCV bán trên thị trường cho thấy một mối tương quan tốt với xét nghiệm HCV RNA. Trong một số trường hợp, những xét nghiệm này có thể thay thế cho xét nghiệm HCV RNA, nhưng do độ nhạy giới hạn, vai trò quan trọng của các xét nghiệm này có thể là ở việc xác định người cho máu trong giai đoạn cửa sổ chuyển đổi huyết thanh. Giới hạn phát hiện của kit thử kháng nguyên lõi của HCV của Ortho Diagnostics là 44 fmol/l và Abbott Diagnostics là 3 fmol/l. Những xét nghiệm này hiện tại đắt tiền và có ở một số nước hạn chế nhưng có thể có ở các nước châu Á trong tương lai gần

### **2.Xét nghiệm phân tử**

#### *Xác định genotype HCV*

Xác định genotype HCV hữu ích trong các nghiên cứu về dịch tễ học và cần thiết cho việc ứng dụng lâm sàng trị liệu theo từng cá nhân đối với viêm gan C mạn tính (CHC) . Hiện nay, HCV đã được phân loại thành 6 genotype chính, có thể được chia ra thành các subtype. Các genotype 1, 2 và 3 được phân bố rộng rãi ở khu vực châu Á – Thái Bình Dương, trong khi genotype 4 chủ yếu giới hạn ở vùng Trung Đông và genotype 6 chủ yếu giới hạn ở vùng Đông Nam Á.

Liệu pháp phối hợp pegylated interferon (peginterferon) cộng ribavirin đã từng là điều trị chuẩn (SOC) để điều trị viêm gan C mạn tính và đã đạt được các kết quả cải thiện, sử dụng trị liệu theo genotype và theo đáp ứng bằng cách xác định genotype của virus và đáp ứng về

mặt virus học trong khi điều trị.

Một thí nghiệm lai với các đoạn dò (line probe assay) thể hệ mới được thiết kế với cả 5' UTR và oligonucleotide đặc hiệu lõi đã được chứng minh là khắc phục được sự mất khả năng phân biệt HCV genotype 6c-1 .

#### *Xét nghiệm định tính HCV RNA*

HCV RNA được sử dụng trong việc xác định nhiễm virus cấp tính hoặc mạn tính, đánh giá các mẫu kháng thể kháng HCV không xác định, theo dõi và đánh giá đáp ứng với trị liệu kháng virus. Xét nghiệm HCV RNA nên được xem xét rộng rãi ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm virus, nhưng những người này có thể có kháng thể kháng HCV âm tính hoặc không xác định vì họ đang trong giai đoạn đầu của nhiễm HCV cấp tính hoặc bị ức chế miễn dịch (như bệnh nhân đang thâm phân hoặc bị nhiễm HIV).

Các xét nghiệm được sử dụng để định tính HCV RNA bao gồm xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase (PCR) ở điểm kết thúc và khuếch đại qua trung gian phiên mã (TMA) với giới hạn phát hiện là 50 IU/ ml đối với PCR ở điểm kết thúc và 10 IU/ml đối với TMA. Mặc dù kết quả xét nghiệm TMA dự đoán nhiều hơn về đáp ứng virus bền vững (SVR), một kết quả TMA dương tính duy nhất nên được diễn giải một cách thận trọng, vì bệnh nhân có kết quả TMA dương tính có thể đạt được đáp ứng virus bền vững.

Gần đây, với sự giới thiệu xét nghiệm RT- PCR định lượng nhạy hơn, các xét nghiệm định tính có thể không còn cần thiết nữa.

#### *Xét nghiệm định lượng HCV RNA*

Tải lượng virus HCV dường như không liên quan với hoạt tính của bệnh và sự tiến triển đến mạn tính. Một nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa tải lượng HCV và sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) trong một nghiên cứu đoàn hệ dựa vào cộng đồng .

Đáng chú ý, tải lượng virus đã được chứng minh là một chỉ báo tiên lượng về kết quả điều trị. Việc theo dõi tải lượng virus trong khi điều trị cũng đã được chứng minh là hữu ích trong trị liệu HCV theo từng cá nhân. Trị liệu theo đáp ứng dựa trên đáp ứng về mặt virus học có thể cung cấp thông tin về thời gian điều trị tối ưu và giúp tối đa hóa hiệu quả-chi phí và giảm thiểu các tác dụng phụ . Một nghiên cứu gần đây đã cho thấy nồng độ HCV RNA sau 3 tuần điều trị bằng peginterferon cộng ribavirin (giai đoạn dẫn đầu) có thể dự đoán không những về kết quả điều trị mà còn về sự phát triển kháng thuốc với sự bổ sung một chất ức chế protease vào chế độ điều trị .

Xét nghiệm RT- PCR được giới thiệu gần đây với một phạm vi định lượng về động học rộng nhạy, đặc hiệu, chính xác và có tính lặp lại. Cobas Ampliprep/Cobas Taq-Man là xét nghiệm RT-PCR được duyệt lần đầu bởi FDA. Tuy nhiên, việc ứng dụng rộng rãi xét nghiệm này đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận bệnh nhân nhiễm HCV-4 vì xét nghiệm có thể đánh giá thấp nồng độ HCV RNA trong mẫu HCV-4 dương tính .

Những xét nghiệm có độ nhạy cao đã được báo cáo, như xét nghiệm định tính HCV RNA VERSANT (HCV Qual [TMA], Siemens Healthcare Diagnostics, Saint Denis, Pháp) với giới hạn phát hiện là 9,6 IU/ml và xét nghiệm TaqMan 2.0 (Roche Diagnostics) với giới hạn

định lượng là 25 IU/ml và giới hạn phát hiện là 9,3 IU/ml [26, 27]. Một xét nghiệm RT-PCR là xét nghiệm Abbott Real-Time HCV (RealTime HCV; Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA) với giới hạn định lượng là 12 IU/ml đã được Cục Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Mỹ (FDA) phê duyệt để theo dõi nồng độ HCV RNA trong khi điều trị như một sự hỗ trợ trong việc quản lý điều trị HCV. Những xét nghiệm này hữu ích trong thực hành lâm sàng ở các nước châu Á.

### 3. Vết máu khô

Sự hấp thu kém vật liệu xét nghiệm HCV ở người sử dụng ma túy đường tiêm (người sử dụng ma túy dạng tiêm; người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch: IDU) là một vấn đề. Vết máu khô (DBS) được lấy mẫu bằng cách sử dụng một dao chích dùng một lần và để ổn định ở nhiệt độ phòng, có thể được sử dụng như tiêu bản chẩn đoán đầu tay và thích hợp cho mục đích chẩn đoán cũng như giám sát, đặc biệt khi thiết bị lạnh không có sẵn. Việc lấy mẫu vết máu khô có thể tăng cường sự giám sát y tế công cộng về HCV ở những người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch và có thể cho phép phân biệt giữa những người đã khỏi nhiễm virus, đang nhiễm virus và mới đây bị nhiễm virus. Tuy nhiên, kỹ thuật khuếch đại acid nucleic trong vết máu khô (NAT) không được khuyến cáo để theo dõi đáp ứng điều trị, do sự giảm 10 lần về tải lượng virus.

### 4. Đánh giá sự xơ hóa gan

Đánh giá sự xơ hóa gan là vấn đề quan trọng trên lâm sàng để ra quyết định. Mặc dù sinh thiết gan vẫn còn là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá sự xơ hóa gan, các phương pháp tiếp cận không xâm lấn thay thế đối với sự xơ hóa gan được cho là có tầm quan trọng cao. Những phương pháp này bao gồm.

- Chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn (ví dụ chụp độ đàn hồi thoáng qua).
- Bảng xét nghiệm các chất chỉ điểm trong máu không xâm lấn (ví dụ chỉ số tỷ lệ aspartate aminotransferase-tiểu cầu (APRI), FibroTest, FTBROSpect II, Hepascore, FibroMeter, và FibroFast).

Mặc dù các chất chỉ điểm không xâm lấn và đo độ đàn hồi thoáng qua hữu ích để xác định chỉ những bệnh nhân không bị xơ hóa hoặc bị xơ hóa tiến triển, một thuật toán theo từng bước kết hợp các chất chỉ điểm không xâm lấn và/hoặc đo độ đàn hồi thoáng qua có thể làm tăng độ chính xác của chẩn đoán và làm giảm số lượng sinh thiết gan đáng kể [33-35]. Hơn nữa, dữ liệu tích lũy cung cấp bằng chứng cho thấy các phương pháp không xâm lấn đánh giá sự xơ hóa gan có thể được áp dụng tại một thời điểm duy nhất hoặc lặp lại để đem đến sự khác biệt có ý nghĩa về tiên lượng trong việc dự đoán các kết quả lâm sàng, có và không có điều trị chống virus ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính (CHC). Thuật toán kết hợp các phương pháp không xâm lấn cho thực hành lâm sàng vẫn chưa được thiết lập.

*Tuyên bố đồng thuận: Nhiễm HCV và xét nghiệm*

1. Xét nghiệm kháng thể kháng HCV nên được tiến hành bằng xét nghiệm miễn dịch enzyme (EIA) hoặc xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang (CIA) thế hệ thứ 2 hoặc thứ 3 đã được chấp thuận tìm kháng thể kháng HCV (II-2)\*.
2. Những mẫu xét nghiệm âm tính với EIA/CIA đã được chấp thuận có thể được báo cáo

là kháng thể kháng HCV âm tính. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng những người đang thăm phân máu hoặc những người đồng nhiễm với HIV có thể có HCV RNA dương tính, nhưng kháng thể kháng HCV âm tính (II-2).

3. Những mẫu phản ứng trong một xét nghiệm EIA duy nhất đã được chấp thuận có thể được báo cáo là kháng thể kháng HCV dương tính, với điều kiện là tỷ lệ tín hiệu trên ngưỡng đủ cao để dự đoán dương tính thật (III).
4. Đối với những mẫu không đạt đến ngưỡng này hoặc có phản ứng gần với ngưỡng, nên xem xét một xét nghiệm HCV RNA nhạy và/hoặc đạt được một mẫu theo dõi thêm đối với cả kháng thể kháng HCV và xét nghiệm HCV RNA NAT (III).
5. Xét nghiệm HCV RNA đòi hỏi nhóm chứng nhiễm virus thích hợp (II-2).
6. Một mẫu/aliquot riêng không có nguồn gốc từ các mẫu thử khác được ưa thích đối với xét nghiệm HCV RNA (II-2).
7. Xét nghiệm định lượng HCV RNA cần được báo cáo bằng IU/ml (tùy chọn bao gồm bản sao (copies)/ml) (III).
8. Theo dõi tải lượng HCV trong khi điều trị là điều quan trọng đối với điều trị theo đáp ứng để xác định phương pháp và thời gian điều trị (I).
9. Xét nghiệm genotype của HCV là điều quan trọng để đánh giá thời gian điều trị và hiệu quả của trị liệu kháng virus. Việc sử dụng các chất môi nhắm đến cả vùng 5' UTR và vùng lõi được khuyến cáo để phân biệt một số subtype của genotype 6, phổ biến ở vùng Đông Nam Á, từ genotype 1 hoặc 1b (II-2).
10. Tham gia vào chương trình đảm bảo chất lượng đối với tất cả các xét nghiệm là điều lý tưởng (II-2).
11. Xét nghiệm đảm bảo chất lượng nội bộ được đòi hỏi đối với tất cả xét nghiệm (II-2).
12. Xét nghiệm vết máu khô với mẫu được lấy bằng dao dùng một lần và ổn định ở nhiệt độ phòng có thể tăng cường sự giám sát y tế công cộng về HCV ở những người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch (II-2).
13. Các phương pháp không xâm lấn đánh giá sự xơ hóa gan hữu ích để xác định bệnh nhân không bị xơ hóa hoặc bị xơ hóa tiến triển và có thể đem đến sự khác biệt có ý nghĩa về tiên lượng trong việc dự đoán các kết quả lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính (CHC). Một thuật toán theo từng bước kết hợp các phương pháp không xâm lấn có thể làm tăng độ chính xác của chẩn đoán và làm giảm số lượng sinh thiết gan đáng kể (II-2).

## **II. Phòng ngừa nhiễm HCV**

Tổ chức Y tế Thế giới ước tính rằng có đến 170 triệu người trên thế giới có thể bị nhiễm HCV, với tỷ lệ lưu hành ở vùng Đông Nam Á là 2,2% và ở vùng Tây Thái Bình Dương là

3,9% . Tuy nhiên đây là những ước tính thô với sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ lưu hành trong các tỉnh, ngay cả trong cùng một nước.

Chỉ có thể đạt được sự phòng ngừa thật sự đối với HCV bằng vaccine dự phòng có hiệu quả, nhưng các thử nghiệm vaccine đang ở trong phase đầu hoặc đang diễn tiến [43], Do đó, mục tiêu hiện tại của việc phòng ngừa HCV là làm giảm giảm sự lây truyền thông qua việc xác định và làm giảm các yếu tố nguy cơ. Nguy cơ lây truyền bắt nguồn từ việc tiêm chủng qua da hoặc niêm mạc, vì vậy một số type của các nhóm có nguy cơ cần phải được xác định, như những người có tiêm chủng qua da hoặc niêm mạc hoặc có tiếp xúc ở chỗ da bị đứt với máu đã bị nhiễm virus (tiếp xúc tại nhà, công việc chữa răng) .

Ở những nước đang phát triển , nhóm có truyền máu và sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch là những nhóm lây truyền quan trọng, nhưng những nhóm lây truyền bổ sung bao gồm châm cứu, xô lổ cơ thể, thực hành tiêm không an toàn và lây truyền trong gia đình.

### An toàn truyền máu

Vào năm 1992, sự ra đời xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) thế hệ thứ 2 tìm kháng thể kháng HCV đã loại bỏ phần lớn sự lây truyền HCV bằng cách sàng lọc những người cho bị nhiễm virus. Xét nghiệm acid nucleic đã làm giảm nguy cơ lây truyền HCV xuống còn 0,1-2,33 mỗi triệu đơn vị máu hiến . Tuy nhiên, dữ liệu toàn cầu về an toàn truyền máu cho thấy xét nghiệm bằng phương pháp ELISA tìm kháng thể kháng HCV là không đủ, đặc biệt ở những nước có chỉ số phát triển con người thấp – chỉ 51,3% đơn vị máu được thử để tìm HCV .

