

## NHỮNG HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C THEO HIỆP HỘI GAN MẬT CHÂU ÂU (EASL) 2014

*Nhiễm virus viêm gan C là một trong những nguyên nhân chính gây viêm gan mãn trên toàn thế giới. Ảnh hưởng lâu dài của nhiễm viêm gan virus C rất thay đổi từ những biến đổi nhẹ cho đến xơ hóa, xơ gan có kèm hoặc không kèm ung thư tế bào gan (HCC). Tổng số người nhiễm bệnh mãn tính trên thế giới ước tính có 160 triệu người, nhưng hầu hết những người này không biết tình trạng lây nhiễm của họ. Việc thực hiện mở rộng tiêu chuẩn tầm soát nhiễm HCV, như tập trung nhóm đối tượng sinh trong cùng thời điểm – là đề tài tranh luận chính của các nhà chuyên môn. Chăm sóc lâm sàng cho những bệnh nhân gan có liên quan nhiễm HCV ngày càng được quan tâm trong hai thập niên qua, nhờ có được sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của bệnh, và nhờ các tiến bộ trong qua trình chẩn đoán cũng như các cải thiện trong điều trị và phòng ngừa.*

*Những hướng dẫn thực hành lâm sàng của EASL (CPGs) với mục đích giúp cho các Bác sĩ và các tổ chức y tế khác, cũng như các bệnh nhân và các cá nhân liên quan quan tâm, trong quá trình lựa chọn quyết định bằng cách xem xét điều trị tối ưu cho bệnh nhân nhiễm HCV cấp và mãn tính. Những hướng dẫn này áp dụng cho các trị liệu đã được công nhận tại thời điểm ban hành. Hai thuốc ức chế men protease (PIs) đã hoàn thành giai đoạn III cho những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, và hai thuốc này đang được đăng ký sử dụng tại Châu Âu và vài nơi khác. Vì thế, những hướng dẫn này trên điều trị nhiễm HCV đã được cập nhật bao gồm hướng dẫn sử dụng hai thuốc PIs, và sẽ được thường xuyên cập nhật dựa trên sự công nhận các chỉ định điều trị mới cũng như kinh nghiệm lâm sàng. Bên cạnh đó những người lạm dụng thuốc cũng gia tăng đáng kể như một nhóm bệnh nhân nguy cơ có thể điều trị. EASL cũng đã được cập nhật về vấn đề này. Những hướng dẫn về HCV được xuất bản gần đây như phiên bản 2011 đã được cập nhật này được xây dựng trên những công trình nghiên cứu được đăng trước đó và được giữ lại rất nhiều không thay đổi. Đặc biệt, trị liệu đôi vẫn được giữ là trị liệu chuẩn cho những bệnh nhân nhiễm genotype non-1, và cho những bệnh nhân nhiễm genotype 1. Các tác giả của EASL lần này ghi nhận công việc đảm trách bởi Giáo sư Craxi và các tác giả của EASL 2011 – là những hướng dẫn tạo nền tảng cho lần bổ sung này.*

### **I. NỘI DUNG**

## **1. Dịch tễ học**

Ước tính có khoảng 160 triệu người, tức là 2,35% dân số thế giới, đã bị nhiễm mãn tính HCV. Theo ước tính hiện tại có từ 7,3 đến 8,8 triệu người nhiễm HCV ở các nước thuộc EU, có nghĩa là nhiều gấp 2 lần ước tính thực hiện năm 1997. Nhìn chung, tần suất nhiễm HCV khắp Châu Âu từ 0,4% đến 3,5% với sự thay đổi rộng theo địa hình và tỉ lệ cao thuộc khu vực phía nam và phía đông.

HCV là một sợi virus RNA dương tính, đặc trưng bởi tính đa dạng. Bảy kiểu gen HCV được đánh số từ 1 đến 7, và nhiều kiểu gen phụ khác đã được miêu tả. Các loại kiểu gen và gen phụ khác nhau do cấu trúc các chuỗi của chúng khác nhau từ 30% đến 20%. Kiểu gen 1 là kiểu gen thịnh hành nhất trên thế giới, và với tỉ lệ cao hơn gen phụ 1b ở Châu Âu, 1a ở Mỹ. Kiểu gen 3a là kiểu gen chiếm tỉ lệ cao ở dân số Châu Âu là dân số có sử dụng thuốc chích (PWID). Nhóm này ngày càng gia tăng tỉ lệ và tần suất nhiễm HCV genotype 4.

Genotype 2 thì tìm thấy theo từng khu dân cư ở khu vực địa trung hải trong khi 5 và 6 thì hiếm thấy ở Châu Âu. Kiểu gen mới số 7 tìm thấy ở bệnh nhân từ Canada và Bỉ, rất có thể do lây nhiễm từ vùng Trung Phi. Việc xác định kiểu gen và kiểu gen phụ không những là quan tâm về địa lý học mà nó còn quyết định phân loại và thời gian các trị liệu bằng thuốc kháng virus, bao gồm nguy cơ của các biến chứng kèm kháng thuốc có chọn lọc trong quá trình điều trị.

Đến thập niên 1990, những đường lây nhiễm chính HCV là truyền máu, quy trình chích thuốc không an toàn, sử dụng thuốc chích TM (IDU). Tất cả đường lây nhiễm này ước tính chịu trách nhiệm cho khoảng 70% các cases mãn tính ở các nước phát triển. Tuy vậy, hiện nay việc kiểm tra các sản phẩm từ máu bằng phương pháp EIA và NAT về căn bản đã loại trừ Viêm gan C do truyền máu. Tương tự, trong thế giới phát triển, những trường hợp nhiễm HCV mới là do không thường xuyên liên quan đến quy trình phẫu thuật hoặc y khoa không an toàn. Rải rác trong cộng đồng PWID – do các thói quen chia sẻ đồ dùng cá nhân, di chuyển nhà ở, thường xuyên dùng cocain, và tiền sử có ở tù – giờ đây trở thành nguyên nhân cho phần lớn các trường hợp lây nhiễm ở các nước phát triển. Việc phủ rộng lớn các chương trình kết hợp giảm thiểu tác hại (như điều trị thay thế thuốc phiện và chương trình thu đổi kim tiêm) có thể giảm tỉ lệ bệnh ở nhóm PWID, và vài nghiên cứu mẫu cho thấy việc thực hiện điều trị HCV có thể giảm nguy cơ lây truyền trong nhóm người này. Những hành động xâm chiếm khác như xăm hình, châm cứu với các dụng cụ không an toàn, cũng đôi khi chịu trách nhiệm cho các lây nhiễm HCV. Nguy cơ nhiễm HCV chu sinh hay tình dục khác giới là thấp, trong khi đó tình dục đồng giới nam là đường lây nhiễm chính ở các nước Châu Âu. Ngược lại, tình hình

lại hoàn toàn khác biệt ở những nước nghèo - nơi thiếu nhận thức cộng đồng và việc tiếp tục sử dụng các dụng cụ y khoa không an toàn vẫn còn chịu trách nhiệm chính cho một tỉ lệ đáng kể các cases nhiễm HCV mới.

## ***2. Bệnh sử tự nhiên và gánh nặng sức khỏe cộng đồng***

Viêm gan C cấp tính hiếm khi nặng, và các triệu chứng xuất hiện trong 10% đến 50% các trường hợp. Ở Châu Âu, nhiễm HCV chịu trách nhiệm cho khoảng 10% các cases viêm gan cấp. Tỉ lệ nhiễm HCV cấp đã giảm và bây giờ chỉ còn khoảng 1/100.000 mỗi năm, nhưng con số này chắc chắn là dưới mức ước tính vì nó chỉ chủ yếu dựa vào các bệnh nhân có triệu chứng. Diễn tiến thành nhiễm mãn tính hay kéo dài xảy ra trong 3 / 4 các trường hợp, chịu ảnh hưởng chi phối bởi kiểu gen IL28B, và thường kèm với viêm gan mãn tính với mức độ và tỉ lệ hóa xơ thay đổi. Rất hiếm thấy nhiễm trùng rõ ràng ở giai đoạn mãn tính. Viêm gan C mãn tính tiến triển thành xơ gan qua nhiều thập kỷ. Trung bình từ 10-20% tiến triển thành xơ gan sau 20-30 năm nhiễm. Trong một phân tích dữ liệu các nghiên cứu tại một thời điểm của nhóm PWID nhiễm HCV, tỉ lệ xơ gan sau 20 năm là 15%. Khi đã ở giai đoạn xơ gan, nguy cơ phát triển thành Ung thư gan ( HCC) xấp xỉ 1-5% mỗi năm. Bệnh nhân được chẩn đoán HCC sẽ có 33% khả năng tử vong trong năm đầu tiên sau khi được chẩn đoán.

Ở Châu Âu, có sự liên quan phụ thuộc tương đối giữa tỉ lệ người nhiễm HBV trong cùng vùng phân bố địa lý với tần suất kháng thể kháng HCV trong nhóm bệnh nhân có xơ gan là từ 11% đến 61%. Tương tự, tần suất của kháng thể kháng HCV ở bệnh nhân HCC từ 18-64%. Tổng quan, ở bệnh nhân HCC tỉ lệ của kháng thể anti HCV là từ 1.6-4.5, và cao đến 25 trong một nghiên cứu gần đây ở Scotland. Người ta ước tính rằng ở những nước mà việc tiêm chích thuốc ( IDU) là yếu tố nguy cơ chính của nhiễm HCV, 20%-25% tử vong trong nhóm người nhiễm HCV là do từ bệnh gan và 15%-30% là từ các nguyên nhân khác liên quan đến thuốc, mặc dù nguy cơ gây tử vong khác có thể kể đến là thay đổi và liên quan đến tuổi tác.

Bên cạnh gánh nặng chăm sóc sức khỏe kèm với đơn nhiễm HCV, Châu Âu có một dân số đáng kể đồng nhiễm HCV/HIV. Mặc dù vậy, dân số này tượng trưng một tỉ lệ nhỏ trong tất cả các cases HCV dương tính, và có khuynh hướng tổn thương gan nặng và ( ngày nay) có những đáp ứng thất vọng với trị liệu kháng virus.

Viêm gan C tiến triển thành xơ gan rất là thay đổi, phụ thuộc vào sự hiện diện của đồng yếu tố có khả năng thúc đẩy quá trình xơ hóa. Các đồng yếu tố cho

quá trình xơ hóa bao gồm tuổi già lúc nhiễm trùng, giới tính nam, nghiện rượu mãn tính, béo phì, tiểu đường type2 kháng insulin, và suy giảm miễn dịch ( như trong trường hợp sau cấy ghép tạng đặc và nhiễm HIV không điều trị). Quan trọng hơn, người ta thấy mặc dù HCV tiến triển chậm trong vòng 20 năm đầu tiên nhiễm, tuổi tác tăng thúc đẩy quá trình xơ hóa. Hút thuốc là có thể gia tăng quá trình viêm và xơ hóa. Tương tự, nhóm người ăn thịt phủ tạng hằng ngày hay kèm nguy cơ xơ hóa gan tiến triển, nghiên cứu gần đây đã quan tâm về nhóm người này. Tiêu thụ coffein đi kèm với phản ứng viêm thấp, ít xơ hóa và giảm nguy cơ phát triển thành HCC. Cho tất cả các nguyên nhân trên, phương pháp chính của chăm sóc HCV là điều chỉnh các đồng yếu tố. Một sự xem xét thêm là nhiều đồng yếu tố này cũng làm giảm tốc độ đáp ứng với trị liệu dùng Interferon ( IFN)

### ***3. Tiêu chuẩn chăm sóc hiện hành và các liệu pháp phát triển***

Mục tiêu điều trị đầu tiên của điều trị HCV là điều trị nhiễm trùng, điều trị này thông thường đi kèm với việc giai quyết bệnh gan ở những bệnh nhân không có xơ gan. Những bệnh nhân có xơ gan vẫn còn nguy cơ có các biến chứng đe dọa cuộc sống, tuy với tỉ lệ thấp, ngay cả sau khi đã loại trừ nhiễm virus. Nhiễm trùng được chữa khỏi trong hơn 99% trường hợp các bệnh nhân đạt đáp ứng huyết thanh bền vững ( SVR), là đáp ứng được định nghĩa là không phát hiện HCV RNA 24 tuần sau khi hoàn thành điều trị. Cho đến năm 2011, sự kết hợp giữa pegylated interferon- $\alpha$  ( pegylated IFN- $\alpha$ ) và ribavirin (sau đây tham khảo PegIFN/RBV) là điều trị được công nhận cho viêm gan C mãn tính. Với công thức điều trị này, bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 có tỉ lệ SVR tương đương 40% ở Bắc Mỹ và 50% ở Tây Âu. Tỉ lệ SVR cao hơn đạt được ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotypes 2,3,5 và 6 ( lên đến 80% và tốt hơn ở nhóm genotypes 2 hơn là nhóm genotypes 3,5 và 6) và tỉ lệ SVR trung gian đạt được ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4. Trong năm 2011, Telaprevir ( TVR) và Boceprevir (BOC) đã được cấp phép để điều trị cho nhiễm HCV genotype 1. Hai thuốc này là thuốc kháng virus tác động trực tiếp thế hệ thứ nhất (DAAs). Cả hai thuốc đều tác động vào protease serine NS3/4A của HCV và vì thế nó còn được gọi là thuốc ức chế men protease ( PIs), có nghĩa là cả hai thuốc BOC và TVR phải được cho kết hợp với PegIFN/RBV. Những chế độ điều trị ba loại thuốc này được chứng minh có hiệu quả trên những bệnh nhân chưa được điều trị thuốc và cả những bệnh nhân đã từng được điều trị, bao gồm những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đôi PegIFN/RBV. Các chỉ định điều trị, liều lượng, thời gian, tác dụng phụ và cần trọng sẽ được trình bày chi tiết trong những phần dưới.

Có các DAAs khác đang được nghiên cứu ở các giai đoạn khác nhau trên lâm sàng, vài loại này cũng nhắm vào kiểu gen 1 của HCV cũng như các kiểu gen khác. Những thuốc đang thẩm định khác bao gồm ức chế men protease serine NS3/4A thế hệ thứ 2, ức chế non-nucleoside và nucleoside/nucleotide của HCV polymerase RNA phụ thuộc RNA, và ức chế NS5A. Ngoài ra, các thuốc kháng virus tác động trên ký chủ (HTAs), như thuốc ức chế cyclophilin, tác động vào chức năng của tế bào ký chủ liên quan trong chu trình sống của HCV. Mục tiêu của các chiến lược điều trị mới là nhằm đem lại hiệu quả cao hơn, hoạt động rộng trên các kiểu gen, rút ngắn thời gian điều trị, dễ sử dụng cho bệnh nhân và cải thiện tính dung nạp và theo lâu dài của bệnh nhân. Dường như các chế độ điều trị không có IFN và có IFN kèm hoặc không kèm với RBV đang được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng, sẽ được đưa vào thực hành lâm sàng trong vài năm tới. Việc quyết định sự cần thiết và thời gian điều trị thuốc kháng virus cần được xem xét với tốc độ thay đổi nhanh này.

## **II. PHƯƠNG PHÁP**

Những hướng dẫn thực hành lâm sàng (CPGs) EASL này đã được thực hiện bởi một đội ngũ các chuyên gia do Ban lãnh đạo EASL lựa chọn. Các Khuyến nghị đã được các chuyên gia bên ngoài xem xét và được công nhận bởi Ban lãnh đạo EASL. CPGs được xây dựng từ việc thu thập dữ liệu tra cứu của Pubmed hay Cochrane. CPGs đã được xây dựng dựa trên càng nhiều chứng cứ có thể của các xuất bản hiện hành, và nếu chứng cứ không tìm được thì dựa trên ý kiến và kinh nghiệm của các chuyên gia. Các chứng cứ và khuyến nghị trong các nguyên tắc thực hành này được tính điểm theo thang điểm của hệ thống GRADE : the Grading of recommendations assessment, development and evaluation. Vì thế mức độ thuyết phục của các Khuyến nghị phản ánh chất lượng các chứng cứ đã sử dụng. Các nguyên tắc của hệ thống GRADE đã được công bố. Chất lượng các chứng cứ trong CPG được phân loại thành 3 nhóm: cao (A), trung bình (B) hoặc thấp (C). Hệ thống GRADE cung cấp hai mức độ Khuyến nghị: mạnh (1) hoặc yếu (2) ( Bảng 1). CPGs vì thế xem xét chất lượng các chứng cứ: Chất lượng chứng cứ càng cao càng bảo đảm có Khuyến nghị mạnh; Càng có nhiều các thông số, tài liệu tham khảo thay đổi thì càng gia tăng tính không chắc chắn và độ khuyến nghị bảo đảm là yếu .

Bảng HCV CPG đã xem xét các câu hỏi sau:

- Viêm gan C mãn tính và cấp tính nên được chẩn đoán thế nào?
- Mục tiêu và điểm dừng cuối của điều trị là gì?

- Kết quả của các trị liệu hiện hành và yếu tố tiên lượng đáp ứng?
- Bệnh nhân nên được thăm định như thế nào trước khi điều trị?
- Các chống chỉ định của điều trị?
- Ai sẽ được điều trị với các thuốc được cấp phép đang lưu hành?
- Đối với bệnh nhân nào thì phải hoãn điều trị?
- Điều trị hàng đầu nào nên được ghi toa?
- Điều trị nên được quản lý như thế nào?
- Làm thế nào để đánh giá điều trị theo đáp ứng virus trong huyết thanh
- Tỷ lệ SVR trong điều trị bằng thuốc kháng virus được cải thiện như thế nào?
- Nên theo dõi bệnh nhân với SVR như thế nào?
- Nên áp dụng điều trị gì đối với những bệnh nhân thất bại có SVR?
- các bệnh nhân có bệnh gan cấp tính nên được điều trị như thế nào?
- Các nhóm bệnh nhân đặc biệt sẽ được điều trị như thế nào?
- Các bệnh nhân bị nhiễm sau khi lạm dụng thuốc sẽ được điều trị như thế nào?
- Bệnh nhân viêm gan C cấp tính nên được điều trị như thế nào?
- Nên theo dõi các bệnh nhân không được điều trị và những người không đáp ứng bền vững như thế nào?
- Tương lai của các điều trị mới?

### **III. HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ**

#### ***1.Chẩn đoán Viêm gan C mãn tính và cấp tính***

Chẩn đoán nhiễm HCV mãn tính và cấp tính dựa vào việc phát hiện HCV RNA bằng phương pháp phân tử nhạy cảm ( giới hạn dưới để phát hiện là <15 đơn vị quốc tế [IU]/ml). Kháng thể kháng HCV được phát hiện bằng EIA (enzyme immunoassay) trong phần lớn bệnh nhân nhiễm HCV nhưng kết quả EIA có thể âm tính trên những bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoàn toàn và viêm gan C cấp tính. Tiếp theo việc sạch virus do điều trị hay tự nhiên, các kháng thể

kháng HCV có thể tồn tại không có HCV RNA, nhưng có thể giảm và cuối cùng là biến mất ở một số bệnh nhân.

Việc chẩn đoán Viêm gan C cấp tính có thể chắc chắn chỉ khi có chuyển đổi huyết thanh đối với kháng thể kháng HCV được ghi nhận, vì khi không còn hiện diện virus trong huyết thanh chứng tỏ nhiễm HCV đang ở giai đoạn cấp tính. Khoảng 50% bệnh nhân Viêm Gan C cấp tính có anti-HCV dương tính lúc chẩn đoán. Trong các trường hợp này, viêm gan C cấp tính có thể nghi ngờ nếu các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng của viêm gan cấp tính C (men ALT > 10x giới hạn trên của chỉ số bình thường, vàng da) trên bệnh nhân không có tiền sử bệnh gan mãn tính hoặc các nguyên nhân khác gây vàng da cấp tính, và/hoặc nếu không tìm thấy nguồn truyền nhiễm gần đây. Trong tất cả các trường hợp, HCV RNA có thể được phát hiện trong giai đoạn cấp tính mặc dù có thể có những khoảng thời gian ngắn HCV RNA không phát hiện được.

Chẩn đoán Viêm Gan C mãn tính được căn cứ trên cả hai việc phát hiện kháng thể HCV và HCV RNA với hiện diện các dấu hiệu của viêm gan mãn tính, như men gan tăng cao hoặc mô học. Vì vậy, trường hợp mới nhiễm virus HCV, rất hiếm khi sạch virus tự nhiên xảy ra trong vòng 4-6 tháng sau khi nhiễm, chẩn đoán viêm gan C mãn có thể thực hiện sau thời gian đó.

### **Các Khuyến nghị:**

\* Kháng thể kháng HCV là xét nghiệm chẩn đoán hàng đầu để phát hiện nhiễm HCV

( **Khuyến nghị A1** )

\* Trong trường hợp nghi ngờ Viêm gan C hoặc bệnh nhân có suy giảm miễn dịch, xét nghiệm HCV RNA nên là một phần trong đánh giá ban đầu

( **Khuyến nghị A1** )

\* Nếu kháng thể kháng HCV được phát hiện, HCV RNA nên được kiểm định bằng phương pháp sinh học phân tử nhạy cảm.

( **Khuyến nghị A1** )

\* Những bệnh nhân có Anti-HCV dương tính, HCV RNA âm tính nên được kiểm tra lại HCV RNA sau 3 tháng để xác định nhiễm trùng đã hồi phục

( **Khuyến nghị A1** )

## ***2. Các mục tiêu và điểm dừng của điều trị HCV***

Mục tiêu của điều trị là loại trừ nhiễm HCV để ngăn ngừa biến chứng của bệnh gan liên quan đến HCV và các bệnh ngoài gan, bao gồm viêm hoại tử gan, hóa sỏi, xơ gan, ung thư gan và tử vong.

Điểm dừng của điều trị là SVR, được định nghĩa là không phát hiện HCV RNA 24 tuần sau khi kết thúc điều trị, thực hiện bằng phương pháp sinh học phân tử nhạy, với giới hạn dưới của việc phát hiện là <15 IU/ml (SVR24). Các nghiên cứu có theo dõi lâu dài cho thấy SVR đáp ứng với trị liệu đúng chuẩn nhiễm HCV trong hơn 99% các trường hợp. Giá trị của việc mức không phát hiện HCV RNA 12 tuần sau khi kết thúc điều trị (SVR12) đã được chấp nhận bởi các nhà thẩm định ở Mỹ và Châu Âu, và việc này phù hợp với SVR 24 là 99%. Điều này cần được đánh giá thêm trong các thử nghiệm lâm sàng đang thực hiện.

