



## CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C 2023

Trần Xuân Chương<sup>1</sup>

Bệnh viêm gan virus C có ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trên toàn thế giới vì đây là nguyên nhân gây xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, ghép gan và tử vong liên quan đến gan. Ước tính tỷ lệ nhiễm virus viêm gan C (HCV) toàn cầu hiện nay là 1%, tương ứng với 71 triệu người nhiễm bệnh. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới (2019) ước tính có khoảng hơn 1 triệu người nhiễm HCV.

Các chiến lược sàng lọc hiện nay chủ yếu nhằm vào những người có nguy cơ cao nhiễm HCV: người tiêm chích ma túy, có người thân trong gia đình nhiễm HCV, bệnh nhân được lọc máu chu kỳ... Các loại thuốc kháng virus trực tiếp (DAA) đều chứng tỏ có hiệu quả cao, an toàn và có thể được sử dụng cho tất cả bệnh nhân viêm gan C. Thời gian điều trị ngắn, thuốc dung nạp tốt và ngay cả những bệnh nhân bị xơ gan mất bù hoặc các bệnh nền cũng có thể được điều trị. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã phê duyệt Chiến lược Toàn cầu nhằm loại trừ nhiễm HCV vào năm 2030. Bài tổng quan này trình bày những khuyến cáo mới nhất của WHO và AASLD về các chiến lược chẩn đoán, điều trị và điều trị viêm gan C ở các đối tượng đặc biệt.

**Từ khóa:** Viêm gan virus C, điều trị.

Bệnh viêm gan virus C là một trong những bệnh nhiễm trùng đáng chú ý hiện nay. Nhiễm virus viêm gan C có ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trên toàn thế giới vì đây là nguyên nhân gây xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, ghép gan và tử vong liên quan đến gan. Các loại thuốc kháng virus trực tiếp hiện nay đều chứng tỏ có hiệu quả cao, an toàn và có thể được sử dụng cho tất cả bệnh nhân viêm gan C<sup>7,8</sup>.

### ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ NHIỄM HCV HIỆN NAY

Nhiễm virus viêm gan C ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trên toàn thế giới. Trong những năm gần đây, nhiễm HCV là nguyên nhân gây ra hơn 400.000 ca tử vong và hầu hết những ca tử vong này đều có liên quan đến sự phát triển của các biến chứng bệnh gan như xơ gan và HCC.

Ước tính tỷ lệ nhiễm HCV toàn cầu hiện nay là 1%, tương ứng với 71 triệu người nhiễm bệnh trên toàn thế giới. Tỷ lệ lưu hành cao nhất được ước tính ở khu vực Đông Địa Trung Hải (2,3%) và châu Âu (1,5%), trong khi ở khu vực Tây Thái Bình Dương và châu Mỹ, tỷ lệ lưu hành ước tính là dưới 1%. Ở một số khu vực địa lý của châu Á (Mông Cổ, Uzbekistan và Georgia), tỷ lệ hiện mắc cao hơn 4%, trong khi một số quốc gia châu Phi (Ai Cập và Gabon) có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn 6%<sup>7</sup>. Ở Việt Nam, nghiên cứu của WHO (2019) ước tính có khoảng hơn 1 triệu người nhiễm HCV<sup>8</sup>.

### CHIẾN LƯỢC SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN

Các chiến lược sàng lọc hiện nay chủ yếu nhằm vào những người nghi ngờ hay có nguy cơ cao nhiễm HCV: người tiêm chích ma túy, có người thân trong gia đình nhiễm HCV, bệnh nhân được lọc máu chu kỳ... Chiến lược này phải được hỗ trợ bởi một mô hình y tế cung cấp chẩn đoán nhiễm HCV bằng các xét nghiệm virus nhanh và các phương pháp không xâm lấn để có thể chẩn đoán sớm bệnh gan.

Những người bị nhiễm HCV được tiếp cận các xét nghiệm phải dễ dàng và nhanh chóng. Một số quốc gia sử dụng Điểm chăm sóc tại chỗ (Point of care, POC) để sàng lọc HCV. Bệnh nhân có kháng thể HCV dương tính cần được thực hiện xét nghiệm HCV RNA định lượng trong huyết thanh để xác định xem họ có bị nhiễm HCV hoạt động hay không.

Các hướng dẫn của EASL và AASLD/IDSA đã khuyến nghị định lượng HCV-RNA huyết thanh bằng xét nghiệm nhạy với khả năng phát hiện thấp nhất  $\leq 15$  IU/mL<sup>3,4</sup>. Xét nghiệm kháng nguyên lõi HCV (HCVcAg) nhằm vào các peptide nucleocapsid HCV 22 (p22) hứa hẹn là một dấu chỉ điểm thay thế cho HCV RNA, với độ đặc hiệu rất cao ( $> 98$ )<sup>5</sup>.

