

TÀI LIỆU

**HY VỌNG CHO BỆNH NHÂN
VIÊM GAN C ĐÃ THẤT BẠI
ĐIỀU TRỊ**



HY VỌNG CHO BỆNH NHÂN VIÊM GAN C ĐÃ THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ

I. Giới thiệu

Dựa trên thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát đầu tiên vào năm 1986, Cục Thuốc và Thực phẩm Mỹ chấp thuận cung cấp cho thị trường interferon alfa-2b, hoạt chất đầu tiên để điều trị những viêm gan virus "không A, không B" mãn tính được mô tả (tức là, viêm gan virus C [HCV]). Kể từ đó, đã có những tiến bộ to lớn trong việc điều trị bệnh này thông qua việc bổ sung ribavirin trong kế hoạch điều trị tiêu chuẩn, pegylation của interferon alfa, và sự phát triển của xét nghiệm HCV RNA rất nhạy để đánh giá đáp ứng điều trị.

Việc điều trị thành công được đánh giá một cách dễ dàng bằng cách đạt được một đáp ứng virus bền vững (SVR), đó là khoảng thời gian đủ dài và được coi là đã điều trị được việc nhiễm virus. SVR đem lại sự thoái lui của viêm gan, xơ gan, một sự cải thiện chức năng gan và cảm giác sống vui vẻ cho bệnh nhân, giảm nguy cơ của xơ gan mất bù và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Không phải tất cả những bệnh nhân đều có đáp ứng đối với điều trị và duy trì được một SVR; một số

có thể đạt được không phát hiện HCV RNA trong suốt điều trị sau đó đã tái xuất hiện HCV RNA trong huyết thanh trong khi hoặc sau một thời gian ngưng điều trị. Phân biệt bệnh nhân sẽ đạt được sạch virus, hoặc SVR với những người sẽ tái phát là một trong những vấn đề khó khăn nhất của điều trị bệnh viêm gan C. Không có chất đánh dấu sinh học nào hiện đang có, có thể xác nhận sự sạch HCV hoàn toàn trong quá trình điều trị khi xét nghiệm HCV RNA có độ nhạy cao trả lời âm tính. Từ điểm khởi đầu phát triển lâm sàng điều trị dựa vào interferon alfa đối với bệnh này, thời gian phù hợp của điều trị đã được đánh giá. Tuy nhiên, các dữ liệu gần đây nhằm xác định các mô hình động lực học của đáp ứng virus ở bệnh nhân tái phát cho thấy rõ tỷ lệ đáp ứng virus đối với peginterferon và ribavirin là quá chậm để đạt SVR với những thời gian điều trị hiện nay ở một số bệnh nhân, và tỷ lệ SVR được cải thiện có thể đạt được với một thời gian điều trị dài hơn.

Việc kém đáp ứng virus trong khi điều trị, thông thường gọi là nonresponse, đã có nhiều định nghĩa khác nhau qua nhiều năm. Ví dụ, bệnh nhân chỉ sử dụng interferon cơ bản một mình hoặc kết hợp với ribavirin-được coi là những người không đáp ứng chỉ dựa vào phát hiện HCV RNA trong huyết thanh tại một số thời điểm trong 24 tuần đầu điều trị. Các hướng dẫn gần đây nhất về điều trị HCV-được thành lập tại Hội nghị Quốc gia về đồng thuận các vấn đề sức khỏe năm 2002 và tiếp theo bởi Hiệp hội Mỹ về nghiên cứu các bệnh gan năm 2004 của Ủy ban Hướng dẫn thực hành - cung cấp một số điều rõ ràng về vấn đề này bằng cách xác định EVR(đáp ứng siêu vi sớm) khi HCV RNA giảm $\geq 2 \log_{10}$ ở tuần 12 của