**Bảng 1:Thang điểm chứng cứ được sử dụng trong Những hướng dẫn thực hành lâm sàng HCV của EASL (tham khảo từ hệ thống GRADE)**

<b>Chất lượng chứng cứ</b>	<b>Ghi chú</b>	<b>Thang điểm</b>
Cao	Không cần nghiên cứu thêm , độ tin tưởng rất cao vào việc ước tính hiệu quả	A
Trung bình	Độ tin tưởng việc ước tính hiệu quả có thể thay đổi nếu có thêm nghiên cứu có ảnh hưởng quan trọng	B
Thấp	Độ tin tưởng việc ước tính hiệu quả có thể thay đổi nếu có thêm nghiên cứu có ảnh hưởng quan trọng. Mức độ thay đổi sự ước tính là không chắc chắn	C
<b>Khuyến nghị</b>	<b>Ghi chú</b>	<b>Thang điểm</b>
Mạnh	Các yếu tố ảnh hưởng lên mức độ mạnh của Khuyến nghị bao gồm chất lượng chứng cứ, đáp ứng tiên đoán quan trọng với bệnh nhân, giá thành điều trị	1
Yếu	Thay đổi về các giá trị và tính ưu việt hay những điều không chắc chắn khác. Khuyến nghị đưa ra không chắc chắn, tổn kém về chi phí và nhân sự	2

### ***Các Khuyến nghị***



\* Mục tiêu của liệu pháp là loại trừ nhiễm HCV để ngăn ngừa xơ gan, ung thư gan và tử vong. Điểm dừng của liệu pháp là không phát hiện HCV RNA trong thử nghiệm nhạy cảm ( $<15\text{IU/ml}$ ) sau 12 và 24 tuần điều trị ( tức là có SVR) (**Khuyến nghị A1**)

\* Ở những bệnh nhân có xơ gan, loại trừ nhiễm HCV làm giảm tốc độ bù trừ của gan và giảm, chứ không loại bỏ nguy cơ HCC. Phải tiếp tục tầm soát HCC (**Khuyến nghị A1**)

### **3.Thăm định trước điều trị**

Mối liên hệ nguyên nhân giữa nhiễm HCV và bệnh gan phải được thiết lập, mức độ nặng của bệnh gan phải được xác định, và các thông số virus huyết thanh chuẩn cần cho việc theo dõi điều trị nên được xác lập.

### **4.Tìm kiếm nguyên nhân khác gây bệnh Gan**

Tất cả bệnh nhân phải được kiểm tra một cách hệ thống các nguyên nhân khác của bệnh gan mãn tính hay các yếu tố tác động lên bệnh sử tự nhiên hoặc tiến triển của bệnh gan, các nguyên nhân gây bệnh gan do nhiễm virus, đặc biệt HBV. Uống rượu cũng nên được xác định có hay không và số lượng uống, đặc biệt phải khuyến nghị bệnh nhân ngưng sử dụng rượu. Các nguyên nhân khác đồng gây tình trạng nặng của bệnh, bao gồm uống rượu, đồng nhiễm HIV, tự miễn, bệnh gan chuyển hóa hoặc di truyền ( ví dụ bệnh nhiễm sắc tố mô di truyền, tiểu đường hoặc béo phì) và khả năng nhiễm độc gan do thuốc cũng nên được xem xét.

### **5.Thăm định mức độ nặng của bệnh gan**

Thăm định mức độ nặng của gan được khuyến nghị trước khi điều trị. Phân biệt bệnh nhân có xơ gan rất quan trọng vì tình trạng đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng sau điều trị thường tỉ lệ với giai đoạn xơ hóa. Việc không có mức độ xơ hóa có ý nghĩa có thể ảnh hưởng đến lựa chọn hoặc thời gian điều trị. Không yêu cầu chẩn đoán giai đoạn bằng xơ hóa bằng sinh thiết ở những bệnh nhân có chứng cứ xơ hóa trên lâm sàng. Bệnh nhân có xơ gan cần được tầm soát bệnh ung thư gan ( HCC). Bởi vì xơ hóa có ý nghĩa cũng có thể lặp lại ở những bệnh nhân với ALT bình thường, việc đánh giá độ trầm trọng của bệnh nên được thực hiện không cần đến các yếu tố men ALT.

Sinh thiết gan vẫn là phương pháp tham khảo. Nguy cơ có biến chứng trầm trọng rất thấp ( 1/4000 đến 1/10000). Theo nhiều tài liệu, hiện có các pp không xâm nhập được sử dụng thay thế cho sinh thiết để chẩn đoán mức độ nặng của bệnh viêm gan virus C trước điều trị với mức độ tiên đoán khá an toàn. PP đo độ cứng của gan ( LSM Liver stiffness measurement) có thể sử dụng để xác định mức độ xơ hóa của gan ở những bệnh nhân viêm gan virus C mãn tính, điều này đưa ra việc nên xem xét các yếu tố có thể ảnh hưởng xấu lên bệnh gan như béo phì. Nên áp dụng thiết lập một bảng đầy đủ các dấu ấn sinh học của xơ hóa. Cả hai pp LSM và biomarker đều giải quyết tốt việc chẩn đoán có xơ gan hay ko xơ gan, nhưng lại ko tốt trong việc giải quyết các mức độ trung gian của xơ gan.

Việc kết hợp các dấu ấn sinh hóa của máu, hay kết hợp LSM và công thức máu giúp cải thiện độ chính xác và giảm nhu cầu sinh thiết gan để giải quyết sự không chắc chắn của bệnh. Các xét nghiệm này đặc biệt thích hợp cho những bệnh nhân có rối loạn đông máu, mặc dù pp sinh thiết gan qua TM Cảnh ( transjugular liver biosy TJLB) cũng có thể áp dụng an toàn cho trường hợp này với điều kiện là có thể xác định được áp lực TM cửa. Trong trường hợp các kết quả đối lập với các dấu ấn của pp không xâm nhập, nên chỉ định sinh thiết gan. Những trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ các nguyên nhân hỗn hợp ( như nhiễm HCV và HBV, hội chứng chuyển hóa, bệnh tự miễn hay nghiện rượu) nên yêu cầu thêm tế bào học.

### **6. Quyết định kiểu gen và nồng độ HCV**

Định lượng HCV có thể được chỉ định cho bệnh nhân có thể sẽ được điều trị kháng virus. Định lượng HCV nên được làm bằng thử nghiệm nhạy cảm đáng tin cậy, và các mức độ nên được thể hiện bằng IU/ml. Kiểu gen HCV cũng nên được xác định trước khi bắt đầu điều trị. Liệu pháp hiện hành cho bệnh nhân nhiễm virus kiểu gen 1 bao gồm PIs thế hệ thứ nhất, cũng tương tự cho nhiễm các kiểu gen phụ. Khi sử dụng liệu pháp kết hợp 3 thuốc cho bệnh nhân nhiễm virus kiểu gen 1 gen phụ a/b cho thấy tỉ lệ đáp ứng thuốc khác nhau và rào cản di truyền kháng thuốc PIs. Có dữ liệu của cuộc thử nghiệm đang tiến hành cho thấy kiểu gen phụ 1a kém đáp ứng hơn kiểu 1b đối với các điều trị kết hợp các thuốc DAA.

### **7. Quyết định các kiểu gen**

Xác định kiểu gen IL28B có thể cung cấp thông tin hữu ích khi chẩn đoán lâm sàng cho các bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1 hoặc 4. Giá trị tiên đoán âm tính của kiểu gen IL28B không phù hợp là không đủ để xem như là kết quả không

đúng. Một kết quả kiểu gen IL28B phù hợp ( IL28B CC) xác định các bệnh nhân dễ đạt đáp ứng virus nhanh ( RVR) và những bệnh nhân có cơ hội đáng kể điều trị với liệu pháp kết hợp hai thuốc . Trong những cases kiểu gen 1 chọn lọc , có thể giúp thầy thuốc và bệnh nhân trong quyết định điều trị.

### ***Các Khuyến nghị***

- Mọi quan hệ nguyên nhân giữa nhiễm HCV và bệnh gan nên được thiết lập  
**( Khuyến nghị A1)**
- Sự phân bố các bệnh sinh làm nặng thêm quá trình tiến triển của bệnh gan phải được đánh giá và các pp đã được điều chỉnh thích hợp phải được thực hiện  
**( Khuyến nghị A1)**
- Mức độ nặng của bệnh gan nên được xác định trước khi điều trị. Xác định các bệnh nhân có xơ gan là rất quan trọng vì tiên lượng của bệnh, tình trạng đáp ứng và thời gian điều trị thay đổi  
**( Khuyến nghị A1)**
- Giai đoạn xơ hóa có thể xác định ban đầu bằng pp không xâm nhập, sinh thiết gan chỉ sử dụng cho các trường hợp không chắc chắn chẩn đoán hoặc có các nguyên nhân quan trọng kèm theo  
**( Khuyến nghị B1)**
- Phát hiện và định lượng HCV RNA nên được thực hiện bằng xét nghiệm nhạy cảm ( giới hạn dưới của việc phát hiện <15 IU/ml)  
**( Khuyến nghị A1)**
- Kiểu gen HCV phải được xác định trước khởi đầu điều trị và sẽ quyết định lựa chọn điều trị, liều lượng ribavirin và thời gian điều trị  
**( Khuyến nghị A1)**
- Phân loại kiểu gen phụ của kiểu gen 1a/1b có thể liên quan đến liệu pháp kết hợp 3 thuốc PIs  
**( Khuyến nghị B2 )**
- Định kiểu gen IL28B không phải là điều tiên quyết cho điều trị viêm gan C  
**( Khuyến nghị B2 )**

### ***8.Chống chỉ định điều trị :IFN- $\alpha$ và ribavirin***

Điều trị viêm gan C mãn tính với công thức có PegIFN/RBV là CCD tuyệt đối ở các nhóm bệnh nhân sau: trầm cảm không kiểm soát, loạn tâm thần hoặc động kinh, phụ nữ có thai hoặc những cặp vợ chồng không muốn áp dụng pp tránh thai thích hợp; đang có bệnh y khoa trầm trọng, bệnh gan mất bù (mặc dù điều trị các bệnh nhân với bệnh gan tiến triển với các thông số vượt quá các khuyến nghị trên nhãn thuốc có thể khả thi ở những trung tâm có kinh nghiệm theo dõi chặt chẽ).

Liệu pháp kết hợp ba thuốc có Telaprevir hoặc boceprevir

Thông thường, các CCD tương tự cũng áp dụng cho Liệu pháp kết hợp ba thuốc có Telaprevir hoặc Boceprevir như trong liệu pháp kết hợp hai thuốc PegIFN/RBV (IFN- $\alpha$  và ribavirin). Ở những bệnh nhân xơ gan còn bù, nên điều trị với sự quan tâm đặc biệt vì tỉ lệ tác dụng phụ (như các bệnh về máu, nhiễm trùng nặng) gia tăng đáng kể trong liệu pháp ba so với liệu pháp đôi PegIFN/RBV, đặc biệt khi albumin huyết thanh <3.5g/dl hoặc tiểu cầu <100,000 trước khi bắt đầu điều trị.

### ***9. Chỉ định điều trị: ai nên được điều trị?***

Tất cả các bệnh nhân gan mãn tính còn bù có liên quan đến HCV chưa bao giờ điều trị, các bệnh nhân mong muốn được điều trị, và các bệnh nhân không có CCD, nên được xem xét để điều trị. Đối với các bệnh nhân xơ gan tiến triển (METAVIR score F3 đến F4) nên lên lịch trình điều trị hơn là trì hoãn, và đối với những bệnh nhân có biểu hiện ngoài gan đang chú ý trên lâm sàng (Bệnh cryoglobulin máu có triệu chứng hoặc bệnh nhiễm HCV miễn dịch phức hợp kèm bệnh thận). Đối với những bệnh nhân xơ hóa nhẹ hoặc không có xơ hóa, thời điểm của liệu pháp còn tranh cãi, có thể trì hoãn điều trị và chờ đợi việc phát triển các liệu pháp mới. Quyết định trì hoãn điều trị cho một bệnh nhân đặc hiệu cũng nên xem xét các lựa chọn ưu tiên của bệnh nhân, bệnh sử tự nhiên và nguy cơ diễn tiến nặng, sự hiện diện các đồng yếu tố gây bệnh nặng hơn và tuổi của bệnh nhân. Những bệnh được điều trị trì hoãn nên được kiểm tra định kỳ các dấu chứng diễn tiến nặng, để xem xét chỉ định điều trị, và để thảo luận các liệu pháp mới khi phát có thể.

Những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 đã thất bại với điều trị loại trừ HCV với liệu pháp ban đầu với PegIFN/RBV hoặc với liệu pháp kết hợp non-pegylated IFN- $\alpha$  và Ribavirin nên được xem xét điều trị với liệu pháp kết hợp ba thuốc PIs. Trong trường hợp này, liệu pháp ba cho kết quả tỉ lệ SVR từ 29% đến 88%, tùy thuộc vào loại không đáp ứng trước đó và giai đoạn của bệnh

gan. Tái điều trị với PegIFN/RBV, không có kèm một PI, thường cho các tỉ lệ SVR thấp.

Những bệnh nhân có kiểu gen khác 1 và thất bại với điều trị IFN-  $\alpha$  có thể được xem xét để được điều trị với PegIFN/RBV phụ thuộc việc xác định kỹ lưỡng các yếu tố như là điều trị trước đó có đầy đủ hay không và tùy thuộc giai đoạn của bệnh gan. Quyết định điều trị hay chờ đợi cũng nên xem xét việc hiện diện của các thuốc kháng virus mới.

### ***Các khuyến nghị***

- Tất cả những bệnh nhân gan còn bù do nhiễm HCV chưa bao giờ được điều trị nên được xem xét cho trị liệu  
***(Khuyến nghị A1)***
- Điều trị nên được lên lịch, không trì hoãn đối với những bệnh nhân có xơ hóa đáng kể ( điểm METAVIR từ F3 đến F4)  
***(Khuyến nghị A1)***
- Những bệnh nhân ít trầm trọng, thời gian điều trị và chỉ định có thể theo từng cá nhân  
***(Khuyến nghị B1)***

**Bảng 2: Tỉ lệ đáp ứng virus bền vững trong thử nghiệm điều trị các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 chưa từng điều trị, với boceprevir và telaprevir giai đoạn 3**

Nghiên cứu	SVR (%)
<b>SPRINT-2</b>	
PegIFN/RBV 48 wk	38
PegIFN/RBV 4 wk tiếp theo PegIFN/RBV + BOC đáp ứng hướng dẫn thời gian	63
PegIFN/RBV 4 wk tiếp theo PegIFN/RBV + BOC 44wk	66
<b>ADVANCE</b>	
PegIFN/RBV 48 wk	44
PegIFN/RBV + TRV 8 wk tiếp theo PegIFN/RBV đáp ứng hướng dẫn thời gian	69
PegIFN/RBV + TRV 12 wk tiếp theo PegIFN/RBV đáp ứng hướng dẫn thời gian	75
<b>ILLUMINATE</b> ( chỉ các bệnh nhân có eRVR)	
PegIFN/RBV + TRV 12 wk tiếp theo PegIFN/RBV 12 wk	92
PegIFN/RBV + TRV 12 wk tiếp theo PegIFN/RBV 36 wk	88

## **10. Điều trị hàng đầu cho Viêm gan C mãn tính: kết quả của các liệu pháp hiện hành và các tiên lượng đáp ứng**

Dữ liệu giai đoạn III của telaprevir và boceprevir trên bệnh nhân nhiễm virus kiểu gen 1, chưa từng được điều trị.

Trong giai đoạn III các thử nghiệm điều trị bệnh nhân treatment-naïve nhiễm HCV-1 với BOC và TVR, công thức trị liệu ba thuốc đạt tỉ lệ SVR cao hơn với trị liệu hai thuốc PegIFN/RBV.

Trong nghiên cứu SPRINT-2 với BOC, bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên với ba trị liệu. Tất cả các bệnh nhân đều nhận được 4 tuần đầu tiên điều trị với PegIFN/RBV. Quyết định điều trị kế tiếp dựa vào đáp ứng của ngẫu nhiên một trong ba trị. Nhóm 1 (nhóm đối chứng) được điều trị thêm 44 tuần với PegIFN/RBV và placebo. Nhóm 2 (nhóm dựa vào đáp ứng với BOC) được điều trị thêm PegIFN/RBV kết hợp với BOC 800mg 3 lần/ngày. Thời gian điều trị được hướng dẫn bởi đáp ứng virus trong quá trình điều trị, các bệnh nhân không phát hiện HCV RNA ở tuần 8 và 24 ngừng tất cả các thuốc ở tuần 28, trong khi đó các bệnh nhân phát hiện được HCV RNA ở bất kỳ thời điểm nào giữa tuần 8 và 24 thì ngừng BOC ở tuần 28, nhưng tiếp tục PegIFN/RBV cho đến đủ 48 tuần. Nhóm 3 (cố định thời gian điều trị BOC) được điều trị 44 tuần với PegIFN/RBV và BOC. Tỉ lệ SVR là 38%, 63% và 66% theo nhóm 1, 2 và 3 (Bảng 2). Tỉ lệ SVR tương tự đạt được theo tỉ lệ nhóm 2 và nhóm 3 gồm các bệnh nhân không phát hiện được HCV RNA từ tuần 8 đến 24, hoặc họ đã ngừng tất cả các thuốc ở tuần 28 sau 24 tuần theo liệu pháp ba (một phần nhóm 2) hoặc tiếp tục cho đến tuần 48 với 44 tuần theo liệu pháp ba (nhóm 3) (SVR đạt 96% ở cả hai nhóm). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân mà HCV RNA vẫn còn được phát hiện ở tuần 8, SVR thấp hơn khi ngừng BOC ở tuần 28 (với sự tiếp tục liệu pháp đôi) so với khi được điều trị tiếp tục với liệu pháp 3 cho đến tuần 48 (SVR đạt 66% vs 75%). Căn cứ vào những số liệu này, và trên cuộc phân tích dữ liệu bệnh nhân được thực hiện bởi Ban Y khoa Châu Âu (EMA), liệu pháp hướng dẫn bởi đáp ứng được khuyến nghị cho những bệnh nhân chưa từng được điều trị, nhiễm HCV-1 có BOC trong liệu pháp 3 như sau:

- (1) Những bệnh nhân không phát hiện được HCV RNA ở tuần 8 và vẫn duy trì tình trạng đó ở tuần 24 có thể ngừng tất cả các thuốc ở tuần 28.
- (2) Những bệnh nhân phát hiện được HCV RNA ở bất kỳ thời điểm nào giữa tuần 8 và 24, nên được tiếp tục liệu pháp ba cho đến tuần 36, rồi sau đó ngừng BOC, tiếp tục PegIFN/RBV cho đến tuần 48

- (3) Liệu pháp có đáp ứng hướng dẫn nên tránh trong trường hợp có xơ gan, và lịch điều trị khuyến nghị là 4 tuần trong giai đoạn đầu sử dụng PegIFN/RBV, sau đó tiếp tục trong 44 tuần với PegIFN/RBV kết hợp với BOC. Khuyến nghị này xuất phát từ sự cần trọng hơn là căn cứ vào các dữ liệu chi tiết của nhóm bệnh nhân này.

Bốn tuần điều trị trong giai đoạn dẫn đầu với PegIFN/RBV cho phép xác định bệnh tình trạng điều trị liên tục và dung nạp của bệnh nhân, và đồng thời cho phép xác định tính “nhạy cảm với IFN- $\alpha$ ” của bệnh nhân, từ đó có thể ước đoán cơ hội đạt SVR khi điều trị naïve-patients với BOC. Trong nghiên cứu SPRINT-2, những bệnh nhân giảm ít hơn 1 log<sub>10</sub> IU/ml HCV RNA ở tuần 4 có các tỉ lệ SVR là 4%, 28% và 38% trong các nhóm tương ứng 1,2 và 3. Ngược lại, tỉ lệ SVR cao ở những bệnh nhân giảm hơn 1 log<sub>10</sub> IU/ml HCV RNA: 51%, 81% và 79% trong các nhóm tương ứng 1,2 và 3. Thật ra, tỉ lệ SVR ở những bệnh nhân đạt được sự không phát hiện HCV RNA trong giai đoạn điều trị dẫn đầu không thấy gia tăng khi thêm BOC: 97%, 90% và 90% trong các nhóm 1,2 và 3.

Người ta nghiên cứu TVR điều trị cho các naïve-patients trong hai thử nghiệm ở giai đoạn III, ADVANCE và ILLUMINATE. Trong thử nghiệm ADVANCE, các naïve-patients được đăng ký và xếp ngẫu nhiên thành 3 nhóm điều trị: Nhóm 1 (đối chứng, PR) nhận PegIFN/RBV và placebo trong 48 tuần. Nhóm 2 (T8PR) được điều trị liệu pháp 3 trong 8 tuần: TVR 750mg/ mỗi 8 giờ cộng với PegIFN/RBV tiếp theo sau đó với theo dõi đáp ứng. Nhóm 3 (T12PR) được điều trị với liệu pháp 3 trong 12 tuần với TVR 750mg mỗi 8 giờ cộng với PegIFN/RBV tiếp theo sau đó với theo dõi đáp ứng. Trong cả hai nhóm liệu pháp T8PR và T12PR, thời gian điều trị được căn cứ vào giá trị HCV RNA ở tuần 4 và 12. Những bệnh nhân không phát hiện được HCV RNA ở tuần 4 và 12, đáp ứng virus nhanh gia tăng (eRVR; Bảng 3) thì được ngưng điều trị ở tuần 24, trong khi đó nhóm bệnh nhân phát hiện được HCV RNA ở bất kỳ thời điểm nào thì được tiếp tục điều trị với PegIFN/RBV cho đến tuần 48. Tỉ lệ SVR đạt được là 44%, 69% và 75% trong các nhóm PR, T8PR và T12PR (Bảng 2). Những bệnh nhân có eRVR đạt được tỉ lệ SVR cực kỳ cao ở tuần điều trị 24 trong cả hai nhóm T8PR (83%) và T12PR(89%). Một số ít bệnh nhân thuộc nhóm PR đạt eRVR (chỉ 8%), cũng đạt tỉ lệ SVR rất cao (97%). Ở những bệnh nhân không có eRVR, tỉ lệ SVR là 39%, 50% và 54% trong các nhóm tương ứng PR, T8PR và T12PR.