Việc sử dụng dịch miếng để phát hiện kháng thể kháng HCV hiện đã có. Xét nghiệm kháng thể nhanh OraQuick® HCV có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn 99%. Hiệu suất lâm sàng của các xét nghiệm miếng tương đương với EIA dựa trên phòng thí nghiệm hiện tại<sup>4</sup>.

<sup>(1)</sup> Trường Đại học Y Dược Huế

Ngày nhận bài: 05/6/2023

Ngày phân biệt xong: 14/6/2023

Ngày duyệt đăng: 20/6/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Xuân Chương, Trường Đại học Y Dược Huế

E-mail: xuanchuonghue@gmail.com

## CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC KHÁNG VIRUS

Mục tiêu chính của điều trị bằng thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) là đáp ứng virus bền vững (SVR) được định nghĩa là HCV RNA không thể phát hiện được 12 tuần sau khi kết thúc điều trị<sup>2,8</sup>. Một số nghiên cứu quan sát đã chỉ ra rằng SVR làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến gan và cải thiện chất lượng cuộc sống<sup>2,6</sup>. Thời gian điều trị ngắn, thuốc dung nạp tốt và ngay cả những bệnh nhân bị xơ gan mất bù hoặc các bệnh nền cũng có thể được điều trị.

### TIÊU CHUẨN ĐIỀU TRỊ

Theo các khuyến cáo của Hiệp hội Gan Hoa Kỳ (AASLD), Hiệp hội Gan châu Âu (ESLD) và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), phác đồ kháng virus thường bao gồm ít nhất hai nhóm thuốc khác nhau với tác dụng kháng virus khác nhau và tất cả các phác đồ được khuyến cáo đều đạt được tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài từ 90% đến 96% tùy thuộc vào giai đoạn bệnh gan và kiểu gen virus (genotype, GT).

Trước đây, các quyết định điều trị dựa trên kiểu gen (genotype) của virus, nhưng ngày nay các phác đồ điều trị như Sofosbuvir/Velpatasvir và Glecaprevir/Pibrentasvir có hiệu quả kháng virus cao đối với tất cả các kiểu gen HCV (pangenotype). Hiện nay, chế độ điều trị bằng thuốc pangenotype có thể được sử dụng ở tất cả bệnh nhân bị viêm gan mạn tính hoặc xơ gan còn bù.

### THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

Điều trị với Glecaprevir/Pibrentasvir có thể kéo dài 8 tuần ở những bệnh nhân chưa điều trị xơ gan và không xơ gan, 12 tuần đối với bệnh nhân xơ gan và 16 tuần đối với bệnh nhân GT3 bị xơ gan và/hoặc thất bại điều trị trước đó<sup>6</sup>.

Sofosbuvir/Velpatasvir được dùng trong 12 tuần ở tất cả các kiểu gen và độc lập với giai đoạn xơ hóa gan<sup>1,5</sup>.

Điều trị bằng Grazoprevir/Elbasvir chỉ được chỉ định ở những bệnh nhân nhiễm GT1 hoặc GT4 và thời gian điều trị thay đổi từ 12 đến 16 tuần tùy thuộc vào tình trạng xơ gan và HCV-RNA<sup>1,3</sup>.

Các khuyến nghị mới của WHO và AASLD là:

- Điều trị ở thanh thiếu niên và trẻ em: Mở rộng chỉ định điều trị cho tất cả thanh thiếu niên và trẻ em bị nhiễm HCV mạn tính từ 3 tuổi trở lên, với việc sử dụng cùng một phác đồ DAA đã được khuyến nghị ở người lớn (Sofosbuvir/Daclatasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir).

- Đơn giản hóa việc cung cấp dịch vụ: Mở rộng các dịch vụ xét nghiệm và điều trị HCV, lý tưởng là tại cùng một địa điểm, thông qua việc phân cấp chăm sóc cho các cơ sở cấp thấp hơn; cho phép thực hiện chăm sóc và điều trị bởi các bác sĩ và y tá không phải là chuyên gia về bệnh gan.

- Xét nghiệm HCV RNA: Việc sử dụng các xét nghiệm HCV RNA tại chỗ hiện được khuyến nghị như một phương pháp bổ sung để chẩn đoán nhiễm virus trong máu, đặc biệt là ở những nhóm dân cư yếu thế, những người tiêm chích ma túy và các cộng đồng khó tiếp cận với khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe<sup>1,7,8</sup>.