### Người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch (IDU)

Trên toàn cầu, có sự thay đổi tỷ lệ lưu hành HCV ước tính ở những người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch - 10-100% ở vùng Nam và Đông Nam Á và 34-93% ở vùng Đông Á và vùng Thái Bình Dương .

Trong một xem xét có hệ thống, Hagan và cộng sự đã tìm thấy không có sự liên quan rõ ràng giữa tỷ lệ lưu hành HCV với thời gian sử dụng ma túy dạng tiêm hoặc với tuổi của người sử dụng. Hơn nữa, sự tăng nguy cơ nhiễm HCV được tìm thấy ở những người sử dụng ma túy không phải dạng tiêm với các yếu tố nguy cơ sau đây: dùng chung ống hít cocaine đá (tỷ số chênh hiệu chỉnh là 3,6, khoảng tin cậy (CI) 95% là 1,3-9,8), có các hình xăm trên da (tỷ số chênh hiệu chỉnh là 3,5, khoảng tin cậy (CI) 95% là 1,3-9,1) và tuổi > 34 (tỷ số chênh hiệu chỉnh là 3,9, khoảng tin cậy (CI) 95% là 1,3-11,6) . Vì HCV có thể lây truyền qua kim tiêm và ống tiêm cũng như qua dụng cụ pha chế thuốc, một câu hỏi quan trọng là có phải quy định về tiệt khuẩn dụng cụ tiêm có hiệu quả trong việc làm giảm sự lây truyền hay không. Một xem xét của phân tích tổng hợp đã kết luận rằng không có đủ bằng chứng cho thấy sự can thiệp như vậy có hiệu quả . Mặc dù nguy cơ tương đối của nhiễm HCV có liên quan với dụng cụ pha chế thuốc từ 2,0 - 5,9, có sự hạn chế về “vô khuẩn” từ chương trình trao đổi kim tiêm và ống tiêm .

### 1.Thẩm phân máu

Các đơn vị thẩm phân máu nổi tiếng về các đợt bộc phát HCV mà gần như chắc chắn do vi phạm về an toàn . Trung tâm kiểm soát bệnh tật Mỹ (CDC) đã ban hành các khuyến cáo về kiểm soát lây nhiễm ở các đơn vị này , nhưng một cuộc khảo sát thực tiễn đã phát hiện là sự

tuân thủ khuyến cáo dưới mức tối ưu . Tuy nhiên, việc không có nhiễm HCV mới ở các đơn vị thăm phân máu có thể đạt được bằng cách tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp thận trọng về vệ sinh chung .

## **2.Các thủ thuật y tế**

Theo cơ sở dữ liệu Hep-Net về nhiễm HCV cấp tính, 15% trường hợp nhiễm HCV cấp tính là do các thủ thuật y tế, trong khi 13% trường hợp khác gây ra bởi các tổn thương do kim đâm . Các đợt bộc phát này không thể tránh được do sự vi phạm các biện pháp thận trọng về an toàn chuẩn và bao gồm cả việc lấy mẫu nhiều lọ, lấy mẫu máu mao mạch, các thủ thuật ngoại khoa , nội soi đường tiêu hóa , thuốc phóng xạ và các thủ thuật về ung thư.

## **3.Thực hành tiêm không an toàn**

Đây là một lĩnh vực ít được ghi nhận, nhưng rất quan trọng ở các nước đang phát triển. Một danh sách thực hành tiêm không an toàn đã được tóm tắt bởi Kermode . Trong một phân tích tổng hợp, thực hành tiêm không an toàn được tìm thấy là lan rộng khắp các nước đang phát triển và chiếm > 50% các mũi tiêm. Hơn nữa, ở châu Á, 82% các mũi tiêm đã thực hiện được xem là không cần thiết .

## **4.Các thực hành khác**

Một phân tích tổng hợp cho thấy là xô lệch cơ thể có liên quan với tỷ số chênh là 1,7-2,7 về việc mắc phải HCV. Một phân tích tổng hợp khác về 124 nghiên cứu cho thấy việc xăm mang lại tỷ số chênh là 2,8 (khoảng tin cậy (CI) 95% là 2,4-3,2) về mắc phải HCV. Cuối cùng, một phân tích tổng hợp về các nghiên cứu trên châm cứu cho thấy nguy cơ vừa phải về nhiễm HCV với tỷ số chênh là 1,3-3,3 với mỗi quan hệ có thể có đối với trường hợp có hơn 10 đợt châm cứu.

## **5.Lây truyền trong gia đình, qua đường tình dục và chu sinh**

Một phân tích tổng hợp cho thấy tỷ số chênh của sự lây truyền HCV sang anh em ruột và những người tiếp xúc trong gia đình của bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính bị nhiễm HCV là 9,8 (khoảng tin cậy (CI) 95% là 0,9-vô tận), trong khi với con của người Nhật mang HCV là 1,8 (khoảng tin cậy (CI) 95% là 1,2-2,6). Các đối tác nam dường như nhạy cảm hơn đối tác nữ về nhiễm HCV (tỷ số chênh là 20,5; khoảng tin cậy (CI) là 6,1-84,1). Tỷ lệ lây truyền trực tiếp là 6,2% trong một nghiên cứu đoàn hệ gồm 1.787 cặp mẹ-con và mổ lấy thai không bảo vệ . Điều này đã được xác định trong một phân tích tổng hợp . Nguy cơ lây truyền qua đường tình dục có thể gây ra tranh luận, và một phân tích tổng hợp cho thấy không có nguy cơ nào trong trường hợp quan hệ tình dục khác giới ổn định, nhưng tăng nguy cơ ở những người có nhiều bạn tình và nam đồng giới có HIV dương tính. Một nghiên cứu dịch tễ học huyết thanh ở 1.527 phụ nữ mại dâm từ Hàn Quốc đã báo cáo tỷ lệ lưu hành HCV chỉ 1,4% và không có tăng nguy cơ do hoạt động tình dục, trong khi một nghiên cứu ở 1.699 nam đồng tính không phải người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch, chỉ 1,5% được xét nghiệm có kháng thể kháng HCV dương tính, cho thấy không có tăng nguy cơ ở nam đồng tính không phải người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch .

*Tuyên bố đồng thuận: phòng ngừa nhiễm HCV*

1. *Tất cả các nước phải giới thiệu sự sàng lọc tổng quát những người cho máu để tìm kháng*

thể kháng HCV bằng xét nghiệm EIA hoặc CIA thế hệ thứ 3 hoặc thứ 4\*. Cần phải thực hiện các quy trình kiểm tra thường xuyên để đảm bảo tuân thủ tại các cơ sở xét nghiệm máu. Cần có nhiều dữ liệu hơn về hiệu quả-chi phí của xét nghiệm acid nucleic để sàng lọc phổ quát các sản phẩm máu (II-2).

2. Ở các cơ sở y tế, điều cần thiết là tuân thủ các biện pháp thận trọng chung về kiểm soát nhiễm trùng. Cần phải thực hiện các quy trình kiểm tra thường xuyên để đảm bảo sự tuân thủ. Điều này cần bao gồm việc sử dụng các vật liệu được tiệt trùng dùng một lần hoặc được tiệt trùng thích hợp đối với các thủ thuật xâm lấn, làm sạch và tiệt trùng thích hợp đối với các dụng cụ (H-2).
3. Vì sự truyền HCV qua những người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch có xu hướng tăng lên ở vùng châu Á-Thái Bình Dương, cần nghiên cứu các chiến lược hiệu quả để làm giảm sự lây truyền HCV ở nhóm này. Những người đang trải qua các thủ thuật ở da/niêm mạc như xô lỗ cơ thể, xăm mình và châm cứu cần được khuyến khích về sự tăng nguy cơ lây truyền HCV (II-2).
4. Nguy cơ lây truyền qua đường tình dục chưa rõ, nhưng việc sử dụng biện pháp tránh thai bằng màng ngăn để làm giảm khả năng lây truyền có thể là điều thận trọng ở những người có nhiều bạn tình (III).
5. Thực hành tiêm không cần thiết và không an toàn đã được sử dụng rộng rãi ở các nước đang phát triển. Điều quan trọng là làm giảm các mũi tiêm không cần thiết (II-2) và thực hiện các mũi tiêm bằng cách sử dụng các quy trình an toàn được khuyến cáo.

### III. Lịch sử tự nhiên của nhiễm HCV

#### 1. Nhiễm HCV cấp tính

Ở Mỹ, khoảng 17% của tất cả các trường hợp mới nhiễm HCV mỗi năm hiện diện dưới dạng viêm gan cấp tính có triệu chứng, dựa trên các ước tính từ nghiên cứu Sentinel Counties của CDC. Tuy nhiên, tỷ lệ chung về nhiễm HCV và do đó là viêm gan C cấp tính đang giảm dần trong thế giới phương Tây nói chung. Tỷ lệ thực về viêm gan cấp tính ở vùng châu Á- Thái Bình Dương chưa được biết rõ và cần được nghiên cứu, mặc dù người ta hiểu rằng ở nhiều nước trong khu vực, nhiễm HCV đang gia tăng và chưa đạt đến đỉnh của nó, không nói đến việc giảm xuống.

Thời gian ủ bệnh trung bình khoảng 7 tuần, và tình trạng bệnh trên lâm sàng trong hầu hết trường hợp có diễn tiến ban đầu lành tính. Suy gan bạo phát rất ít gặp và xảy ra < 1% bệnh nhân. Các bệnh nhân thường có vàng da, bệnh giống cúm, buồn nôn hoặc nôn và đau ở góc phần tư vùng bụng trên bên phải. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu, bao gồm một nghiên cứu ở Nhật, vàng da đã được báo cáo chỉ ở một số lượng nhỏ bệnh nhân và nồng độ bilirubin huyết thanh tối đa trong khoảng 3-8 mg/dl. Có sự tăng vừa phải về nồng độ enzyme gan khi so với các nguyên nhân gây viêm gan cấp tính khác, ví dụ viêm gan A hoặc nhiễm virus E.

Việc chẩn đoán nhiễm HCV cấp tính vẫn còn là một vấn đề vì không có xét nghiệm cuối cùng. Các kháng thể loại IgM type phát triển chống lại kháng nguyên lõi của HCV nhưng chúng cũng có thể tồn tại trong nhiễm trùng mạn tính. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu, xét

nghiệm hàng loạt về các kháng thể IgM kháng kháng nguyên lõi của HCV có thể được sử dụng để xác định sự hiện diện của nhiễm HCV cấp tính. Chẩn đoán xác định nhiễm HCV cấp tính chỉ có thể được thực hiện nếu bệnh nhân đã được xác nhận là có kháng thể kháng HCV/HCV PCR âm tính trước khi tình trạng bệnh trên lâm sàng trở thành có HCV PCR dương tính trong thời gian bị bệnh trên lâm sàng và sau đó phát triển kháng thể kháng HCV trong vòng 12 tuần. HCV RNA có thể phát hiện được ở huyết thanh trong vòng 1-2 tuần sau khi phơi nhiễm, tăng dần dần và đạt đến đỉnh trước khi phát triển các triệu chứng. Nhiễm trùng cấp tính cũng liên quan với sự biến động của nồng độ HCV RNA và nồng độ HCV RNA thấp.

Một số lượng bệnh nhân đáng kể bị nhiễm HCV cấp tính (lên đến 50%) có thể được dự kiến sẽ sạch virus tự nhiên trong vòng 12 tuần đầu khởi phát bệnh trên lâm sàng. Các yếu tố quyết định được đề nghị trước đây về sự làm sạch virus tự nhiên là bệnh nhân có triệu chứng vàng da, là người da trắng, bệnh nhân nữ, bị nhiễm HCV genotype 3, và có nồng độ HCV thấp. Gần đây hơn, một chỉ điểm di truyền mạnh là các đa hình IL28B có liên quan với sự làm sạch HCV sau nhiễm trùng cấp tính. Một số nghiên cứu dựa trên các đoàn hệ bệnh nhân theo thời gian có sự làm sạch virus tự nhiên hoặc những người bị nhiễm HCV cấp tính đã ghi nhận vai trò có lợi của allele CC của đa hình đơn nucleotide (SNP) rs12979860 tại vị trí IL28B trong việc làm sạch nhiễm HCV, và tác dụng này dường như không phụ thuộc vào các thông số sinh học khác liên quan đến tỷ lệ làm sạch HCV cao hơn. Đã có báo cáo là 50-80% bệnh nhân viêm gan C cấp tính sẽ phát triển nhiễm virus mạn tính. Genotype IL28B thuận lợi được biểu hiện quá mức ở bệnh nhân bị nhiễm HCV không phải 1 so với HCV-1, cả người da trắng [94] và người châu Á, và có thể góp phần vào tỷ lệ cao hơn về sự phân bố HCV không phải 1 trong khu vực châu Á.

## 2. Nhiễm HCV mạn tính

Trong nhiễm HCV mạn tính, sự tiến triển xơ hóa gan chậm nhưng hằng định trong nhiều trường hợp. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tiến triển xơ hóa là 0,10-0,13 U/năm ở các bệnh nhân không được điều trị.

Tỷ lệ xơ gan trở nên đáng kể sau 20 năm nhiễm virus. Một số nghiên cứu ước tính đến 20-30% bệnh nhân phát triển bệnh gan tiến triển dẫn đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan trở nên đáng kể sau 30 năm nhiễm virus. Các yếu tố liên quan với tiến triển của bệnh bao gồm thời gian nhiễm virus, tuổi tại thời điểm bị nhiễm virus, quan hệ tình dục, uống rượu, ức chế miễn dịch (ví dụ, đồng nhiễm HIV hoặc người nhận ghép tạng), béo phì, đề kháng insulin, đồng nhiễm các virus khác, tăng aminotransferase và các yếu tố di truyền. Mặc dù nồng độ ALT tăng cho thấy tổn thương gan, nồng độ ALT bình thường không loại trừ bệnh gan đáng kể. Sự tiến triển đến xơ gan có thể được dự đoán tốt nhất trên cơ sở các thông số mô học như hoạt động viêm hoại tử và giai đoạn xơ hóa. Một khi bệnh nhân phát triển xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan phát triển vào khoảng 1-7% mỗi năm và tăng lên ở bệnh nhân có tăng nồng độ alpha-fetoprotein ở mức cơ bản.