**Bảng 3: Theo dõi đáp ứng trong lúc điều trị của liệu pháp đôi và ba: định nghĩa các mức độ đáp ứng virus**

Kết hợp thuốc/Mức độ đáp ứng	Ký hiệu tắt	Định nghĩa
PegIFN/RBV Đáp ứng virus nhanh	RVR	Không phát hiện HCV RNA bằng thử nghiệm nhạy cảm ở tuần 4 của liệu pháp
Đáp ứng virus sớm	EVR	Có thể phát hiện HCV RNA ở tuần 4 nhưng không phát hiện được ở tuần 12 cho đến kết thúc điều trị.
Đáp ứng virus chậm	DVR	Giảm hơn 2log <sub>10</sub> IU/ml từ baseline nhưng phát hiện HCV RNA ở tuần 12, và sau đó không phát hiện ở tuần 24 duy trì cho đến kết thúc điều trị
Không có đáp ứng	NR	Giảm ít hơn 2log <sub>10</sub> IU/ml trong mức HCV RNA baseline ở tuần thứ 12 của liệu pháp
Đáp ứng 1 phần	PR	Giảm nhiều hơn 2log <sub>10</sub> IU/ml trong mức HCV RNA baseline ở tuần thứ 12 của liệu pháp, nhưng phát hiện HCV RNA ở tuần 24
Bất thường*	BT	Tái xuất hiện HCV RNA ở bất kỳ thời điểm nào của điều trị sau khi âm tính hoặc tăng 1 log <sub>10</sub> IU/ml từ mức thấp nhất
PegIFN/RBV + TVR Đáp ứng virus nhanh gia tăng	eRVR	Không phát hiện HCV RNA bằng thử nghiệm nhạy cảm ở tuần 4 và 12 của liệu pháp
PegIFN/RBV + BOC Đáp ứng sớm	ER	Không phát hiện HCV RNA bằng thử nghiệm nhạy cảm ở tuần 8 của liệu pháp (sau 4 tuần điều trị với BOC)
Đáp ứng trễ	LR	Phát hiện HCV RNA bằng thử nghiệm nhạy cảm ở tuần 8 của liệu pháp, nhưng âm tính ở tuần



\*Định nghĩa này cũng áp dụng cho công thức điều trị TVR và BOC

Những dữ liệu này là nền tảng cho giai đoạn III của nghiên cứu tối ưu hóa ILLUMINATE, trong đó người ta đã sử dụng thiết kế nghiên cứu ngẫu nhiên để xác định lợi ích tương đối của những bệnh nhân đạt eRVR sau 12 tuần điều trị với liệu pháp ba TVR kết hợp PegIFN/RBV với 12 hoặc 36 tuần liệu pháp đôi PegIFN/RBV. Tất cả các bệnh nhân được điều trị 12 tuần

Với TVR 750mg mỗi 8 giờ và PegIFN/RBV. Các bệnh nhân đạt eRVR được ngẫu nhiên điều trị tiếp hoặc là 12 tuần cuối với PegIFN/RBV (T12PR24) hoặc là 36 tuần cuối với PegIFN/RBV (T12PR48). Trong 60% bệnh nhân có một eRVR, các tỉ lệ SVR là 92% trong nhóm T12PR24 và 87.5% trong nhóm T12PR48 (Bảng 2). Dựa trên kết quả của hai nghiên cứu này, tổng thời gian điều trị cho liệu pháp ba có TVR có thể rút ngắn thành 24 tuần ở những naïve-patients có eRVR, trong khi đó những bệnh nhân không có eRVR thì cần tiếp tục điều trị đến tuần 48. Đối với các bệnh nhân có xơ gan, tiếp tục điều trị PegIFN/RBV đến tuần 48 không cần xem HCV RNA, vì trong thử nghiệm ILLUMINATE, tỉ lệ SVR ở bệnh nhân xơ gan có eRVR là cao hơn khi được điều trị cho đến tuần 48 (92% vs 67%). Vì vậy, dựa trên ba nghiên cứu ở giai đoạn III này, là nghiên cứu đánh giá BOC hoặc TVR trong điều trị cho những naïve-patients kiểu gen 1, người ta có thể kết luận rằng liệu pháp ba bao gồm PegIFN/RBV với ức chế protease PIs là điều trị lựa chọn.

### ***11.Vai trò quan trọng của Liệu pháp đôi trong nhiễm kiểu gen 1***

Liệu pháp đôi có thể thích hợp cho một số naïve-patients lựa chọn có các thông số baseline tiên đoán RVR và SVR cao đối với PegIFN/RBV. Phải xem xét đến yếu tố tiết kiệm chi phí và dễ dung nạp của liệu pháp đôi. Tuy vậy, thỉnh thoảng có vài bệnh nhân có thể có các bệnh đồng nhiễm cần được điều trị hoặc tiên đoán có tương tác với tác dụng phụ của các PIs thế hệ thứ nhất. Trong các thử nghiệm chính để đăng ký liệu pháp PegIFN/RBV, SVR đạt được trong 46% và 42% các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 khi được điều trị với Peg IFN- $\alpha$ 2a hoặc Pegylated IFN- $\alpha$ 2b và ribavirin. Tỉ lệ SVR ở những bệnh nhân này cao hơn ở Châu Âu so với ở Mỹ. Các kết quả này được khẳng định trong thử nghiệm TRIAL là thử nghiệm so sánh hai công thức điều trị đã được công nhận ở Mỹ: 41% bệnh nhân có SVR khi được điều trị với PegIFN- $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g/week) kết hợp với Ribavirin dựa trên cân nặng (1.0 đến 1.2g/ngày) trong 48 tuần, vs 40% bệnh nhân được điều trị với pegylated IFN- $\alpha$ 2b (1.5 $\mu$

g/kg/week) ) kết hợp với Ribavirin dựa trên cân nặng (0.8 đến 1.4g/ngày) trong cùng thời gian ( tỉ lệ SVR không khác nhau có ý nghĩa) .

Ngoài những bệnh nhân có thể có chống chỉ định với điều trị PI, liệu pháp đôi với PegIFN/RBV có thể đạt được tỉ lệ SVR rất cao ở những bệnh nhân chọn lọc nhiễm virus nhạy cảm cao với IFN- $\alpha$ , một cách điều trị có thể tránh chi phí cao và các tác dụng phụ do điều trị bằng PIs . Phân tích theo nhóm cho thấy ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 với kiểu gen IL28B thích hợp, liệu pháp đôi đạt được tỉ lệ SVR tương tự với liệu pháp ba có BOC. Điều này cũng đúng với những bệnh nhân đạt RVR khi được điều trị 4 tuần trong giai đoạn dẫn đầu với PegIFN/RBV. TVR cũng có thể được sử dụng trong 4 tuần dẫn đầu của liệu pháp đôi, cho những bệnh nhân có kiểu gen IL28B thích hợp. Trong trường hợp này việc đạt RVR có thể chứng tỏ sự liên tục của liệu pháp đôi PegIFN/RBV không cần thêm TVR. Trong nhóm bệnh nhân đáp ứng cao với IFN- $\alpha$  này, thuận lợi chính của liệu pháp 3 là khả năng rút ngắn thời gian điều trị xuống thành 24 tuần với công thức điều trị có TVR và thành 28 tuần với công thức có BOC. Đối với liệu pháp đôi, điều trị chỉ nên rút ngắn nếu mức baseline HCV RNA là thấp hơn 400,000 IU/ml, có thể đạt được RVR và không thấy có thêm yếu tố tiên đoán âm tính của điều trị.

## ***12.Định liều thuốc trong liệu pháp điều trị nhiễm HCV kiểu gen 1***

Pegylated IFN- $\alpha$ 2a nên được dùng ở liều 180 $\mu$ g/tuần, trong khi đó Pegylated IFN- $\alpha$ 2b nên được dùng liều theo cân nặng 1.5  $\mu$ g/kg/tuần. Trong liệu pháp ba, Ribavirin nên được dùng liều 1000-1200 mg/ngày, Pegylated IFN- $\alpha$ 2a dựa trên cân nặng và Pegylated IFN- $\alpha$ 2b dựa trên cân nặng 800-1400mg/ngày. TVR được cho 750mg mỗi 8 giờ, mặc dù dữ liệu lâm sàng gần đây cho thấy rằng liều cho mỗi 12 giờ ( 1125mg mỗi 12 giờ) không cho kết quả thấp hơn khi so sánh với các điều trị mỗi 8 giờ đã được công nhận. BOC được cho liều 800mg/ mỗi 7-9 giờ. Cả hai loại PIs cần được uống với thức ăn. Mọi liều TVR cần được dùng chung với snack mà thành phần có chứa 20g mỡ. Trong phase III các nghiên cứu, TVR được sử dụng kèm với Pegylated IFN- $\alpha$ 2a , trong khi đó BOC được nghiên cứu với cả hai Pegylated IFNs. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, liệu pháp TVR đạt được các tỉ lệ SVR tương đương khi sử dụng kèm với một trong các Pegylated IFNs này.

### **Các khuyến nghị**

- Sự kết hợp PegIFN/RBV và TVR hoặc BOC là tiêu chuẩn được công nhận trong điều trị Bệnh viêm gan virus C kiểu gen 1 (**Khuyến nghị A1**). Không có so sánh từng thuốc riêng biệt để cho phép khuyến nghị sử

dụng hoặc TVR hoặc BOC như là một điều trị lựa chọn

- Những bệnh nhân có xơ gan không bao giờ nên rút ngắn thời gian điều trị trong công thức có BOC hay TVR  
**( Khuyến nghị B1)**
- Một số bệnh nhân lựa chọn có SVR cao với liệu pháp PegIFN/RBV hoặc có CCĐ với BOC hay TVR có thể điều trị với liệu pháp đôi.
- Khi điều trị dẫn đầu được sử dụng để xác định những bệnh nhân nhiễm HCV nhạy cảm với IFN- $\alpha$ , khả năng tiếp tục liệu pháp đôi nên được thảo luận với bệnh nhân trước khi khởi đầu điều trị  
**( Khuyến nghị B2)**
- Cả hai loại thuốc Pegylated IFN- $\alpha$ , Pegylated IFN- $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g/wk) và Pegylated IFN- $\alpha$ 2b ( 1.5 $\mu$ g/kg/wk) có thể được sử dụng trong liệu pháp đôi hay liệu pháp ba  
**( Khuyến nghị B1)**
- Ribavirin nên được định liều theo Pegylated IFN- $\alpha$  cho liệu pháp ba  
**( Khuyến nghị B2)**
- Ribavirin nên được định liều theo cân nặng 15mg/kg trong liệu pháp đôi

### ***13.Các bệnh nhân chưa bao giờ được điều trị, có các kiểu gen 2,3,4,5 hoặc 6***

Những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2,3 trong các thử nghiệm đạt được SVR trong 76% và 82% trường hợp điều trị Pegylated IFN- $\alpha$ 2a kết hợp với ribavirin, và Pegylated IFN- $\alpha$ 2b kết hợp với ribavirin theo thứ tự. Vài nghiên cứu real-life gần đây báo cáo tỉ lệ SVR thấp hơn đối với nhiễm kiểu gen 3

Trong các thử nghiệm chủ chốt có điều trị PegIFN/RBV, các bệnh nhân nhiễm kiểu gen 4 không được báo cáo. Các tỉ lệ SVR thay đổi từ 43% và 70% với thời gian điều trị Pegylated IFN- $\alpha$  kết hợp Ribavirin theo cân nặng trong 48 tuần . Một vài nghiên cứu đã cho thấy các tỉ lệ SVR thấp hơn ở các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gan 4 thuộc nhóm dân cư nguồn gốc từ Châu Âu so với các khu vực địa lý khác .

Ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2,3,4,5 hoặc 6, công thức điều trị chuẩn bao gồm sự kết hợp hoặc một trong hai Pegylated IFN- $\alpha$  với Ribavirin. Pegylated IFN- $\alpha$ 2a nên được sử dụng ở liều 180 $\mu$ g/tuần, trong khi đó Pegylated IFN- $\alpha$ 2b nên được sử dụng liều theo cân nặng 1.5 $\mu$ g/kg/tuần. Liều lượng ribavirin phụ thuộc vào kiểu gen HCV. Những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 4,5 và 6 nên sử dụng liều ribavirin theo cân nặng, tức là 15mg/kg cân nặng. Những bệnh nhân nhiễm kiểu gen 2 và 3 có thể được điều trị với liều 800mg ribavirin hằng ngày, nhưng đối với các bệnh nhân có chỉ số BMI vượt quá 25 hoặc những bệnh nhân có các yếu tố baseline gợi ý đáp ứng kém (kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, xơ gan nặng, tuổi già) nên sử dụng liều ribavirin theo cân nặng

### ***Các Khuyến nghị***

- Sự kết Pegylated IFN- $\alpha$  và Ribavirin là tiêu chuẩn được chấp nhận cho việc điều trị Viêm gan virus C mãn tính kiểu gen 2,3,4,5 và 6 (Khuyến nghị A1)
- Ribavirin nên được cho liều theo cân nặng 15mg/kg đối với kiểu gen 4,5 và 6 , liều 800mg/ ngày đối với kiểu gen 2 và 3 (Khuyến nghị A 2)
- Những bệnh nhân với kiểu gen 2 và 3 và các yếu tố baseline gợi ý đáp ứng thấp nên được điều trị ribavirin liều theo cân nặng 15mg/kg (Khuyến nghị C2)

### ***14.Theo dõi điều trị***

Theo dõi điều trị bao gồm theo dõi hiệu quả, tính an toàn và tác dụng phụ của điều trị

Theo dõi hiệu quả điều trị là căn cứ vào việc đo mức độ HCV RNA lặp lại. Nên sử dụng một thử nghiệm chính xác nhạy cảm với độ định tính rộng và nhạy. Nên sử dụng cùng thử nghiệm , lý tưởng ở cùng phòng xét nghiệm để đo HCV RNA ở các thời điểm khác nhau cho mỗi bệnh nhân, để bảo đảm tính ổn định cho các kết quả ]. Để theo dõi hiệu quả điều trị và các quyết định hướng dẫn thời gian điều trị. Các lần đo HCV RNA nên làm ở các thời điểm đặc hiệu, và nên được làm nếu và khi kết quả của lần đo đó sẽ có ảnh hưởng lên lịch điều trị, tức là nếu kết quả quyết định nên loại bỏ điều trị , rút ngắn thời gian điều trị (liệu pháp được hướng dẫn bởi đáp ứng), hoặc điều trị đó đã thành công ( xác định SVR cuối điều trị hay sau điều trị)

Trong trị liệu đôi, các mức độ HCV RNA nên được xác định ở mức baseline, tuần 4, tuần 12, cuối điều trị, và 12 hoặc 24 tuần sau khi kết thúc liệu pháp để xác định SVR. Trong trị liệu ba với BOC, HCV RNA nên được đo ở tuần 4,8,12,24, kết thúc điều trị, và 12 hoặc 24 tuần sau khi kết thúc liệu pháp. Đối với liệu pháp BOC đang bàn luận ở đây hay một vài chỗ trong các nguyên tắc hướng dẫn thực hành, thời gian định lượng RNA dựa vào số tuần sau khi khởi đầu liệu pháp đôi dẫn đầu.

Trong liệu pháp ba với TVR ( ở đây giả thiết rằng không có liệu pháp đôi dẫn đầu). HCV RNA nên được xác định ở tuần 4,12,24, kết thúc điều trị, và 12 hoặc 24 tuần sau khi kết thúc điều trị

Đối với những bệnh nhân đang điều trị với liệu pháp đôi, mức HCV RNA baseline thấp so với mức cao có thể sử dụng để hướng dẫn quyết định điều trị dựa trên đáp ứng virus trong điều trị. Hiện tại không có sự đồng thuận về mức độ HCV RNA tốt nhất, nằm trong khoảng 400.000 và 800,000 IU/ml ( $5.6 - 5.9 \log_{10} \text{IU/ml}$ ).

### ***15.Những quy luật ngưng điều trị ( không kết quả)***

Với liệu pháp đôi, điều trị nên được dừng ở tuần 12 nếu HCV RNA giảm thấp hơn  $2 \log_{10} \text{IU/ml}$ . Tỷ lệ SVR đạt được trong quá trình điều trị liên tục ở những bệnh nhân thấp hơn 2%. Ở những bệnh nhân có phát hiện HCV RNA ở tuần 24, rất một cơ hội rất nhỏ cho SVR (1-3%) và điều trị nên được ngưng. Quy luật ngưng điều trị này được rút ra từ phân tích dữ liệu tại một thời điểm mà các thử nghiệm phát hiện kém nhạy cảm hơn các thử nghiệm đang tồn tại. Về logic, điều trị nên được tiếp tục cho những bệnh nhân với RNA không phát hiện được bằng các thử nghiệm hiện hành.

Trong liệu pháp ba với BOC, các quy luật ngưng điều trị được hồi cứu từ cuộc phân tích nghiên cứu SPRINT-2. Tất cả các thuốc nên được ngưng nếu HCV RNA  $>100 \text{IU/ml}$  ở tuần điều trị 12, nếu HCV RNA phát hiện được ở tuần 24, và trong trường hợp virus bùng phát sau đó.

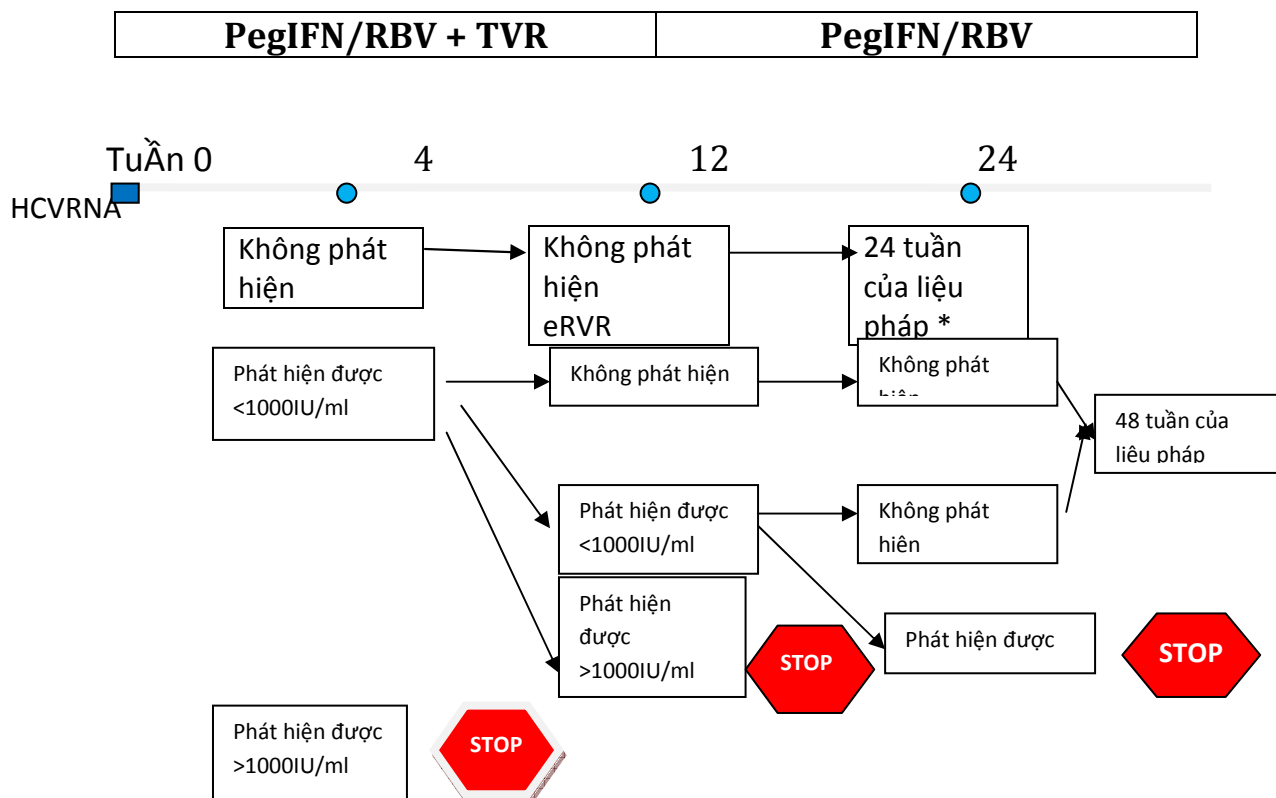
Trong các công thức điều trị có TVR, các quy luật ngưng điều trị được hồi cứu lấy mẫu từ dữ liệu ADVANCE. Tất cả các thuốc nên được ngưng nếu HCV RNA  $>100 \text{IU/ml}$  ở tuần 4 hoặc 12 của liệu pháp, và trong trường hợp virus bùng phát sau đó.