## ĐIỀU TRỊ CÁC NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

### Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Sofosbuvir không được chỉ định ưu tiên đối với những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng do những bệnh nhân này có tỷ lệ thiếu máu cao hơn và tình trạng rối loạn chức năng thận có thể trở nên xấu hơn. Chỉ định dùng Glecaprevir/Pibrentasvir có hiệu quả cao và an toàn ở bệnh nhân GT2 và GT3 bị suy thận và chạy thận nhân tạo. Ngoài ra, Grazoprevir/Elbasvir có thể được sử dụng một cách an toàn ở những bệnh nhân bị nhiễm GT1 hoặc GT4 và rối loạn chức năng thận nặng<sup>2</sup>.

### Bệnh nhân xơ gan mất bù

Điều trị bệnh nhân xơ gan mất bù được giới hạn trong chế độ điều trị có chứa sofosbuvir và chất ức chế NS5A, trong khi chất ức chế protease không được khuyến cáo do chuyển hóa ở gan. Vì lý do này, không có chỉ định sử dụng Grazoprevir/Elbasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir và Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Phác đồ Sofosbuvir và Velpatasvir được khuyến nghị cho những bệnh nhân này, với ribavirin trong 12 tuần hoặc không có ribavirin trong 24 tuần.

### Bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HBV và HCV/HIV

Ở những bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HBV, tải lượng HBV DNA trong huyết thanh thường thấp, trong khi HCV-RNA trong huyết thanh có thể phát hiện được. Ở những bệnh nhân này nhiễm HCV là nguyên nhân chủ yếu gây viêm gan. Trước khi điều trị HCV bằng thuốc kháng virus, cần đánh giá tình trạng nhân lên của HBV, bao gồm cả nhiễm HDV và nên bắt đầu điều trị DAA với các khuyến cáo tương tự cho bệnh nhân đơn nhiễm<sup>8</sup>.

Khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV không khác với bệnh nhân đơn nhiễm HCV. Tương tác thuốc giữa thuốc kháng virus và DAA phải được đánh giá trước khi chọn phác đồ



DAA, đặc biệt nếu thuốc ức chế protease NS3 được bao gồm trong phác đồ<sup>8</sup>.

### **Bệnh nhân đã thất bại trong điều trị DAA trước đó**

Sau thất bại của DAA, có thể có sự phát triển của resistance-associated substitutions (RAS) liên kết với các gen NS3, NS5A và NS5B. RAS liên kết với gen NS5A và gen NS3 tồn tại trong khoảng thời gian ngắn hơn hoặc dài hơn, trong khi RAS liên quan đến NS5B thường bị ức chế nhanh chóng sau khi ngừng điều trị do khả năng hoạt động của virus bị suy giảm đáng kể.

Khuyến cáo kết hợp của Sofosbuvir, Velpatasvir và voxilaprevir để điều trị lại cho bệnh nhân thất bại với DAA trước đó và thời gian điều trị được khuyến nghị là 12 tuần. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ SVR > 95% có thể đạt được ở những bệnh nhân được điều trị trước độc lập với phác đồ điều trị ban đầu<sup>6</sup>.

### **Điều trị viêm gan C ở trẻ em**

Các khuyến cáo của WHO và AASLD năm 2021, 2022 đều cho phép sử dụng thuốc DAAs cho trẻ em từ 3 tuổi trở lên. Các phác đồ đang được sử dụng hiện nay như Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir đều chứng tỏ có hiệu quả cao và an toàn ở trẻ em.

### **THEO DÕI ĐIỀU TRỊ VÀ SAU ĐIỀU TRỊ**

Mặc dù các liệu pháp điều trị HCV có độ an toàn và hiệu quả rất cao nhưng việc theo dõi quá trình điều trị vẫn hết sức cần thiết. Giám sát điều trị bao gồm kiểm soát việc tuân thủ điều trị và hoàn thành liệu pháp, xác định tương tác thuốc - thuốc, quản lý tác dụng phụ và đánh giá đáp ứng virus kéo dài.

Với các phác đồ kháng virus pangenotypic với hiệu quả và độ an toàn cao, chương trình điều trị có thể được đơn giản hóa, bao gồm chẩn đoán, chỉ định điều trị ngay từ đầu và xét nghiệm HCV RNA để đánh giá đáp ứng virus kéo dài 12 tuần sau khi kết thúc điều trị.

Tất cả các bệnh nhân hoàn thành điều trị DAA nên được đánh giá đáp ứng virus kéo dài ít nhất 12 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp để xác nhận hiệu quả điều trị và xác định kế hoạch theo dõi lâm sàng tiếp theo<sup>1,3</sup>.

