

Quan điểm mới về điều trị Viêm gan vi rút C mạn ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính.

*PGS.TS.BS.Phạm Thị Thu Thủy
BS CKI.Hồ Tấn Đạt
Trung Tâm Y Khoa Medic- TP Hồ Chí Minh*

Tóm tắt: Nhiễm vi rút viêm gan C (HCV: Hepatitis C Virus) làm tăng tỉ lệ và diễn tiến của bệnh thận mạn (CKD: Chronic Kidney Disease) cũng như tăng tỉ lệ tử vong của bệnh nhân bệnh thận mạn và bệnh nhân ghép thân. Bệnh nhân bệnh thận mạn, chạy thận nhân tạo lâu ngày cũng dễ nhiễm HCV. Tỉ lệ lưu hành vi rút viêm gan C cao nhiều ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính. Tỉ lệ này từ 4-9% ở hầu hết các nước có tỉ lệ thu nhập cao, nhưng đặc biệt cao ở các nước Trung Đông, Bắc và cận Sahara châu Phi, châu Á và Đông Âu. Tỉ lệ càng tăng ở bệnh nhân lọc thận lâu dài, phái nam, đái tháo đường, đồng nhiễm vi rút viêm gan B (HBV: Hepatitis B Virus) hay vi rút gây suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV: Human Immunodeficiency Virus). Điều trị HCV mang lại lợi ích sống còn, giảm nguy cơ diễn tiến CKD, giảm tỉ lệ đái tháo đường và cải thiện độ lọc cầu thận (GFR). Thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAAs) đã làm cuộc cách mạng trong điều trị viêm gan C, loại bỏ hoàn toàn vi rút với tỉ lệ đạt được 90-100%. Vài loại thuốc DAAs dùng được cho tất cả các kiểu gen, dung nạp tốt, an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân bệnh thận mạn 90-95%. Đây cũng là cuộc cách mạng trong điều trị cho bệnh nhân HCV với CKD, đồng thời mở ra triển vọng có thể dùng tạng ghép có nhiễm HCV để cấy ghép.

New perspectives on the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease

*Assoc.Prof. Pham Thi Thu Thuy, MD.PhD
Ho Tan Dat MD
Medic Medical Center- Ho Chi Minh City*

Abstract: Hepatitis C virus (HCV) infection is associated with increased incidence and progression of chronic kidney disease (CKD) as well as increased mortality in patients with CKD and in patients with kidney transplant. Patients with CKD and long-term hemodialysis are also susceptible to HCV infection. The prevalence of hepatitis C virus is higher in patients with CKD. This rate is from 4-9% in most high-income countries, but it is especially high in the areas such as Middle East, North and Sub-Saharan Africa, Asia and Eastern Europe. This rate increases in patients with long-

term hemodialysis, male, diabetic mellitus, Hepatitis B Virus (HBV) or Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection. Treatment of HCV provides survival benefits, reduces the risk of CKD progression, reduces the incidence of diabetes, and improves GFR. Direct acting antiviral agents (DAAs) have revolutionized the treatment of hepatitis C, with viral eradication up to 90-100%. Some DAAs are available for all genotypes and they have improved the tolerance, safety and efficacy of treatments in CKD patients with viral eradication up to 90-95%. This is also a revolution in the treatment of HCV patients with CKD, and opens up the prospect that HCV-infected grafts can be used for transplantation.

I. Giới thiệu.

Khoảng 71 triệu người bị nhiễm vi rút viêm gan C (HCV) trên toàn thế giới, dẫn đến hơn 399.000 trường hợp tử vong chủ yếu do xơ gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) [1]. Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị HCV có một loạt các biểu hiện ngoài gan [2] như: cryoglobulinemia, viêm mạch máu cryoglobulinemia, u lympho không Hodgkin tế bào B (NHL), đái tháo đường týp 2, viêm cầu thận, bệnh thận mạn tính (CKD), suy thận, liken phẳng, rối loạn chuyển hóa porphyrin và bệnh tim mạch [3].

II. Liên quan HCV và CKD.

HCV có liên quan đến CKD ngay từ khi được phát hiện [3]. Nhiễm vi rút có thể là nguyên nhân hoặc hậu quả của CKD [4]. Biểu hiện của viêm cầu thận do HCV đã được mô tả rõ ràng [3], nhưng vi rút có liên quan đến CKD theo một số cách khác [4]. Ngày càng có nhiều bằng chứng khẳng định mối liên quan giữa nhiễm HCV và sự phát triển của CKD, và sự tiến triển nhanh chóng của CKD thành bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần ghép thận hoặc chạy thận nhân tạo.

II.1. Tỷ lệ nhiễm HCV ở bệnh nhân lọc máu.