### ***16.Liệu pháp ba được hướng dẫn bởi đáp ứng virus:***

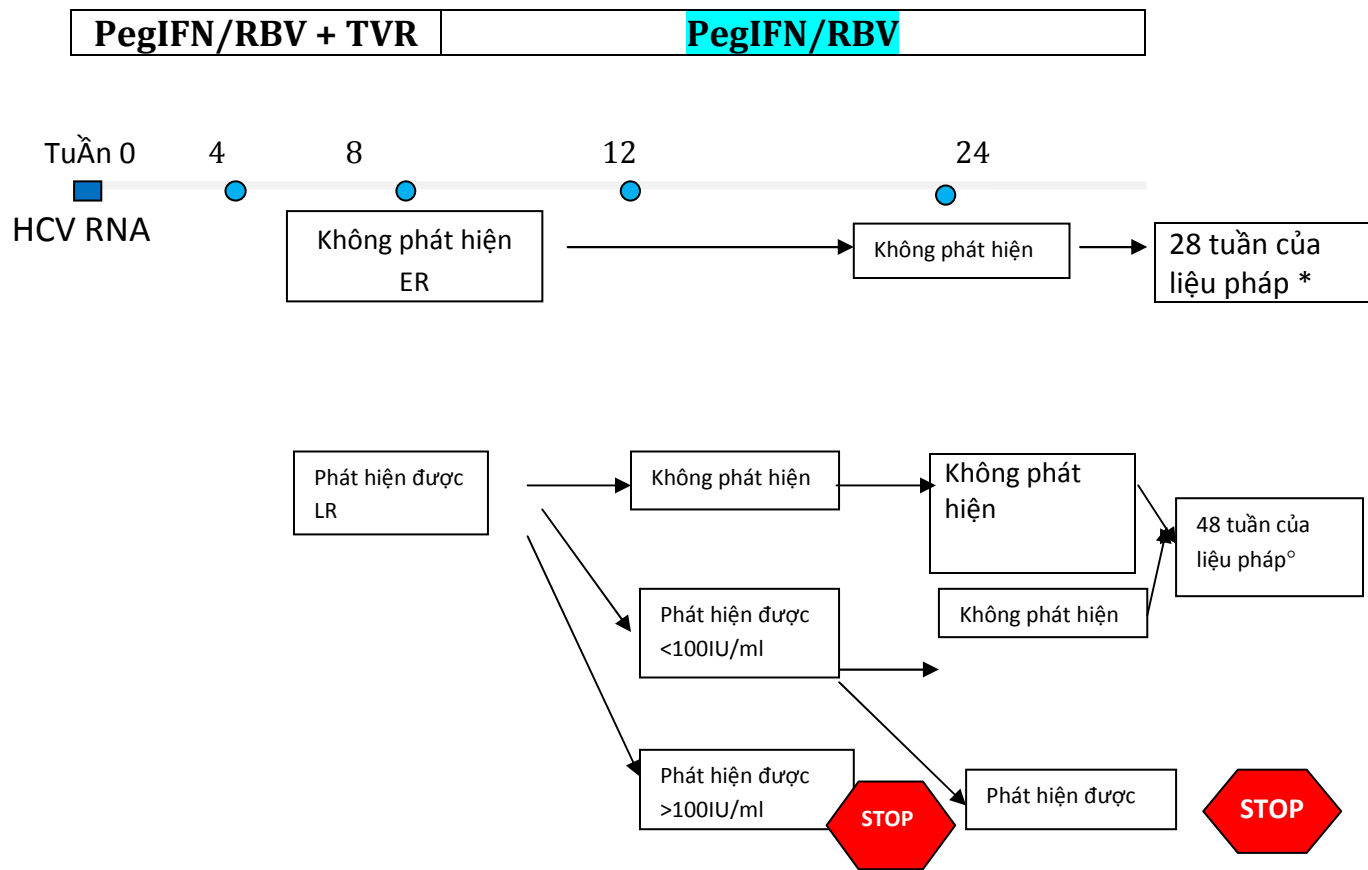
Chứng cứ và các nguyên tắc của liệu pháp hướng dẫn bởi đáp ứng cho các naïve-patients được thảo luận trong Phần " Dữ liệu giai đoạn III trong điều trị với Telaprevir và Boceprevir cho các naïve-patient nhiễm kiểu gen 1 "

Biểu đồ điều trị với BOC và TVR, bao gồm hướng dẫn cho liệu pháp theo đáp ứng và các quy luật ngưng điều trị được trình bày trong hình 1.A và B:

A



**B**



\* chỉ trong giai đoạn F0-F3 của điều trị naives và relapse

° giai đoạn xơ hóa và đáp ứng trước đó hướng dẫn thời gian BOC

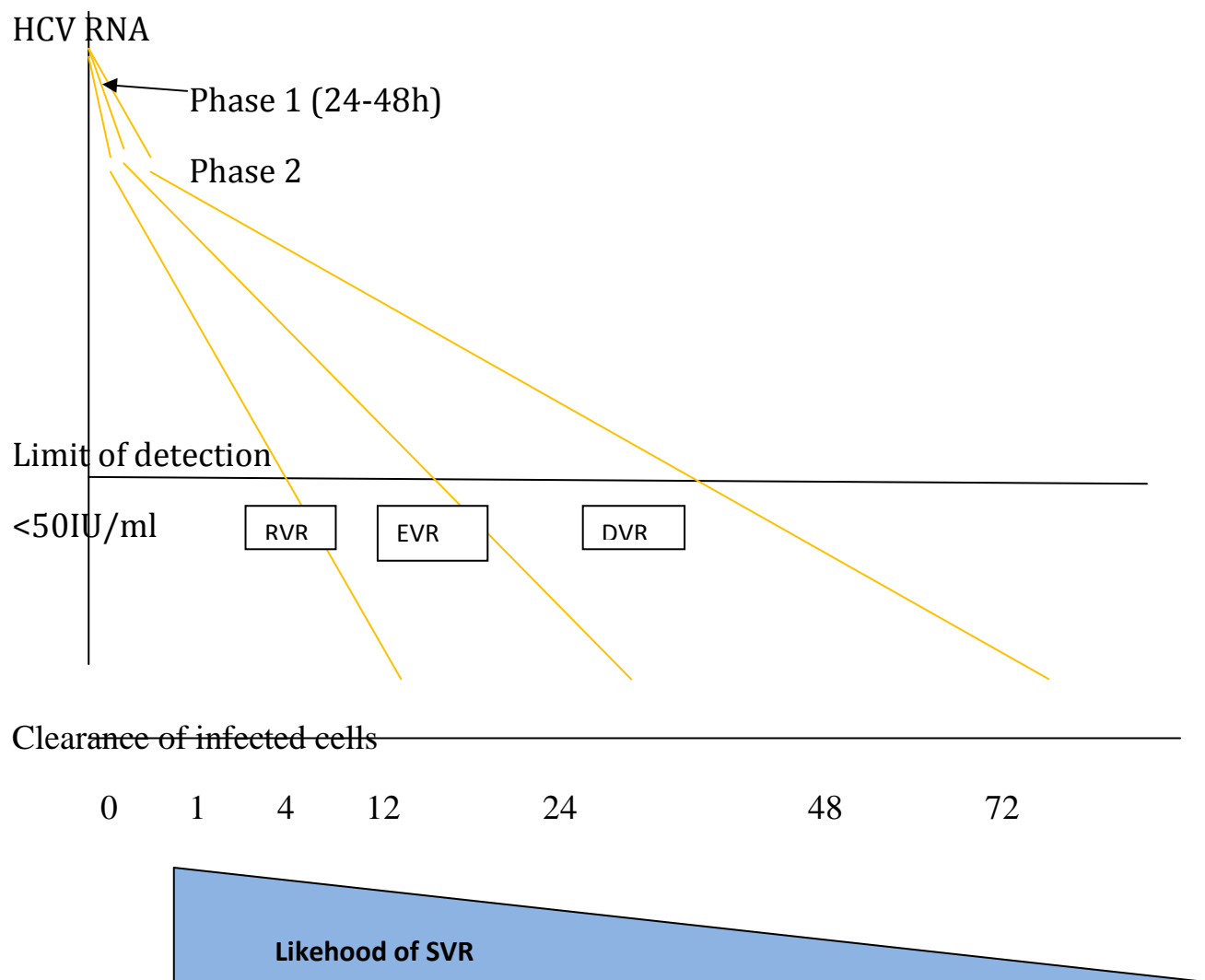
Hình 1: Biểu đồ theo dõi điều trị của Liệu pháp ba kết hợp PegIFN/RBV và hoặc ( A) TVR hoặc (B) BOC

STOP: ngưng điều trị

eRVR: đáp ứng virus nhanh kéo dài

ER: early response

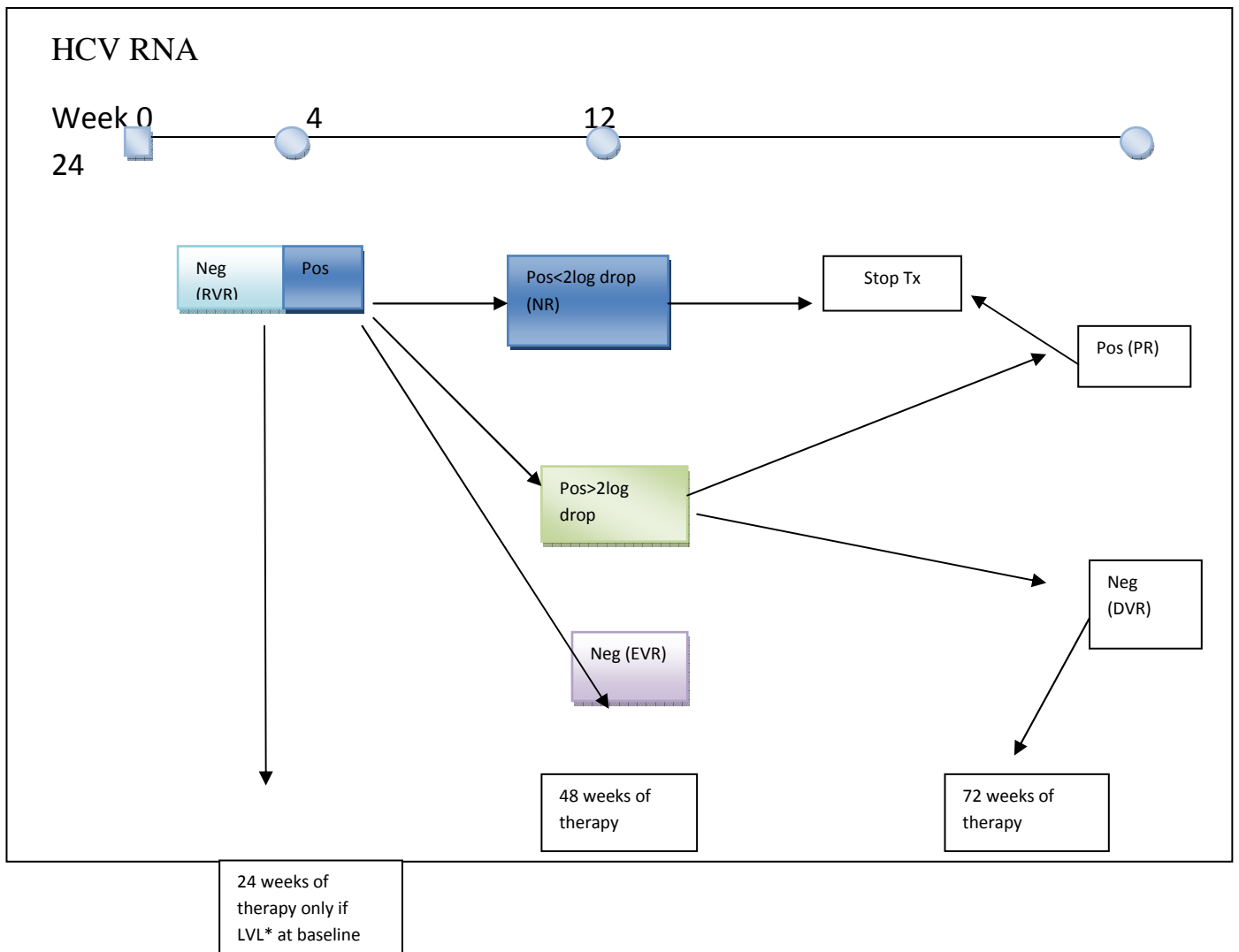
LR: late response



DVR, delayed virological response; EVR, early virological response; RVR rapid virological response

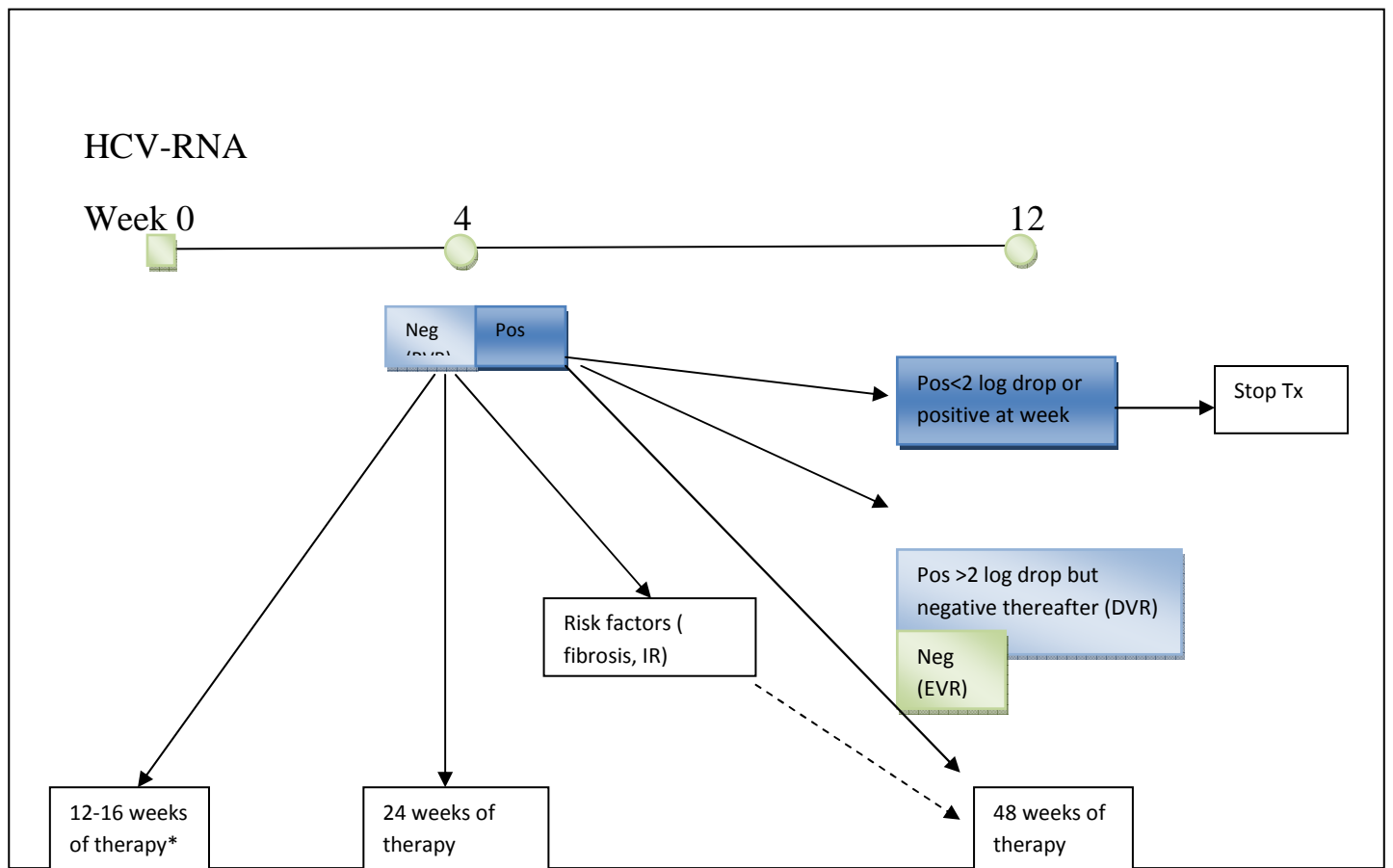
**Hình 2: Tình trạng của SVR đối với đáp ứng virus trong những tuần đầu tiên của Liệu pháp đôi với PegIFN/RBV**





**Hình 3: Liệu pháp điều trị hướng dẫn theo đáp ứng ở những bệnh nhân kiểu gen 1 khi được điều trị liệu pháp đôi với PegIFN/RBV ( cũng áp dụng cho kiểu gen 4 với mức độ tin cậy B2)**

DVR: delayed virological response, EVR: early virological response, Neg: HCV RNA not detected; NR: null response; Pos, HCV RNA detected; PR partial response; RVR, rapid virological response; Tx therapy



**Hình 4: Liệu pháp điều trị hướng dẫn theo đáp ứng ở những bệnh nhân kiểu gen 2 và 3 khi được điều trị liệu pháp đôi với PegIFN/RBV ( cũng áp dụng cho kiểu gen 5 và 6, loại trừ 12-16 tuần, với mức độ tin cậy C2)**

DVR: delayed virological response, EVR: early virological response, IR: insulin resistance; Neg: HCV RNA not detected; Pos, HCV RNA detected; RVR, rapid virological response; Tx therapy

## Các Khuyến cáo

- Thử nghiệm thời gian thực dựa trên PCR với giới hạn phát hiện thấp hơn là  $< 15$  IU/ml nên được sử dụng để theo dõi liệu pháp kết hợp ba thuốc (mức độ khuyến cáo B1)
- Trong quá trình sử dụng liệu pháp ba thuốc ở bệnh nhân viêm gan C kiểu gen 1, việc đo HCV RNA nên được thực hiện ở tuần 4,8,12,24 và khi kết thúc điều trị đối với bệnh nhân nhận BOC, và vào tuần 4,12,24 và khi kết thúc điều trị ở bệnh nhân nhận TVR (mức độ khuyến cáo A2)
- Trong quá trình sử dụng liệu pháp 2 thuốc ở bất kỳ kiểu gen viêm gan C nào, nồng độ HCV RNA nên được đánh giá ở mức nền, tuần 4,12,24 và khi kết thúc điều trị (mức độ khuyến cáo A2)
- Nồng độ đáp ứng virus học khi kết thúc điều trị và SVR vào tuần 12 hoặc 24 sau khi kết thúc điều trị cần phải được đánh giá (mức độ khuyến cáo A1).
- Bất kể nồng độ nền HCV RNA thấp hay cao thì vẫn là tiêu chí hữu ích để hướng dẫn quyết định điều trị trong liệu pháp 2 thuốc (mức độ khuyến cáo B2). Ngưỡng an toàn nhất để phân biệt mức nền HCV RNA cao hay thấp là 400.000 IU/ml (mức độ khuyến cáo C2).
- Liệu pháp đôi đối với tất cả kiểu gen HCV nên dừng sử dụng vào tuần thứ 12 nếu HCV RNA giảm nhỏ hơn  $2\log_{10}$  IU/ml và vào tuần thứ 24 nếu HCV RNA vẫn còn phát hiện được (mức độ khuyến cáo B1)
- Liệu pháp kết hợp 3 thuốc với BOC nên ngưng sử dụng nếu HCV RNA  $> 100$  IU/ml vào tuần điều trị thứ 12 hay nếu HCV RNA vẫn phát hiện được vào tuần điều trị thứ 24 (mức độ khuyến cáo B1)
- Liệu pháp 3 thuốc với TVR nên ngưng sử dụng nếu HCV RNA  $> 1000$  IU/ml vào tuần điều trị thứ 4 hay 12 (mức độ khuyến cáo B1)
- Thời gian điều trị 2 thuốc nên được điều chỉnh theo đáp ứng virus học trong quá trình điều trị vào tuần thứ 4 và 12. Có một khả năng là SVR tỉ lệ trực tiếp với sự biến mất nhanh chóng của HCV RNA (mức độ khuyến cáo B1)
- Đối với bệnh nhân được điều trị với liệu pháp 2 thuốc mà đạt được RVR và có nồng độ nền virus thấp ( $< 400.000$  IU/ml), điều trị trong vòng 24 tuần (genotype 1) hoặc 16 tuần (kiểu gen 2/3) có thể được xem xét. Nếu các dự báo của đáp ứng điều trị là tiêu cực (xơ tiến triển/xơ gan, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin, gan nhiễm mỡ), các bằng chứng đã được công bố về hiệu quả tương đương của rút ngắn điều trị vẫn còn

thiếu (mức độ khuyến cáo B2).

- Bệnh nhân được điều trị với liệu pháp 2 thuốc mà có kiểu gen 2 hoặc 3, và với bất kỳ chỉ số dự báo bất lợi nào về SVR, và ở người đạt được EVR hay DVR mà không có RVR, có thể được điều trị trong vòng 48 tuần (mức độ khuyến cáo B2)

- Bệnh nhân có kiểu gen 1 được điều trị với liệu pháp 2 thuốc mà có DVR có thể được điều trị trong vòng 72 tuần, với điều kiện nồng độ HCV RNA của họ là không phát hiện được vào tuần thứ 24 (mức độ khuyến cáo B2)

### ***17.Theo dõi an toàn điều trị***

Triệu chứng giả cúm thường xuất hiện sau khi tiêm pegylated IFN alpha. Điều này có thể được kiểm soát dễ dàng với paracetamol và thường giảm dần sau 4-6 tuần điều trị. Mỗi lần tái khám, bệnh nhân nên được đánh giá các tác dụng phụ trên lâm sàng, như là mệt mỏi nhiều, trầm cảm, kích ứng, rối loạn giấc ngủ, phản ứng da, và khó thở. Nồng độ TSH nên được đo mỗi 12 tuần khi đang trong quá trình điều trị.

Tác dụng phụ về máu của pegylated IFN alpha và ribavirin bao gồm giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu lympho. Các thông số này nên được đánh giá vào tuần 1,2, 4 khi đang điều trị và mỗi khoảng từ 4-8 tuần sau đó. Cả hai BOC và TVR làm tăng nguy cơ thiếu máu, đặc biệt ở bệnh nhân xơ gan.

Phản ứng phụ trên da thường xuất hiện trong quá trình điều trị HCV, gặp ở cả hai liệu pháp đôi và liệu pháp có chứa PI. TVR có thể làm nổi ban trên da, có thể nghiêm trọng và cần kết thúc sớm thành phần TVR trong liệu pháp điều trị. Trong các thử nghiệm TVR, các phản ứng phụ trên da với liệu pháp kết hợp ba thuốc dựa trên TVR nhìn chung là tương đương ở những người được quan sát với pegINF/RBV nhưng khoảng một nửa bệnh nhân với liệu pháp dựa trên TVR được báo cáo là có xuất hiện ban. Hơn 90% những trường hợp này là độ 1 và 2 (nhẹ/trung bình), và trong phần lớn trường hợp, tiến triển đến một mức độ nặng hơn đã không diễn ra. Khoảng 6% số trường hợp, ban dẫn đến sự ngưng điều trị với TVR, sau đó thì các triệu chứng thường biến mất. Một số trường hợp được xếp vào nhóm các phản ứng phụ trên da nghiêm trọng (SCAR), một nhóm các trường hợp hiếm có thể gây ảnh hưởng đến tính mạng. Các thông tin kê đơn của TVR không khuyến nghị ngưng TVR đối với ban độ 1 và 2, khi mà triệu chứng này có thể được điều trị với các thuốc làm ẩm da và corticosteroids dán. Đối với ban độ 3, các thông tin kê đơn bắt buộc ngưng TVR ngay lập tức, đi kèm với gián đoạn ribavirin (có hoặc không pegylated INF alpha) trong vòng 7 ngày ngưng sử dụng TVR nếu không có cải thiện ( hoặc sớm hơn nếu các triệu chứng trầm trọng hơn).

Trong trường hợp nghi ngờ hoặc chẩn đoán xác định SCAR, tất cả các thuốc nên được ngưng sử dụng.