*Tuyên bố đồng thuận: lịch sử tự nhiên của nhiễm HCV*

1. Viêm gan C cấp tính là một thực thể được nhận biết rõ. Trong giai đoạn viêm gan cấp tính, cần theo dõi bệnh nhân về sự làm sạch virus tự nhiên. Những bệnh nhân viêm gan cấp tính có triệu chứng và bệnh nhân nữ có nhiều khả năng làm sạch virus. Có thể thực hiện chẩn đoán xác định nhiễm HCV cấp tính ở bệnh nhân đã biết có kháng thể kháng



HCV/RNA âm tính, là những người phát triển bệnh có triệu chứng và trở nên có HCV PCR dương tính và sau đó có kháng thể kháng HCV dương tính. Đến 50% bệnh nhân bị nhiễm HCV cấp tính có thể sạch virus tự nhiên, thường gặp nhất trong vòng 12 tuần đầu của bệnh có triệu chứng. Một genotype CC của SNP rs12979860 tại vị trí IL28B đã xuất hiện như một yếu tố quyết định mạnh mẽ về sự làm sạch HCV tự nhiên. Sự làm sạch virus tự nhiên cũng có nhiều khả năng ở bệnh nhân có triệu chứng, là phụ nữ và là người bị nhiễm HCV genotype 3.

2. Nhiễm HCV mạn tính, tăng nồng độ ALT huyết thanh cho thấy tổn thương gan tiến triển. Tuy nhiên, nồng độ ALT bình thường không loại trừ bệnh gan đáng kể. Tỷ lệ xơ hóa gan là 0,10-0,13 U/năm ở bệnh nhân không được điều trị.
3. Trong nhiễm HCV mạn tính, người ta đã nhận biết rõ uống rượu quá nhiều và sự đề kháng insulin có liên quan với tiến triển của bệnh. Khuyến cáo bệnh nhân nên uống rượu ít hơn so với hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới và kiểm soát tình trạng béo phì và đề kháng insulin qua việc luyện tập và can thiệp bằng chế độ ăn để đạt được chỉ số khối cơ thể (BMI) lý tưởng (II-2).
4. Ở bệnh nhân xơ gan liên quan với HCV, nguy cơ gan mất bù khoảng 3-4% mỗi năm và 1,4-6,9% mỗi năm đối với ung thư biểu mô tế bào gan. Trong nhiễm HCV mạn tính, cần có một chương trình giám sát để phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan. Các thủ thuật xâm lấn hoặc không xâm lấn có thể dự đoán tiến triển hướng đến sự xơ hóa gan và xơ gan. Việc định giai đoạn xơ hóa bằng chụp độ đàn hồi thoáng qua có hoặc không có sinh thiết gan có thể cho phép dự đoán sự xuất hiện ung thư biểu mô tế bào gan (II-2).

#### IV. Điều trị nhiễm HCV

Trước khi bàn luận về các phương pháp điều trị đặc hiệu, một số điểm chung cần được thực hiện. Nên ngăn cản việc uống rượu trong khi điều trị. Nên khuyên những bệnh nhân không miễn dịch với virus viêm gan A và virus viêm B (HBV) tiêm chủng viêm gan A và viêm gan B. Sinh thiết gan hữu ích ở một số bệnh nhân. Các thủ thuật không xâm lấn như chụp độ đàn hồi thoáng qua và các chất chỉ điểm về xơ hóa gan có bán trên thị trường cũng có thể cung cấp thông tin quan trọng về xơ hóa gan và hướng dẫn việc điều trị. Bảng 1 trình bày các chống chỉ định điều trị kháng HCV.

Định nghĩa đáp ứng với điều trị kháng virus được biểu thị ở Bảng 2. Đáp ứng virus bền vững (SVR) là tương quan tốt nhất về các thay đổi có lợi và nó đã được chứng minh là có tác dụng có lợi sau đây: (1) làm thoái triển xơ hóa; (2) làm giảm đáng kể tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan; (3) giảm tỷ lệ các biến chứng khác, bao gồm cả suy gan, tử vong liên quan đến gan và tử vong không liên quan đến gan; và (4) cải thiện chất lượng cuộc sống [132]. Các vấn đề cụ thể liên quan đến điều trị nhiễm HCV cấp và mạn tính bây giờ sẽ được giải quyết.

---

**Bảng 1** Chống chỉ định sử dụng peginterferon alfa và ribavirin [7]

---

Chống chỉ định tuyệt đối

Hiện có hoặc đã bị rối loạn tâm thần hoặc trầm cảm nặng

Có giật không kiểm soát

Gan mất bù

Phụ nữ có thai (ribavirin)

Suy chức năng thận (ribavirin)

---

---

Bệnh tim nặng (ribavirin)  
 Chống chỉ định tương đối  
 Tiền sử bị trầm cảm  
 Đái tháo đường không được kiểm soát  
 Tăng huyết áp không được kiểm soát  
 Bệnh võng mạc  
 Bệnh vảy nến  
 Viêm tuyến giáp tự miễn hoặc các rối loạn tự miễn khác đang hoạt động bao gồm viêm gan tự miễn  
 Bệnh tim có triệu chứng hoặc bệnh mạch máu nặng (ribavirin)  
 Thiếu máu/bệnh mạch máu do thiếu máu cục bộ (ribavirin)  
 Các tình trạng đòi hỏi thận trọng đặc biệt đối với việc sử dụng interferon  
 Giảm bạch cầu trung tính (số lượng bạch cầu trung tính < 1.500 tế bào/ $\mu$ l)  
 Giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu < 85.000/ $\mu$ l)  
 Ghép tạng  
 Tiền sử bệnh tự miễn  
 Có tự kháng tuyến giáp  
 Tuổi > 70

---

**Bảng 2** Định nghĩa các đáp ứng đối với điều trị và nồng độ HCV RNA

Các chữ viết tắt	Thuật ngữ	Định nghĩa
LVL	Tải lượng virus thấp	HCV RNA < 400.000 IU/ml
HVL	Tải lượng virus cao	HCV RNA > 400.000 IU/ml
RVR	Đáp ứng virus nhanh	Không phát hiện được HCV RNA (< 50 IU/ml) sau 4 tuần điều trị
eRVR	Đáp ứng virus nhanh mở rộng	Không phát hiện được HCV RNA ở tuần 4 và ở tuần 12
EVR	Đáp ứng virus sớm	cEVR hoặc pEVR (xem dưới đây)
cEVR	Đáp ứng virus sớm hoàn toàn	Không phát hiện được HCV RNA (< 50 IU/ml) sau 12 tuần điều trị
pEVR	Đáp ứng virus sớm một phần	Ít nhất giảm 2 log <sub>10</sub> về HCV RNA (IU/ml) so với mức cơ bản sau 12 tuần điều trị
NR	Không có đáp ứng (Đáp ứng vô hiệu)	Giảm dưới 2 log <sub>10</sub> về HCV RNA (IU/ml) so với mức cơ bản sau 12 tuần điều trị
LVR hoặc DVR	Đáp ứng virus muộn hoặc đáp ứng virus chậm	Giảm nhiều hơn 2 log <sub>10</sub> về HCV RNA (IU/ml) nhưng HCV RNA có thể phát hiện được sau 12 tuần điều trị và HCV RNA không phát hiện được sau 24 tuần điều trị
EOTR, ETR, hoặc ETVR	Đáp ứng cuối điều trị (về virus học)	Không phát hiện được HCV RNA vào cuối điều trị
SVR	Đáp ứng virus bền vững	Không phát hiện được HCV RNA (< 50 IU/ml) 24 tuần sau khi kết thúc điều trị
Relapse	Tái phát	Không phát hiện được HCV RNA vào cuối điều trị, nhưng tái xuất hiện HCV RNA sau khi kết thúc điều trị

PR	Đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng một phần	Giảm nhiều hơn 2 log <sub>10</sub> về HCV RNA (IU/ml) so với mức cơ bản lúc 12 tuần của việc điều trị, nhưng HCV RNA HCV có thể phát hiện được ở tuần 24
BT	Bùng phát	Tái xuất hiện HCV RNA vào bất kỳ thời điểm nào trong thời gian điều trị sau đáp ứng virus học

## 1. Viêm gan C cấp tính

Trong trường hợp nhiễm HCV cấp tính, HCV RNA trong huyết thanh thường được phát hiện trước khi xuất hiện các kháng thể kháng HCV và thường là chỉ báo chẩn đoán duy nhất của tình trạng này. Nhiễm HCV cấp tính thường trở thành mạn tính, đặc biệt ở những người không có triệu chứng. Tuy nhiên, sự nhiễm virus hồi phục tự nhiên lên đến 50% số bệnh nhân có triệu chứng. Nữ giới, SNP của gene IL28B thuận lợi và nhiễm HCV genotype không phải 1 gia tăng cơ hội giảm bệnh tự nhiên.

Việc giảm bệnh tự nhiên dường như ít có khả năng sau 12 tuần nhiễm virus. Điều trị viêm gan C ở giai đoạn cấp tính đã dẫn đến tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài (SVR) tốt hơn so với điều trị ở giai đoạn mạn tính. Mục tiêu của điều trị kháng virus ở bệnh viêm gan C cấp tính là để phòng ngừa sự phát triển viêm gan C mạn tính.

Các nghiên cứu sử dụng interferon thông thường cũng như các nghiên cứu sử dụng peginterferon alfa trong 24 tuần đã đạt được những tỷ lệ cao về đáp ứng virus bền vững ở bệnh nhân viêm gan C cấp tính. Việc bổ sung ribavirin vào interferon alfa hoặc peginterferon alfa đã không đưa đến sự cải thiện đáng kể về các tỷ lệ đáp ứng virus bền vững. HCV genotype 2, 3 và 4 đáp ứng tốt hơn HCV genotype 1 và việc sử dụng peginterferon alfa có thể làm giảm thời gian điều trị xuống còn 12 tuần ở các bệnh nhân nhiễm HCV có những genotype này. Điều trị dự phòng bằng interferon không được khuyến cáo trong các trường hợp tổn thương do kim đâm vì tỷ lệ chung về nhiễm virus thấp.

## 2. Viêm gan C mạn tính (CHC)

Mục tiêu điều trị kháng virus đối với việc nhiễm HCV mạn tính là để phòng ngừa các biến chứng liên quan đến gan, bao gồm cả ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), bằng cách đạt được đáp ứng virus bền vững. Các yếu tố liên quan với đáp ứng virus bền vững được liệt kê ở Bảng 3. Các yếu tố lâm sàng, sinh hóa, di truyền, virus học và điều trị đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

### a. Các SPN của gene IL28B và liệu pháp interferon

Một số nghiên cứu về sự kết hợp genome-wide chứng minh rằng các SNP của vật chủ gần gene *IL28B* (interferon lambda 3) có liên quan với đáp ứng virus bền vững đối với điều trị bằng peginterferon alfa và ribavirin ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính. Những SNP này cũng liên quan với sự làm sạch HCV tự nhiên ở bệnh nhân nhiễm HCV cấp tính. Mặc dù sự phân bố các đa hình gene *IL28B* khác nhau giữa các nhóm chủng tộc khác nhau trên thế giới có thể giải thích một phần tính không đồng nhất trong các đáp ứng với điều trị dựa trên interferon giữa các nhóm chủng tộc khác nhau, sinh học của những biến thể di truyền này chưa được hiểu rõ. Các SPN của gene *IL28B* liên quan rõ rệt với tỷ lệ đáp ứng virus bền vững ở các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 hoặc 4 và được điều trị kết hợp bằng peginterferon alfa và ribavirin. Tuy nhiên, sự liên quan giữa các biến thể gene *IL28B* và đáp ứng điều trị ở các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3 vẫn đang còn tranh luận. Những

biến thể của gene *IL28B* liên quan với động học của virus rất sớm khi đang điều trị ở các bệnh nhân viêm gan C mạn tính được điều trị dựa trên interferon alfa, và là yếu tố dự đoán mạnh nhất về đáp ứng điều trị ở các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1. Các biến thể của gene *IL28B* sẽ tiếp tục ảnh hưởng đến đáp ứng virus bền vững chừng nào interferon vẫn còn được bao gồm trong điều trị kháng virus chống lại HCV. Tuy nhiên, tác động này có thể được giảm đáng kể khi chế độ điều trị không có interferon trở nên có sẵn.

**Bảng 3** Các yếu tố liên quan với đáp ứng virus bền vững

---

Các yếu tố lâm sàng
Chỉ số khối cơ thể, thể trọng
Tuổi
Giới tính
Sự đề kháng insulin
Đồng nhiễm với HBV hoặc HIV
Các yếu tố sinh hóa và bệnh lý
ALT
GGT
Giai đoạn xơ hóa gan
Các yếu tố di truyền
Chủng tộc: Châu Á
Các SNP liên quan với gene <i>IL28B</i> (interferon lambda 3): genotype thuận lợi
Các yếu tố virus học
HCV RNA: tải lượng virus thấp (< 400.000 IU/ml)
HCV genotype: không phải 1
Những thay thế lõi HCV genotype 1: 70 wild
HCV genotype 1 NS5A 2209-2248, các đột biến ISDR: dạng đột biến
HCV genotype 1 NS5A 2334-2379, IRRDR
Các yếu tố điều trị
Tuần thủ điều trị: liều và thời gian
Đáp ứng virus nhanh
Chưa từng điều trị

---

*ISDR*: độ nhạy của interferon-vùng xác định, *IRRDR*: sự đề kháng interferon/ribavirin-vùng xác định.