điều trị peginterferon và ribavirin. Trong định nghĩa này, một bệnh nhân được xem là đáp ứng cho dù HCV RNA vẫn tiếp tục còn tồn tại trong huyết thanh. Định nghĩa đặc biệt này đã dựa trên dữ liệu phân tích từ các cuộc thử nghiệm được đăng ký về peginterferon kết hợp ribavirin. Những bệnh nhân không đạt EVR, SVR thì việc điều trị không nên tiếp tục. "Luật dừng ở Tuần lễ 12" này xác định những bệnh nhân hiện xem xét là những người không đáp ứng. Nhìn lại, đây là một khái niệm rất quan trọng vì nó cho phép bác sĩ lâm sàng xem xét phản ứng virus liên quan đến giá trị HCV RNA ban đầu, đến nỗi sự thay đổi có thể được hiểu như là một giá trị đo mức độ ức chế virus và không phải là một giá trị tuyệt đối cho sự hiện diện hay biến mất của virus.

Bài này thể hiện những khám phá từ những thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành gần đây sử dụng các phương pháp mới để điều trị những bệnh nhân viêm gan C không đạt SVR với một đợt điều trị đầu tiên với interferon hoặc những người không đáp ứng hoặc những người tái phát -và thảo luận về các cách tiếp cận có khả năng để điều trị những bệnh nhân này. Một tóm tắt những nghiên cứu này có thể được tìm thấy ở phần dưới đây.

II.Điều trị những bệnh nhân không đáp ứng và những người tái phát khi đã được điều trị với interferon

Khả năng đạt SVR khi điều trị lại bằng sự phối hợp peginterferon với ribavirin phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm những thuốc đã sử dụng trong các đợt điều trị trước đó, cho dù bệnh nhân đã có đáp ứng đối với điều trị ban đầu (tức là tái

phát khác với không đáp ứng), và genotype HCV. Phần này tập trung vào những thử nghiệm điều trị lại ở những bệnh nhân không đạt SVR sau một đợt điều trị bằng interferon tiêu chuẩn.

Điều trị trước đó	Nghiên cứu	Tiền căn	Điều trị	Genotype	N	Tỉ lệ SVR
Không đáp ứng đối với điều trị bằng IFN	Jacobson và cộng sự[Không chọn lọc	PegIFN alfa-2b+RBV RRRrrrrrRRB V x 48 tuần	1 (89%) 2/3 (9%)	47(trước: IFN) 219 (trước: IFN+RBV)	21% (trước: IFN) 8% (trước: IFN+RBV)
	Sherman và cộng sự	Không chọn lọc	PegIFN alfa-2a + RBV x 48 tuần	1 2/3	36(trước: IFN) 148 (Trước: IFN+RBV) 9(trước: IFN) 19 (trước: IFN+RBV)	22% (trước: IFN) 20% (trước: IFN+RBV) 44% (trước: IFN) 37% (trước: IFN+RBV)

	RENEW	Không chọn lọc	PegIFN alfa-1 (91%) 2b 1,5 hay 3,0µg/ kg/tuần + RBV	704 (trước: IFN+RBV)	12% (PegIFN 1,5µg/kg/tuần) 17% (PegIFN 3,0µg/kg/tuần)
	HALT-C	≥ xơ hóa giai đoạn 3 (Ishak)	PegIFN alfa-2a + RBV x 48 tuần	Tất cả 604	18%
	EPIC3	METAVIR F2-F4	PegIFN alfa-1 (81%) 2b + RBV x 48 tuần	903 2/3(15%)	18%
Không đáp ứng với PegIFN +	REPEAT	Không chọn lọc	PegIFN alfa-2a1 + RBV x 48 tuần (>90%)	473	8%
			PegIFN alfa-2a1 + RBV x 48 tuần (>90%)	469	16%

