

## ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C: HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

**Lê Minh Tân**

*Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế*

Ước tính có khoảng 170-200 triệu người trên thế giới bị nhiễm HCV. Nhiễm HCV mạn có thể gây ra: viêm gan C mạn, xơ gan, ung thư gan (HCC).

HCV Có 6 genotype, trong đó genotype 1 đáp ứng phác đồ điều trị cổ điển PegIFN và Ribavirin (RBV) kém nhất. Genotype 1 có 2 dưới type: genotype 1a và 1b, trong các nghiên cứu chỉ ra rằng genotype 1b ít phát triển kháng thuốc và do đó tỉ lệ điều trị khỏi cao hơn genotype 1a. Đáp ứng điều trị còn phụ thuộc và kiểu hình interleukin 28B (IL28B) của bệnh nhân, trong đó bệnh có IL28B-CC đáp ứng điều trị tốt hơn IL28B-TT.

### **Điều trị HCV: chúng ta đang ở đâu**

Interferon alpha (IFN) được chỉ định điều trị cho bệnh nhân HCV đã được 20 năm. Cơ chế của interferon còn chưa rõ. Ribavirin phối hợp với IFN để điều trị kể từ 1998 và hiệu quả điều trị tăng gấp đôi. PegIFN alpha + RBV xuất hiện kể từ 2001 đã làm gia tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị lên trên 40% đối với HCV G1.

Bốn nhóm thuốc kháng virus tác động trực tiếp đã được nghiên cứu bao gồm chất ức chế protease NS3/4a, chất ức chế tương tự nucleoside NS5B, chất ức chế không phải nucleotide NS5B và chất ức chế NS5A.

Trong năm 2011, Boceprevir và Telaprevir, chất ức chế protease NS3/4A đã được chấp thuận để điều trị HCV genotype 1. Phác đồ 3 thuốc (triple therapy): PegIFN phối hợp RBV và boceprevir hoặc telaprevir hiện tại là phác đồ chuẩn cho điều trị HCV genotyp 1, tuy nhiên sự phối hợp này lại ít hiệu quả ở genotyp 2 và 3, đồng thời Boceprevir và Telaprevir phải uống mỗi 8 giờ, tác dụng phụ như thiếu máu và tương tác thuốc nhiều hơn so với liệu trình PegIFN + RBV đơn độc.

Năm 2013; FDA đã chấp thuận thuốc ức chế protease simeprevir phối hợp PegIFN + RBV cho điều trị HCV G1; sofosbuvir cho điều trị HCV genotype 1, và sofosbuvir + RBV cho điều trị HCV genotype 2 và 3.

### **Boceprevir và Telaprevir**

Điều trị tiêu chuẩn hiện tại cho HCV G1 là Boceprevir hoặc Telaprevir phối hợp với PegIFN và RBV. Liệu trình điều trị là 24-48 tuần và tỉ lệ đạt đáp ứng virus bền vững (sustained viral response - SVR) khoảng 67%-75%. Bệnh nhân đáp ứng virus sớm mở rộng (extended rapid viral response - eRVR): giảm đáng kể nồng độ virus sau 4 tuần điều trị và HCV RNA (-) ở tuần 12 thì liệu trình điều trị có thể rút ngắn còn chỉ 24 tuần. Tác dụng phụ như thiếu máu, cũng như tương tác thuốc và không dung nạp thuốc vẫn thường gặp.

Câu hỏi đặt ra là có thật sự phác đồ ba thuốc có thật sự hiệu quả giống như lúc còn trong giai đoạn thử nghiệm. Đánh giá điều trị gần đây trong nhóm Veterans Affairs cho thấy: những bệnh nhân nhận điều trị phác đồ có Boceprevir hoặc Telaprevir chỉ đạt SVR 50%. Với phác đồ hiện nay, đáp ứng điều trị chỉ tốt hơn ở: bệnh nhân lần đầu điều trị, HCV genotype 1b, IL28B CC và bệnh nhân không có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan.