### b. Nồng độ ALT bình thường

Khoảng 25% bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính có nồng độ ALT bình thường. Có phải những bệnh nhân này cần điều trị hay không vẫn còn là một vấn đề tranh luận. Đầu tiên, chúng ta nên bắt đầu từ một câu hỏi thế nào là nồng độ ALT bình thường. Định nghĩa theo quy ước về nồng độ ALT bình thường được thiết lập vào những năm 1980 dựa trên 95% dân số “bình thường” mà có thể đã bao gồm những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính chưa được chẩn đoán được hoặc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Người ta đã biết là một tỷ lệ đáng kể những người này có tổn thương gan đã được chứng minh về mặt mô học ( $\geq$  F2) mà sự tiến triển vào khoảng 50% của tỷ lệ gặp ở các bệnh nhân có nồng độ ALT tăng cao. Vì vậy, một số nhà nghiên cứu cho rằng định nghĩa theo quy ước về nồng độ ALT bình thường cần được sửa đổi. Cho đến nay, chỉ có một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng khảo sát hiệu quả của liệu pháp peginterferon alfa cộng ribavirin đối với những bệnh nhân có nồng độ ALT bình thường liên tục. Theo báo cáo, tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài đạt được sau điều trị, trong trường hợp nhiễm virus có các genotype 1, 2 hoặc 3, tương tự nhau giữa các bệnh nhân có nồng độ ALT bình thường và nồng độ ALT bất thường. Ngoài ra, nồng độ ALT

giảm còn 10 IU/l ở các bệnh nhân được điều trị và vẫn giữ mức thấp ở các bệnh nhân có đáp ứng virus bền vững.

*Các bệnh nhân không bị xơ hóa gan (F0) hoặc xơ hóa gan tối thiểu (F1) không nhất thiết cần liệu pháp kháng virus. Tuy nhiên, họ nên nhận được lời khuyên về các vấn đề sau:*

1. *Lịch sử tự nhiên của bệnh, đặc biệt khả năng xảy ra và thời gian dự kiến về bất kỳ các biến chứng liên quan đến gan có thể có.*
2. *Hiệu quả của các phương pháp điều trị hiện có.*
3. *Chi phí của các phương pháp điều trị hiện có.*
4. *Tác dụng phụ của các phương pháp điều trị hiện có và sự cần thiết tiếp tục tránh thai sau khi sử dụng ribavirin.*

### c.Điều trị chuẩn hiện nay (SOC)

Tỷ lệ thành công của việc điều trị HCV đã cải thiện hơn nữa từ tuyên bố đồng thuận của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á-Thái Bình Dương (APASL) năm 2007. Sự kết hợp tiêm dưới da peginterferon alfa tác dụng kéo dài 1 lần/tuần kết hợp với việc uống ribavirin hàng ngày là điều trị chuẩn hiện nay, đặc biệt đối với các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 (và 4) . Liều khuyến cáo của peginterferon alfa-2a là 180 µg/tuần và của peginterferon alfa-2b là 1,5 µg/kg thể trọng. Liều ribavirin 1.000 mg/ngày được khuyến cáo đối với những người cân nặng đến 75 kg và 1.200 mg đối với những người cân nặng trên 75 kg .

#### *Hai dạng peginterferon*

Có hai sản phẩm peginterferon alfa đã được cấp phép hiện có để sử dụng: peginterferon alfa-2a và alfa-2b. Có một số tài liệu liên quan đến các hiệu quả khác nhau của hai interferon này (Bảng 4). Một phân tích tổng hợp báo cáo là peginterferon alfa-2a liên quan với các tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài hơi cao hơn so với peginterferon alfa-2b .

#### Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng interferon và ribavirin, cần thận trọng đặc biệt để xác định những bệnh nhân có thể có nguy cơ cao bị các tác dụng phụ (Bảng 1); khuyến cáo theo dõi trong khi điều trị chủ yếu để phòng ngừa các tác dụng phụ nghiêm trọng .

Thận trọng đặc biệt đối với việc điều trị bằng interferon và ribavirin bao gồm các vấn đề sau đây .

- Những người sử dụng ribavirin phải thực hiện việc tránh thai nghiêm ngặt trong quá trình điều trị và trong 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.
- Các tác dụng phụ thường nặng hơn ở những tuần đầu điều trị và thường có thể được xử trí bằng thuốc giảm đau và thuốc chống trầm cảm.
- Các tác dụng phụ do ribavirin và interferon có thể được kiểm soát bằng erythropoietin và yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF).

Các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 và 3 đã có tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài trên 80% . Khuyến cáo các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 nên được điều trị trong 1 năm và các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3 nên được điều trị trong 6 tháng. Các dữ liệu gần đây cho thấy 72 tuần điều trị có thể có hiệu quả hơn 48 tuần đối với các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 (và 4) có đáp ứng chậm đối với liệu pháp interferon/ribavirin (Bảng 5). Vì số lượng bệnh nhân có đáp ứng chậm là nhỏ, cần có một số nghiên cứu quy mô lớn trong tương lai trước khi có thể rút ra kết luận rõ ràng. Mối tương quan giữa các đáp ứng và tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài đã được báo cáo và có thể hữu ích để quyết định thời gian điều trị.

#### d.Liệu pháp hỗ trợ hoặc bổ sung đối với nhiễm HCV mạn tính

Những bệnh nhân không đạt được đáp ứng virus bền vững bao gồm những người không có đáp ứng (đáp ứng vô hiệu) ban đầu và những người tái phát. Ở đây, chúng tôi mô tả liệu pháp hỗ trợ hoặc bổ sung đối với các bệnh nhân là những người không có đáp ứng theo điều trị chuẩn hiện nay, liệu pháp peginterferon cộng ribavirin và đối với những bệnh nhân bị chống chỉ định dùng liệu pháp này. Ngoài điều trị dựa trên interferon alfa, cần có các bình luận về việc sử dụng các liệu pháp bổ sung do chúng đang được sử dụng rộng rãi ở khu vực Châu Á – Thái Bình Dương . Không có liệu pháp hỗ trợ hoặc bổ sung nào đã được chứng minh là cải thiện hoặc làm giảm sự xơ hóa gan . Tuy nhiên, các liệu pháp đã được chứng minh làm giảm ALT huyết thanh có thể được xem xét khi không có phương thức điều trị hiệu quả để đạt được đáp ứng virus bền vững. Những liệu pháp hỗ trợ như vậy có thể bao gồm trích máu tĩnh mạch, acid ursodeoxycholic (UDCA) và Stronger Neo-Minophagen C (SNMC), glycyrrhizin . Ở các bệnh nhân thất bại trong việc đáp ứng đối với điều trị bằng interferon hoặc những bệnh nhân mà liệu pháp interferon bị chống chỉ định, những liệu pháp hỗ trợ có thể hữu ích. Gần đây, tác dụng của liệu sử dụng hàng ngày 600 mg UDCA đã được chứng minh làm giảm nồng độ ALT và G-GTP ở các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT). Ofloxacin, các thuốc kháng viêm không steroid và amantadine (hoặc chất tương tự của nó) đã được tìm thấy không có lợi. Thymosin alfa-1, vaccine peptide và chất ức chế cyclophilin Debio 025 đã cho thấy một số hứa hẹn, sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với interferon alfa, nhưng cần có các nghiên cứu lớn hơn.

Cần theo dõi các bệnh nhân về độc tính đối với gan, thận, hoặc phổi trong thời gian điều trị bằng các dược thảo, khi sử dụng đơn độc và đặc biệt khi sử dụng kết hợp với liệu pháp kháng virus . Ở các bệnh nhân không có đáp ứng với liệu pháp interferon hoặc liệu pháp kết hợp interferon/ribavirin, vitamin E, statin, thymosin alfa 1, interleukin-10, UDCA, TJ-9 (Sho-saiko-to), glycyrrhizin và có thể là các dược thảo khác như silymarin hoặc silibinin có thể đáng được đánh giá thêm về ảnh hưởng đối với sự xơ hóa gan và nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan.

**Bảng 4** So sánh kết quả điều trị bằng peginterferon alfa-2a cộng ribavirin so với peginterferon alfa-2b cộng ribavirin

Các tác giả [tài liệu tham khảo]	Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững của PEG-IFN alfa-2a so với PEG-IFN alfa-2b	Trị số P
Laguno và cộng sự [161]	32% so với 28%	NS
McHutchison và cộng sự [162]	41% so với 40%, 38%	NS
Rumi và cộng sự [163]	48% so với 32%	0,04
Ascion và cộng sự [164]	55% so với 40%	0,04
Witthoef và cộng sự [165]	50% so với 44%	0,047
Award và cộng sự [166]	47% so với 41%	0,004

SVR : đáp ứng virus kéo dài, PEG-IFN : peginterferon, NS : không có ý nghĩa thống kê

**Bảng 5** So sánh hiệu quả điều trị của 48 tuần so với 72 tuần

Các tác giả [tài liệu tham khảo]	Đáp ứng virus bền vững đối với điều trị trong 48 tuần	Đáp ứng virus bền vững đối với điều trị trong 72 tuần	Trị số P
<b>Berg và cộng sự [175]</b>			
Đáp ứng virus sớm (EVR)	104/130 (80%)	90/119 (76%)	NS
Không có đáp ứng virus sớm	17/100 (17%)	31/106 (29%)	0,04
Tổng số	121/230 (63%)	121/225 (54%)	NS
<b>Pearlman và cộng sự [176]</b>			
Đáp ứng virus muộn (LVR)	9/49 (18%)	20/52 (38%)	0,026
<b>Ferenci và cộng sự [177]</b>			
Đáp ứng virus sớm hoàn toàn (cEVR)	56/87 (64.4%)	68/93 (73.1%)	NS
Đáp ứng virus sớm một phần pEVR	15/52 (28.8%)	20/57 (35.1%)	NS
<b>Buti và cộng sự [178]</b>			
Đáp ứng virus muộn (LVR)	37/86 (43%)	35/73 (48%)	NS

SVR : đáp ứng virus kéo dài, EVR : đáp ứng virus sớm, LVR: đáp ứng virus muộn, cEVR: đáp ứng virus sớm hoàn toàn, pEVR: đáp ứng virus sớm một phần, NS: không có ý nghĩa thống kê

#### e.Điều trị duy trì bằng interferon

Có một số bằng chứng cho thấy điều trị duy trì bằng interferon hoặc peginterferon liều thấp có thể có lợi ích thứ cấp là giảm viêm, giảm tiến triển xơ hóa gan và có thể làm chậm sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan. Tuy nhiên, giá trị của điều trị duy trì vẫn còn đang tranh luận và cần có các nghiên cứu thêm. Tại thời điểm này, điều trị duy trì bằng peginterferon không thường được khuyến cáo đối với các bệnh nhân viêm gan C mạn tính không đáp ứng với điều trị chuẩn, mặc dù một số bệnh nhân chọn lọc có thể có lợi ích từ điều này. Thử nghiệm điều trị dài hạn kháng virus viêm gan C chống lại xơ gan (HALT-C) đã cho thấy điều trị dài hạn bằng peginterferon alfa-2a không làm giảm tỷ lệ tiến triển bệnh ở các bệnh nhân bị viêm gan C mạn tính và xơ gan tiến triển, là những người không đáp ứng với điều trị ban đầu bằng peginterferon và ribavirin. Tuy nhiên, nó đã cho thấy là các bệnh nhân bị xơ gan được điều trị bằng peginterferon có nguy cơ thấp hơn về ung thư biểu mô tế bào gan so với nhóm đối chứng. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng ở quy mô lớn với peginterferon alfa-2b khác đã đưa vào nghiên cứu hơn 600 bệnh nhân bị xơ gan mất bù đã thất bại trong việc chứng minh tác dụng có lợi của peginterferon liều thấp đối với việc giảm các tác dụng phụ trên lâm sàng, mặc dù phân tích nhóm phụ bệnh nhân có tăng áp lực tĩnh mạch cửa lúc ban đầu cho thấy một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa những bệnh nhân được điều trị và nhóm đối chứng. Có thể cần các nghiên cứu tương tự ở châu Á.

#### f.Tái điều trị bệnh nhân viêm gan C mạn tính không đạt được đáp ứng virus kéo dài

Ở những bệnh nhân viêm gan C mạn tính, việc tái điều trị bằng liệu pháp kết hợp peginterferon alfa và ribavirin (điều trị chuẩn) chỉ có thể đạt được đáp ứng virus bền vững ở

10-15% người không đáp ứng và 40-50% có đáp ứng virus bền vững ở những người tái phát . Mặc dù những người tái phát có các yếu tố thuận lợi liên quan với đáp ứng virus kéo dài có thể được tái điều trị bằng peginterferon cộng ribavirin mà không bổ sung các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA), trong tương lai gần, liệu pháp dùng ba thuốc bằng DAA nên là liệu pháp chuẩn để tái điều trị các bệnh nhân viêm gan C mạn tính không đáp ứng với điều trị chuẩn .

#### g. Điều trị nhiễm HCV có các genotype khác

##### *Genotype 4*

Thời gian điều trị khuyến cáo đối với những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 là 48 tuần. Thời gian điều trị có thể thay đổi với peginterferon alfa-2b cộng ribavirin đã xác nhận rằng điều trị 48 tuần trội hơn 36 tuần và 24 tuần. Người ta cho rằng các bệnh nhân genotype 4 không có đáp ứng virus sớm (EVR) không đạt được đáp ứng virus bền vững và vì vậy sẽ có không lợi khi tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, trong một thử nghiệm khác, đáp ứng virus sớm đã cho thấy giá trị dự đoán âm tính trong việc dự đoán sự thất bại đối với việc đạt đáp ứng virus bền vững. Ferenci và cộng sự đã quan sát thấy đáp ứng virus kéo dài ở 26/30 bệnh nhân genotype 4 có đáp ứng virus nhanh (RVR) (87%) sau 24 tuần điều trị bằng peginterferon alfa-2a và ribavirin.

Nói chung, các bệnh nhân genotype 4 nên được điều trị bằng liệu pháp kết hợp peginterferon alfa (liều chuẩn) và ribavirin liều cao theo thể trọng (1.000-1.200 mg/ngày) trong 48 tuần. Chưa có đủ dữ liệu để hỗ trợ các chế độ điều trị thay thế ở giai đoạn này .