## **18. Các khuyến cáo**

### **a. Giảm liều điều trị**

Liều pegylated IFN alpha nên được giảm trong trường hợp các triệu chứng phụ nghiêm trọng, bao gồm các triệu chứng lâm sàng và trầm cảm nghiêm trọng, và nếu số lượng bạch cầu hạt hoàn toàn giảm dưới  $750/\text{mm}^3$ , hoặc số lượng tiểu cầu giảm dưới  $50000/\text{mm}^3$ . Khi sử dụng pegylated IFN alpha 2a, liều lượng có thể được giảm từ 1.5 microgram/kg/tuần xuống còn 1.0 microgram/kg/tuần và còn 0.5 microgram/kg/tuần. Pegylated IFN alpha nên ngưng sử dụng nếu trầm cảm rõ rệt, nếu số lượng neutrophil giảm dưới  $500/\text{mm}^3$  hay số lượng tiểu cầu giảm dưới  $25000/\text{mm}^3$ . Nếu và khi số lượng neutrophil và tiểu cầu tăng lên từ các giá trị nền đó thì liệu pháp điều trị có thể bắt đầu lại, tuy nhiên với một nồng độ thấp hơn. Sự gián đoạn điều trị với interferon nên được rút ngắn sớm nhất có thể. Sự gián đoạn điều trị với IFN kéo dài có thể làm giảm hiệu quả điều trị và dẫn đến sự xuất hiện kháng PI trong liệu pháp kết hợp 3 thuốc. Do đó, trong trường hợp số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu xác định rằng có một sự trì hoãn trong việc tái tục IFN, điều trị cần phải được từ bỏ. Không có vai trò trong việc kéo dài liệu pháp kết đôi với ribavirin và PIs thế hệ 1 mà không có IFN trong nhiễm kiểu gen type 1. Nếu thiếu máu rõ rệt xuất hiện ( $\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ ), nồng độ ribavirin nên được điều chỉnh xuống 200 mg trong 1 lần sử dụng. Sự sụt giảm Hb được thúc đẩy bởi việc thêm PIs thế hệ thứ nhất vào pegIFN/RBV. Một sự giảm nhanh liều lượng có thể cần thiết đối với bệnh nhân Hb giảm nhanh, đặc biệt nếu Hb nền đã thấp sẵn trước đó, và đặc biệt trong khi sử dụng liệu pháp kết ba. Việc thêm vào Ribavirin nên được ngưng sử dụng khi nồng độ Hb giảm dưới 8.5 g/dl. Tương tự, các yếu tố tăng trưởng có thể được sử dụng để duy trì pegylated IFN alpha và/hoặc ribavirin với nồng độ cao.

Điều trị cần ngưng ngay lập tức nếu bệnh nhân xuất hiện viêm gan (ALT cao trên 10 lần giá trị bình thường, nếu giá trị này chưa sẵn có lúc bắt đầu điều trị) hay nếu nhiễm khuẩn nặng xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào, bất kể số lượng bạch cầu hạt.

Liều lượng BOC hay TVR không nên giảm trong quá trình điều trị, bởi vì điều này làm tăng nguy cơ kháng thuốc. Đối với cả 2 loại PIs, điều trị hoặc là ngưng hẳn bởi vì tác dụng phụ, hoặc được tiếp tục cùng liều lượng với điều kiện liệu pháp hỗ trợ đã được kê đơn. Quyết định điều trị cần phải xem xét các loại tác dụng phụ và khả năng đạt được SVR với liệu pháp đang điều trị. Một khi BOC hay TVR đã

được ngưng, chúng không bao giờ được tái sử dụng trong cùng một liệu trình điều trị.

### ***b. Các biện pháp nhằm nâng cao tỷ lệ điều trị thành công***

Các biện pháp đơn giản nhằm thúc đẩy tuân thủ điều trị cần được áp dụng bởi vì điều này đi kèm với một tỷ lệ SVR cao hơn rõ rệt.

#### ***b1. Tuân thủ điều trị***

Tuân thủ điều trị nghiêm ngặt với pegylated IFN alpha và ribavirin đi kèm với cải thiện tỷ lệ SVR. Khuyến cáo cho rằng việc giảm liều cần được xem xét lại và liều tối ưu được tái tục sớm nhất có thể để đạt được và duy trì sự phơi nhiễm tối đa với mỗi loại thuốc. Tuân thủ liệu pháp điều trị trong HCV theo định nghĩa là nhận được  $\geq 80\%$  pegylated IFN alpha theo kế hoạch và liều lượng ribavirin nhận được là  $\geq 80\%$  thời gian điều trị, tuy nhiên định nghĩa này không phân biệt giữa bỏ lỡ điều trị và ngưng điều trị. Phơi nhiễm IFN gần tối ưu chủ yếu là do ngưng điều trị sớm, hơn là do bỏ lỡ một vài liệu trình điều trị. Ghi nhận cho thấy rằng cả bác sĩ và đối tượng được điều trị đều đánh giá quá cao việc tuân thủ liệu pháp điều trị HCV. Phơi nhiễm IFN cận tối ưu cũng có thể cho phép sự xuất hiện của các biến thể đi kèm đề kháng trong chế độ trị liệu có chứa DAA, đặc biệt là trong pha sớm của điều trị.

Trước khi bắt đầu liệu pháp kháng virus, bệnh nhân phải được hướng dẫn về lịch trình và các tác dụng phụ có thể xảy ra trong quá trình điều trị. Bệnh nhân cũng nên được hướng dẫn về việc các biện pháp phòng ngừa và trị liệu để cải thiện các tác dụng phụ này, ví dụ như là sử dụng thuốc hạ sốt, giảm đau, hay chống trầm cảm. Tái khám thường xuyên theo định kỳ cần phải được hoạch định từ đó có thể thảo luận về diễn tiến điều trị và xử trí tác dụng phụ. Nên tạo điều kiện để việc tiếp cận với bác sĩ hay đội ngũ điều dưỡng chuyên khoa được dễ dàng trong trường hợp xuất hiện tác dụng phụ nhằm giảm tỷ lệ ngưng điều trị xuống mức tối thiểu. Các biện pháp nhắc nhở bệnh nhân trong trường hợp lỡ hẹn nên được áp dụng.

Ví dụ về các chiến lược đã được sử dụng thành công để thúc đẩy đánh giá lâm sàng, xử trí tuân thủ điều trị và đạt được SVR bao gồm phối hợp chăm sóc ban đầu với chăm sóc trong bệnh viện, sức khỏe cộng đồng từ xa, giáo dục điều dưỡng, giáo dục tâm lý, liệu pháp quan sát trực tiếp, nhóm hỗ trợ đồng cảnh ngộ, và các nhân viên hỗ trợ nhóm. Yếu tố quyết định để xử trí lâm sàng HCV một cách hiệu quả trong tất cả các chiến lược trên là việc tiếp cận một đội ngũ đa chuyên ngành, thường bao gồm các chuyên gia lâm sàng và các điều dưỡng đánh giá và theo dõi lâm sàng, các dịch vụ về thuốc và rượu, trầm cảm, công tác xã hội và các dịch vụ hỗ trợ xã hội khác (bao gồm nhóm bạn hỗ trợ, nếu có thể). Các biện pháp tăng tuân

thủ điều trị bao gồm giáo dục HCV đa chuyên ngành và các phương tiện theo dõi và, sự giúp đỡ của điều dưỡng chuyên trách. Đối với bệnh nhân nước ngoài, các khó khăn về ngôn ngữ và thấu hiểu cần được xem xét trước khi bắt đầu điều trị.

Để tối ưu hóa khả năng tận dụng ở bệnh nhân mới bắt đầu chế độ điều trị HCV, các nguồn lực nên được tập trung vào chuẩn bị và đánh giá bệnh nhân trước điều trị, cũng như hỗ trợ và theo dõi tuân thủ trong quá trình điều trị.

### ***Các khuyến cáo***

- Điều trị HCV nên được tổ chức trong một đội đa chuyên ngành (mức độ khuyến cáo A1)
- Các bệnh nhân nhiễm HCV nên được tư vấn về tầm quan trọng của tuân thủ điều trị để đạt được SVR (mức độ khuyến cáo A1)
- Ở các bệnh nhân có các khó khăn về kinh tế xã hội và dân nhập cư, các dịch vụ hỗ trợ xã hội nên là một thành phần trong xử trí lâm sàng HCV (mức độ khuyến cáo B2)
- Ở đối tượng tiêm chích, việc tiếp cận với chương trình giảm thiểu tác hại là bắt buộc (mức độ khuyến cáo A1)
- Nhóm hỗ trợ đồng cảnh ngộ nên được xem xét như là một phương tiện để tăng xử trí lâm sàng HCV (mức độ khuyến cáo B2).
- Điều trị HCV cũng có thể được xem xét ở các bệnh nhân đang sử dụng thuốc, với điều kiện là họ có mong muốn được điều trị và có khả năng và tự nguyện duy trì các cuộc hẹn thường xuyên. Hơn nữa, khả năng tương tác thuốc tiềm tàng liên quan giữa các thuốc kê đơn và không kê đơn cũng cần được xem xét. (mức độ khuyến cáo A1)

### ***b2.Sự hiệu chỉnh các đồng yếu tố***

-*Cân nặng.* BMI cao ảnh hưởng tiêu cực đến đáp ứng với pegIFN/RBV, ngay cả sau khi điều chỉnh liều. Giảm cân nặng trước liệu pháp đã được khuyến khích tuy nhiên dữ liệu chứng minh điều này có thể đi kèm với một SVR tốt hơn vẫn còn rất ít.

-*Lipids.* Vòng đời của HCV liên quan chặt chẽ đến chuyển hóa lipid. Do đó, một số các thuốc hạ cholesterol đã cho thấy khả năng hạn chế sự nhân đôi của virus HCV và có thể tăng đáp ứng với điều trị, tuy nhiên dữ liệu vẫn còn hạn chế.

*-Rượu.* Sử dụng rượu có tác động đến tuân thủ điều trị. Bệnh nhân do đó cần phải được khuyên ngưng hoặc giảm tiêu thụ rượu trước khi bắt đầu điều trị. Bệnh nhân nhiễm HCV tiêu thụ rượu nhưng có khả năng tuân thủ đầy đủ liệu trình điều trị HCV thì có tỷ lệ SVR tương đương với những bệnh nhân không uống rượu. Điều trị cho bệnh nhân không thể ngưng uống rượu nên được áp dụng phù hợp cho từng đối tượng, tập trung vào khả năng tuân thủ điều trị và tái khám định kỳ của cá thể đó. Bệnh nhân viêm gan C mà vẫn tiêu thụ rượu trong quá trình điều trị có thể hưởng lợi từ các hỗ trợ thêm vào trong quá trình điều trị kháng virus.

*-Hội chứng chuyển hóa.* Đe kháng insulin và đái tháo đường type 2, bất kể cơ chế bệnh sinh, đều làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh gan và tăng nguy cơ phát triển ung thư gan. Chúng cũng làm giảm đáp ứng với phác đồ điều trị tiêu chuẩn pegIFN/RBV. Tuy nhiên, dường như không có khả năng chúng làm giảm đáp ứng với chế độ điều trị có chứa PIs. Nhiễm HCV tự thân nó không làm gia tăng nguy cơ hội chứng chuyển hóa, nhưng có khả năng làm rối loạn cân bằng nội sinh của glucose thông qua các cơ chế trực tiếp và gián tiếp, dẫn đến đề kháng insulin trong và ngoài gan. Điều này dẫn đến một sự gia tăng nguy cơ ĐTĐ type 2 ở các bệnh nhân dễ bị tổn thương. HCV cũng có thể dẫn đến gan nhiễm mỡ, đặc biệt ở các bệnh nhân nhiễm kiểu gen type 3, mặc dù tác động lâm sàng của gan nhiễm mỡ do virus vẫn còn tranh luận. Có thể là kết quả của HCV kích ứng đề kháng insulin, và mặc cho sự thuận lợi nghịch thường của bilan lipid, nguy cơ tim mạch tăng ở mức độ vừa phải ở bệnh nhân viêm gan C mạn. Do đó, chú trọng vào lối sống và các biện pháp dược lý cần được đảm bảo ở bệnh nhân viêm gan C mạn với thay đổi chuyển hóa. Tuy nhiên, các kết quả thu được từ nỗ lực làm gia tăng tỷ lệ SVR đối với pegIFN/RBV bằng cách sử dụng các thuốc kích ứng insulin chưa mang lại kết quả và không làm sáng tỏ mục đích sử dụng những thuốc này cho mục tiêu trên.

### *b3.Liệu pháp hỗ trợ*

*-Các yếu tố tăng trưởng.* Đã có các khuyến nghị cho rằng việc sử dụng các yếu tố tăng trưởng huyết học là có ích trong việc giới hạn sự cần thiết của giảm liều điều trị. Erythropoietin tái tổ hợp (EPO) có thể được sử dụng để duy trì hoặc cải thiện nồng độ Hemoglobin nhằm mục đích tránh phải giảm hay ngưng liều ribavirin. Mặc dù chưa có thử nghiệm tiên cứu nào cho đến nay được thiết kế để chứng minh chắc chắn rằng việc sử dụng EPO có tác động dương tính đến SVR, nó được sử dụng rộng rãi nhằm giúp duy trì ribavirin liều cao và cải thiện chất lượng cuộc sống trong quá trình điều trị. EPO có thể được đưa vào sử dụng khi Hb thấp hơn 10 mg/dl, và sau đó chuẩn độ cho phù hợp để duy trì Hb khoảng 10-12 mg/dl. Tuy nhiên, không có một sự đồng thuận chung nào về việc sử dụng EPO, các quan tâm riêng biệt về liều lượng tối ưu, lợi ích điều trị, các nguy cơ tiềm tàng và giá cả hữu



dụng, và giá cả của EPO vẫn chưa được hoàn trả ở nhiều nước châu Âu. Thiếu máu là nặng nề hơn trong liệu trình điều trị 3 thuốc dựa trên PI so với liệu trình PegIFN/RBV. Trong một nghiên cứu tiền cứu, so sánh việc sử dụng EPO với giảm liều lượng ribavirin khi có xuất hiện thiếu máu trong quá trình điều trị liệu pháp 3 thuốc dựa trên BOC, tỷ lệ SVR đã không bị ảnh hưởng bởi giảm liều lượng ribavirin. Kết quả này cho thấy rằng giảm liều lượng ribavirin nên là đáp ứng tiên phát khi xuất hiện thiếu máu trong bối cảnh như trên, và rằng giảm liều lượng tùy thuộc thiếu máu không làm tổn hại đến khả năng đạt SVR.

Tại thời điểm hiện tại, không có bằng chứng cụ thể cho thấy giảm bạch cầu hạt trong quá trình điều trị với pegIFN/RBV có các tác dụng phụ. Trong khi việc sử dụng các yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (G-CSF) có thể giúp bệnh nhân duy trì hoặc trở lại với liệu pháp HCV tối ưu, một bài đánh giá có hệ thống cho thấy các bằng chứng không đủ mạnh rằng điều này cải thiện khả năng SVR so với giảm liều lượng IFN. Các tác dụng phụ của G-CSF là nhẹ. Một khảo sát về lợi nhuận không mang lại kết luận gì.

Tỷ lệ ngưng điều trị do giảm tiểu cầu là hiếm và các bệnh nhân với số lượng tiểu cầu thấp nhìn chung vẫn có thể được bắt đầu liệu pháp pegIFN/RBV mà không làm tăng nguy cơ xuất huyết ồ ạt. Các đồng vận tại receptor tạo tiểu cầu có thể giúp làm tăng tiểu cầu. Hai thuốc hiện hành là romiplostim và eltrombopag. Eltrombopag đã chứng minh khả năng làm tăng tiểu cầu ở bệnh nhân giảm tiểu cầu với xơ gan do HCV. Cả hai thuốc đều đã được cấp phép xuất hiện trên thị trường với mục đích sử dụng ở các bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường. Các thử nghiệm lâm sàng với các chất đồng vận này vẫn đang tiếp diễn ở bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến HCV. FDA đã chứng nhận eltrombopag được sử dụng để bắt đầu và duy trì liệu pháp kháng virus dựa trên IFN alpha ở bệnh nhân nhiễm HCV và có giảm tiểu cầu. Chứng nhận này chỉ dựa trên các dữ liệu riêng biệt từ các nghiên cứu liệu pháp đôi pegIFN/RBV. Thuyên tắc tĩnh mạch cửa là một biến chứng tiềm tàng và đáng sợ của việc gia tăng số lượng tiểu cầu trong bệnh cảnh lâm sàng này, đặc biệt là ở các bệnh nhân với xơ gan tiến triển. Do đó, mục tiêu của liệu pháp hỗ trợ nên làm là tăng số lượng tiểu cầu lên một mức an toàn chứ không phải trở về giá trị bình thường.

*-Thuốc chống trầm cảm.* Trầm cảm có tác động bất lợi nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống về vấn đề sức khỏe trong quá trình điều trị pegIFN/RBV và là nguyên do thường xuyên nhất dẫn đến ngưng điều trị ở các thử nghiệm máu chột. Bệnh nhân với tiền sử và/hoặc dấu hiệu trầm cảm nên được thăm khám bởi bác sĩ tâm thần trước khi bắt đầu điều trị nhằm mục tiêu đánh giá nguy cơ. Các bệnh nhân

này nên được theo dõi chuyên khoa tâm thần tiếp sau đó nếu cần thiết. Liệu pháp chống trầm cảm nên được bắt đầu trong quá trình điều trị nếu thấy thích hợp, và theo dõi phù hợp là cần thiết để quyết định xem liệu ngưng điều trị IFN là cần thiết hay không.

Chức năng xã hội nghèo nàn đi kèm với trầm cảm mới khởi phát trong điều trị IFN. Bệnh lý tâm thần đi kèm không tương ứng với mức tuân thủ điều trị thấp hơn, giảm hoàn thành điều trị, hay giảm SVR trong quá trình điều trị IFN. Các chống chỉ định tương đối về tâm thần trong liệu pháp HCV bao gồm rối loạn tâm thần không thể kiểm soát và cơn lớn cấp. Mặc dù các dữ liệu còn mâu thuẫn, các nghiên cứu chỉ ra rằng sử dụng thuốc chống trầm cảm với mục đích phòng ngừa có thể giảm cơn trầm cảm kích ứng bởi IFN, đặc biệt ở các bệnh nhân có cơn trầm cảm trước đó hoặc đang trong cơn. Các triệu chứng đặc hiệu của trầm cảm đáp ứng cao với các thuốc chống trầm cảm serotonergic. Các tác dụng phụ về tâm thần do IFN có thể được xử trí mà không cần điều chỉnh hay ngưng sử dụng IFN. Khó chịu và lo lắng bắt nguồn từ mất ngủ do IFN gây ra không nên bị nhầm lẫn với trầm cảm và nên được điều trị thích hợp với thuốc giảm lo âu hơn là thuốc chống loạn thần hay chống trầm cảm.

### ***Các khuyến cáo***

- Tuân thủ điều trị đầy đủ với tất cả các thuốc kháng virus nên được xem là mục tiêu nhằm tối ưu hóa tỷ lệ SVR và làm giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc đặc hiệu. (mức độ khuyến cáo A1)
- Cân nặng ảnh hưởng bất lợi đến đáp ứng của pegIFN alpha và ribavirin (mức độ khuyến cáo A2). Giảm cân nặng ở các bệnh nhân thừa cân trước khi điều trị có thể làm gia tăng khả năng SVR (mức độ khuyến cáo C2).
- Đề kháng insulin đi kèm với điều trị thất bại trong liệu pháp đôi (mức độ khuyến cáo B2). Các thuốc kích ứng insulin không cho thấy hiệu quả trong việc gia tăng tỷ lệ SVR ở bệnh nhân có đề kháng insulin (mức độ khuyến cáo C2).
- Bệnh nhân nên được khuyến cáo ngưng sử dụng rượu trong khi đang điều trị với liệu pháp kháng virus. (mức độ khuyến cáo C2)
- Trong liệu pháp 2 thuốc, việc sử dụng EPO khi Hb giảm dưới 10 mg/dl có thể giảm việc phải giảm liều ribavirin (điều này, nếu xảy ra, có thể làm giảm khả năng đạt được SVR). (mức độ khuyến cáo C2)
- Ở bệnh nhân được điều trị với liệu pháp 3 thuốc dựa trên BOC/TVR, việc giảm liều ribavirin nên được xem như là giải pháp đầu tiên nếu có thiếu máu rõ rệt. (mức độ khuyến cáo B1)
- Không có bằng chứng chứng minh rằng giảm bạch cầu hạt trong liệu trình pegIFN/RBV đi kèm với nhiều đợt nhiễm trùng hơn (mức độ khuyến cáo C2), và rằng việc sử dụng G-CSF làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng và/hoặc làm tăng tỷ lệ SVR. (mức độ khuyến cáo B2)
- Bệnh nhân với tiền sử và/hoặc triệu chứng trầm cảm nên được thăm khám bởi các bác sĩ tâm thần trước khi bắt đầu liệu trình điều trị (mức độ khuyến cáo C2). Bệnh nhân xuất hiện trầm cảm trong quá trình điều trị nên được điều trị với thuốc chống trầm cảm. Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm với mục đích phòng ngừa ở các đối tượng được lựa chọn có thể giúp giảm tỷ lệ mắc mới trầm cảm trong quá trình điều trị, mà không làm ảnh hưởng đến SVR. (mức độ khuyến cáo C2).

### ***19.Theo dõi sau điều trị ở bệnh nhân đạt được SVR.***

Bệnh nhân không xơ gan đạt được SVR nên được thử HCV RNA lại 48 tuần sau điều trị. Nếu HCV RNA vẫn không phát hiện được, nhiễm virus có thể xem như là đã được xóa bỏ hoàn toàn và HCV RNA không cần kiểm tra lại nữa. Bởi vì nhược giáp có thể xuất hiện sau khi ngưng điều trị, nồng độ TSH nên được kiểm tra 1 và

2 năm sau điều trị. Bệnh nhân với các đồng yếu tố về bệnh gan tồn tại trước đó (đáng kể là gồm tiền sử uống rượu và/hoặc ĐTD type 2) cần được đánh giá lâm sàng toàn diện và kỹ lưỡng theo định kỳ, nếu cần.

Bệnh nhân xơ gan đạt được SVR cần duy trì theo dõi HCC mỗi 6 tháng bằng siêu âm, và theo dõi tĩnh mạch trướng thực quản bằng nội soi nếu tĩnh mạch trướng đã tồn tại trước khi điều trị (mặc dù chảy máu tĩnh mạch trướng lần đầu ít khi được quan sát thấy sau SVR). Sự hiện diện của các đồng yếu tố bệnh gan, như là tiền sử uống rượu và/hoặc ĐTD type 2 có thể xác định các đánh giá tiếp theo là cần thiết hay không.

### ***20. Tái nhiễm sau điều trị thành công HCV.***

Vẫn còn tồn tại các mối lo rằng tái nhiễm do tái phát hoặc tồn tại dai dẳng các hành vi có nguy cơ có thể làm giảm các lợi ích tiềm năng của điều trị. Tỷ lệ tái nhiễm đã được báo cáo sau điều trị thành công viêm gan C ở những bệnh nhân nguy cơ cao, như là PWID, là thấp, ước lượng khoảng 1-5% nguy cơ hàng năm.