Tỷ lệ nhiễm HCV cao hơn ở những người chạy thận nhân tạo mạn tính so với dân số chung [3]. Tỷ lệ hiện nhiễm HCV dao động từ 4% đến 9% ở hầu hết các nước có thu nhập cao, nhưng cao hơn đáng kể và rất khác nhau ở các quốc gia khác nhau ở Trung Đông, Bắc và cận sa mạc Sahara, Châu Phi, Châu Á và Đông Âu [3]. Tỷ lệ hiện nhiễm HCV trung bình trong nghiên cứu Mô hình Thực hành và Kết quả Lọc máu (DOPPS), một nghiên cứu quan sát, tiền cứu về tỷ lệ hiện nhiễm HCV và tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu ở một số nước cao là 13,5%, dao động từ 2,6% đến 22,9% giữa các nước tham gia. Tỷ lệ nhiễm HCV tăng có liên quan đến thời gian chạy thận lâu hơn, giới tính nam, chủng tộc da đen, bệnh đái tháo đường, nhiễm vi rút viêm gan B (HBV), tiền sử ghép thận và lạm dụng rượu hoặc chất kích thích. Chuyển đổi huyết thanh HCV có liên quan đến thời gian lọc máu lâu hơn, vi rút suy giảm miễn dịch ở người, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV / AIDS), nhiễm HBV, và viêm mô tế bào tái phát hoặc hoại thư [5].

II.2. Diễn tiến- Hậu quả- Viêm gan C và bệnh thận mạn.

Nhiễm HCV có liên quan độc lập với albumin niệu vi lượng, nguy cơ cao hơn và thời gian phát triển CKD ngắn hơn [3]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nhiễm HCV có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn 2,2 lần [3], và sự mất dần chức năng thận dẫn đến nguy cơ cao hơn phát triển ESRD [6]. Nguy cơ phát triển CKD cao hơn ở nhóm dân số trẻ (<50 tuổi), nam giới và những người đồng mắc bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp (HTN), tăng lipid máu hoặc xơ gan [3]. Nhiều phân tích tổng hợp đã xác nhận những mối liên quan này, với việc nhiễm HCV có liên quan đến việc tăng tới 51% nguy cơ tiểu đái và tăng 43% tỷ lệ mắc bệnh thận mạn. Thời gian nhiễm vi rút lâu hơn và mức lọc cầu thận ước tính thấp hơn (eGFR) tại thời điểm ban đầu là liên quan đến nguy cơ cao hơn [5]. Mối liên hệ của HCV với CKD cũng được thấy rõ trong số các nhóm bệnh nhân khác. Đồng nhiễm vi rút suy giảm miễn dịch ở người (HIV) làm tăng nguy cơ mắc bệnh thận mạn [3], với nguy cơ liên quan tuyến tính với tải lượng vi rút HCV [3]. Trong số những bệnh nhân bị viêm cầu thận nguyên phát, nhiễm HCV có liên quan đến tăng nguy cơ tiến triển của CKD [5], và ở những người mắc bệnh đái tháo đường, HCV là một yếu tố dự báo khả năng sống sót của thận kém dẫn đến phát triển ESRD sớm. Mối liên quan này không phụ thuộc vào tuổi, chủng tộc, giới tính, huyết áp, protein niệu, thời gian mắc bệnh đái tháo đường và bệnh thận do đái tháo đường [3].

HCV cũng liên quan đến sự tiến triển nhanh của CKD thành ESRD cần phải chạy thận nhân tạo (HD) và ghép thận. Tỷ lệ nhiễm HCV cao hơn ở những người mắc bệnh CKD [6], với sự nhân lên của vi rút liên tục có liên quan đến sự suy giảm nhanh chóng của chức năng thận và tăng gấp đôi nguy cơ phát triển ESRD [3]. Trong khi những người có sự nhân lên của vi rút đang hoạt động thì chức năng thận suy giảm nhanh hơn so với những người chỉ có kháng thể HCV dương tính mà không có sự nhân lên của vi rút đang hoạt động [6], không có mối liên quan rõ ràng giữa kiểu gen HCV và sự phát triển CKD, tuy nhiên kiểu gen 1 và 2 đều được chứng minh là làm tăng nguy cơ mắc bệnh CKD [6].

II.3. Tỷ lệ tử vong do HCV và CKD.