##### *Genotype 5*

Nhiễm HCV genotype 5 đã được báo cáo ở Nam Phi, là nơi genotype này phổ biến nhất. Vì chưa có đủ dữ liệu để đề nghị phương pháp điều trị tối ưu, khuyến cáo các bệnh nhân này nên được điều trị tương tự như bệnh nhân genotype 1 .

##### *Genotype 6*

Đã có báo cáo là Việt Nam và Thái Lan có các bệnh nhân genotype 6 với số liệu tỷ lệ lưu hành là 6% đối với Việt Nam và 30% đối với Thái Lan. Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài là 75% và 86% đã được báo cáo trong các nghiên cứu nhỏ. So với phác đồ điều trị chuẩn 48 tuần, điều trị trong 24 tuần có liên quan với tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài thấp hơn (39 so với 75%,  $p = 0,044$ ). Vì vậy, khuyến cáo hiện nay là các đối tượng nhiễm HCV genotype 6 nên được điều trị như những bệnh nhân genotype 1 và 5 . Tuy nhiên, một thử nghiệm theo thời gian, ngẫu nhiên, đã báo cáo tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài tương tự ở các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 6 được điều trị trong 24 tuần (70%) và 48 tuần (79%) bằng peginterferon và ribavirin . Những nghiên cứu này là những thử nghiệm quy mô nhỏ và cần có những nghiên cứu theo thời gian lớn hơn bổ sung đối với các bệnh nhân HCV genotype 6 để xác nhận chế độ điều trị tối ưu.

#### h. Các thuốc mới đối với HCV: các chất ức chế protease và những chất khác

Mặc dù điều trị chuẩn hiện nay bằng liệu pháp peginterferon cộng ribavirin có thể chữa khỏi một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính, hiệu quả điều trị vẫn còn chưa thỏa đáng, đặc biệt đối với các bệnh nhân HCV genotype 1 với những biến thể di truyền không thuận lợi



liên quan đến gene *IL28B* và động học virus trong khi điều trị. Ngoài ra, liệu pháp peginterferon cộng ribavirin kéo dài, tốn kém và liên quan với nhiều tác dụng phụ khó chịu. Vì vậy, các chế độ điều trị hiệu quả hơn, dễ dung nạp hơn và phù hợp hơn được yêu cầu gần như cấp bách để chữa khỏi nhiều bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính hơn. Liệu pháp kháng virus mới, nhắm đích rõ rệt về các thuốc điều trị viêm gan C (STAT-C) hoặc DAA đã được phát triển để cải thiện tỷ lệ đáp ứng virus học đối với điều trị chuẩn hiện nay và có thể rút ngắn thời gian điều trị.

### Telaprevir (phase III): bệnh nhân HCV genotype 1 chưa từng được điều trị

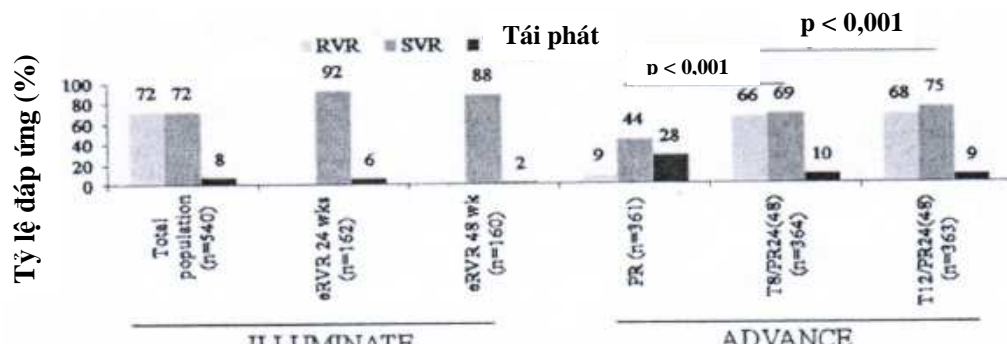
Sau các thử nghiệm phase II, hai thử nghiệm lâm sàng phase III (ILLUMINATE và ADVANCE) hiện nay đã được công bố. Thử nghiệm ILLUMINATE (n = 540) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đánh giá 12 tuần điều trị bằng telaprevir kết hợp với 24 tuần hoặc 48 tuần điều trị bằng peginterferon alfa-2a cộng ribavirin ở các bệnh nhân có đáp ứng virus nhanh mở rộng (eRVR), được định nghĩa là HCV RNA không phát hiện được ở tuần 4 và tuần 12 của điều trị. Những bệnh nhân không đạt được đáp ứng virus nhanh mở rộng được chỉ định điều trị 12 tuần bằng telaprevir kết hợp với 48 tuần bằng peginterferon alfa-2a cộng ribavirin (Hình 1). Tóm lại, 72% bệnh nhân (n = 389) đạt được đáp ứng virus nhanh và 65% (n = 352) đạt được đáp ứng virus nhanh mở rộng. Tỷ lệ chung về đáp ứng virus bền vững là 72%. Ở những bệnh nhân đạt được đáp ứng virus nhanh mở rộng, tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài ở các bệnh nhân điều trị 24 tuần là 92% và 48 tuần là 88%. ngừng điều trị ở 36 bệnh nhân (7%) điều trị 24 tuần và 94 bệnh nhân điều trị 48 tuần (17%) do thất bại về mặt virus học và các tác dụng phụ. Những tác dụng phụ thường gặp nhất dẫn đến ngừng điều trị sớm là mệt mỏi và thiếu máu. Tóm lại, tỷ lệ đáp ứng virus bền vững ở các bệnh nhân có đáp ứng virus nhanh mở rộng được điều trị 24 tuần tương tự như những bệnh nhân được điều trị 48 tuần. Việc bổ sung telaprevir vào điều trị chuẩn có thể cải thiện tỷ lệ đáp ứng virus nhanh và điều trị theo đáp ứng đã dẫn đến tỷ lệ đáp ứng virus bền vững là 72%.

Thử nghiệm ADVANCE là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đánh giá hiệu quả và độ an toàn của việc điều trị 8 tuần hoặc 12 tuần bằng telaprevir kết hợp với peginterferon alfa-2a cộng ribavirin trong 24 tuần ở các bệnh nhân đạt được đáp ứng virus nhanh mở rộng hoặc 48 tuần ở các bệnh nhân không đạt được đáp ứng virus nhanh mở rộng. Các nhóm điều trị 8 tuần và 12 tuần bằng telaprevir đã có tỷ lệ đáp ứng virus nhanh cao hơn so với nhóm điều trị chuẩn (66% và 68% so với 9%). Ngoài ra, tỷ lệ đáp ứng virus bền vững trong khi điều trị theo đáp ứng cao hơn đáng kể ở các nhóm điều trị 8 tuần và 12 tuần bằng telaprevir so với nhóm điều trị chuẩn (69% và 75% so với 44%,  $p < 0,001$ ). Tổng cộng có 7% và 8% bệnh nhân ở các nhóm điều trị bằng telaprevir đã ngừng điều trị do các tác dụng phụ so với 4% ở nhóm điều trị chuẩn. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là ngứa và thiếu máu. Tóm lại, điều trị 8 tuần hoặc 12 tuần dựa trên telaprevir có thể cải thiện đáp ứng virus nhanh và việc điều trị theo đáp ứng có thể duy trì tỷ lệ đáp ứng virus bền vững cao và tránh điều trị quá mức.

**Hình 1.** Kết quả cuối cùng của thử nghiệm ILLUMINATE và ADVANCE phase III ở các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 chưa từng được điều trị.

P: peginterferon, R: ribavirin, T: telaprevir, eRVR: đáp ứng virus mở rộng.

Tài liệu tham khảo [197, 210, 211].



Tổng dân số (n=540)

eRVR 24 tuần (n=162)

eRVR 48 tuần (n=160)

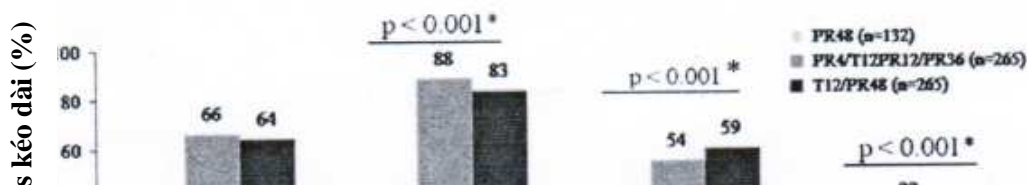
### Telaprevir (giai đoạn III): bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị

Sau một thử nghiệm phase II [212], thử nghiệm REALIZE (n = 662) đã được tiến hành, là một nghiên cứu phase III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đối với bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị bằng telaprevir 12 tuần kết hợp với 48 tuần bằng peginterferon alfa-2a và ribavirin [198] (Hình 2). Một nhóm của phase dẫn đầu 4 tuần điều trị bằng peginterferon alfa-2a và ribavirin trước khi sử dụng telaprevir đã được bao gồm để đánh giá có phải tỷ lệ đáp ứng virus bền vững được cải thiện không, so với một nhóm khác sử dụng đồng thời lúc bắt đầu điều trị. Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững ở nhóm điều trị dẫn đầu và điều trị hỗ trợ bằng telaprevir tương tự nhau ở cả hai nhóm và ở tất cả các nhóm phụ bệnh nhân. So với nhóm điều trị chuẩn, điều trị hỗ trợ bằng telaprevir đã cải thiện đáng kể tỷ lệ đáp ứng virus bền vững ở tất cả các bệnh nhân (66% và 64% so với 17%), những người tái phát trước đây (88% và 83% so với 24%), những người đáp ứng một phần trước đây (54% và 59% so với 15%) và những người không đáp ứng trước đây (33% và 29% so với 5%) ( $p < 0,001$ ). Tóm lại, ở các bệnh nhân HCV genotype 1 đã trải qua điều trị, tỷ lệ đáp ứng virus bền vững cao hơn ở các bệnh nhân được điều trị bằng telaprevir trong 12 tuần kết hợp với 48 tuần điều trị chuẩn so với các bệnh nhân được điều trị chuẩn. Giai đoạn điều trị dẫn đầu bằng peginterferon alfa-2a và ribavirin trước khi sử dụng telaprevir đã không có lợi ích điều trị thêm.

### Boceprevir (phase III): bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 chưa từng được điều trị

Sau một thử nghiệm phase II, thử nghiệm SPRINT-2 (n = 1097, 938 bệnh nhân không phải da đen và 159 bệnh nhân da đen) đã được tiến hành, là một nghiên cứu quốc tế phase III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đối với bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 chưa từng được điều trị (Hình 3). Tất cả các bệnh nhân được điều trị dẫn đầu 4 tuần bằng peginterferon alfa-2b và ribavirin, tiếp theo là ngẫu nhiên đến (1) 44 tuần dùng boceprevir và điều trị chuẩn, (2) 44 tuần điều trị chuẩn và (3) 24 tuần điều trị theo đáp ứng bằng boceprevir và điều trị chuẩn và 20 tuần điều trị chuẩn bổ sung khi nồng độ HCV RNA huyết thanh có thể phát hiện được trong các tuần từ 8-24. Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài ở bệnh nhân không phải người da đen được điều trị bằng boceprevir theo đáp ứng hoặc không theo đáp ứng cao hơn đáng kể so với tỷ lệ ở người được điều trị chuẩn (68% và 67% so với 40%,  $p < 0,0001$ ). Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài tương ứng ở người da đen là 42% ( $p = 0,044$  so với nhóm đối chứng), 53% ( $p = 0,004$  so với nhóm đối chứng) và 23%. Tóm lại, boceprevir kết hợp với peginterferon alfa-2b cộng ribavirin đã cải thiện tỷ lệ chung về đáp ứng virus kéo dài ở cả người da đen và không phải người da đen. Mặc dù thiếu máu xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng boceprevir, hiếm khi dẫn đến ngừng điều trị. Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài tương đương ở các bệnh nhân được điều trị bằng boceprevir theo đáp ứng hoặc không theo đáp ứng.