#### ***Khuyến cáo***

- Các bệnh nhân không xơ gan với SVR nên được kiểm tra lại nồng độ ALT và HCV RNA vào tuần thứ 48 sau điều trị, sau đó cho ra viện nếu ALT bình thường và HCV RNA âm tính (mức độ khuyến cáo C2).
- Các bệnh nhân xơ gan với SVR nên được theo dõi ung thư gan mỗi 6 tháng với siêu âm.
- Phác đồ xử trí tăng áp tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch trướng thực quản cần được áp dụng, mặc dù chỉ số chảy máu tĩnh mạch trướng là hiếm ở bệnh nhân nguy cơ thấp sau khi đạt được SVR (trừ phi các nguyên nhân bổ sung đối với tổn thương gan tiến triển tồn tại và duy trì dai dẳng) (mức độ khuyến cáo A2).
- Bệnh nhân đang sử dụng thuốc không nên bị loại trừ khỏi điều trị HCV dựa trên cơ sở nguy cơ tái nhiễm đã được quan sát thấy. (mức độ khuyến cáo B1)
- Sau SVR, theo dõi tái nhiễm HCV bằng đánh giá HCV RNA hàng năm nên được tiến hành ở PWID với hành vi nguy cơ tiếp diễn (mức độ khuyến cáo B2)

### ***21. Tái điều trị ở bệnh nhân đáp ứng virus học không bền vững với pegIFN và ribavirin***

Có một số lượng đáng kể bệnh nhân bị viêm gan virus C kiểu gen 1 mà đã được nhận liệu pháp điều trị trước đó với pegylated hoặc IFN alpha chuẩn và ribavirin mà không đạt được SVR với liệu pháp này. Các bệnh nhân này có thể được chia rộng vào 3 nhóm tùy thuộc vào kiểu đáp ứng và thất bại về mặt virus học trong liệu pháp đôi. Các thuật ngữ này đến nay đã được sử dụng thường quy trong tiêu chí lựa chọn bệnh nhân cho các thử nghiệm lâm sàng, và trong mô tả kết quả thu được từ các thử nghiệm lâm sàng.

- (1) Tái phát virus học: bệnh nhân có nồng độ HCV RNA không phát hiện được ở cuối kỳ điều trị, nhưng không đạt được SVR.
- (2) Đáp ứng virus học bán phần: bệnh nhân có HCV RNA giảm  $>2\log_{10}$  IU/ml trong vòng 12 tuần điều trị nhưng không bao giờ đạt được đến mức nồng độ HCV RNA không thể phát hiện.
- (3) Không đáp ứng virus học: Bệnh nhân có HCV RNA giảm  $< 2\log_{10}$  IU/ml trong vòng 12 tuần điều trị.

Cần phải ghi nhận rằng một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân với tiền sử điều trị pegIFN/ribavirin thất bại không có một hồ sơ chính xác về phương thức không đáp ứng của họ.

Bệnh nhân với kiểu gen type 1 thất bại trong việc đạt SVR với pegIFN/RBV chỉ có một khả năng nhỏ đạt được SVR khi điều trị lại với cùng một loại thuốc và cùng liều lượng. Khả năng này không vượt quá 10-15% đối với các bệnh nhân không có đáp ứng trước đó và 30-40% đối với bệnh nhân tái phát/ có đáp ứng. BOC và TVR không được cấp phép sử dụng cho các kiểu gen ngoài type 1. Bệnh nhân không phải kiểu gen type 1 do đó có thể được điều trị lại với pegIFN/RBV nếu họ có chỉ định khẩn cấp đối với liệu pháp và/hoặc có bằng chứng của thiếu phơi nhiễm với pegIFN hoặc ribavirin trong liệu trình đầu tiên của liệu pháp (do điều chỉnh liều hoặc tuân thủ điều trị nghèo nàn). Thời gian tái điều trị lâu hơn (48 tuần đối với kiểu gen type 2 và 3, 72 tuần đối với kiểu gene 4) có thể được xem xét, đặc biệt đối với bệnh nhân với DVR trong chu trình điều trị lần đầu.

Liệu pháp duy trì với pegIFN alpha nồng độ thấp không được khuyến cáo bởi vì người ta đã chỉ ra rằng không có tác dụng chung trong việc phòng ngừa các biến chứng của viêm gan C mạn về lâu dài. Với sự phát triển lâm sàng hiện nay của một số loại thuốc mới trong điều trị nhiễm HCV mạn, người ta khuyến cáo rằng bệnh nhân không đáp ứng với liệu trình điều trị pegIFN/RBV lần đầu nên được bao gồm trong các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc mới này nếu có thể.

## ***22. Liệu pháp kết hợp 3 thuốc dành cho bệnh nhân kiểu gen type 1 có đáp ứng virus học thất bại với liệu pháp đôi pegIFN/RBV trước đó – kết quả pha 3 của nghiên cứu với BOC và TVR***

Pha 2 và 3 của nghiên cứu này đã được tiến hành sử dụng BOC và TVR ở các bệnh nhân không đạt được SVR mặc cho đã được điều trị trước đó với liệu pháp đôi. Nghiên cứu RESPOND-2, sử dụng BOC, thu thập số liệu từ 403 bệnh nhân với tái phát trước đó hoặc đáp ứng bán phần. Bệnh nhân với đáp ứng vô hiệu trước đó không được bao gồm trong nghiên cứu này. Tất cả bệnh nhân đều đã được điều trị dẫn vào (lead-in) với 4 tuần pegIFN/RBV. Bệnh nhân sau đó được ngẫu nhiên sắp xếp vào 3 nhóm. Nhóm 1 được nhận pegIFN/RBV trong 44 tuần bổ sung (tổng cộng là 48 tuần). Nhóm 2 được nhận liệu pháp dựa trên đáp ứng, với tất cả các bệnh nhân được nhận pegIFN/RBV và BOC trong 32 tuần bổ sung (tổng cộng là 36 tuần). Những bệnh nhân ở nhóm 2 mà có nồng độ HCV RNA không phát hiện được ở tuần thứ 8 và 12 thì hoàn thành liệu trình điều trị vào tuần thứ 36, trong khi đó ở các bệnh nhân có HCV RNA phát hiện được ở tuần thứ 8 nhưng âm tính ở tuần thứ 12 thì tiếp tục sử dụng pegIFN/RBV đơn độc từ tuần 36 đến tuần 48. Nhóm 3 được nhận pegIFN/RBV và BOC trong 44 tuần bổ sung. Tỷ lệ đạt được SVR lần lượt là 21%, 59% và 66% ở nhóm 1, 2 và 3. Phân tích dưới nhóm cho thấy tỷ lệ SVR ở bệnh nhân có tái phát trước đó là 29%, 69% và 75% và ở bệnh nhân với đáp ứng bán phần trước đó là 7%, 40% và 52% ở trong nhóm 1, 2 và 3.

Trong nghiên cứu REALIZE, sử dụng TVR, 663 bệnh nhân có tái phát, đáp ứng bán phần, đáp ứng vô hiệu trước đó được sắp xếp ngẫu nhiên vào 3 nhóm. Nhóm PR48 (nhóm kiểm tra) được nhận pegIFN/RBV trong 48 tuần, nhóm T12PR48 nhận pegIFN/RBV trong 48 tuần với TVR (liệu pháp 3 thuốc) trong vòng 12 tuần đầu tiên, và nhóm T12PR48 có điều trị dẫn vào nhận tương đương với nhóm T12PR48 nhưng được điều trị trước với 4 tuần pegIFN/RBV. Tỷ lệ SVR chung lần lượt là 17%, 64% và 66% ở 3 nhóm. Phân tích dưới nhóm cho thấy tỷ lệ SVR lần lượt là 24%, 83% và 88% đối với bệnh nhân tái phát trước đó, 15%, 59% và 54% đối với các bệnh nhân đáp ứng bán phần trước đó, và 5%, 29% và 33% đối với các bệnh nhân đáp ứng vô hiệu trước đó.

Tóm lại, có một lợi ích đáng kể trong việc tái điều trị với liệu pháp 3 thuốc có chứa PI ở bệnh nhân thất bại virus học với pegIFN/RBV trước đó. Các ích lợi quan sát thấy ở liệu pháp 3 thuốc so với liệu pháp 2 thuốc đã được quan sát thấy ở bệnh nhân với tái phát trước đó, đáp ứng bán phần và đáp ứng vô hiệu. Phác đồ sử dụng cho BOC và TVR trong 2 nghiên cứu khá là khác nhau, nhưng đạt được tỷ lệ SVR tương đồng. BOC không được sử dụng tăng cường ở bệnh nhân với đáp ứng vô hiệu trước đó. Nghiên cứu PROVIDE bao gồm các bệnh nhân ở nhóm đối chứng

trong pha 2 và 3 của nghiên cứu, đã được xếp là đáp ứng vô hiệu, và đã được điều trị lại với liệu pháp 3 thuốc có BOC, đã chỉ ra một tỷ lệ SVR là 38%, với kết quả tốt hơn ở những người có HCV RNA giảm > 1log trong 4 tuần điều trị dẫn vào (lead-in).

Bệnh nhân xơ gan có kết quả điều trị thấp hơn trong tất cả các nhóm điều trị và các liệu pháp điều trị tùy theo đáp ứng không được cấp phép cho bệnh nhân xơ gan, bất kể đáp ứng có được đối với liệu pháp điều trị đôi trước đó. Đối với bệnh nhân tái phát không xơ gan, các liệu pháp phụ thuộc điều trị có thể được sử dụng với mỗi thuốc. Các bệnh nhân có đáp ứng bán phần hay đáp ứng vô hiệu trước đó cần một liệu pháp toàn thời gian với mỗi thuốc và liệu pháp phụ thuộc đáp ứng không nên được sử dụng.

Nguyên tắc ngừng sử dụng do điều trị không hữu hiệu là tương đương với các nguyên tắc đã được áp dụng trong các bệnh nhân điều trị lần đầu với cả hai BOC và TVR. Thất bại điều trị có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện kháng thuốc. Tác động về lâu dài của kháng thuốc vẫn chưa rõ, tuy nhiên ở bệnh nhân mà khả năng đáp ứng với liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI (bệnh nhân xơ gan có đáp ứng vô hiệu trước đó) là thấp thì sự cân bằng giữa tiềm năng điều trị thành công nên được đổi chiều với sự phát triển liên tục và nhanh chóng của các thuốc kháng virus đường uống và khả năng điều trị PI thất bại có thể có một tác động đến hiệu lực của các thuốc kháng virus trong tương lai (bằng cách chọn lọc các loài có khả năng kháng PI).

Bệnh nhân đáp ứng thất bại với BOC không nên được điều trị lại với TVR hay ngược lại.

### ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen type 1 đã thất bại trong việc loại bỏ HCV với liệu pháp trước đó bao gồm pegIFN/RBV nên được xem xét điều trị lại với liệu pháp 3 thuốc bao gồm pegIFN/RBV và 1 PI (mức độ khuyến cáo A1)
- Đáp ứng trước đó với liệu pháp dựa trên IFN là một dự báo quan trọng cho thành công của liệu pháp 3 thuốc, với các bệnh nhân tái phát có tỷ lệ điều trị thành công cao hơn các bệnh nhân đáp ứng bán phần, và cao hơn nhóm bệnh nhân có đáp ứng vô hiệu trước đó. Nếu cách thức đáp ứng với liệu pháp 2 thuốc trước đó không được ghi nhận rõ ràng, bệnh nhân không nên được điều trị với một liệu pháp dựa trên đáp ứng không đầy đủ trước đó. (mức độ khuyến cáo A2)
- Bệnh nhân với xơ gan hay đáp ứng vô hiệu trước đó có khả năng điều trị thành công thấp hơn và không nên được điều trị lại với liệu pháp dựa trên đáp ứng với mỗi PI (mức độ khuyến cáo B2)
- Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen khác type 1 và những bệnh nhân đã điều trị thất bại trong liệu pháp trước đó với non-pegylated IFN alpha, có hoặc không ribavirin, có thể được điều trị lại với pegylated IFN- alpha và ribavirin (mức độ khuyến cáo B2).

### **23. Điều trị bệnh nhân với bệnh lý gan nặng**

#### ***a. Xơ gan còn bù***

Điều trị rất được khuyến khích ở bệnh nhân với xơ gan còn bù, với mục tiêu phòng ngừa các biến chứng của nhiễm HCV mạn tính có thể diễn ra riêng biệt trong nhóm này trong thời gian ngắn và trung bình. Thực vậy, nhiều nghiên cứu thuần tập cỡ mẫu lớn và các phân tích tổng hợp đã chỉ ra rằng SVR đạt được ở bệnh nhân với xơ gan tiến triển đi kèm với một sự giảm đáng kể tỷ lệ mới mắc bệnh gan mất bù và ung thư tế bào gan. Tuy nhiên, tỷ lệ SVR với pegIFN/RBV là thấp hơn ở bệnh nhân với xơ gan tiến triển hoặc xơ gan so với bệnh nhân xơ gan mức độ nhẹ và trung bình. Mặc dù cao cấp hơn so với liệu pháp điều trị 2 thuốc, tỷ lệ SVR có được ở liệu pháp 3 thuốc bao gồm PI ở bệnh nhân kiểu gen type 1 cũng bị ảnh hưởng tiêu cực bởi mức độ xơ gan.

Các chăm sóc đặc biệt nên được tiến hành trong việc theo dõi và xử trí các tác dụng phụ của liệu pháp 2 và 3 thuốc trong nhóm bệnh nhân này, do đặc điểm chung của nhóm thường là già hơn và có khả năng dung nạp thuốc kém hơn so với



bệnh nhân có bệnh lý gan ít tiến triển hơn. Các số liệu gần đây nhấn mạnh một tỷ lệ đáng kể các tác dụng phụ và biến chứng bất lợi trong quá trình điều trị bệnh nhân xơ gan với liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI, đặc biệt ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp hơn 100000/mm<sup>3</sup> và nồng độ albumin huyết thanh thấp hơn 35g/dl. Vì lý do này mà liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI ở bệnh nhân với bệnh gan tiến triển còn bù nên được xử trí ở các trung tâm chuẩn. Không có vai trò của liệu pháp 3 thuốc hiện hành đối với bệnh nhân xơ gan mất bù. Do tăng áp tĩnh mạch cửa và cường lách, số lượng bạch cầu và tiểu cầu ở mức nên có thể thấp ở bệnh nhân xơ gan. Các tác dụng phụ về máu là thường gặp hơn ở bệnh nhân xơ gan so với không xơ gan, và có thể là chống chỉ định của liệu pháp điều trị. Các yếu tố tăng trưởng có thể đặc biệt có ích trong nhóm này. Ví dụ, yếu tố đồng vận tạo tiểu cầu eltrombopag đã được sử dụng để tăng số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân xơ gan do HCV, và số lượng tiểu cầu cao hơn có thể giúp cho việc sử dụng IFN alpha trong điều trị. Có thể có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cửa, đặc biệt ở bệnh nhân với xơ gan tiến triển. Do đó, eltrombopag nên được sử dụng một cách thận trọng và chỉ với mục đích nhằm gia tăng tiểu cầu đến một mức thấp nhưng an toàn hơn.

Bất kể có đạt được SVR hay không, bệnh nhân với xơ gan nên được theo dõi định kỳ về nguy cơ xuất hiện ung thư tế bào gan và tăng áp tĩnh mạch cửa, bởi vì nguy cơ biến chứng có giảm nhưng không biến mất hoàn toàn sau khi HCV đã được xóa bỏ.

### ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân với xơ gan còn bù nên được điều trị, nếu như không có chống chỉ định, nhằm mục đích phòng ngừa các biến chứng ngắn và trung hạn (mức độ khuyến cáo B2).
- Theo dõi và xử trí các tác dụng phụ, đặc biệt ở bệnh nhân với tăng áp tĩnh mạch cửa, số lượng tiểu cầu thấp và albumin huyết thanh thấp, nên được tiến hành đặc biệt cẩn trọng. Các yếu tố tăng trưởng có thể được sử dụng trong nhóm này. (mức độ khuyến cáo C2)
- Bệnh nhân với xơ gan nên được theo dõi định kỳ ung thư tế bào gan, bất kể tình trạng SVR (mức độ khuyến cáo A1).

### ***b. Bệnh nhân có chỉ định ghép gan***

Ghép gan là điều trị được lựa chọn đối với bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối. Tuy nhiên, viêm gan C tái diễn do nhiễm trùng mô ghép là thường gặp sau ghép gan. Liệu pháp kháng virus ở bệnh nhân đang chờ ghép gan giúp phòng ngừa nhiễm

trùng mô ghép nếu đạt được SVR. Hơn một nửa số bệnh nhân chống chỉ định với liệu pháp pegIFN/RBV, và kết quả điều trị của liệu pháp thường nghèo nàn ở nhóm bệnh nhân này- bao gồm những đối tượng với bệnh lý gan ở giai đoạn rất tiến triển. Liệu pháp kháng virus được chỉ định ở bệnh nhân với chức năng gan bảo tồn (child-pugh A), chỉ định của ghép gan ở nhóm này là ung thư tế bào gan. Đối với bệnh nhân xơ gan Child-pugh B, liệu pháp kháng virus có thể được đưa ra tùy thuộc vào tình trạng của từng cá nhân ở các trung tâm có kinh nghiệm, ưu tiên những bệnh nhân với các thông số dự báo đáp ứng tốt, như là bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen type 2 và 3, hay bệnh nhân với mức HCV RNA nền thấp. Bệnh nhân với xơ gan Child-pugh C không nên được điều trị với chế độ dựa trên IFN alpha, do nguy cơ cao xuất hiện các biến chứng đe dọa tử vong.

Ở các đối tượng với bệnh gan nặng mà có thể điều trị trước khi ghép gan, liệu pháp kháng virus nên được bắt đầu càng sớm càng tốt, với mục tiêu đạt được SVR., hay ít nhất là đạt được HCV RNA huyết thanh âm tính vào thời điểm ghép gan. Điều trị có thể được bắt đầu với pegIFN alpha liều thấp và ribavirin, theo sau đó là liều tăng dần hoặc liều tối đa. Ở trường hợp sau, giảm liều và điều trị ngắt quãng là cần thiết trong hơn 50% trường hợp. Các tác dụng phụ về máu (thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, và giảm tiểu cầu) là đặc biệt thường gặp ở bệnh nhân có bệnh lý gan giai đoạn cuối bởi vì tăng áp tĩnh mạch cửa. Điều trị do đó cần phải được theo dõi sát và điều chỉnh liều. Việc sử dụng các yếu tố tăng trưởng (EPO và filgrastim) có thể có ích trong việc kiểm soát các tác dụng phụ về máu. Không có các dữ liệu được báo cáo mô tả về việc sử dụng chế độ dựa trên PI trong điều trị bệnh nhân đang chờ ghép gan ở bệnh nhân với bệnh lý gan rất tiến triển. Cả hai BOC và TVR đều gây độc lên hệ tạo máu và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng, do đó hồ sơ về tác dụng phụ ở nhóm bệnh nhân này có thể đặc biệt thử thách.

### ***Khuyến cáo***

- Ở các bệnh nhân đang chờ ghép gan, liệu pháp kháng virus, nếu khả thi, giúp ngăn ngừa tái nhiễm mô ghép nếu đạt được SVR. (mức độ khuyến cáo B2)
- Liệu pháp kháng virus có thể được bắt đầu khi đang chờ ghép gan, với mục tiêu đạt được SVR hay ít nhất là HCV RNA huyết thanh âm tính trước khi ghép gan (mức độ khuyến cáo C2).
- Ở bệnh nhân xơ gan child-pugh B, liệu pháp kháng virus được điều trị dựa vào tình trạng của từng đối tượng ở các trung tâm có kinh nghiệm, ưu tiên các bệnh nhân với các thông số dự báo đáp ứng tốt (mức độ khuyến cáo C2)
- Bệnh nhân xơ gan Child-pugh C không nên được điều trị với liệu pháp kháng virus hiện hành dựa trên IFN alpha, do nguy cơ cao xuất hiện các biến chứng đe dọa tính mạng (mức độ khuyến cáo A1).
- Điều trị có thể được bắt đầu với liều thấp IFN alpha và ribavirin, theo sau là chế độ liều thấp tăng dần, hoặc liều tối đa. Ở trường hợp sau, giảm liều và liều ngắt quãng là cần thiết trong hơn 50% số trường hợp (mức độ khuyến cáo C2).

### *c. Tái phát sau ghép gan*

Tái nhiễm HCV là thường gặp ở bệnh nhân với nồng độ HCV RNA phát hiện được tại thời điểm ghép gan. Tiến trình của bệnh gan liên quan HCV ở bệnh nhân nhận ghép gan là tăng dần và khoảng 1/3 trong số này phát triển xơ gan trong vòng 5 năm sau ghép gan. Liệu pháp điều trị thành công đã chỉ ra tác động tích cực về khả năng sống sót của cả mô ghép và bệnh nhân được ghép.

Bệnh nhân tái nhiễm HCV sau ghép gan nên được xem xét để điều trị một khi viêm gan mạn đã được xác định và chứng minh qua mô học. Những bệnh nhân này thường có lý lịch tốt để điều trị hơn là ở pha cấp của tái nhiễm và viêm gan liên quan, như là: ít ức chế miễn dịch hơn, cải thiện tình trạng lâm sàng thường đảm bảo dung nạp thuốc tốt hơn, và nguy cơ thấp khởi phát thải trừ mô ghép với liệu pháp dựa trên IFN alpha. Sự hiện diện của xơ gan đáng kể và tăng áp cửa 1 năm sau cấy ghép là dự báo của bệnh lý tiến triển nhanh và thải trừ mô ghép, đây là chỉ điểm khẩn cấp của điều trị kháng virus. Ở bệnh nhân với bệnh gan ít tiến triển hơn, như là các bệnh nhân xơ gan giới hạn quanh tĩnh mạch cửa và không có tăng áp tĩnh mạch cửa, chỉ định điều trị cần cân đo giữa khả năng loại trừ virus bền vững với nguy cơ xuất hiện các biến chứng liên quan đến điều trị kháng virus. Tuy vậy, bệnh nhân với xơ hóa mô ghép ít nghiêm trọng có cơ hội lớn hơn để đạt được SVR so với những bệnh nhân có bệnh lý tiến triển.