Những người nhiễm HCV đang chạy thận nhân tạo duy trì có nguy cơ tử vong cao hơn, nhập viện, thiếu máu cần truyền máu và chất lượng cuộc sống xấu đi so với các cá thể không bị nhiễm bệnh [3]. Các bệnh về gan và tim mạch là nguyên nhân chính gây tử vong quá mức ở những bệnh nhân nhiễm HCV được lọc máu [3]. Nhiễm HCV có liên quan chặt chẽ với tăng độ cứng động mạch chủ và các biến cố tim mạch ở bệnh nhân lọc máu [3]. Bệnh nhân nhiễm HCV cũng có gánh nặng cao hơn về các bệnh đồng mắc, tim mạch, bệnh đái tháo đường và CKD làm tăng nguy cơ tử vong ở nhóm dân số này [7]. Bệnh nhân nhiễm HCV có kết quả sau ghép thận kém hơn so với bệnh nhân âm tính với HCV. Nhiễm HCV sau ghép thận có liên quan đến việc tăng tỷ lệ mắc bệnh cầu thận qua trung gian miễn dịch, đặc biệt là viêm cầu thận tăng sinh màng loại I (MPGN) dẫn đến mất mảnh ghép nhanh chóng [3]. Ở bệnh nhân ghép thận, nhiễm HCV có liên quan đến việc giảm khả năng sống sót lâu dài của thận ghép và tăng tỷ lệ tử vong ở người nhận [8]. Tỷ lệ tử vong tăng lên do nguy cơ cao mắc các

biến cố bệnh tim mạch, bệnh ác tính và suy gan sau khi ghép tạng, trong khi viêm cầu thận và bệnh thần kinh mạn tính là nguyên nhân chính của ghép thất bại [8]. Sự hiện diện đồng thời của tăng huyết áp, đái tháo đường [3], yếu tố di truyền và sử dụng thuốc độc với thận đều có thể góp phần làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân nhiễm HCV [3].

II.4. Điều trị cải thiện khả năng sống sót và giảm biến chứng.

Điều trị nhiễm HCV mang lại lợi ích sống còn và giảm tỉ lệ biến chứng. Nó cũng làm giảm nguy cơ phát triển CKD và các biến chứng tim mạch [9]. Điều trị hiệu quả và diệt trừ vi rút được cho thấy là đạt được đáp ứng vi rút kéo dài cũng mang lại lợi ích sống còn. Lợi ích này rõ rệt nhất ở những bệnh nhân không bị xơ gan hoặc u gan [9]. Việc đạt được đáp ứng vi rút kéo dài dẫn đến giảm tỉ lệ tử vong do không liên quan đến bệnh lý [3], cũng như giảm đề kháng insulin và giảm tỉ lệ mắc bệnh đái tháo đường [9] do đó bảo vệ sự phát triển CKD. Nó cũng đã được chứng minh rằng điều trị với DAAs dẫn đến giảm tốc độ suy giảm GFR, cũng như cải thiện albumin niệu [8].

II.5. Sinh lý bệnh HCV và bệnh cầu thận.

Cryoglobulinemia hỗn hợp (MC) là tình trạng viêm mạch máu nhỏ dẫn đến lắng đọng phức hợp miễn dịch ở thận, da, gan, khớp và thần kinh [3]. HCV là một yếu tố nguy cơ chính đối với MC, chiếm hơn 80% các trường hợp viêm mạch máu do ngưng tụ globuline (CryoVasc), với loại II IgM kappa MC là dạng phổ biến nhất [2]. Các biểu hiện về thận có ở 20–35% [3] bệnh nhân bị MC, và viêm cầu thận tăng sinh màng loại I (MPGN) là dạng phổ biến nhất của bệnh cầu thận liên quan đến HCV do hậu quả của bệnh MC II [3]. MPGN loại I được đặc trưng bởi sự lắng đọng dưới nội mô của IgM và IgG trong các vòng mao mạch, và các cryoglobulin kết tụ trong các tế bào nội mô cầu thận [3]. Cơ chế sinh lý bệnh có thể liên quan đến tương tác E2 – CD81. CD81 là một thụ thể tế bào có trên tế bào gan (liên quan đến nhiễm trùng) và tế bào lympho B. Sự tương tác của protein E2 của HCV với thụ thể CD81 của tế bào lympho B dẫn đến sự hoạt hóa và tăng sinh đơn dòng, cuối cùng dẫn đến MC liên quan đến HCV [9]. Sự lắng đọng ở thận của các phức hợp miễn dịch này là cơ chế chính của viêm cầu thận dẫn đến hoại tử fibrinoid của mạch cầu thận, viêm nội mạc và hoạt hóa bỏ thể. Kết quả là rò rỉ mao mạch làm cho các cryoglobulin ngấm vào trong ống dẫn tiểu, dẫn đến hình thành nhiều rãnh hình liềm và hình ống trong đường tiểu [3]. Ngoài những tác động gián tiếp, HCV có thể gây độc tế bào trực tiếp trên mô thận, làm suy giảm chức năng thận. HCV có thể lây nhiễm trực tiếp vào bạch cầu thận, nội mô và tế bào ống [4], với các tế bào thận biểu hiện thụ thể CD 81, tạo điều kiện thuận lợi cho vi rút xâm nhập vào tế bào và dẫn đến apoptosis [3].