### **Điều trị HCV: chúng ta sẽ tiến đến đâu**

#### **Simeprevir**

Simeprevir, là thuốc ức chế protease NS3/4A đường uống, vừa được FDA chấp thuận cho điều trị HCV genotype 1 cùng với PegIFN và RBV.

Hai nghiên cứu (QUEST-1 and QUEST-2): so sánh hiệu quả của Simeprevir 150 mg/ngày uống trong 12 tuần cộng với PegIFN và RBV với PegIFN + RBV đơn độc. Trong nhóm có sử dụng Simeprevir, 80% bệnh nhân đạt eRVR tại tuần thứ 12 (so với 12% của nhóm PegIFN + RBV đơn độc) và trong nhóm Simeprevir có eRVR tỉ lệ đạt SVR là 91% so với 21% ở nhóm khác (QUEST-1). Trong nghiên cứu QUEST-2, Simeprevir 150 mg/ngày trong 12 tuần phối hợp với PegIFN + RBV trong 24 tuần đã đạt SVR 81% so với chỉ 50% ở nhóm PegIFN + RBV đơn độc. Không có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng giữa genotype 1a và gneotype 1b.

- Địa chỉ liên hệ: Lê Minh Tân, email: minhtan1091987@gmail.com

- Ngày nhận bài: 2/1/2013 \* Ngày đồng ý đăng: 7/1/2013 \* Ngày xuất bản: 15/1/2014

Trong nghiên cứu thứ 3 (PROMISE) simeprevir 12 tuần và 24 hoặc 48 tuần PegIFN + RBV đối với bệnh nhân đã thất bại điều trị trước. Kết quả những bệnh nhân đạt SVR 79%, so với 37% ở nhóm nhận giả dược, trong đó nhóm bệnh nhân có IL28B CC đạt SVR 90% và bệnh nhân xơ hóa gan tiến triển đạt 77% nhưng SVR chỉ đạt 45% ở bệnh nhân HCV có đột biến NS3 Q80K.

### **Sofosbuvir**

Sofosbuvir, là chất ức chế polymerase được FDA chấp thuận điều trị cho genotype 1 đến 6.

Nghiên cứu NEUTRINO: bệnh nhân genotype 1, 4, 5 hoặc 6 nhận điều trị Sofosbuvir 400mg hằng ngày cộng PegIFN và RBV theo cân nặng trong 12 tuần. Kết quả: tỉ lệ đạt SVR ở genotype 1a là 92,82% genotype 1b, 96% genotype 4 và 100% genotype 5 và 6. Ở bệnh nhân da đen tỉ lệ đạt SVR là 87% so với 91% ở bệnh nhân Tây Ban Nha và Châu Mỹ La Tinh. Đáp ứng điều trị tốt hơn ở bệnh nhân IL28B CC, bệnh nhân không có xơ gan.

Hai nghiên cứu POSITRON và FUSION đánh giá hiệu quả điều trị Sofosbuvir phối hợp RBV ở bệnh nhân genotype 2 và 3 so với giả dược phối hợp RBV. Tỉ lệ SVR ở tuần 12 của liệu trình là 78% ở nhóm bệnh nhân đã thất bại điều trị trước hoặc bệnh nhân không dung nạp PegIFN và RBV (POSITRON), và ở tuần thứ 16 SVR là 73% ở bệnh nhân thất bại với điều trị trước. Cả 2 nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng thấp ở bệnh nhân genotype 3 và bệnh nhân xơ gan.