Các dữ liệu về tính hiệu quả đã được báo cáo chỉ giới hạn ở các kinh nghiệm có được với liệu pháp đôi pegINF/RBV, tuy vậy các báo cáo sơ bộ về liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI ở bệnh nhân sau cấy ghép đang dần nổi lên. Với liệu pháp đôi, khả năng đạt được SVR ở các bệnh nhân sau ghép gan là trong khoảng 30%, với tỷ lệ đáp ứng tốt hơn ở các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen typ 2 và 3 hơn là kiểu gen typ 1. Do suy chức năng thận là thường gặp ở bệnh nhân sau ghép gan, liều lượng ribavirin cần được điều chỉnh cho phù hợp. Tính hiệu dụng của liệu pháp pegINF/RBV là tương đối thấp ở bệnh nhân nhiễm HCV sau ghép gan một phần là do tỷ lệ mới xuất hiện cao của các tác dụng phụ dẫn đến việc thường xuyên phải chỉnh liều và gián đoạn điều trị. Thiếu máu là một trong những nguyên nhân thường xuyên nhất của gián đoạn điều trị trong bệnh cảnh này (10-40% số bệnh nhân). Do đó, việc sử dụng EPO đã được khuyến cáo, tuy nhiên không có các bằng chứng hỗ trợ để chỉ ra rằng tỷ lệ SVR được thúc đẩy. Suy chức năng gan có thể được quan sát thấy trong liệu trình điều trị kháng virus, và thải loại mô ghép là một nguyên nhân quan trọng của bệnh cảnh này. Bất kể khi nào các thông số cận lâm sàng của chức năng gan suy giảm đáng kể trong liệu trình điều trị kháng virus, sinh thiết gan cần được tiến hành để chẩn đoán nguyên nhân và hướng dẫn quyết định điều trị. Không có bằng chứng về ích lợi của việc sử dụng liệu pháp duy trì với pegIFN alpha liều thấp ở bệnh nhân không đạt được SVR với liệu pháp đôi.

Tương tác giữa các thuốc là đặc biệt quan trọng trong bối cảnh sau ghép gan. IFN alpha và ribavirin không có các tương tác đáng kể. PIs, TVR và BOC là các chất ức chế tiềm năng cytochrome P450 3A4 ở gan (CYP3A4), đây là enzyme chính trong việc chuyển hóa tacrolimus và cyclosporin. Sử dụng đồng thời những thuốc này với PI dẫn đến gia tăng đáng kể phơi nhiễm với tacrolimus và cyclosporin. Do đó, việc bắt đầu sử dụng chế độ có chứa PI cần một sự gia giảm tức thì và đáng kể liều lượng cyclosporin và tacrolimus. Hơn nữa, việc ngưng sử dụng PI cần sự phục hồi ngay lập tức liều ức chế miễn dịch trước điều trị. Các kinh nghiệm thu được đang dần nổi lên nhưng chưa được công bố khẳng định rằng chế độ điều trị dựa trên PI có thể được sử dụng một cách cẩn trọng ở bối cảnh sau ghép gan.

### ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân tái nhiễm HCV sau ghép gan nên được xem xét để điều trị một khi viêm gan mạn đã được xác định và chứng minh qua mô học (mức độ khuyến cáo B2). Sự hiện diện của xơ gan đáng kể và tăng áp cửa 1 năm sau cấy ghép là dự báo của bệnh lý tiến triển nhanh và thải trừ mô ghép, đây là chỉ điểm khẩn cấp của điều trị kháng virus (mức độ khuyến cáo B2).

- Đối với bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen typ 1, chế độ điều trị 3 thuốc dựa trên PI có thể được sử dụng, nhưng theo dõi thường xuyên và chuẩn liều tacrolimus và cyclosporin là cần thiết (mức độ khuyến cáo B1)

- thải trừ mô ghép là hiếm nhưng có thể xuất hiện trong quá trình điều trị với IFN alpha (mức độ khuyến cáo C2). Sinh thiết gan cần được tiến hành ngay khi các thông số cận lâm sàng chức năng gan xấu đi khi đang điều trị với liệu pháp kháng virus. (mức độ khuyến cáo C2).

## **24. Điều trị ở các nhóm đặc biệt**

### **a. Đồng nhiễm HIV**

Tiến triển của bệnh gan là tăng dần ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV-HIV, đặc biệt ở những bệnh nhân với số lượng CD4+ thấp và mất chức năng miễn dịch. Vì lý do này, điều trị liệu pháp kháng virus sớm nên được xem xét ở các bệnh nhân đồng nhiễm HCV-HIV. Nếu bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng nề, với CD4+ < 200/microl, số lượng CD4 nên được cải thiện bằng cách sử dụng liệu pháp kháng virus HIV hoạt hóa cao trước khi bắt đầu điều trị kháng HCV. Trong quá trình điều trị với pegIFN/RBV, không được sử dụng didanosine, stavudine, zidovudine. Vai trò của abacavir vẫn còn bàn cãi và các dữ liệu công bố gần đây không có chống chỉ định về việc sử dụng ribavirin. Mức độ nghiêm trọng của bệnh gan không nên được đánh giá bằng sinh thiết hay các đánh giá không xâm nhập (huyết thanh học hay LSM) trước khi điều trị.

Các chỉ định điều trị HCV là tương đương ở các bệnh nhân đơn nhiễm HCV. Chế độ pegIFN tương tự nên được sử dụng ở các bệnh nhân đồng nhiễm HIV như là ở bệnh nhân không có nhiễm HIV. Đối với bệnh nhân được điều trị với liệu pháp đôi pegIFN/RBV, các dữ liệu đã công bố không xác định rõ ràng liều lượng ribavirin thích hợp hơn và thời gian điều trị tối ưu. Đối với kiểu gen typ 2 và 3, liều ribavirin cố định 800mg/ngày có thể được khuyến khích. Đối với bệnh nhân HCV kiểu gen typ 1, tổng thời gian phơi nhiễm với ribavirin đi kèm với khả năng đạt được SVR. Tuy nhiên, tính hữu dụng của ribavirin dựa trên cân nặng (1 đến 1.2g/ngày) không thực sự tốt hơn liều cố định (800mg/ngày). Liều điều trị cao hơn

đi kèm với sự sụt giảm Hb nhiều hơn. Đối với kiểu gen HCV dễ điều trị, một so sánh ngẫu nhiên giữa 48 với 24 tuần điều trị vẫn chưa được tiến hành. Theo dõi động lực học virus khi đang điều trị cần được tiến hành và bệnh nhân nên được điều trị tùy thuộc vào đáp ứng virus học vào tuần thứ 4 và 12. Đối với bệnh nhân với kiểu gen thuận lợi mà đạt được HCV RNA âm tính vào tuần thứ 4 (RVR), thời gian điều trị tổng cộng trong vòng 24 tuần có thể là đủ. Đối với những bệnh nhân đạt được EVR, nhưng không phải RVR, thời gian điều trị được khuyến nghị là 48 tuần bất kể kiểu gen HCV. Đối với một kiểu gen cho trước được điều trị với liệu pháp đôi pegIFN/RBV, tỷ lệ đạt được SVR thường thấp hơn ở bệnh nhân đồng nhiễm so với bệnh nhân đơn nhiễm HCV.

Bệnh nhân HIV dương tính có nhiễm HCV kiểu gen typ 1, bất kể điều trị HCV lần đầu hay đã có điều trị trước đó, cũng nên được xem xét để điều trị với liệu pháp kháng HCV 3 thuốc với pegIFN alpha, ribavirin, TVR hay BOC. Các dữ liệu công bố gần đây chỉ ra rằng sự kết hợp này có thể được sử dụng an toàn với chế độ đồng điều trị HIV được lựa chọn trước đó, và rằng tỷ lệ SVR có thể được thúc đẩy bằng cách kết hợp HCV PI. Trong các nghiên cứu này, các thuốc kháng HIV được phép bao gồm đồng vận nucleoside, efavirenz, raltegravir và các thuốc ức chế protease HIV được chọn lọc như ritonavir tăng cường. Các dữ liệu mới đây sẽ làm sáng tỏ tính hợp lý về lâm sàng của tương tác giữa các thuốc TVR, BOC và các thuốc điều trị HIV đã được thiết lập. Xử trí phối hợp bao gồm các chuyên gia về gan, thầy thuốc điều trị HIV, dược sĩ, và sự nhận thức về các tương tác thuốc tiềm năng đã được biết đến, đây là những yếu tố quyết định đến vấn đề sử dụng an toàn và thành công của các thuốc này và DAAs HCV trong tương lai ở bệnh nhân HIV dương tính.

Phác đồ đồng thuận về xử trí nhiễm HCV cấp ở các đối tượng nhiễm HCV đã được phát hành năm 2011. Bất kể nhiễm kiểu gen nào, phác đồ khuyến cáo điều trị với sự kết hợp giữa pegIFN alpha và ribavirin dựa trên cân nặng. Thời gian điều trị có thể được xác định dựa vào đáp ứng được động học, với 24 tuần điều trị được áp dụng cho những bệnh nhân với nồng độ RNA âm tính lúc 4 tuần (RVR), và 48 tuần được áp dụng cho những bệnh nhân với RNA huyết thanh âm tính lần đầu bị trì hoãn sau 4 tuần.

## ***Khuyến cáo***

- Chỉ định điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV là tương đương với bệnh nhân đơn nhiễm HCV (mức độ khuyến cáo B2)
- Chế độ pegIFN alpha tương đương có thể được sử dụng ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV cũng như ở bệnh nhân không nhiễm HIV, tuy nhiên kéo dài thời gian điều trị có thể được xem xét ở những bệnh nhân với kiểu gen typ 2 và 3 mà có được động học virus sớm biểu hiện chậm (mức độ khuyến cáo B2)
- Bệnh nhân đồng nhiễm với HCV kiểu gen 1 nên được xem xét điều trị với liệu pháp 3 thuốc có chứa TVR hoặc BOC, tuy nhiên chăm sóc đặc biệt nên được tiến hành để giảm thiểu hoặc tránh các tương tác thuốc tiềm tàng. (mức độ khuyến cáo B1)
- Bệnh nhân với chẩn đoán nhiễm HCV cấp nên được điều trị với pegIFN/RBV, với thời gian điều trị phụ thuộc vào được động học virus mà bất kể kiểu gen của HCV (mức độ khuyến cáo B2).

## ***b. Đồng nhiễm HBV***

Ở bệnh nhân với đồng nhiễm HBV-HCV, mức HBV DNA thường thấp hoặc không phát hiện được, mặc dù nó có thể dao động rất lớn, và HCV thường là thủ phạm chính của hoạt động viêm gan mạn. Bệnh nhân nên được mô tả rõ các đặc điểm một cách cẩn thận về tình trạng nhân lên của cả HBV và HCV, và viêm gan virus D cũng nên tìm kiếm. Khi HCV nhân lên và gây nên bệnh gan, lúc này bệnh nhân cần được điều trị với pegIFN/RBV sau đó là áp dụng tiếp các nguyên tắc đã được áp dụng ở bệnh nhân đơn nhiễm. Tỷ lệ SVR ở nhóm bệnh nhân này có thể được so sánh rộng rãi với những bệnh nhân đơn nhiễm HCV, hoặc thậm chí cao hơn. Có một nguy cơ tiềm năng tái hoạt HBV trong quá trình hoặc sau khi thải loại HCV. Trong trường hợp đó, hoặc là khi sự nhân lên của HBV được phát hiện ở một mức đáng kể, liệu pháp đồng thời điều trị HBV với đồng phân nucleoside/nucleotide có thể được chỉ định, mặc dù có thể có tương tác thuốc với PIs. Không có thông tin về việc sử dụng liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI ở nhóm bệnh nhân này, mặc dù HCV PIs nên được sử dụng để điều trị bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HCV kiểu gen typ 1.

## ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân nên được điều trị với pegIFN alpha, ribavirin, và PIs theo sau đó là các nguyên tắc tương tự ở bệnh nhân đơn nhiễm (mức độ khuyến cáo B2)
- Nếu sự nhân lên của HBV ở một mức đáng kể trước, trong và sau khi thanh thải HCV, đồng điều trị HBV với liệu pháp đồng phân nucleoside/nucleotide có thể được chỉ định (mức độ khuyến cáo C2).

## **25. Điều trị bệnh nhân với các bệnh lý đi kèm**

### *a. Bệnh nhân lọc máu.*

Nhiễm HCV là phổ biến ở nhóm bệnh nhân lọc máu và đi kèm với một nguy cơ gia tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và tỷ lệ tử vong do liên quan bệnh gan. Tuy vậy, bệnh lý tim mạch vẫn là nguyên nhân tử vong chính ở bệnh nhân lọc máu, bất kể tình trạng nhiễm HCV. Như trong mọi hoàn cảnh, xem xét khả năng điều trị liệu pháp kháng virus ở bệnh nhân lọc máu cần sự cân nhắc đặc biệt về các bệnh lý đi kèm, bởi vì bệnh gan có thể có ít tác động về việc dự báo tỷ lệ tử vong và tỷ lệ bệnh tật ở loại bệnh nhân này. Tổn thương gan liên quan HCV có thể bị gia tăng bởi các thuốc ức chế miễn dịch, và IFN alpha có thể đưa đến loại mô ghép thận. Vì những lý do này, liệu pháp kháng virus nên được xem xét cho mọi bệnh nhân lọc máu mà sẽ là đối tượng của ghép thận sau này. Phản ánh mối quan tâm về việc sử dụng ribavirin trong bối cảnh này, phần lớn các dữ liệu đã được công bố mô tả việc sử dụng đơn liệu pháp với IFN alpha, hầu hết ở các nghiên cứu nhỏ sử dụng IFN alpha cổ điển. PegIFN alpha có thể được sử dụng và có thể đi kèm với một sự cải thiện tỷ lệ SVR. PegIFN alpha tích lũy ở bệnh nhân với suy chức năng thận tiến triển, do đó giảm liều là cần thiết. Liều điều trị được khuyến cáo của pegIFN alpha 2a ở bệnh cảnh này là 135 microgram/tuần. Phối hợp điều trị với pegIFN/RBV có thể được xem xét ở những thầy thuốc có kinh nghiệm, và có thể giúp thúc đẩy tỷ lệ SVR. Liều lượng ribavirin cá nhân hóa với 200mg/ngày hoặc 200mg/ cách ngày hoặc 200mg 3 ngày/tuần sau lọc máu, và hỗ trợ đáng kể về huyết học là cốt lõi. Các nghiên cứu được động học ở bệnh nhân với bệnh thận giai đoạn cuối không cho thấy tác động đáng kể về suy chức năng thận sau khi phơi nhiễm với thuốc, điều này gợi ý rằng cả hai TVR và BOC có thể được sử dụng để điều trị nhiễm HCV ở bệnh cảnh này. Không có các dữ liệu được công bố mô tả về độ an toàn và tính hiệu quả của điều trị kháng virus bao gồm PI ở bệnh nhân suy thận nhiễm HCV, do đó các nghiên cứu lâm sàng về quần thể này là rất cần thiết. Một nghiên cứu mới được trình bày gần đây bao gồm 36 bệnh nhân lọc máu được điều trị kiểu gen typ 1 lần đầu chỉ ra rằng liệu pháp 3 thuốc bao gồm TVR có tính



hiệu quả cao hơn so với liệu pháp đôi gồm pegIFN/RBV, tuy nhiên liệu pháp 3 thuốc gia tăng nguy cơ thiếu máu.

### ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân lọc máu, đặc biệt ở những người phù hợp với ghép thận, nên được xem xét điều trị với liệu pháp kháng virus (mức độ khuyến cáo A2)
- Liệu pháp kháng virus nên bao gồm pegIFN alpha ở một mức liều thấp hơn một cách hợp lý (mức độ khuyến cáo A1)
- Ribavirin có thể được sử dụng ở liều rất thấp, tuy nhiên cần phải cẩn trọng (mức độ khuyến cáo B2)
- BOC và TVR có thể được sử dụng một cách cẩn trọng ở bệnh nhân với tổn thương thanh thải creatinine, và điều chỉnh liều có thể là không cần thiết (mức độ khuyến cáo C1)

### ***b. Bệnh nhân được ghép tạng đặc không phải là gan.***

Nhiễm HCV ở bệnh nhân được ghép thận có thể đi kèm với một tỷ lệ gia tăng xơ gan tiên triển. Phần lớn các nghiên cứu thuần tập về ghép thận chỉ ra rằng HCV dương tính đi kèm với mất chức năng mô thận được ghép và ảnh hưởng khả năng sống sót của bệnh nhân. Hơn nữa, các nguyên nhân đặc hiệu liên quan đến nhiễm HCV như viêm cầu thận và một nguy cơ gia tăng đái tháo đường đều ảnh hưởng đến kết quả sau cấy ghép. HCV dương tính đi kèm với sự gia tăng tỷ lệ tử vong liên quan mọi nguyên nhân và tử vong liên quan đến bệnh gan., tuy vậy bệnh lý tim mạch vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong. Vì xơ gan là một dự báo quan trọng cho tỷ lệ sống nghèo nàn sau ghép thận, người ta khuyến rằng cần phải thực hiện đánh giá giai đoạn xơ gan ở tất cả bệnh nhân là ứng viên ghép thận có HCV dương tính. Đối với bệnh nhân xơ gan sẵn có mà thất bại hay không phù hợp với điều trị kháng HCV, ghép thận đơn độc có thể bị chống chỉ định và cần nhắc cần đưa ra về việc kết hợp ghép gan và ghép thận.

Điều trị nhiễm HCV mạn với pegIFN/RBV ở bệnh nhân nhận ghép thận đi kèm với nguy cơ thải loại tế bào ghép cấp hay mạn là 30% hoặc hơn, dẫn đến mất mô ghép và giảm khả năng sống của bệnh nhân. Do đó, liệu pháp pegIFN/RBV đi kèm với các nguy cơ ở những bệnh nhân này, và quyết định liệu có điều trị với liệu pháp kháng virus cần phải xem xét các nguy cơ này. Nếu khả thi, bệnh nhân với chỉ định ghép thận nên được điều trị viêm gan C trước ghép thận.

Dữ liệu về nhiễm HCV sau ghép tim là rải rác và còn nhiều tranh luận, với các nghiên cứu chỉ ra rằng tỷ lệ sống không thay đổi hoặc giảm ở bệnh nhân với nhiễm HCV. Không có các nghiên cứu hiện hành về nguy cơ và ích lợi của liệu pháp kháng virus ở những bệnh nhân này và nguy cơ thải loại mô ghép với điều trị IFN alpha vẫn còn chưa rõ. Trong bối cảnh này, điều trị với viêm gan C mạn ở bệnh nhân ghép tim không thể được khuyến khích và chỉ định nên được đánh giá tùy theo từng trường hợp cụ thể, nếu nhiễm HCV có đe dọa tử vong.

Nghiên cứu quốc tế liệt kê nhiễm HCV như là một chống chỉ định của ghép phổi. Điều trị các ứng viên ghép phổi trước khi cấy ghép đã được khuyến khích bởi một số tác giả, tuy nhiên kinh nghiệm vẫn còn hạn chế ở cách tiếp cận này. Không có các dữ liệu hiện hành về tác động của nhiễm HCV và điều trị HCV sau ghép tụy hay ghép ruột non.

### ***Khuyến cáo***

- Điều trị HCV trước khi ghép thận có thể giúp tránh tử vong liên quan đến gan ở bệnh nhân sau cấy ghép, và có thể giúp phòng ngừa các nguyên nhân đặc hiệu liên quan đến HCV gây mất chức năng mô thận ghép. Nếu có thể, liệu pháp kháng virus nên được sử dụng ở các bệnh nhân có tiềm năng nhận mô ghép trước khi đưa vào danh sách ghép thận (mức độ khuyến cáo B1)
- Liệu pháp kháng virus dựa trên IFN alpha đi kèm với nguy cơ thải loại mô thận ghép đáng kể, và không nên sử dụng trừ phi có một chỉ định lớn đối với việc sử dụng liệu pháp kháng virus, ví dụ như là viêm gan ứ mật dữ dội (mức độ khuyến cáo A1)

### ***c. Bệnh nhân đang nghiện thuốc và bệnh nhân đang được duy trì ổn định với liệu pháp thay thế***

Các nghiên cứu thuần tập trước đây về PWID với nhiễm HCV mạn và ít hấp thu điều trị đang đóng góp đáng kể vào quần thể với bệnh gan tiến triển và vào tỷ lệ tử vong liên quan bệnh gan. Ở một số nước mà PWID là quần thể chủ yếu bị ảnh hưởng bởi HCV, 20-25% ca tử vong trong số các bệnh nhân nhiễm HCV là do bệnh lý gan và 15-30% là từ các nguyên nhân liên quan đến thuốc. Tỷ lệ hiện mắc HCV trong số PWID là khoảng 65% và trên 80% PWID về lâu dài. HCV kiểu gen 1a, 1b, và 3a là thường gặp trong số các PWID, trong khi đó kiểu gen 4d là thường gặp ở PWID ở châu Âu, và 6 là thường gặp ở Đông Nam châu Á. Tỷ lệ mới mắc HCV ở PWID là 5-45% hàng năm. Các yếu tố liên quan đến HCV trong số PWID bao gồm giới nữ, chủng tộc, định cư không ổn định, sử dụng tiêm chích cocaine, ở

từ, mạng lưới tiêm chích và mượn dụng cụ tiêm chích. Mức độ bao phủ rộng lớn của các chương trình kết hợp giảm thiểu nguy cơ (điều trị thay thế opiate (OST) và chương trình trao đổi kim tiêm) có thể giúp giảm tỷ lệ mắc mới HCV.

Mặc cho quan niệm sai giữa quần thể nhiễm bệnh và nhân viên y tế, không có các tác dụng gây độc cho gan được báo cáo do sử dụng heroin hay methadone.

Buprenorphine thỉnh thoảng làm tăng men gan. MDMA rất hiếm khi gây suy chức năng gan cấp do gây độc trực tiếp lên gan và methamphetamine gây độc cho gan vẫn còn ít được biết đến. Việc sử dụng cannabis hàng ngày có thể đi kèm với gia tăng xơ gan tiến triển, sau khi điều chỉnh cho phù hợp với rượu và tuổi, và với gan nhiễm mỡ. Tiêu thụ rượu nhiều đi kèm với gia tăng nguy cơ xơ gan. Hút thuốc có thể làm gia tăng viêm gan và thúc đẩy xơ hóa, tuy nhiên các nghiên cứu sâu hơn vẫn cần được tiến hành.