III. Điều trị HCV trong CKD.

Điều trị nhiễm HCV đã được cách mạng hóa với sự ra đời của phác đồ DAAs dùng đường uống chống lại HCV. DAAs thế hệ đầu tiên (Boceprevir và Telaprevir) đã được giới thiệu vào năm 2011 và là chất ức chế của protein serine không cấu trúc HCV 3 / 4A (NS3 / 4A) và được sử dụng kết hợp với Pegylated Interferon và Ribavirin để tăng

đáp ứng virus kéo dài. Tuy nhiên, việc sử dụng ba lần mỗi ngày và tác dụng ngoại ý chủ yếu liên quan đến Interferon và Ribavirin, cùng với việc phát triển các DAAs thế hệ thứ hai hiệu quả và an toàn hơn đã làm mất đi việc sử dụng chúng [9]. Kể từ năm 2015, DAAs thế hệ thứ hai được sử dụng kết hợp hai hoặc ba loại thuốc trong một thời gian 8–16 tuần.

Một số phác đồ DAAs hiện đã được phê duyệt để sử dụng, một số trong số đó có hiệu quả chống lại tất cả các kiểu gen [10]. Các phác đồ DAAs toàn đường uống mới hơn này được dung nạp tốt hơn, an toàn và hiệu quả hơn các phác đồ Pegylated Interferon / Ribavirin và Boceprevir / Telaprevir. Các phác đồ này cũng rất thành công ở người mắc bệnh CKD. Hơn nữa, hiệu quả của chúng trong môi trường thực tế có thể so sánh với hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, với tỷ lệ SVR luôn vượt quá 90–95%. Bảng 1 tóm tắt các DAAs hiện có khác nhau, cùng với dược động học, nơi chuyển hóa và sử dụng ở bệnh nhân thận mạn [3].

Bảng 1 – Thuốc DAAs dùng cho HCV và bệnh thận mạn

Thuốc DAAs	Chuyển hóa	GFR < 30mL/phút
Sofosbuvir- NS5B	Chủ yếu ở thận	Không cần chỉnh liều
Simeprevir- NS5A	Gan	Không cần chỉnh liều
Daclatasvir- NS5A	Gan	Không cần chỉnh liều
Ledipasvir NS5A	Gan	Không cần chỉnh liều
Velpatasvir- NS5A	Gan	Không cần chỉnh liều
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir/ NS5A polymerase	Gan	GFR < 15ml/phút— chú ý ESRD hay HD
Grazoprevir/ Elbasvir/ NS3/4A protease/NS5A	Gan	Không cần chỉnh liều
Glecaprevir/Pibentavir NS3/4A protease/NS5A polymerase	Gan	Không cần chỉnh liều

III.1. Mục tiêu điều trị

Mục tiêu của liệu pháp điều trị HCV là chữa khỏi vi rút và ngăn ngừa biến chứng liên quan đến gan (xơ gan mất bù, HCC) và các biến chứng và tử vong ngoài gan, đồng thời cải thiện chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa sự lây truyền của vi rút. Điểm cuối của liệu pháp là đạt được đáp ứng vi rút kéo dài, được xác định bằng HCV RNA không phát hiện được trong huyết thanh hoặc huyết tương sau 12 tuần (SVR12) từ khi kết thúc điều trị. Điều trị được khuyến nghị cho tất cả bệnh nhân nhiễm HCV, phải ưu tiên cho những bệnh nhân có xơ hóa gan và / hoặc xơ gan tiến triển và những bệnh nhân có một số tình trạng nhất định bao gồm nhưng không giới hạn ở những bệnh nhân đái tháo đường, những người đang chạy thận nhân tạo và những người có biểu hiện lâm sàng ngoài gan có ý nghĩa, ví dụ viêm mạch có triệu chứng liên quan đến bệnh cryoglobulinemia hỗn hợp (MC) và HCV, bệnh thận liên quan đến phức hợp

miễn dịch HCV và u lympho tế bào B không Hodgkin [10] vì những nhóm này có thể được hưởng lợi nhiều nhất từ việc điều trị.

III.2. Bệnh nhân nhiễm HCV và CKD giai đoạn 1-3.