Bệnh nhân bị xơ gan nhẹ hoặc trung bình không cần theo dõi lâm sàng thêm. Bệnh nhân xơ gan cần theo dõi các biểu hiện của ung thư biểu mô tế bào gan và đánh giá định kỳ tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch

cửa. Những bệnh nhân đạt được đáp ứng virus kéo dài nên được thông báo về nguy cơ tái nhiễm HCV và nguy cơ tái nhiễm khác nhau giữa các nhóm.

### **CHIẾN LƯỢC LOẠI TRỪ HCV CỦA WHO**

Năm 2016, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã phê duyệt Chiến lược Toàn cầu nhằm loại trừ nhiễm HCV vào năm 2030. Để đạt được mục tiêu này, WHO có kế hoạch giảm 90% các trường hợp viêm gan C mạn tính mới, giảm 65% số người bị viêm gan C và điều trị 80% số người đủ điều kiện bị viêm gan C mạn tính<sup>7,8</sup>.

Có bốn bước đòi hỏi các hoạt động cụ thể và can thiệp có chủ ý để đạt được việc loại trừ nhiễm HCV:

- Kiểm soát bệnh gan.
- Loại bỏ bệnh gan.
- Loại trừ (elimination) nhiễm HCV.
- Tệt trừ (eradication) nhiễm HCV.

Việc thanh toán HCV chỉ có thể đạt được nếu các hoạt động dự phòng và điều trị được thực hiện đồng thời.

Cần có các mô hình dự phòng như kiểm soát người hiến máu và ngăn ngừa lây truyền HCV giữa những người tiêm chích ma túy và các chiến lược xét nghiệm tại chỗ, rộng rãi và chỉ định điều trị sử dụng thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) với hiệu quả cao và an toàn.

Việc loại trừ HCV trên toàn cầu trước năm 2030 có thể đạt được nếu các tổ chức y tế toàn cầu và quốc gia xây dựng các mô hình phù hợp và chiến lược hiệu quả<sup>1,3,7</sup>:

- Các chiến lược sàng lọc phải đơn giản và hiệu quả như nhau trong các nhóm có nguy cơ cao và trong dân số nói chung.
- Cần có các phương pháp nhanh chóng và không xâm lấn để chẩn đoán bệnh gan thích hợp.
- Các chiến lược để lựa chọn DAA phải hiệu quả về mặt chi phí.
- Chiến lược liên kết chăm sóc cho các nhóm dân số có nguy cơ và các tầng lớp xã hội bị thiệt thòi phải được thiết kế và áp dụng cụ thể.
- Chiến lược để có được vắc xin hiệu quả chống nhiễm HCV vẫn chưa được phát triển.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67:1477-1492.
2. Chayan Bhattacharjee, Maitri Singh, Debisukti Das, Aparna Mukhopadhyay, Current therapeutics against HCV, *Virus Dis.* (April-June 2021) 32(2):228-243.
3. European Union HCV Collaborators Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: A modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2:325-336. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
4. European Association for the Study of the Liver, EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020;73:1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
5. Lorenza Di Marco,1,2 Claudia La Mantia,3 and Vito Di Marco3,\* , Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination, *Viruses.* 2022 Mar; 14(3): 505.
6. Reau N., Kwo P.Y., Rhee S., Jr R.S.B., Agarwal K., Angus P., Gane E., Kao J., Mantry P.S., Mutimer D., et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2018;68:1298-1307.
7. WHO . Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.
8. WHO . Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.

---

## UPDATE OF HCV TREATMENT (2023)

Viral hepatitis C has a significant impact on morbidity and mortality worldwide as it is a cause of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, and liver-related deaths. The current global HCV prevalence estimate is 1%, corresponding to 71 million infected people. In Vietnam, WHO's research (2019) estimates that more than 1 million people are infected with HCV.

Current screening strategies mainly target people at high risk of HCV infection: people who inject drugs, have a family member infected with HCV, patients undergoing hemodialysis, ect. Current medicines (DAAs) are all proven to be highly effective, safe and can be used for all hepatitis C patients. The duration of treatment is short, the drug is well tolerated, and even the patient's with decompensated cirrhosis or underlying medical conditions can also be treated. The World Health Organization (WHO) has approved the Global Strategy to eliminate HCV infection by 2030. This review presents the latest WHO and AASLD recommendations on strategies for diagnosis, treatment and treatment of hepatitis C in special subjects.

**Key words:** Viral hepatitis C, treatment.