Điều trị HCV có thể được xem xét đối với PWID, với điều kiện bệnh nhân mong muốn được điều trị và có khả năng tự nguyện duy trì thăm khám theo định kỳ. Các phác đồ dùng để đánh giá trước liệu pháp đối với bệnh nhân nhiễm HCV đang được hiện hành. Các nghiên cứu mô hình hóa gợi ý rằng việc điều trị HCV cho bệnh nhân PWID có thể giảm lây truyền. Tiền sử IDU và sử dụng thuốc gần đây khi được bắt đầu liệu pháp không đi kèm với việc giảm SVR và quyết định điều trị nên được dựa theo từng trường hợp cụ thể. PWID với các vấn đề xã hội tiếp diễn và/hoặc với tiền sử các bệnh lý tâm thần hay với việc sử dụng thuốc nhiều hơn trong quá trình điều trị làm gia tăng nguy cơ kém tuân thủ và giảm khả năng đạt được SVR và cần được theo dõi sát sao trong quá trình trị liệu, cũng như cần thêm các biện pháp hỗ trợ khác. Các yếu tố độc lập đi kèm với mất tuân thủ điều trị và thất bại trong việc hoàn thành điều trị ở những bệnh nhân nghiện thuốc bao gồm trình độ giáo dục thấp và định cư không ổn định. Các yếu tố độc lập đi kèm với giảm SVR ở các bệnh nhân nghiện thuốc bao gồm chức năng xã hội nghèo nàn, tiền sử bệnh trầm cảm không được điều trị, và vẫn tiếp tục nghiện thuốc trong quá trình điều trị.

Bệnh nhân PWID nhiễm HCV thường có các bệnh lý phối hợp phức tạp về tâm thần-xã hội và y khoa, làm phức tạp hóa quyết định điều trị. Thiếu kiến thức và quan niệm sai về HCV là những rào cản để tiếp cận chăm sóc HCV. Các yếu tố đi kèm với việc không chấp nhận điều trị HCV bao gồm: lớn tuổi, dân tộc thiểu số, nghiện thuốc trước đây hay vẫn tiếp diễn, nghiện rượu tiếp diễn, bệnh gan tiến triển, các bệnh lý y khoa kèm theo, bệnh tâm thần, và liệu pháp thay thế bằng opiate (OST). Một số lượng các yếu tố này là phù hợp với PWID.

Điều trị HCV đã được cung cấp thành công đến các bệnh nhân nghiện thuốc thông qua nhiều hình mẫu lâm sàng, bao gồm ở các bệnh viện với các bệnh lý gan chung

và các phòng khám về viêm gan virus, phòng khám giúp cai nghiện, phòng khám OST, nhà tù, phòng khám cộng đồng. các chiến lược giúp thúc đẩy tuân thủ điều trị đã được bàn luận trong phần “tuân thủ điều trị”.

Nhìn chung, các nghiên cứu tìm thấy rằng tiền sử tiêm chích không làm tổn hại đến tuân thủ điều trị, hoàn thành điều trị hay SVR. Thực vậy, việc nghiện thuốc gần đây khi bắt đầu liệu pháp điều trị có ít tác động đến việc tuân thủ điều trị. Thịnh thoảng tái sử dụng thuốc trong quá trình điều trị có vẻ như không ảnh hưởng tuân thủ điều trị, hoàn thành điều trị hay SVR. Tuy nhiên, kém tuân thủ điều trị và SVR thấp hơn đã được quan sát ở các bệnh nhân với tái sử dụng thuốc thường xuyên (hàng ngày/cách ngày) trong quá trình điều trị. Khi ngưng điều trị xảy ra, nó thường xảy ra ở giai đoạn đầu của điều trị. Đối với bệnh nhân tuân thủ điều trị, sử dụng rượu không có tác dụng tiêu cực lên SVR. Điều trị HCV không có ảnh hưởng đến việc lệ thuộc thuốc điều trị hay làm tăng tái nghiện.

Chương trình phát triển lâm sàng DAA đã loại trừ các bệnh nhân đang nghiện thuốc, nhưng nhiều thử nghiệm đã bao hàm bệnh nhân đang được điều trị với liệu pháp opiate thay thế (OST). An toàn dựa trên DAA và dữ liệu kết quả điều trị chưa trình bày các thử nghiệm lâm sàng về nhóm quần thể đang được điều trị với OST. Các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được tiến hành với TVR và methadone và buprenorphine, với kết quả thu được là không có tương tác thuốc quan trọng nào diễn ra trên lâm sàng. Các nghiên cứu tương tự giữa BOC và methadone và buprenorphine, và các tương tác đáng kể trên lâm sàng giữa methadone và buprenorphine cũng không được quan sát thấy.

Bên cạnh OST, các thuốc chống trầm cảm, chống loạn thần và an thần thường xuyên được sử dụng ở các bệnh nhân nghiện thuốc. Escitalopram và hay gặp nhất là citalopram có thể được sử dụng với cả hai HCV PIs. Zolpidem được xem là an toàn. Bởi vì CYP3A4 bị ức chế bởi PIs, midazolam và alprazolam không nên được sử dụng cùng lúc với BOC và TVR. Pimozid không nên được sử dụng đồng thời với BOC và TVR. CYP3A4 cũng liên quan đến chuyển hóa của sertraline và mirtazepine. Ngược lại, olanzapine có thể được sử dụng mà không có tương tác thuốc đáng kể nào. Fluoxetine và paroxetine có vẻ an toàn với BOC và TVR.

Đương nhiên, các nghiên cứu dược động học về các loại thuốc bất hợp pháp và gây nghiện vẫn chưa được tiến hành. Tuy nhiên, tầm quan trọng thực tiễn ở các bệnh nhân có sử dụng thuốc gây nghiện là rất rõ ràng. Heroin, một phân nhánh 3.6 diacetyl của morphine, được chuyển hóa sau cùng chủ yếu nhờ CYP3A4. Vì điều này mà nồng độ heroin có thể gia tăng khi sử dụng BOC và TVR. Tuy vậy không có các dữ liệu hiện hành về dược động học. Đối với tetrahydrocannabinol (THC), có vẻ như không có một sự tương tác rõ rệt. Nên tránh việc đồng sử dụng

amphetamine (MDMA) và thuốc lắc (PMA, PMMA). Các hậu quả của việc sử dụng thuốc quá liều có thể dẫn đến tử vong do tăng thân nhiệt, loạn nhịp tim hay suy gan. Bởi vì sự phức tạp trong chuyển hóa cocaine mà do đó hiệu lực của việc đồng sử dụng BOC và TVR là khó dự báo trước và không nên sử dụng. Điều tương tự đối với việc sử dụng ma túy đá. Tương tác thuốc giữa barbiturates và benzodiazepine với TVR và BOC có thể gia tăng nồng độ barbiturates và benzodiazepines (dẫn đến quá liều midazolam đe dọa tử vong), và nó cũng giảm nồng độ BOC và TVR, do đó ảnh hưởng tác dụng kháng virus. Tóm lại, nên tránh sử dụng các thuốc gây nghiện trong quá trình điều trị với BOC và TVR.

Tỷ lệ bệnh nhân với tiền sử tiêm chích cần phải ghép gan do bệnh lý xơ gan liên quan đến HCV hay ung thư tế bào gan là khoảng 5-10%. Tái phát nghiện thuốc sau ghép gan là hiếm. Các tiêu chí lựa chọn đối với ghép gan bao gồm: 6-24 tháng cai nghiện, điều trị bệnh lý tâm thần và sự hiện diện của mạng lưới hỗ trợ xã hội bền vững. OST không phải là một chống chỉ định.

### ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân PWID nên được kiểm tra kháng thể HCV thường xuyên định kỳ và tự nguyện, và nếu âm tính, thử mỗi 6 -12 tháng (mức độ khuyến cáo B1)
- Bệnh nhân PWID nên được trang bị dụng cụ tiêm chích sạch và có thể tiếp cận với liệu pháp điều trị thay thế bằng opiate (OST) như là một chương trình giảm thiểu tác hại một cách toàn diện và quy mô, bao gồm cả những bệnh nhân ở trong tù (mức độ khuyến cáo B1)
- Giáo dục trước điều trị nên bao gồm thảo luận về lây nhiễm HCV, các yếu tố nguy cơ tiến triển xơ gan, điều trị, nguy cơ tái nhiễm, và các chiến lược giảm thiểu tác hại (mức độ khuyến cáo B1)
- Bệnh nhân PWID nên được tư vấn về việc uống rượu vừa phải, hay cai rượu hoàn toàn nếu có bằng chứng bệnh gan tiến triển. (mức độ khuyến cáo A1)
- Bệnh nhân PWID nên được tư vấn về việc sử dụng cannabis vừa phải, hay cai thuốc hoàn toàn nếu có bằng chứng bệnh gan tiến triển (mức độ khuyến cáo B2)
- Điều trị HCV ở bệnh nhân PWID nên được xem xét ở mức độ cá nhân hóa và cung cấp điều trị thông qua đội ngũ đa chuyên ngành (mức độ khuyến cáo A1)
- Đánh giá trước điều trị nên bao gồm khảo sát về nhà ở, giáo dục, vấn đề văn hóa, hoạt động và hỗ trợ xã hội, tài chính, dinh dưỡng, sử dụng thuốc và rượu. Bệnh nhân PWID nên được liên hệ với các dịch vụ hỗ trợ xã hội và nhóm bạn tương hỗ, nếu có

thể (mức độ khuyến cáo A1)

- Tiền sử tiêm chích và nghiện thuốc gần đây khi bắt đầu điều trị không đi kèm với giảm SVR và quyết định điều trị nên được dựa và từng trường hợp cụ thể (mức độ khuyến cáo B1)
- Bệnh nhân nghiện thuốc hay rượu hay bất kỳ bệnh nhân nào khác với các vấn đề xã hội tiếp diễn và/hoặc tiền sử bệnh lý tâm thần, và những bệnh nhân tái sử dụng thuốc thường xuyên trong quá trình điều trị, làm gia tăng nguy cơ kém tuân thủ điều trị và làm giảm khả năng đạt được SVR. Họ cần được theo dõi sát sao hơn trong quá trình trị liệu và cần tăng cường các hỗ trợ đa chuyên ngành (mức độ khuyến cáo B1)
- đánh giá an toàn và hiệu quả của TVR và BOC ở bệnh nhân PWID là cần thiết (mức độ khuyến cáo C1)
- TVR và BOC có thể được sử dụng ở bệnh nhân PWID đang được điều trị với liệu pháp thay thế bằng opiate (OST) (mức độ khuyến cáo B1). Liệu pháp TVR và BOC không yêu cầu chuẩn liều methadone và buprenorphine cụ thể, tuy nhiên theo dõi dấu hiệu ngộ độc hay giải nghiện opioid nên được tiến hành (mức độ khuyến cáo B1)
- xem xét việc sử dụng BOC và TVR ở bệnh nhân PWID nên được tiến hành tùy thuộc vào từng cá nhân, tuy nhiên những bệnh nhân với bệnh lý gan sớm có thể được khuyến chờ đợi các dữ liệu sâu hơn và/hoặc sự phát triển tiềm năng của liệu pháp cải tiến dựa trên DAA. (mức độ khuyến cáo B1)
- Cần phải biết rằng LT là một lựa chọn điều trị ở những bệnh nhân với tiền sử tiêm chích (mức độ khuyến cáo B2)
- Sử dụng liệu pháp thay thế với opiate (OST) không phải là chống chỉ định đối với ghép gan và các đối tượng đang được điều trị với OST nên được khuyến ngưng hay giảm liệu pháp này (mức độ khuyến cáo A1)

#### *d. Bệnh lý hemoglobin.*

Bệnh lý hemoglobin thường gặp nhất trong viêm gan C mạn là thalassemia thể trội (major), thể này cần truyền máu thường xuyên và thường gặp ở các nước mà việc sàng lọc hiến máu có thể hay đã từng dưới mức tối ưu. Trong một vài thử nghiệm lâm sàng đã được công bố, những bệnh nhân này có nguy cơ thiếu máu cao hơn khi được điều trị với liệu pháp pegIFN/RBV. Do đó, các bệnh nhân này có

thể được điều trị với liệu pháp kết hợp chuẩn, tuy nhiên những biến chứng này cần được xử trí cẩn thận với yếu tố tăng trưởng và truyền máu khi cần.

Nhiễm HCV mạn cũng thường gặp ở bệnh nhân với hồng cầu hình liềm. Không có thử nghiệm với liệu pháp kháng virus đã được báo cáo ở nhóm bệnh nhân này. Các trường hợp riêng lẻ đã được điều trị thành công với pegIFN/RBV. Do không có các nghiên cứu được công bố về khảo sát độ an toàn của BOC và TVR trong việc điều trị bệnh nhân với bệnh lý hemoglobin, không có lý do gì để xem các thuốc này là chống chỉ định một cách cụ thể. Cả 2 thuốc đều đi kèm với nguy cơ thiếu máu khi sử dụng chung với pegIFN/RBV, do đó truyền máu có thể cần thiết.

### ***26.Theo dõi ở bệnh nhân không điều trị và ở bệnh nhân điều trị thất bại***

Bệnh nhân viêm gan C mạn không được điều trị và điều trị thất bại với liệu pháp trước đó nên được theo dõi định kỳ. Lý do của không điều trị và điều trị thất bại nên được ghi nhận kỹ. Đối với bệnh nhân thất bại điều trị trước đó với pegIFN/RBV hay liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI, cách thức đáp ứng của virus và thất bại điều trị nên được ghi nhận rõ ràng. Báo cáo tổng thể nên bao gồm đánh giá về sự thích hợp của bệnh nhân đối với các thử nghiệm lâm sàng trong điều tra DAAs, và sự thích hợp trong việc điều trị lại với các thuốc mới đã được cấp phép, khi khả thi. Các phác đồ trước đây khuyến khích thực hiện sinh thiết gan mỗi 3-5 năm. Với các biện pháp không xâm nhập, các thăm dò thường xuyên hơn có thể được thực hiện. Do đó, bệnh nhân không điều trị nên được đánh giá mỗi 1-2 năm với 1 biện pháp không xâm nhập. Bệnh nhân xơ gan nên được thăm dò đặc hiệu ung thư tế bào gan mỗi 6 tháng.

### ***Khuyến cáo***

- Bệnh nhân viêm gan C mạn không được điều trị và điều trị thất bại với liệu pháp trước đó nên được theo dõi định kỳ (mức độ khuyến cáo C2).
- Các biện pháp không xâm nhập để phân độ xơ gan là phù hợp nhất trong việc theo dõi đánh giá định kỳ (mức độ khuyến cáo C2)
- Ung thư tế bào gan nên được tiếp tục vô thời hạn ở bệnh nhân xơ gan (mức độ khuyến cáo A2)

### ***27.Điều trị viêm gan C cấp***

Hầu hết các bệnh nhân viêm gan C cấp đều không có triệu chứng, nhưng một tỷ lệ lớn chuyển sang mạn tính là điều có thể dự báo trước (50-90%). Bệnh lý có biểu

hiện triệu chứng, giới nữ, trẻ tuổi, và kiểu gen đa hình trong vùng phía trên gene IL28B đi kèm với loại thái virus ngay lập tức, tuy nhiên không một thông số nào trên đây dự báo chính xác sự lui bệnh hoàn toàn ở mức độ cá thể.

Bệnh nhân viêm gan C cấp nên được xem xét điều trị với liệu pháp kháng virus nhằm mục đích ngăn ngừa tiến triển thành viêm gan C mạn. Tỷ lệ SVR cao (>90%) đã được báo cáo khi điều trị đơn liệu pháp với pegIFN alpha, chủ yếu ở hàng loạt bệnh nhân có triệu chứng, bất kể kiểu gen HCV. Liệu pháp kết hợp với ribavirin không làm tăng tỷ lệ SVR ở trong bối cảnh này, tuy nhiên có thể được xem xét ở những bệnh nhân đáp ứng chậm và các dự báo của đáp ứng điều trị khác đều âm tính. Không có các dữ liệu hiện hành về việc sử dụng liệu pháp 3 thuốc trong nhóm này.

Thời gian lý tưởng để bắt đầu điều trị liệu pháp chưa được thiết lập một cách chắc chắn. Một số nhà điều tra ước đoán rằng đó là thời điểm gia tăng ALT, có hoặc không triệu chứng lâm sàng. Cũng đã có các gợi ý rằng bệnh nhân nên được theo dõi với định lượng HCV RNA hàng 4 tuần và chỉ những ai vẫn có HCV dương tính vào tuần thứ 12 tính từ thời điểm khởi phát mới cần được điều trị. Điều trị viêm gan C cấp nên được dựa trên pegIFN alpha đơn liệu pháp, ví dụ như là pegIFN alpha 2a, 180microgram/tuần, hay pegIFN alpha 2b, 1.5microgram/kg/tuần, trong vòng 24 tuần. Bệnh nhân thất bại trong việc đạt SVR với chế độ này có thể được điều trị lại trong 48 tuần, có hoặc không ribavirin ở liều thường quy. Đối với những người nhiễm kiểu gen type 1 mà thất bại trong đáp ứng IFN alpha đơn liệu pháp, liệu pháp 3 thuốc dựa trên PI bao gồm TVR hay BOV cũng nên được xem xét.

Hiện tại không có chỉ định cho việc sử dụng IFN alpha như là biện pháp phòng ngừa sau phơi nhiễm mà không có ghi nhận rõ ràng về lây truyền HCV.

### ***Khuyến cáo***

- Đơn liệu pháp với pegIFN alpha (pegIFN alpha 2a, 180microgram/tuần, hay pegIFN alpha 2b, 1.5microgram/kg/tuần, trong vòng 24 tuần) được khuyến khích ở bệnh nhân với viêm gan C cấp, và đạt được SVR trong khoảng 90% số bệnh nhân được điều trị (mức độ khuyến cáo B2)
- Bệnh nhân thất bại trong đáp ứng với đơn liệu pháp nên được điều trị lại với pegIFN/RBV hay liệu pháp 3 thuốc có chứa PI (mức độ khuyến cáo C2)

## **IV. TRIỂN VỌNG ĐIỀU TRỊ CÁC THUỐC MỚI**



Các thuốc ức chế protease, TVR và BOC, đã thay đổi nhưng không làm biến chuyển xử trí nhiễm HCV mạn. Các thuốc này chỉ được cấp phép để điều trị nhiễm kiểu gen typ 1, và kết quả điều trị của liệu pháp 3 thuốc vẫn còn phụ thuộc vào việc sử dụng IFN và vào độ nhạy cảm của bệnh nhân và virus đối với điều trị pegIFN và ribavirin. Do đó, tác động lớn nhất được thấy ở các bệnh nhân đang điều trị mà có nhiễm kiểu gen typ 1 không được điều trị trước đó, và ở những bệnh nhân đang điều trị mà nhiễm HCV kiểu gen typ 1 tái phát sau điều trị trước đó với pegIFN/RBV. Tác dụng phụ của liệu pháp 3 thuốc là rõ rệt, đặc biệt ở bệnh nhân với xơ gan. Tỷ lệ đáp ứng đối với liệu pháp 3 thuốc ở bệnh nhân có đáp ứng vô hiệu hay đáp ứng bán phần trước đó với pegIFN/RBV vẫn còn khá thất vọng, đặc biệt ở những bệnh nhân với xơ gan, và mặc cho thời gian điều trị lâu hơn.

Trong khi đó, chúng tôi hứng thú với kết quả thu được từ các thử nghiệm thuốc và kết hợp DAA, bao gồm chế độ không có IFN. Tỷ lệ SVR vượt quá 90% đã được báo cáo khi điều trị trong vòng 12 tuần. Hầu hết các nghiên cứu tiếp tục tập trung vào nhiễm kiểu gen typ 1, và hầu hết đều loại trừ xơ gan. Tuy vậy, bác sĩ và bệnh nhân chia sẻ sự lạc quan rằng với sự xuất hiện của các liệu pháp kháng virus mới sẽ giúp điều trị mọi kiểu gen, với khả năng điều trị cho đại đa số và giảm thiểu các tác dụng phụ trong thời gian điều trị ngắn. Phản ánh sự lạc quan này, nhiều bác sĩ và bệnh nhân với tất cả kiểu gen HCV đã lựa chọn trì hoãn hơn là tiến hành điều trị với liệu pháp 2 hay 3 thuốc. Một sự đánh giá giai đoạn bệnh gan có thể là yếu tố chính ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị. Tuy nhiên, ngưỡng để trì hoãn điều trị và cần điều trị ngay lập tức thay đổi tùy thuộc chuyên gia, và có lẽ thay đổi tùy thuộc vào các kết quả thử nghiệm gần nhất. Như là một hậu quả của thiếu các liệu pháp 2 và 3 thuốc, và phản ánh sự lạc quan của chúng ta về phát triển thuốc, các phòng khám chứa đầy các bệnh nhân có ước vọng cao nhưng thực tế rằng họ có thể được điều trị khỏi bằng một chế độ thuốc kháng virus không đau đớn, và trong một tương lai không quá xa. Khi khả thi, bệnh nhân nên được khuyến khích tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng, đây là điều cần thiết cho việc phát triển và cấp phép các thuốc cũng như chế độ điều trị kháng virus mới trong thời gian phù hợp.

Có vẻ như là sẽ có một dòng chảy đều đặn gồm các thuốc mới vào thị trường. Tuy nhiên, phần nhiều trong số này sẽ ít có cơ hội phơi nhiễm với các nhóm bệnh khó điều trị bao gồm xơ gan, suy gan, suy thận, đồng nhiễm HIV và các dạng ức chế miễn dịch khác. Không thuốc nào có vẻ như là đã được phơi nhiễm nhiều đến các bệnh nhân với các bệnh lý đi kèm khác mà cần phải điều trị với nhiều loại thuốc có khả năng tương tác nhiều cách khác nhau với liệu pháp kháng virus mới xuất hiện. Chúng ta cần phải thận trọng trong việc gia tăng hy vọng ở nhóm bệnh nhân khó điều trị này. Chúng ta cũng cần phải tập trung vào các vấn đề có thể trong tương lai như cung cấp các dịch vụ, một vấn đề chưa được quan tâm đầy đủ bởi những

phác đồ này. Sự tích lũy các bệnh nhân khó điều trị, kết hợp với các bệnh nhân tương đối dễ điều trị từ trước đến nay, theo sau bởi sự sẵn có và tiếp thị của các chế độ DAA, tất cả sẽ tạo ra một thử thách lớn và thực tiễn về hậu cần. Thầy thuốc cần nắm vững sự thành thạo về chuyên môn thích hợp, phát triển dịch vụ phù hợp để cung cấp và đảm bảo gây quỹ đầy đủ và tương ứng để điều hành tập hợp. Thất bại trong việc cung ứng bất kỳ khía cạnh nào trên đây cũng sẽ làm hạn chế đến khả năng cung ứng tiềm tàng to lớn của các thuốc đang trong quá trình phát triển.