Bệnh nhân nhiễm HCV và CKD với mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) > 30 mL / phút / 1,73 m² có thể được điều trị với bất kỳ phác đồ nào đã được phê duyệt, tương tự như những phác đồ có chức năng thận bình thường. Điều này thường bao gồm liệu pháp kết hợp với Sofosbuvir cộng với Daclatasvir hoặc Velpatasvir, Sofosbuvir cộng với Ledipasvir, hoặc Grazoprevir cộng với bất kỳ phác đồ nào đã được phê duyệt, tương tự như những phác đồ có chức năng thận bình thường. Điều này thường bao gồm liệu pháp kết hợp với Sofosbuvir cộng với Daclatasvir hoặc Velpatasvir, Sofosbuvir cộng với Ledipasvir, hoặc Grazoprevir cộng với Elbasvir trong 8-12 tuần tùy thuộc vào kiểu gen HCV, và mức độ tổn thương gan tiềm ẩn (xem Bảng 2) [3,11,13]. Các thuốc điều trị chống lại tất cả các kiểu gen, ví dụ: Glecaprevir / Pibrentasvir có thể được dùng trong 8 tuần ở những bệnh nhân không bị xơ gan hoặc trong 12 tuần ở bệnh nhân xơ gan [10]. Một nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng phác đồ Glecaprevir / Pibrentasvir ngắn hơn 8 tuần có hiệu quả như phác đồ 12 tuần đối với tất cả các kiểu gen ở bệnh nhân HCV mạn tính chưa từng điều trị với xơ gan còn bù [10]. Thuốc ức chế protease (Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir) chống chỉ định ở bệnh nhân xơ gan mất bù [12] vì vậy phác đồ điều trị Sofosbuvir tốt nhất là Sofosbuvir / Ledipasvir hoặc Sofosbuvir / Velpatasvir nên được sử dụng với phác đồ Sofosbuvir / Velpatasvir được xem như là phác đồ thay thế chấp nhận được.

Bảng 2. Các lựa chọn điều trị để điều trị Viêm gan C

Giai đoạn CKD	Kiểu gen HCV	Loại DAA
Giai đoạn 1-3 (eGFR, 31-90mL/phút)	Kiểu gen (1-6)	Sofosbuvir + Velpatasvir (8–12 tuần)
		Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (8 tuần cho bệnh nhân không xơ gan, 12 tuần cho bệnh nhân xơ gan)
		Glecaprevir + Pibrentasvir (8 tuần cho bn không xơ gan 12 tuần cho bn xơ gan)
		Sofosbuvir + Daclatasvir (12 tuần với RBV chính liều) ^a
		Sofosbuvir + Ledipasvir (12 tuần) ^b
		Grazoprevir + Elbasvir (8–12 tuần) ^c
GD 4 hay 5 (eGFR, <30 mL/phút hay	• 1a, 1b, 4	Elbasvir/Grazoprevir
	Kiểu gen 1--6	Glecaprevir/Pibrentasvir

chạy thận)

**Sofosbuvir được dùng
Từ tháng 11/ 2019[13]**

a: Đối với kiểu gen 1–4,

Kéo dài thời gian điều trị lên 24 tuần nếu Ribavirin không đủ điều kiện.

b: Cho kiểu gen 1,4,5,6.

c: Được chấp thuận cho kiểu gen 1a, 1b và 4.

Việc lựa chọn liệu pháp điều trị HCV và thời gian điều trị phụ thuộc vào kiểu gen, có hoặc không có xơ gan, và khả năng dung nạp với Ribavirin. Phác đồ có Thuốc ức chế protease (Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir) không được khuyến cáo ở bệnh xơ gan Child B / C.

III.3. Bệnh nhân nhiễm HCV và CKD giai đoạn 4–5.

Các phác đồ có chứa chất ức chế protease có thể được sử dụng trong bệnh thận mạn tính tiến triển, vì chúng được chuyển hóa chủ yếu ở gan và không cần điều chỉnh liều đối với chức năng thận. Tương tự, thuốc ức chế NS5A cũng được chuyển hóa ở gan và có thể được sử dụng ở bệnh nhân suy thận giai đoạn 4, 5 và bệnh nhân lọc máu. Trước đây chỉ có hai phác đồ DAAs đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị nhiễm HCV ở bệnh nhân CKD giai đoạn 4 hoặc 5 và ESRD đang chạy thận nhân tạo: Elbasvir / Grazoprevir và Glecaprevir / Pibrentasvir. Sofosbuvir được thải trừ chủ yếu qua thận (80%) và trước đây chỉ được cấp phép sử dụng cho những người có GFR > 30 mL / phút trên 1,73 m² (CKD G1 – G3b). Dữ liệu ban đầu gợi ý rằng việc sử dụng Sofosbuvir ở bệnh nhân suy thận nặng có liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng, suy giảm chức năng thận và tỷ lệ thiếu máu cao hơn [13]. Gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc sử dụng Sofosbuvir là an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng bao gồm cả những bệnh nhân lọc máu [13]. Vào tháng 11 năm 2019, FDA đã sửa đổi tờ hướng dẫn đóng gói cho các phác đồ có chứa Sofosbuvir và cho phép sử dụng nó ở những bệnh nhân bệnh thận, bao gồm những người có eGFR ≤30 mL / phút và những người đang lọc máu [11].