RBV	DIRECT	Không chọn lọc	CIFN 9µg/ngày + RBV	1 (95%)	245	5,3% tại tuần 12
			CIFN 15µg/ngày + RBV	1 (96%)	242	9,5% tại tuần 12
	Nelson và cộng sự	Không chọn lọc	AlbIFN +RBV	1 (>90%)	115 (63-91% bn trước đ /trị: PegIFN+RBV) ; còn lại là IFN)	11% (trước: PegIFN+RBV có genotype 1 17,4% tổng cộng
EPIC3	METAVI R F2-F4	PegIFN alfa- 2b + RBV x 48 tuần	1 (81%) 2/3(15%)	196 (trước: PegIFN alfa- 2a) 280 (trước:PegIF N alfa-2b)	6% (trước: PegIFN alfa- 2a) 7% (trước:PegIF N alfa-2b	

Tái phát với điều trị IFN	Jacobson và cộng sự	Không chọn lọc	PegIFN alfa-2b + RBV x 48 tuần	1 (89%) 2/3 (9%)	55 (trước: IFN+RBV)	42%
	Sherman và cộng sự	Không chọn lọc	PegIFN alfa-2a1 + RBV x 48 tuần	1	15 (trước: IFN) 54 (trước: IFN+RBV)	47% (trước: IFN) 31% (trước: IFN+RBV)
				2/3	8 (trước: IFN) 23 (trước: IFN+RBV)	63% (trước: IFN) 52% (trước: IFN+RBV)
	EPIC3	METAVIR F2-F4	PegIFN alfa-2b + RBV x 48 tuần	1 (81%) 2/3 (15%)	300	43%
Tái phát với	Kaiser và cộng sự	Không chọn lọc	CIFN 9µg/ngày + RBV x 72 tuần	1	120	69%

PegIFN N + RBV			PegIFN alfa-2a + RBV x 72 tuần			42%
	EPIC3	METAVI R F2-F4	PegIFN alfa- 2b + RBV x 48 tuần	1 (81%) 2/3(15%)	164 (trước: PegIFN alfa- 2a) 180 (trước:PegIF N alfa-2b)	34% (trước: PegIFN alfa- 2a) 180 (trước:PegIF N alfa-2b)

III. Điều trị lại các bệnh nhân không phụ thuộc vào Mức độ xơ hóa

Những thử nghiệm tái điều trị khác nhau tùy thuộc tiêu chuẩn lựa chọn và chế độ điều trị được sử dụng. Nhiều thử nghiệm lựa chọn bệnh nhân mà không xem mức độ xơ hóa được sử dụng trong nhiều nghiên cứu. Trong một nghiên cứu, Jacobson và các đồng nghiệp đánh giá hiệu quả điều trị lại với peginterferon phối hợp với ribavirin ở bệnh nhân có các mức xơ hóa khác nhau mà những người này trước đây đã thất bại với điều trị interferon chuẩn có hoặc không có ribavirin (N = 321). Hầu hết những bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype 1 được chọn ngẫu nhiên để điều trị lại với peginterferon alfa-2b 1,5 µg / kg / tuần cộng với ribavirin 800 mg / ngày (n = 160) hoặc peginterferon alfa-2b 1,0 µg / kg / tuần cộng thêm ribavirin

1000-1200 mg / ngày (n = 161) trong 48 tuần. Tỷ lệ SVR trong tất cả đối tượng nghiên cứu là 16%, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhánh điều trị. Trong số người không đáp ứng trước đó, khả năng đạt SVR là 21% ở những bệnh nhân trước đó đã chỉ điều trị với đơn trị liệu là interferon (n = 47) so với 8% ở những người trước đây đã được điều trị bằng interferon và ribavirin kết hợp (n = 219). Ngược lại, tỷ lệ chung của SVR của các bệnh nhân đã có đáp ứng và tái phát với điều trị trước đây là interferon và ribavirin kết hợp (n = 55) thì cao hơn nhiều 42%.