Sofosbuvir phối hợp RBV theo cân nặng chỉ định cho 1 số nhỏ bệnh nhân HCV genotype 1. Ở pha 2, trên bệnh nhân chưa từng được điều trị, xơ hóa gan ở nhiều mức độ, 68% đạt SVR khi điều trị sofosbuvir 400mg/ngày cộng RBV theo cân nặng so với 48% SVR ở 25 bệnh nhân được điều trị sofosbuvir 400 mg/ngày cộng RBV 600 mg/ngày. Nhóm nghiên cứu có 83% là bệnh nhân da đen, 23% xơ hóa gan tiến triển, 70% genotype 1a và 48% BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

### **Các thuốc đang được nghiên cứu**

Hiện nay, gần 40 thuốc đang được nghiên cứu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV. Bao gồm: faldaprevir, ledipasvir, daclatasvir, asunaprevir, danoprevir, alisporivir, mericitabine...

### **Bệnh nhân HCV có nên chờ đợi?**

Rất nhiều nghiên cứu nhận thấy rằng việc điều trị thành công HCV cải thiện đáng kể về tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu Veterans Affairs Registry, những bệnh nhân đạt HCV RNA (-) giảm 45% tỉ

lệ tử vong. Do đó, điều trị HCV nhằm mục tiêu đạt SVR cho tất cả bệnh nhân HCV là rất cần thiết. Tuy nhiên, khoảng 50% bệnh nhân HCV không đáp ứng hoặc không dung nạp với phác đồ ba thuốc hiện tại.

Câu hỏi đặt ra cho các chuyên gia tiêu hóa và gan mật là: trước bệnh nhân HCV có khuyến bệnh nhân điều trị với liệu trình hiện có hay đợi cho đến khi có 1 thuốc hiệu quả hơn? Một nghiên cứu trên 337 bác sĩ trong năm 2012 với cùng 1 câu hỏi. Kết quả: 1/2 trong số nghiên cứu khuyên những bệnh nhân chưa từng điều trị trước đây, bệnh nhân xơ hóa gan nhẹ nên điều trị ngay, trong khi 49% bác sĩ khuyên bệnh nhân nên chờ đợi liệu trình điều trị mới. Đối với những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trước với PegIFN và RBV, 74% khuyên nên điều trị lại với các thuốc DAA phối hợp với PegIFN và RBV, và chỉ 26% gợi ý đợi liệu trình mới. Tuy nhiên, nghiên cứu này thực hiện vào 3/2012, nếu thời điểm hiện tại liệu con số có còn chính xác?

Chúng ta có nên điều trị bệnh nhân HCV genotype 1 xơ hóa gan nhẹ với các thuốc hiện tại như Boceprevir hoặc Telaprevir phối hợp PegIFN và RBV? Các lập luận ủng hộ cho vấn đề này bao gồm tỉ lệ thành công tương đối cao đối với bệnh nhân chưa từng điều trị, bệnh nhân có IL28B CC, tỉ lệ thành công giảm ở bệnh nhân da đen, những bệnh nhân IL28B TT và những bệnh nhân xơ gan, tải lượng virus cao. Mặt khác, chờ đợi có nghĩa là chờ những loại thuốc được chấp thuận gần đây với hiệu quả tương tự, ít gây thiếu máu, giảm số lượng thuốc dùng trong ngày và giảm tương tác thuốc.

Vậy đối với HCV genotype 1 có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan sẽ như thế nào? Chúng ta có nên chỉ định điều trị với phác đồ có thuốc ức chế protease hay chờ đợi? Từ các dữ liệu của Simeprevir và Sofosbuvir về tỉ lệ xuất hiện tác dụng phụ ít hơn, hiệu quả điều trị tốt hơn đối với bệnh nhân chưa hoặc thất bại với điều trị trước đó, thêm vào đó thuốc lại chuẩn bị được đưa vào thị trường để chỉ định rộng rãi gợi ý cho việc nên chờ đợi.

Đối với HCV genotype 2 hoặc 3, chờ đợi Sofosbuvir là rất hợp lí. Boceprevir và telaprevir ít hiệu quả trên 2 genotype này. Mặc dù chúng ta cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để chứng minh hiệu quả điều trị của Simeprevir và Sofosbuvir trên HCV genotype 4, 5 và 6 nhưng những kết quả sơ bộ gợi ý hiệu quả điều trị tương đương với liệu trình hiện tại.