Đối với Sofosbuvir, chuyển hóa qua thận, dùng được tốt cho bệnh nhân bệnh thận mạn, chạy thận do cơ chế GS-331007 (Chất chuyển hóa không hoạt tính của Sofosbuvir). Huyết tương tiếp xúc với Sofosbuvir, GS-331007 và Velpatasvir cao hơn ở những bệnh nhân nhiễm HCV với ESRD đang trải qua lọc máu so với bệnh nhân nhiễm HCV với chức năng thận bình thường. Sự tiếp xúc gia tăng của GS-331007, được mong đợi, vì nó được đào thải qua thận. Những quan sát này cũng nhất quán với kết quả từ nghiên cứu giai đoạn I ở những bệnh nhân âm tính với HCV với các mức độ suy thận và ESRD khác nhau, cho thấy tăng phơi nhiễm GS-331007 ở bệnh nhân thận nặng suy giảm, và thậm chí phơi nhiễm cao hơn ở bệnh nhân ESRD. Sự gia tăng mức độ phơi nhiễm này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng vì không có mối quan hệ phản ứng với mức độ phơi nhiễm đối với các chỉ số an toàn đã được quan sát.

Ngoài ra, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh việc sử dụng các phác đồ dựa trên sofosbuvir là hiệu quả [13].

Thử nghiệm C-SURFER đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong 12 tuần của sự kết hợp liều cố định hàng ngày của Elbasvir (50 mg) / Grazoprevir (100 mg) so với giả dược giữa các bệnh nhân kiểu gen 1 bị CKD tiến triển (eGFR <30 mL / phút hoặc HD). Tỷ lệ khỏi bệnh trong nhóm có ý định điều trị (mITT) đạt gần 99% và không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được ghi nhận [12].

Thử nghiệm EXPEDITION-4 đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong 12 tuần của chế độ điều trị pan-genotypic Glecaprevir / Pibrentasvir ở bệnh nhân CKD bao gồm cả ESRD trên HD. Tỷ lệ đáp ứng vi rút kéo dài được báo cáo khi có ý định điều trị (ITT) và mITT đạt lần lượt là 98% và 100% [12]. Thử nghiệm RUBY-1 vào năm 2015 đã đánh giá Paritaprevir, Ritonavir và Ombitasvir có hoặc không có Dasabuvir và / hoặc Ribavirin của bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 và CKD giai đoạn 4–5 kể cả bệnh nhân lọc máu. Thử nghiệm báo cáo tỷ lệ đáp ứng với điều trị kết hợp cao, mặc dù kích thước mẫu nhỏ [12]. Thử nghiệm RUBY-II cũng báo cáo tỷ lệ đáp ứng vi rút kéo dài cao ở bệnh nhân CKD tiến triển, không sử dụng Ribavirin [12]. Mặc dù hiện tại chưa được FDA chấp thuận, sự kết hợp Paritaprevir / Ritonavir / Ombitasvir / Dasabuvir (PrOD) có thể được coi là một lựa chọn để điều trị nhiễm HCV kiểu gen 1 ở những nơi không có sẵn Glecaprevir / Pibrentasvir và Elbasvir / Grazoprevir.

Bảng 3 tóm tắt các nghiên cứu mới công bố. Hướng dẫn điều trị viêm gan C và bệnh thận của AASLD bổ sung tháng 10/2021 đã cho sử dụng SOF/VEL ở bệnh thận giai đoạn cuối hay chạy thận [14]

Bảng 3. Các DAA dùng trong bệnh thận mạn tính tiến triển

Loại DAA	Liều	Kiểu gen HCV	Clinical trials.gov Number (Gov Identifier)
Elbasvir/Grazoprevir	50mg/100mg 12 tuần	1 và 4	C-SURFER NCT 02092350
Glecaprevir/Pibentasvir	100mg/40mg*3 8 hay 12 tuần	Tất cả các kiểu gen	EXPEDITION-4 NCT 02651194 EXPEDITION-5 NCT 03069365
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/100mg 12 tuần	1,4,5,6	NCT 03036852
Sofosbuvir/Velpatasvir	400mg/100mg 12 tuần	Tất cả các kiểu gen	NCT 01958281

III.4. Điều trị viêm cầu thận do HCV.