Trong một nghiên cứu khác, Sherman và các đồng nghiệp bao gồm những người không đáp ứng và những người tái phát (đã đáp ứng trước đó) bị nhiễm genotype 1 hay genotype 2 hoặc 3 được điều trị interferon đơn độc (n = 45 và 23, với từng nhóm) hoặc interferon cộng với ribavirin (n = 167 và 77 , tương ứng với từng nhóm) được nhận điều trị lại với peginterferon alfa -2a 180 µg mỗi tuần phối hợp với ribavirin 800 mg / ngày trong 48 tuần. Tỷ lệ SVR thì cao hơn ở những người tái phát so với những người không đáp ứng trong toàn bộ dân số nghiên cứu (41% so với 23%), ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype 1 (35% so với 20%), và ở những người nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3 (55% so với 39%).

Cả hai nghiên cứu này chỉ ra rằng những bệnh nhân được điều trị bằng interferon chuẩn trước đây là ứng viên tuyệt vời cho việc điều trị lại, bất kể mô học gan lúc đó. Trong nhóm những trường hợp này, những người trước đó tái phát (sau khi đã đáp ứng) thì khả năng nhất để đáp ứng với một đợt điều trị phối hợp

peginterferon/ribavirin trong khi những người không đáp ứng trước đây cũng có thể đạt được một tỉ lệ SVR có ý nghĩa, đặc biệt là những người bị nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3.

***Điều trị lại các bệnh nhân bị xơ hóa gan tiến triển .**

Đối với những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển và là người trước đây không đáp ứng hay tái phát đối với điều trị interferon cơ bản trước đây sẽ đáp ứng như thế nào đối với việc điều trị lại bằng peginterferon kết hợp ribavirin. Hai nghiên cứu lớn tiên hành trong dân số này – nghiên cứu EPIC3 và HALT-C -- cung cấp thông tin có ý nghĩa về những kế hoạch điều trị lại đối với những bệnh nhân xơ hóa tiên triển.

Nghiên cứu EPIC3 bao gồm cả những người tái phát và những người không đáp ứng với nhiều chế độ điều trị trước đó khác nhau (interferon chuẩn, peginterferon alfa-2a hoặc peginterferon alfa-2b), và kết quả cuối cùng mới được trình bày tại Hội nghị thường niên năm 2008 của Hiệp hội châu Âu về nghiên cứu gan (EASL: the European Association for the Study of the liver). Trong nghiên cứu này, 2.312 bệnh nhân không đáp ứng hay tái phát trước đây (37% trước đó được điều trị bằng peginterferon, phần còn lại với interferon tiêu chuẩn) có xơ hóa gan đáng kể (METAVIR F2-F4) được điều trị lại với peginterferon alfa-2b 1,5 µg / kg / tuần cộng với ribavirin 800-1.400 mg / ngày cho đến 48 tuần. Nhìn chung, 22% bệnh nhân trong nghiên cứu đạt được SVR: 38% là những người bị tái phát trước đó nhưng chỉ có 14% những người không đáp ứng trước đó. Chế độ điều trị trước đó

ảnh hưởng kết quả, bởi vì những người không đáp ứng trước đây được điều trị bằng interferon có nhiều khả năng đáp ứng hơn đối với đợt điều trị mới (SVR: 18%) so những bệnh nhân trước đó được điều trị bằng peginterferon alfa-2a (SVR: 6%) hoặc alfa-2b (SVR : 7%). Xu hướng cũng tương tự cũng được thấy trong trong những người tái phát trước đó, trong đó tỷ lệ SVR là 43%, 34%, và 32%, tương ứng với từng nhóm. Trong những người không đáp ứng trước đây và những người tái phát, tỉ lệ SVR cao nhất ở những người nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3 và ở những giai đoạn xơ hóa gan thấp hơn. Một phân tích phụ cho thấy 56% cá thể không phát hiện HCV RNA tại Tuần 12 đạt được SVR được so sánh với 12% bệnh nhân đã phát hiện HCV RNA mặc dù giảm 2 log₁₀ so với ban đầu. Trong một phân tích phụ, những yếu tố tiên đoán độc lập của việc đáp ứng kém bao gồm số lượng tiểu cầu thấp hơn (P = .0014) và xơ hóa phát triển hơn (P = .0011). Tiểu cầu với 150.000/mm³ là một điểm cắt mạnh để xác định khả năng SVR: tỉ lệ ở những cá nhân với tiểu cầu <150.000/mm³ so với ≥ 150,000/mm³ là 15% và 26%, tương ứng với từng nhóm (P <0,0001).