**Hình 2** Kết quả cuối cùng của thử nghiệm phase III REALIZE ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị. P: peginterferon, R: ribavirin, T: telaprevir. \*Dữ liệu gộp của nhóm điều trị dẫn đầu bằng

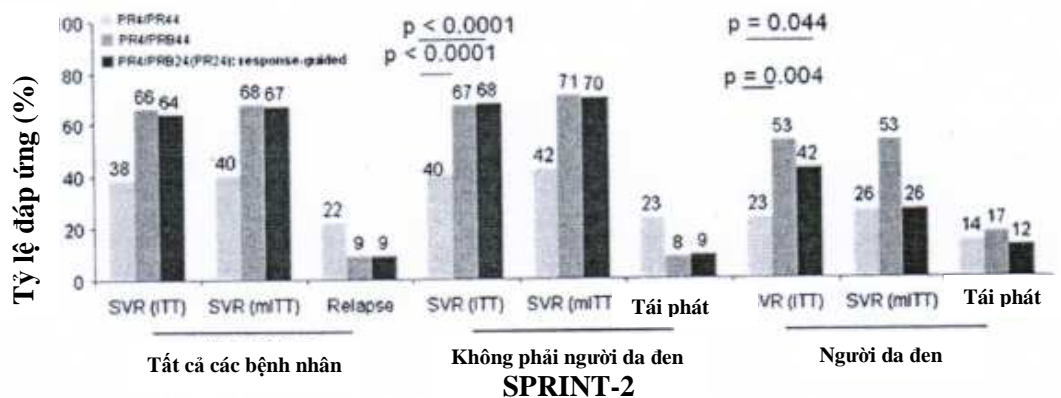


p < 0,001\*

p < 0,001\*

Tất cả các bệnh nhân      Người tái phát      Người đáp ứng một phần      Người không đáp ứng

**Hình 3** Kết quả cuối cùng của thử nghiệm phase III SPRINT-2 ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 chưa từng được điều trị. P: peginterferon, R: ribavirin, B: boceprevir, SVR: đáp ứng virus kéo dài, ITT: nhóm theo ý định điều trị, mITT: nhóm theo ý định điều trị sửa đổi. Ref. [196]



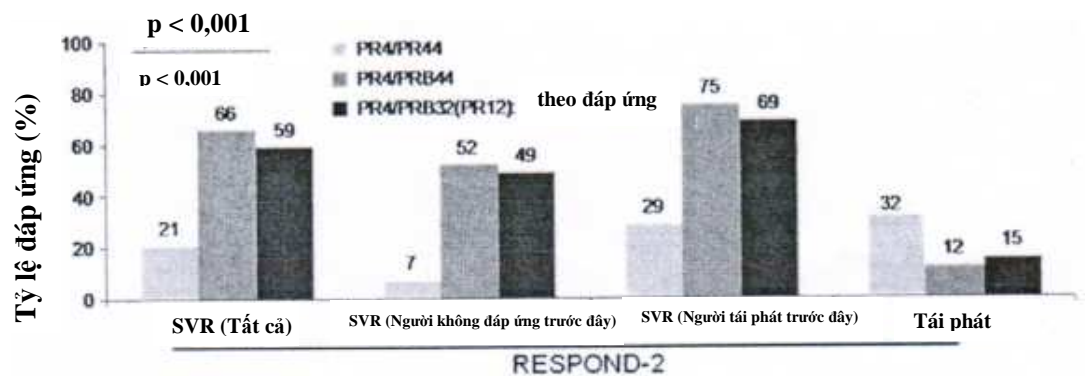
*Boceprevir (phase III): bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị*

Thử nghiệm RESPOND-2 (n = 403) là một nghiên cứu quốc tế phase III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đối với bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị (Hình 4). Tất cả các bệnh nhân được điều trị dẫn đầu 4 tuần bằng peginterferon alfa-2b cộng ribavirin, tiếp theo là ngẫu nhiên đến (1) 44 tuần dùng boceprevir và điều trị chuẩn, (2) 44 tuần điều trị chuẩn, và (3) 32 tuần điều trị theo đáp ứng bằng boceprevir và điều trị chuẩn và 12 tuần điều trị chuẩn bổ sung khi nồng độ HCV RNA huyết thanh có thể phát hiện được ở tuần 8, nhưng trở nên không phát hiện được ở tuần 12 của việc điều trị (Hình 4). Tổng cộng 35-36% của nhóm nghiên cứu là những người không đáp ứng trước đây và những người khác là những người tái phát trước đây. Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững ở nhóm điều trị bằng boceprevir theo đáp ứng (59%) và không theo đáp ứng (66%) cao hơn so với ở nhóm điều trị chuẩn (21%) (p < 0,0001). Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài ở người không đáp ứng trước đây, được điều trị bằng boceprevir theo đáp ứng là 40%, điều trị bằng boceprevir không theo đáp ứng là 52% và điều trị chuẩn là 7%, và tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài ở người tái phát trước đây, được điều trị bằng boceprevir theo đáp ứng là 69%, điều trị bằng boceprevir không theo đáp ứng là 75% và điều trị chuẩn là 29%. Tỷ lệ tái phát thấp hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng boceprevir (15 and 12%) so với bệnh nhân được điều trị chuẩn (32%). Tóm lại, ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị, boceprevir kết hợp với peginterferon alfa-2b và ribavirin đã cải thiện tỷ lệ chung về đáp ứng virus bền vững ở cả người không đáp ứng trước đây và người tái phát trước đây.

## Triển vọng tương lai ở bệnh nhân châu Á viêm gan C mạn tính

Bằng cách sử dụng nghiên cứu genome-wide association (GWAS), các đa hình di truyền *IL28B* ở vật chủ, mã hóa interferon- $\lambda$ -3 trên nhiễm sắc thể 19 đã cho thấy có liên quan với đáp ứng điều trị ở bệnh nhân châu Âu, bệnh nhân người Mỹ gốc Phi và bệnh nhân châu Á viêm gan C bị nhiễm HCV genotype 1. Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững cao hơn trong khi điều trị chuẩn ở bệnh nhân châu Á so với bệnh nhân phương Tây (70 so với 50%) có thể được giải thích một phần bởi thực tế là bệnh nhân châu Á có tần suất cao hơn về gene SNPs *IL28B* có lợi so với bệnh nhân phương tây. Với lợi thế vốn có này, bệnh nhân châu Á nhiễm HCV genotype 1 chưa từng được điều trị được dùng liệu pháp 3 thuốc trong 24 tuần bằng DAA và peginterferon cộng ribavirin được dự kiến sẽ có tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài còn cao hơn 90%.

**Hình 4** Kết quả cuối cùng của thử nghiệm phase III RESPOND-2 ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã trải qua điều trị. P: peginterferon, R: ribavirin, B: boceprevir. Ref. [26]



**Bảng 6** Các tác dụng phụ thường gặp, các biến thể HCV liên quan với sự đề kháng và điều trị bằng telaprevir và boceprevir

Telaprevir để điều trị nhiễm virus viêm gan C mạn tính chưa được điều trị		
Tác dụng phụ	Có telaprevir (%)	Không có telaprevir (%)
Rối loạn tiêu hóa		
Buồn nôn	40-43	31
Tiêu chảy	28-32	22
Rối loạn da		
Ngứa	45-50	36
Nổi ban	35-37	24
Thiếu máu	37-39	19
Boceprevir để điều trị nhiễm virus viêm gan C mạn tính chưa được điều trị		
Tác dụng phụ	Có boceprevir (%)	Không có boceprevir (%)
Thiếu máu	49	29
Loạn vị giác	37-43	18
Giảm bạch cầu trung tính (500-750/mm <sup>3</sup> )	24-25	14
Các biến thể liên quan với sự đề kháng	15-17	-

Mặc dù DAA kết hợp với peginterferon alfa cộng ribavirin có thể cải thiện đáp ứng điều trị ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, các tác dụng phụ và chi phí cộng thêm có thể ngăn cản việc sử dụng không chọn lọc những thuốc này (Bảng 6). Vấn đề này đặc biệt có ý nghĩa ở bệnh nhân châu Á nhiễm HCV do đáp ứng virus nhanh và đáp ứng virus bền vững cao hơn được dự đoán khi so với bệnh nhân phương tây. Từ triển vọng ở người châu Á, chúng tôi tập trung vào vai trò của IL28B genotype ở bệnh nhân châu Á nhiễm HCV genotype 1 hoặc 2 là những người có thể có lợi từ việc rút ngắn thời gian điều trị bằng peginterferon alfa cộng ribavirin hoặc những người có thể có lợi từ việc dùng bổ sung DAA từ các thử nghiệm lâm sàng thêm. Cần có các nghiên cứu ở quy mô lớn để làm cho việc điều trị theo từng cá nhân thực tế hơn đối với bệnh nhân châu Á, cải thiện hiệu quả điều trị và giảm chi phí y tế ở châu Á.

Hơn nữa, dường như có sự khác biệt giữa các subtype 1a và 1b của HCV. Sự kháng thuốc đối với telaprevir hoặc boceprevir thường gặp hơn với HCV subtype 1a so với 1b. Các chất ức chế NS5B polymerase nonnucleoside (NNI) khác nhau cũng cho thấy ít hoạt tính chống lại HCV subtype 1a hơn so với 1b. Đáng chú ý, một nghiên cứu sơ bộ gần đây với chế độ điều trị không có interferon với 2 DAA cho thấy đáp ứng virus bền vững có thể khác nhau giữa subtype 1a và 1b. Vì vậy, chế độ điều trị không có interferon có thể có ảnh hưởng lớn hơn trên sự điều trị HCV ở các nước châu Á là nơi 90% trường hợp nhiễm HCV genotype 1 được chiếm bởi subtype 1b.

*Tuyên bố đồng thuận: điều trị nhiễm HCV*

*Nhiễm HCV cấp tính.*

- 1. Điều trị nhiễm HCV cấp tính nên được trì hoãn trong 8-16 tuần để cho phép hồi phục tự nhiên, đặc biệt ở bệnh nhân có triệu chứng (II-1). Tuy nhiên, bệnh nhân có kiểu gen IL28B không thuận lợi có thể được điều trị sớm hơn 12 tuần, vì cơ hội hồi phục tự nhiên thấp.*
- 2. Cả interferon chuẩn (liều cao) và peginterferon có thể được sử dụng để điều trị các đối tượng bị viêm gan C cấp tính (I).*
- 3. Điều trị viêm gan C cấp tính cần được tiếp tục trong 24 tuần trong trường hợp genotype 1 và trong 12 tuần trong trường hợp genotypes 2 hoặc 3 (II-1).*
- 4. Việc bổ sung ribavirin dường như không làm tăng đáp ứng virus bền vững ở bệnh nhân viêm gan C cấp tính được điều trị bằng interferon hoặc peginterferon (II-2).*
- 5. Những bệnh nhân đang sử dụng ma túy và đồng nhiễm HCV/HIV có thể được điều trị hữu ích bằng peginterferon trong 24 tuần.*

*Nhiễm HCV mạn tính (điều trị bằng phương pháp điều trị chuẩn).*

6. *Đáp ứng virus bền vững nên là mục tiêu của trị liệu kháng virus đối với nhiễm HCV. Đáp ứng về sinh hóa (nồng độ ALT) và mô học chỉ nên được sử dụng như các mô tả thứ cấp, mặc dù sự bình thường hóa nồng độ ALT và sự cải thiện về mô học cũng có thể làm thay đổi lịch sử tự nhiên và kết quả lâm sàng (II-2).*
7. *Trước khi bắt đầu điều trị bằng interferon và ribavirin, cần hoàn thành những điều sau đây: (III)*
  - *Kiểm tra tiền sử y khoa đầy đủ và khám lâm sàng.*
  - *Kiểm tra các xét nghiệm cơ bản bao gồm sinh hóa gan, chức năng thận, công thức máu toàn phần, chức năng tuyến giáp và các nghiên cứu về tự kháng thể.*
  - *Định genotype/serotype HCV RNA (định lượng) và HCV huyết thanh.*
  - *Sinh thiết gan, nếu thích hợp.*
  - *Đánh giá tim và phổi nếu có chỉ định.*
  - *Đánh giá về tâm thần, nếu có chỉ định.*
  - *Xét nghiệm thai nghén.*
8. *Định nghĩa thông thường về nồng độ ALT bình thường bao gồm một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân xơ hóa gan. Những bệnh nhân có nồng độ ALT bình thường có tỷ lệ đáp ứng tương tự với những người có nồng độ ALT tăng và có thể được xem xét để điều trị, đặc biệt khi sinh thiết gan cho thấy xơ hóa trung bình đến xơ hóa tiến triển, nồng độ ALT của họ gần với giới hạn trên và tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài cao (I).*
9. *Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 và 3 có thể được điều trị bất kể giai đoạn của bệnh (HI).*
10. *Những bệnh nhân xơ gan còn bù chứ không phải xơ gan mất bù có thể được xem xét để điều trị (I).*
11. *Trong thời gian điều trị, cần thực hiện những điều sau đây: (III)*
  - *Kiểm tra tiền sử y khoa đầy đủ và khám lâm sàng vào mỗi lần thăm khám.*
  - *Sinh hóa gan và chức năng thận mỗi 4 tuần.*
  - *Công thức máu toàn phần lúc 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần và mỗi 4 tuần sau đó.*
  - *HCV RNA huyết thanh lúc 4 tuần và 12 tuần.*
  - *Chức năng tuyến giáp mỗi 3-6 tháng.*
  - *Đánh giá về tâm thần, nếu có chỉ định.*

- Chụp X-quang ngực, khám mắt hoặc thính lực đồ, nếu có chỉ định.
- Đánh giá tim, nếu có chỉ định.
- Tăng cường tư vấn về sự cần thiết tránh thai.

12. Ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 mạn tính, áp dụng các điều sau đây: (I)

- Khuyến cáo điều trị bằng peginterferon và ribavirin trong 48 tuần.  
Ở bệnh nhân đạt được đáp ứng virus nhanh ở tuần 4, có thể ngừng điều trị sau 24 tuần nếu HCV RNA ở mức cơ bản < 400.000 IU/ml.
- Ở những bệnh nhân đạt được đáp ứng virus sớm (EVR) hoàn toàn ở tuần 12, nên tiếp tục điều trị đến 48 tuần.
- Ở những bệnh nhân không đạt được đáp ứng virus sớm ở tuần 12 nhưng cho thấy giảm đáng kể về nồng độ HCV RNA (đáp ứng virus sớm một phần) và HCV RNA âm tính ở tuần 24 (đáp ứng virus muộn, LVR), có thể tiếp tục điều trị đến 72 tuần (Hình 5).

13. Ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3 mạn tính, áp dụng các điều sau đây: (I)

- Khuyến cáo điều trị bằng interferon alfa thông thường cộng ribavirin hoặc peginterferon alfa có hoặc không có ribavirin trong 24 tuần (mặc dù peginterferon cộng ribavirin có thể hiệu quả hơn ở bệnh nhân xơ gan hoặc có tải lượng virus cao).
- Có một số bằng chứng cho thấy rút ngắn thời gian điều trị còn 16 tuần ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 đem lại đáp ứng virus kéo dài tương đương với 24 tuần điều trị (Hình 5).

14. Sau điều trị: (III)

- Nếu đạt được đáp ứng virus vào cuối điều trị (ETVR), cần theo dõi bệnh nhân và đánh giá nồng độ HCV RNA huyết thanh 24 tuần sau đó để ghi nhận đáp ứng virus bền vững .
  - Cần tiếp tục biện pháp tránh thai có hiệu quả trong ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng ribavirin.
15. Ở những người trải qua điều trị trước đây bằng interferon thông thường hoặc đơn trị liệu bằng peginterferon và đã gặp không đáp ứng hoặc tái phát, có thể xem xét tái điều trị bằng peginterferon cộng ribavirin, đặc biệt ở những người có xơ hóa đáng kể hoặc xơ gan (II-2).
16. Điều trị duy trì bằng peginterferon không thường được khuyến cáo đối với bệnh nhân viêm gan C mạn tính không đáp ứng với điều trị chuẩn (I).