Với vai trò của HCV trong cơ chế bệnh sinh của CryoVasc, việc sử dụng liệu pháp kháng vi rút để diệt trừ vi rút vẫn rất quan trọng để cải thiện tổn thương thận [3]. Hiện nay, DAAs được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân mắc bệnh cầu thận liên quan đến HCV cho thấy chức năng thận ổn định và / hoặc protein niệu không do thận [5]. Đạt được đáp ứng vi rút kéo dài có liên quan đến việc thuyên giảm tiểu máu, protein niệu, giảm mức độ cryoglobulin và cải thiện GFR [12], và cũng phục hồi khả năng dung nạp miễn dịch bằng cách cải thiện rối loạn cân bằng nội môi tế bào B và T ngoại vi [3]. Ngoài ra, kiểm soát protein niệu bằng cách sử dụng thuốc ức chế men chuyển / thuốc chẹn thụ thể angiotensin và kiểm soát huyết áp bằng thuốc lợi tiểu cũng được khuyến khích. Tổng thể liệu pháp DAAs là liên quan đến tỉ lệ đáp ứng lâm sàng hoàn toàn cao và tỉ lệ thấp các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng trong viêm mạch máu do HCV-cryoglobulin, nhưng cryoglobulin có thể vẫn tồn tại ngay cả sau khi loại bỏ thành công vi rút [12], và có thể có sự khác biệt giữa đáp ứng vi rút học và lâm sàng đối với điều trị [3], với một số bệnh nhân tái phát trong thời gian dài cần theo dõi thường xuyên và theo dõi bệnh nhân lâu dài [13]. Đối với bệnh nhân bùng phát chứng cryoglobulinemic, hội chứng thận hư, hoặc suy thận tiến triển nhanh, điều trị ức chế miễn dịch có hoặc không kèm theo phương pháp điện di được khuyến cáo, với Rituximab là tác nhân ức chế miễn dịch được lựa chọn [9]. Rituximab cũng được khuyến cáo là thuốc đầu tay cho những bệnh nhân mắc bệnh cầu thận liên quan đến HCV có hoạt tính mô học ở những người không đáp ứng với DAAs [9], vì tính ưu việt của Rituximab đơn trị so với liệu pháp ức chế miễn dịch thông thường đã được chứng minh [3]. Việc loại bỏ HCV thành công bằng DAAs cho phép sử dụng an toàn các liệu pháp ức chế miễn dịch và điều hòa miễn dịch ở những bệnh nhân này, mang lại lợi ích cho bệnh cầu thận và không làm tăng nguy cơ sao chép HCV [3].

IV. Quản thể đặc biệt.

IV.1. HCV ở bệnh nhân ghép thận.

Người ta đã chứng minh rằng việc ghép thận ở những người nhiễm HCV có ESRD mang lại lợi ích sống sót lâu dài, so với những bệnh nhân trong danh sách chờ [12]. Cho đến năm 2014, phác đồ dựa trên Interferon là phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân HCV sau khi ghép thận. Có nguy cơ rối loạn chức năng mảnh ghép, hoặc đào thải dịch thể qua trung gian Interferon, bệnh nhân chỉ được điều trị trước khi ghép [15]. Sự ra đời của DAAs cũng đã tạo ra một cuộc cách mạng trong lĩnh vực cấy ghép và mở ra cánh cửa cho việc điều trị HCV sau cấy ghép. Hiệu quả, khả năng dung nạp và an toàn của DAAs ở bệnh nhân sau ghép tạng đã được chứng minh [14]. Tuy nhiên, thời gian điều trị tối ưu ở những người ghép thận vẫn chưa rõ ràng. Các yếu tố cần xem xét bao gồm mức độ nghiêm trọng của xơ hóa gan, người hiến tặng còn sống và người hiến tặng đã qua đời, thời gian chờ đợi theo loại người hiến tặng, và các chính sách cụ thể của chính phủ và trung tâm [4,5]. Nếu có sẵn người hiến tặng còn sống dương tính với HCV và việc cấy ghép ngay lập tức được mong đợi để cải thiện khả năng sống sót trong thời gian ngắn, việc điều trị HCV nên được hoãn lại cho đến sau khi cấy ghép [5]. Ghép thận từ người cho dương tính với HCV sang người nhận dương tính với HCV giúp giảm thời gian cấy ghép [13]. Điều trị những bệnh nhân như vậy

sau khi cấy ghép với DAA cho thấy kết quả đầy hứa hẹn [14,15]. Bệnh nhân bị xơ hóa sớm nên được điều trị sau khi cấy ghép, trong khi bệnh nhân bị xơ hóa gan trước nên được điều trị trước khi cấy ghép, đặc biệt nếu thời gian chờ đợi dự kiến để có cơ quan là hơn 6 tháng [3]. Phương pháp xử lý trước khi cấy ghép này có thể cung cấp nhiều năm tuổi thọ hơn khi so với nhóm điều trị sau ghép [11] nhưng sẽ hạn chế sự sẵn có của những người hiến thận nhiễm HCV. Do đó, mỗi trường hợp phải được quyết định trên cơ sở cá nhân và lựa chọn tốt nhất sẽ khác nhau tùy theo khu vực và ứng viên [11]. Mặc dù nhu cầu thận ghép ngày càng tăng trên toàn thế giới, việc sử dụng không đủ thận bị nhiễm HCV vẫn còn là một vấn đề. Gần đây, hai thử nghiệm đã đánh giá kết quả của việc ghép thận từ người hiến tặng dương tính với HCV sang âm tính với HCV người nhận. Những thử nghiệm này nêu bật một chiến lược tiềm năng để tăng cơ sở hiến tặng nội tạng và giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật của những ứng viên ghép thận [12].