### **Liệu trình điều trị chỉ có thuốc uống**

Chúng ta sẽ có 1 liệu trình điều trị HCV hiệu quả chỉ với thuốc uống?

Đối với genotype 2 và 3, vấn đề này sẽ sớm xảy ra vào năm 2014, với sofosbuvir phối hợp RBV được chấp thuận điều trị genotype 2 và 3. Mặc dù, bệnh nhân với genotype 3 tỉ lệ đạt SVR thấp hơn genotype 2, nhưng những thuốc mới đang được nghiên cứu trong tương lai có thể cải thiện SVR ở cả 2 type.

Tại hội nghị của AASLD 11/2013 đã có các báo cáo về nghiên cứu liệu trình điều trị bằng thuốc uống trong điều trị HCV. Phối hợp sofosbuvir 400mg và thuốc ức chế NS5A ledipasvir 60 mg với RBV trong 12 tuần đạt SVR 100% ở bệnh nhân HCV G1 chưa điều trị và bệnh nhân xơ hóa gan tiến triển. Sofosbuvir phối hợp RBV ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HIV (CD4 > 500 cells/ $\mu$ L) kết quả đạt SVR 76% đối với G1, 88% đối với G2 và 67% đối với G3. Sofosbuvir và simeprevir phối hợp RBV trong 12 tuần (NC COMOS) đạt SVR 96% ở bệnh nhân G1 chưa điều trị và 93% khi sofosbuvir và simeprevir dùng đơn độc.

Các nghiên cứu gợi ý rằng các thuốc DAA và sự phối hợp các DAA mới trong tương lai sẽ cho ra những liệu trình điều trị mới để FDA chấp thuận các phác đồ điều trị HCV với thuốc uống.

### **Chi phí điều trị**

Giá của các thuốc DAA mới?

Mặc dù, giá của Simeprevir và Sofosbuvir chưa được công bố chính thức, tuy nhiên, ước tính

khoảng 80.000\$ cho liệu trình điều trị. So sánh với giá của liệu trình điều trị ba thuốc: PegIFN, RBV và Boceprevir hoặc Telprevir như thế nào?

Một tác giả tại hội nghị AASLD trong nghiên cứu trên 147 bệnh nhân với tỉ lệ 47% đạt SVR đã ước tính giá của 1 liệu trình điều trị ba thuốc vào khoảng 189.000\$. Cụ thể: telaprevir (\$55.273), pegylated interferon (\$30.418), ribavirin (\$4.926) cộng với chi phí điều trị các tác dụng phụ như truyền máu, EPO, thuốc kích thích bạch cầu, chi phí cho các lần nhập viện thì trung bình \$93,509 cho 1 bệnh nhân. Bởi vì SVR chỉ đạt 44% ở các bệnh nhân điều trị nên chi phí điều trị thành công thật sự là xấp xỉ \$189,000 ( $\$93,509 \times 2.27$ ).

### **Tóm lại**

Rất nhiều thử nghiệm về thuốc DAA mới trong điều trị HCV đang được thực hiện. Simeprevir và Sofosbuvir sẽ được chỉ định rộng rãi vào năm 2014, để phối hợp với PegIFN + RBV trong điều trị genotype 1, và Sofosbuvir phối hợp RBV (không PegIFN) cho điều trị genotype 2 và 3.

Giảm gánh nặng về thuốc, rút ngắn thời gian điều trị, tương tự thậm chí cải thiện tỉ lệ đáp ứng điều trị so với phác đồ điều trị 3 thuốc hiện có, giảm tương tác thuốc, và 1 phần nào đó giảm đi sự ảnh hưởng của yếu tố di truyền (IL 28B) là sự đảm bảo về 1 liệu trình điều trị tốt cho bệnh nhân HCV trong tương lai gần. Điều này dường như khẳng định rằng, bệnh nhân HCV nên chờ đợi thuốc mới để điều trị hiệu quả hơn.

*Nguồn Medscape, 12/2013*