Nhiễm HCV genotype 1 mạn tính (điều trị bằng DAA).

17. Điều này chỉ áp dụng cho các nước hiện có telaprevir và boceprevir. Telaprevir kết hợp với peginterferon alfa cộng ribavirin cải thiện đáng kể tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài ở bệnh nhân nhiễm HCV 1 chưa từng được điều trị và đã trải qua điều trị.
18. Boceprevir kết hợp với peginterferon alfa cộng ribavirin cải thiện đáng kể tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài ở bệnh nhân nhiễm HCV 1 chưa từng được điều trị và đã trải qua điều trị (Hình 5).
19. Các tác dụng phụ cấp độ 3 (chủ yếu là thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu) thường gặp (Bảng 6). Thận trọng đặc biệt đối với các rối loạn da như nổi ban, phát ban do thuốc và ban đỏ vào mỗi lần thăm khám ở bệnh viện. Khi các rối loạn da xảy ra ở cấp độ 2-4, các bác sĩ lâm sàng nên hỏi ý kiến bác sĩ da liễu để giảm hoặc ngừng thuốc ức chế protease.

A)

Tuần	Tình trạng HCV RNA					
0	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	LVL	LVL	HVL
4	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Bất kỳ
12	Dương tính & NR	Dương tính & pEVR	Dương tính & pEVR	Âm tính	Âm tính	Âm tính
24	↓	Dương tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Ngừng lúc 12 tuần	Ngừng lúc 24 tuần	72 tuần điều trị	24 tuần điều trị	48 tuần điều trị (Điều trị chuẩn)	48 tuần điều trị (Điều trị chuẩn)

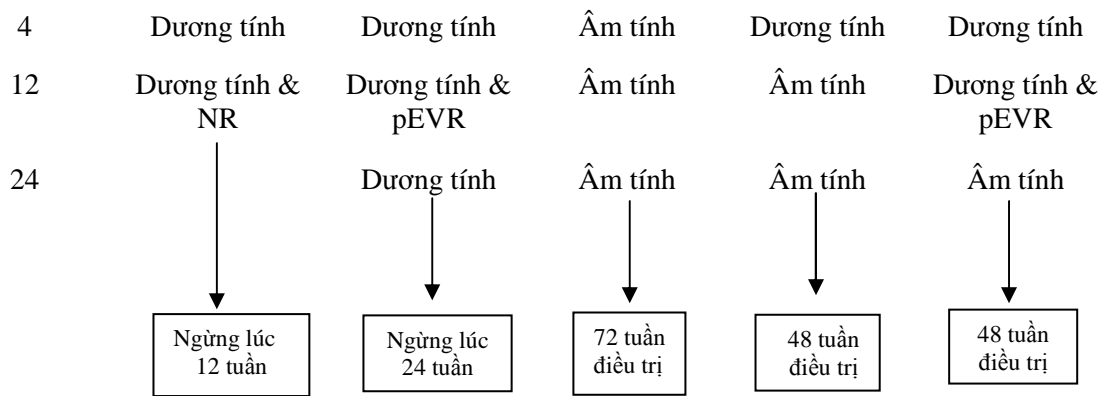
B)

Tuần	Chưa từng được điều trị			Tái điều trị	
	Tình trạng HCV RNA			Tình trạng HCV RNA	
0	LVL	LVL	LVL	HVL	Bất kỳ
4	Âm tính	Dương tính	Dương tính	↓	↓
12	Âm tính	Âm tính	Dương tính	↓	↓
	↓	↓	↓	↓	↓
	24 tuần điều trị	48 tuần điều trị (Điều trị chuẩn)	Ngừng lúc 12 tuần	24-48 tuần điều trị & DAA	48 tuần điều trị & DAA

C)

Tuần	Tình trạng HCV RNA					
0	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ





**Hình 5** Thuật toán có thể cung cấp một số hướng dẫn liên quan đến điều trị viêm gan C mạn tính gây ra bởi HCV genotype 1 (a, b) và không phải genotype 1 (c). a Điều trị bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 bằng peginterferon cộng ribavirin, b Điều trị bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 bằng thuốc kháng virus trực tiếp (DAA) cộng peginterferon và ribavirin. Việc lựa chọn chế độ điều trị và các nguyên tắc ngừng điều trị với telaprevir khác so với boceprevir. c Điều trị bệnh nhân nhiễm HCV không phải genotype 1 bằng peginterferon cộng ribavirin. HVL: tải lượng virus cao, LVL: tải lượng virus thấp; Bất kỳ: HVL và LVL, pEVR: đáp ứng virus sớm một phần, Positive: dương tính đối với HCV RNA, Negative: âm tính đối với HCV RNA, NR: không đáp ứng (đáp ứng vô hiệu), SOC: điều trị chuẩn, Tx: điều trị

## V. Các nhóm đặc biệt

### 1. Nhiễm HCV ở các đối tượng ghép gan

Vì tái nhiễm HCV sau ghép gan phổ biến và không thể tránh khỏi, điều này có thể là yếu tố quan trọng đối với sự mất mảnh ghép sớm. Việc điều trị nhiễm HCV sau ghép gan có khả năng gây mất mảnh ghép do sự thải mảnh ghép và có liên quan với giảm hiệu quả do việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế miễn dịch. Vì những lý do này, việc điều trị viêm gan mạn tính ở các đối tượng ghép gan bị xơ gan do HCV đã gây ra nhiều sự chú ý.

Nhiều nghiên cứu hồi cứu, không ngẫu nhiên, cho thấy có nguy cơ cao về nhiễm virus ở bệnh nhân xơ gan do HCV đặc biệt ở những người bị xơ gan mất bù đã được điều trị bằng interferon và ribavirin.

Một thử nghiệm theo thời gian, ngẫu nhiên, có đối chứng điều trị bằng peginterferon alfa-2a cộng ribavirin đối với bệnh nhân xơ gan nhiễm HCV đang chờ ghép gan ở Tây Ban Nha đã cho thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn cao hơn ở bệnh nhân được điều trị so với nhóm đối chứng. Điều này đặc biệt là trường hợp ở người có Child-Pugh loại B hoặc C, với 2 bệnh nhân chết vì viêm màng bụng tự phát do vi khuẩn (SBP) và viêm phổi. Suy gan cấp và suy tủy xương cũng thường gặp hơn ở nhóm điều trị. Nhìn chung, tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài 20% đã đạt được, với kết quả thành công hơn ở bệnh nhân có đáp ứng virus nhanh và những người bị nhiễm virus genotype không phải 1. Khuyến cáo điều trị dự phòng bằng norfloxacin đối với viêm màng bụng tự phát do vi khuẩn ở bệnh nhân có chức năng gan kém.

*Tuyên bố đồng thuận: Nhiễm HCV và ghép gan*

1. Những bệnh nhân bị viêm gan C mất bù có thể được xem xét điều trị kháng virus, với

điều kiện là họ có điểm Child-Pugh < 7 và điểm MELD < 18 với số lượng tiểu cầu > 60.000. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ ở một đơn vị gan có kinh nghiệm. Nên áp dụng một chế độ liều thấp tăng dần và điều trị hỗ trợ để phòng ngừa chảy máu do giãn tĩnh mạch và nhiễm trùng và khuyến cáo điều chỉnh giảm tế bào máu. (II-2)

2. Ở bệnh nhân viêm gan C đang được xem xét ghép gan, tiêu chuẩn tối thiểu để đưa vào danh sách nên giống với những người bị các bệnh gan nguyên phát khác (II-2).
3. Sau khi ghép gan, điều trị ưu tiên đối với viêm gan C tái phát (< 6 tháng sau khi ghép) chỉ nên sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng (II-2).
4. Điều trị tái phát đã xác định (> 6 tháng sau khi ghép) nên được xem xét ở những người bị bệnh nặng. Chế độ điều trị ưa thích là ít nhất 48 tuần bằng peginterferon cộng ribavirin (I).
5. Cần tránh ức chế miễn dịch quá mức trong giai đoạn đầu sau ghép (II-2).
6. Cũng cần phải tránh ngừng steroid nhanh trong giai đoạn muộn sau ghép (III).

## 2. Nhiễm HCV trong bệnh thận mạn tính

Các bệnh đi kèm nhiễm HCV và bệnh thận mạn tính (CKD) có thể biểu hiện theo 2 cách: nhiễm HCV trong thẩm phân duy trì và bệnh thận liên quan với HCV. Những rối loạn này có thể xảy ra ở thận tự nhiên và trong ghép thận cùng loài; đặc biệt, bệnh thận màng xảy ra ở hầu hết ghép thận cùng loài. Vì vậy, tất cả bệnh nhân bị bệnh thận cần được đánh giá về nhiễm HCV tiềm ẩn có thể có. Người ta đề nghị rằng bệnh nhân nhiễm HCV nên được kiểm tra ít nhất hàng năm về protein niệu và huyết niệu.

Trong số bệnh nhân thẩm phân bị nhiễm HCV, xơ gan, chủng tộc châu Á và tiền sử nghiện rượu là các yếu tố nguy cơ cao nhất về phát triển ung thư biểu mô tế bào gan [226]. Ngoài ra, nhiễm HCV có liên quan với nguy cơ cao hơn về tỷ lệ tử vong liên quan với gan ở bệnh nhân đang thẩm phân, ngay cả sau khi điều chỉnh các bệnh đi kèm đồng thời. Hơn nữa, nguy cơ vẫn còn cao theo thời gian. Ngoài ra, nhiễm HCV làm giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ở các bệnh nhân thẩm phân.

HCV RNA là một chỉ điểm trực tiếp về sự sao chép của HCV. Vì vậy, nên dùng xét nghiệm định tính nhạy RT-PCR để tìm HCV đối với bệnh nhân có nồng độ aminotransferase bất thường không giải thích được. Thông thường, bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối có nồng độ ALT huyết thanh thấp hơn so với nhóm bệnh nhân nói chung. Một số nghiên cứu cho thấy rằng đối với bệnh nhân nhiễm HCV, nồng độ ngưỡng của ALT tối ưu khoảng 0,4-0,45 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Kết hợp peginterferon alfa hoặc interferon alfa và ribavirin vẫn là trụ cột của việc điều trị nhiễm HCV ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính có tốc độ lọc của cầu thận (GFR) bình thường, nhẹ, trung bình hoặc giảm nặng và ngay cả suy thận. Tuy nhiên, bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính nhiễm HCV có giảm GFR trung bình đến nặng (15-59 ml/phút) và suy thận nên được điều trị với các liều peginterferon alfa-2a giảm (135 µg/tuần) hoặc peginterferon alfa- 2b (1 µg/kg/tuần) và ribavirin (200-800 mg/ngày). Đối với bệnh nhân thẩm phân bị

nhiễm HCV, cả interferon alfa chuẩn và các liều peginterferon alfa-2a giảm (135 µg/tuần) hoặc peginterferon alfa-2b (1 µg/kg/tuần) đơn trị liệu đã đạt được đáp ứng virus kéo dài ở < 40% bệnh nhân. Có thể dùng ribavirin, nhưng với một liều hàng ngày giảm rõ rệt cùng với theo dõi cẩn thận về thiếu máu và các tác dụng phụ khác. Cần phải sàng lọc các đối tượng ghép thận về nhiễm HCV và điều trị nếu họ xét nghiệm có HCV RNA dương tính. Tuy nhiên, chống chỉ định điều trị interferon alfa sau ghép thận do khả năng rối loạn chức năng mảnh ghép hoặc mất mảnh ghép, trừ khi lợi ích điều trị vượt quá nguy cơ, như trong trường hợp viêm gan ứ mật xơ hóa.

*Tuyên bố đồng thuận: HCV và bệnh thận mạn tính*

1. *Bệnh nhân nhiễm HCV cần được sàng lọc để tìm protein niệu và huyết niệu ít nhất hàng năm để phát hiện bệnh thận liên quan với HCV (III).*
2. *Thăm phân máu duy trì (bệnh thận mạn tính giai đoạn 5D) đem lại nguy cơ đáng kể về nhiễm trùng bệnh viện. Vì vậy, phải tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp thận trọng chuẩn để phòng ngừa nhiễm trùng bệnh viện (II-2).*
3. *Cần phải sàng lọc bệnh nhân đang thăm phân máu bằng xét nghiệm huyết thanh học và RT-PCR lúc thăm phân máu đầu tiên và khi chuyển sang từ một đơn vị thăm phân máu khác. Bệnh nhân thăm phân máu duy trì và các đối tượng để ghép thận cần được xét nghiệm tìm kháng thể kháng HCV mỗi 6-12 tháng và RT-PCR cần được thực hiện đối với những bệnh nhân có nồng độ aminotransferase tăng không giải thích được (II-2).*
4. *Sàng lọc nhân viên thăm phân về mặt huyết thanh học đều đặn được chỉ định (II-2).*
5. *Ở bệnh nhân thăm phân bị nhiễm HCV mạn tính, sinh thiết gan không phải là bắt buộc, nhưng được khuyến cáo, đặc biệt khi kết quả sẽ ảnh hưởng đến quyết định điều trị và khi cần đánh giá tiến triển của bệnh gan (II-2).*
6. *Khuyến cáo điều trị chuẩn đối với bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính nhiễm HCV có tốc độ lọc của cầu thận (GFR) bình thường hoặc giảm nhẹ (> 60 ml/phút) (II-2).*
7. *Khuyến cáo giảm liều peginterferon alfa-2a (135 µg/tuần) or peginterferon alfa-2b (1 µg/kg/tuần) và ribavirin (200-800 mg/ngày) đối với bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính nhiễm HCV có tốc độ lọc của cầu thận (GFR) giảm trung bình hoặc giảm nặng (15-59 ml/phút) và suy thận (< 15 ml/phút). Cũng khuyến cáo dùng interferon alfa chuẩn cộng liều thấp ribavirin (II-1).*
8. *Khuyến cáo dùng cả interferon alfa chuẩn và liều peginterferon alfa-2a giảm (135 µg/tuần) hoặc peginterferon alfa-2b (1 µg/kg/tuần) đối với bệnh nhân thăm phân bị nhiễm HCV (II-1). Nên dùng ribavirin với liều hàng ngày giảm rõ rệt, nếu kết hợp với interferon (II-3).*
9. *Chống chỉ định điều trị bằng interferon alfa ở người được ghép thận, trừ khi lợi ích của điều trị vượt quá nguy cơ (II-2).*

### **3.Nhiễm HCV trong bệnh thalassemia và hemophilia**

Truyền máu có lịch sử là một trong những nguồn lây truyền HCV chính trên toàn cầu. Bệnh

nhân bị bệnh hemophilia hoặc thalassemia được điều trị bằng các yếu tố đông máu cô đặc trước năm 1987 hoặc truyền máu trước năm 1993 và có liên quan với tỷ lệ lưu hành cao về nhiễm HCV. Hơn nữa, các bệnh đi kèm hemophilia hoặc thalassemia và nhiễm HCV dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao hơn bệnh chính .