IV.2. HCV ở bệnh nhân CKD - Khởi đầu giai đoạn cuối ?

Sự sẵn có của một số phác đồ DAAs có thể được sử dụng trong các giai đoạn tiến triển của CKD thể hiện một bước tiến lớn trong việc quản lý HCV ở nhóm dân số này. Dữ liệu hiện tại chứng minh rõ ràng rằng việc sử dụng các thuốc mới hơn ở bệnh nhân CKD và ghép thận giúp cải thiện tỷ lệ tử vong và bệnh tật [5]. Tổ chức Y tế Thế giới đặt mục tiêu giảm 90% tỉ lệ mắc bệnh viêm gan vi rút mới và giảm 65% tỷ lệ tử vong vào năm 2030. Những người lọc máu là mục tiêu tốt để chẩn đoán HCV bằng cách tầm soát thường xuyên, và việc lây truyền vi rút và tái nhiễm sau khi loại trừ thành công có thể được kiểm soát bằng cách tuân thủ các quy trình kiểm soát nhiễm trùng tiêu chuẩn [5].

V. Kết luận.

Mối quan hệ giữa vi rút Viêm gan C và bệnh thận mạn tính là hai chiều, trong đó HCV vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của CKD. Tỷ lệ nhiễm HCV cao hơn ở những bệnh nhân CKD tiến triển và những người đang lọc máu, đồng thời HCV có liên quan đến nguy cơ cao hơn và tiến triển nhanh thành CKD. Nhiễm HCV có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân CKD và kết quả kém hơn sau khi ghép thận. Điều trị thành công HCV và đạt được đáp ứng vi rút kéo dài làm giảm nguy cơ phát triển CKD, có tác dụng hữu ích đối với các biểu hiện ngoài gan và mang lại lợi ích sống còn. Các phác đồ DAAs đường uống mới có thể được sử dụng một cách an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân mắc bệnh thận tiến triển, bao gồm cả những bệnh nhân lọc máu và những người ghép thận. Hiệu quả, khả năng dung nạp và an toàn của DAAs ở bệnh nhân ghép thận đã cho phép trì hoãn điều trị cho đến sau khi ghép thận, do đó giảm thời gian chờ ghép thận. Ngoài ra, chiến lược này có khả năng cấy ghép các mảnh ghép bị nhiễm HCV vào những người nhận HCV âm tính và loại bỏ sự lây nhiễm sau này. Việc loại bỏ HCV trong dân số mắc bệnh thận mạn vẫn còn là một thách thức và sẽ cần phương pháp tiếp cận đa mô thức để nâng cao nhận thức của bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng, tăng khả năng tiếp cận điều trị và phòng ngừa tái nhiễm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733>.
2. Mohanty A, Salameh S, Butt AA. Impact of direct acting antiviral agent therapy upon extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(5):389–394.
3. Muhammad Umair Khana et al. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology - 2020.
4. Pol S, Parlati L, Jadoul M. Hepatitis C virus and the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(2):73–86.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;8(3):91–165.
6. Lai T-S, Lee M-H, Yang H-I, et al. Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: REVEAL-HCV study: lai et al. *Hepatology*. 2017;66(3):784–793.
7. Lazo M, Nwankwo C, Daya NR, et al. Confluence of epidemics of hepatitis C, diabetes, obesity, and chronic kidney disease in the United States Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1957–1964.e7.
8. Heo N-Y, Mannalithara A, Kim D, et al. Long-term patient and graft survival of kidney transplant recipients with Hepatitis C virus infection in the United States. *Transplantation*. 2018;102(3):454–460.
9. Park H, Chen C, Wang W, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology*. 2018;67(2):492–504.
10. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials. *Gastroenterology*. 2017;153:113–122.
11. Li M, Chen J, Fang Z, et al. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4–5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2019;16(1):34. doi: 10.1186/s12985-019-1140-xi.
12. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448–1455. • Clinical trial demonstrating efficacy and safety of once-daily grazoprevir and elbasvir for HCV patients with stage 4-5 chronic kidney disease.
13. Sergio M. Borgia et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis . *Journal of Hepatology* 2019 vol. 71 j 660–665.

14. Fabrizio Fabrizi et al. An Updated View on the Antiviral Therapy of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Pathogens* 2021, 10, 1381.
<https://doi.org/10.3390/pathogens10111381>.
15. www.HCVGuidance.org on October 30,2021.