Điều trị chuẩn nhiễm HCV mạn tính ở bệnh nhân bị bệnh hemophilia hoặc thalassemia là kết hợp của peginterferon alfa hoặc interferon alfa và ribavirin, như ở nhóm viêm gan C nói chung. Theo phân tích tổng hợp và xem xét có hệ thống được công bố gần đây, peginterferon alfa hoặc interferon alfa kết hợp với trị liệu bằng ribavirin tạo ra tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài tương tự ở bệnh nhân bị bệnh hemophilia/thalassemia và nhóm bệnh nhân nhiễm HCV nói chung . Tuy nhiên, thiếu máu liên quan đến ribavirin ở bệnh nhân bị bệnh thalassaemic làm tăng sự cần thiết truyền máu là 30-40%, với truyền máu mỗi 3-4 tuần để duy trì nồng độ hemoglobin 9-10 mg/dl Ribavirin không làm tăng các tác dụng phụ nặng hoặc ngừng điều trị. Một thử nghiệm theo thời gian, ngẫu nhiên, nhãn mở bao gồm trị liệu phối hợp peginterferon alfa và ribavirin đã cho thấy một tỷ lệ đáp ứng virus bền vững cao hơn so với peginterferon alfa đơn độc; loại trước dung nạp tốt hơn ngoại trừ sự tăng nhu cầu truyền máu. Nhiễm HCV genotype 1 và đồng nhiễm HIV là các yếu tố rất không thuận lợi cho đáp ứng với liệu pháp interferon.

*Tuyên bố đồng thuận: Nhiễm HCV ở bệnh nhân bị bệnh thalassemia và hemophilia*

1. *Bệnh nhân bị bệnh thalassemia hoặc hemophilia có nhiễm HCV mạn tính cần được xem xét điều trị kháng virus (I).*
2. *Ở bệnh nhân bị bệnh thalassemia hoặc hemophilia, khuyến cáo dùng đơn trị liệu bằng peginterferon hoặc trị liệu phối hợp bằng ribavirin, nhưng cần phải theo dõi cẩn thận để phát hiện thiếu máu và các tác dụng phụ khác về huyết học (I).*
3. *Sau ghép tủy xương ở bệnh nhân bị bệnh thalassemia, nên xem xét điều trị nhiễm HCV sau khi đã ngừng điều trị ức chế miễn dịch (II-2).*

#### **4.Nhiễm HCV ở trẻ em**

Giới hạn trên hiện tại của ALT ở trẻ em dường như quá cao không đáng tin cậy để phát hiện bệnh gan. Đối với trẻ em bị viêm gan C, ngưỡng dựa trên sinh học đem lại độ nhạy cao. Sự làm sạch virus tự nhiên rất thấp. Một nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm, hồi cứu/theo thời gian đã cho thấy vài trẻ em bị nhiễm HCV mạn tính đã sạch virus tự nhiên hơn một thập kỷ và genotype 3 có thể là một yếu tố thuận lợi cho việc làm sạch virus. Nếu sự làm sạch virus xảy ra, nó có xu hướng xảy ra sớm sau khi nhiễm virus và ở độ tuổi trẻ. Sự tiến triển xơ hóa được tìm thấy ở hầu hết trẻ em bị viêm gan C .

Việc chẩn đoán mắc phải HCV trong giai đoạn chu sinh đòi hỏi xét nghiệm kháng thể kháng HCV dương tính sau 18 tháng tuổi hoặc lớn hơn. Có thể xem xét thực hiện xét nghiệm RT-PCR tìm HCV RNA lúc 1-2 tháng tuổi ở trẻ sinh ra từ người mẹ bị nhiễm HCV, nếu mong muốn chẩn đoán sớm .

Một số nghiên cứu sử dụng sự kết hợp peginterferon alfa-2a hoặc 2b cùng với ribavirin đã cho thấy đáp ứng virus kéo dài rất tốt trong trường hợp genotypes 2 và/hoặc 3 và khoảng 57% đáp ứng virus kéo dài trong trường hợp genotype 1. Các liệu pháp peginterferon alfa phải

được sửa đổi theo diện tích bề mặt của cơ thể. Một số nghiên cứu đã sử dụng ribavirin với liều 15 mg/kg/ngày..

*Tuyên bố đồng thuận: nhiễm HCV ở trẻ em*

1. Việc chẩn đoán mắc phải HCV trong giai đoạn chu sinh đòi hỏi xét nghiệm kháng thể kháng HCV dương tính sau 18 tháng tuổi hoặc lớn hơn. Có thể xem xét thực hiện xét nghiệm RT-PCR tìm HCV RNA lúc 1-2 tháng tuổi ở trẻ sinh ra từ người mẹ bị nhiễm HCV, nếu mong muốn chẩn đoán sớm (II-2).
2. Điều trị kháng virus đối với viêm gan C có thể được dùng cho trẻ em từ 2-17 tuổi (D-2).
3. Đáp ứng kháng virus ở trẻ em đối với peginterferon alfa và ribavirin tương tự như ở người lớn. Liều peginterferon alfa phải được thay đổi theo diện tích bề mặt cơ thể (II-2).

## **5. Đồng nhiễm HCV và HIV**

Viêm gan C có ảnh hưởng hạn chế trên sự tiến triển bệnh nhiễm HIV. Ngược lại, HIV làm thay đổi lịch sử tự nhiên của viêm gan C ở một số vùng quan trọng. Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững sau khi điều trị bằng peginterferon và ribavirin ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV thấp hơn là 15-20% so với ở những bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc [7], nhưng các yếu tố dự đoán đáp ứng điều trị phần lớn là các yếu tố liên quan đến viêm gan C: đáp ứng virus nhanh (RVR), HCV genotype, tải lượng virus HCV, biên thể của gene *IL28B* và giai đoạn của bệnh gan. Đáp ứng virus bền vững với peginterferon alfa và ribavirin làm giảm các biến chứng liên quan đến gan và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV. Tỷ lệ gan mất bù trong khi điều trị viêm gan C cao hơn đáng kể ở bệnh nhân đồng nhiễm virus so với bệnh nhân HCV đơn độc, đặc biệt trong xơ gan.

*Tuyên bố đồng thuận: đồng nhiễm HCV và HIV*

1. Khuyến cáo sàng lọc thường xuyên tìm HIV sau khi đánh giá nguy cơ phơi nhiễm viêm gan C và tư vấn xét nghiệm trước.
2. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có bệnh nhiễm HIV tiến triển (số lượng CD4 <100/ $\mu$ l) cần được dùng liệu pháp kháng virus hoạt tính cao (HAART) việc điều trị HCV được trì hoãn cho đến khi chức năng miễn dịch được cải thiện, tốt nhất là cho đến khi đạt được số lượng CD4 > 200/ $\mu$ l (I).
3. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV chưa từng được điều trị kháng virus có số lượng CD4 100-350/ $\mu$ l nên bắt đầu liệu pháp kháng virus hoạt tính cao trước khi điều trị HCV (I).
4. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có số lượng CD4 > 350/ $\mu$ l cần được xem xét điều trị HCV và không cần liệu pháp kháng virus hoạt tính cao (I).
5. Điều trị kết hợp peginterferon và ribavirin trong 48 tuần là điều trị HCV được khuyến cáo; nên xem xét liều ribavirin theo cân nặng đối với bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 (I).
6. HCV RNA không phát hiện được ở tuần 4 của việc điều trị là yếu tố dự đoán tốt nhất về

*đáp ứng virus kéo dài ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV. Điều trị mở rộng bằng peginterferon và ribavirin quá 48 tuần có thể không cải thiện kết quả điều trị chung.*

- 7. Cần xem xét trì hoãn điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có HCV genotype 1 và tải lượng virus cao (> 800.000 IU/ml) nếu phát hiện bệnh gan sớm (F0/1) khi sinh thiết gan (I).*
- 8. Không có đủ bằng chứng để hỗ trợ việc điều trị HCV cho bệnh nhân có nồng độ ALT bình thường liên tục, nhưng có thể xem xét điều trị ở những bệnh nhân xơ hóa nặng (II-2).*
- 9. Đáp ứng virus kéo dài đối với peginterferon alfa và ribavirin làm giảm các biến chứng ở gan và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV.*
- 10. Cần tránh dùng didanosine, zidovudine và stavudin nếu chế độ điều trị HCV bao gồm cả ribavirin.*
- 11. Như đã quan sát thấy trong nhiễm HCV đơn độc, các biến thể của gene IL28B có thể dự đoán độc lập đáp ứng virus kéo dài ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV có genotype 1 hoặc nhiễm HCV không phải genotype 1 (II-1).*

## **6.Đồng nhiễm HCV và HBV**

Đối với bệnh nhân có xét nghiệm dương tính đối với cả kháng thể kháng HCV và kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HbsAg) nhưng có nồng độ HBV DNA huyết thanh đáng kể và HCV RNA huyết thanh không phát hiện được, có thể sử dụng peginterferon alfa hoặc chất tương tự nucleoside/nucleotide hoặc cả hai. Một nghiên cứu trên quy mô lớn gần đây đã chứng minh rằng về đáp ứng virus kéo dài đối với HCV, việc điều trị theo HCV genotype bằng peginterferon và ribavirin có hiệu quả tương đương ở bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc và bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HBV có nồng độ HCV RNA đáng kể. Đã quan sát thấy tác dụng dài hạn của interferon và ribavirin đối với sự thanh thải huyết thanh HBsAg ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV/HCV.

Ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HBV đã đạt được đáp ứng virus kéo dài với điều trị bằng peginterferon alfa và ribavirin, khuyến cáo theo dõi dài hạn và theo dõi tái phát nhiễm HBV.

*Tuyên bố đồng thuận: đồng nhiễm HCV và HBV*

- 1. Khuyến cáo sàng lọc thường xuyên tìm HBsAg ở những bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính, đặc biệt ở người sử dụng ma túy qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc các nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao khác.*
- 2. Xét nghiệm thường xuyên về HBV DNA huyết thanh không được khuyến cáo ở bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính có HbsAg âm tính.*
- 3. Xét nghiệm sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), bao gồm cả siêu âm gan và xét nghiệm nồng độ alpha-fetoprotein là cần thiết đối với bệnh nhân đồng nhiễm virus.*
- 4. Những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HCV có thể được chọn để điều trị kháng virus*

*theo cùng tiêu chuẩn như đối với những bệnh nhân nhiễm một loại virus.*

5. *Xác định loại virus nào chiếm ưu thế ở bệnh nhân nhiễm 2 loại virus trước khi bắt đầu điều trị là điều hữu ích.*
6. *Ở bệnh nhân có kháng thể kháng HCV dương tính, HbsAg và HCV PCR dương tính, khuyến cáo điều trị kết hợp peginterferon alfa với ribavirin, 48 tuần đối với HCV genotype 1 và 24 tuần đối với HCV genotype 2 hoặc 3.*
7. *Đối với những bệnh nhân có xét nghiệm dương tính đối với cả kháng thể kháng HCV và HbsAg nhưng có nồng độ HBV DNA huyết thanh đáng kể và HCV RNA huyết thanh không phát hiện được, có thể sử dụng peg-IFN alfa hoặc chất tương tự nucleoside/nucleotide hoặc cả hai.*
8. *Ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HBV đạt được đáp ứng virus kéo dài với điều trị bằng peginterferon alfa và ribavirin, khuyến cáo theo dõi dài hạn và theo dõi sự tái phát nhiễm HBV.*
9. *Cần tiêm chủng vaccine HBV cho bệnh nhân viêm gan C có HbsAg âm tính.*

#### **7.Nhiễm HCV và các biểu hiện ngoài gan**

Một số bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính có thể bị các bệnh ngoài gan, với phổ triệu chứng thay đổi từ mệt mỏi đến tổn thương gan thường xuyên . Ở nhiều bệnh nhân, những bệnh này qua khỏi sau đáp ứng virus kéo dài với điều trị kháng virus. Gần đây, đã có mô tả về sự tăng nguy cơ nhiều hơn gấp 2 lần về ung thư biểu mô đường mật trong gan cũng như một số mối liên quan đáng chú ý về xơ vữa động mạch và các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa với nhiễm HCV mạn tính.

*Tuyên bố đồng thuận: nhiễm HCV và các biểu hiện ngoài gan*

1. *Cần sàng lọc những bệnh nhân có cryoglobulin huyết hỗn hợp triệu chứng, viêm cầu thận, bệnh thận hoặc viêm mạch về nhiễm HCV và xem xét điều trị chuẩn kháng virus nếu dương tính (II-2).*
2. *Bệnh nhân bị viêm cầu thận và suy giảm chức năng thận (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 50 ml/phút) nên được điều trị bằng interferon đơn trị liệu (II-2).*
3. *Cần sàng lọc những bệnh nhân bị u lympho không Hodgkin tế bào B cấp độ thấp, u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT) và u lympho lách về nhiễm HCV vì việc điều trị kháng virus có thể làm làm thuyên giảm bệnh (II-2).*
4. *Những bệnh nhân bị viêm mạch và suy cơ quan đe dọa tính mạng có thể được xem xét để điều trị kháng tế bào B.*