Nghiên cứu HALT-C cũng đánh giá bệnh nhân xơ hóa tiến triển nhưng giới hạn là những người không đáp ứng. Những phân tích dữ liệu mở rộng đã được tiến hành với 1.145 bệnh nhân những người đã tham gia trong giai đoạn đầu của nghiên cứu từ tháng tám 2000 đến tháng 1 năm 2003. Điều kiện chọn mẫu bao gồm điều trị trước đó với bất kỳ interferon nào được dùng một mình hoặc kết hợp với ribavirin, được dùng với liều tối thiểu interferon 3 mUI 3 lần mỗi tuần hoặc tương đương,

trong ít nhất 12 tuần. Những người không đáp ứng được định nghĩa khi xét nghiệm dương tính với HCV RNA sau ít nhất 12 tuần điều trị interferon đầy đủ, nếu xét nghiệm virus không có sẵn, việc tăng alanine aminotransferase huyết thanh (ALT) trước và trong suốt quá trình điều trị interferon trước đó hoặc một lưu ý lâm sàng được ghi nhận không đáp ứng bởi bác sĩ điều trị. Sinh thiết gan trong vòng 12 tháng (tính từ lần khám đầu tiên) được yêu cầu để chứng minh xơ hóa ít nhất ở giai đoạn 3 theo Ishak, và các bệnh nhân không có bằng chứng hoặc tiền sử xơ gan mất bù hay ung thư biểu mô tế bào gan thì loại. Các bệnh nhân được điều trị bằng peginterferon alfa-2a 180 µg mỗi tuần và ribavirin 1000-1200 mg / ngày. Tại tuần 20, các bệnh nhân có HCV RNA âm tính (<100 IU / mL) được tiếp tục điều trị cho đủ 48 tuần, trong khi những bệnh nhân có HCV RNA dương tính chia ngẫu nhiên vào nhóm điều trị duy trì lâu dài của nghiên cứu.

Một phân tích 604 bệnh nhân đầu tiên tham gia vào nghiên cứu đã được công bố năm 2004 và cho thấy 35% (210/604) đã có HCV RNA âm tính trong huyết thanh ở tuần 20. Trong thời gian điều trị tiếp theo sau thì 3% bệnh nhân (18/604) đã bùng phát virus và 32% còn lại (192/604) tiếp tục có HCV RNA âm tính đến tuần 48. Trong số những người đáp ứng điều trị đến cuối cùng thì việc tái phát xảy ra với 78/192 (tỷ lệ tái phát là 41%). Bởi vì 5 bệnh nhân khác rút khỏi nghiên cứu trước tuần 72 nên tỉ lệ SVR là 18% (109/604). Những yếu tố liên quan đến việc đáp ứng ở tuần 20 bao gồm việc đơn trị liệu interferon trước đó, chủng tộc khác ngoài da đen, dưới 60 tuổi, nhiễm HCV genotype 2 hoặc 3, không có xơ gan,

aspartate aminotransferase (AST) thấp hơn ALT, và HCV RNA giảm $\geq 2 \log_{10}$ hoặc không phát hiện tại tuần 12 điều trị. Các yếu tố tương tự như vậy cũng đã được dùng để tiên đoán cho đáp ứng ở tuần 48 và SVR. Ngoài ra, giá trị HCV RNA $< 1,5 \times 10^6$ được tiên đoán cho SVR. Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình của dân số nghiên cứu là $29,7 \pm 5,4$, và chỉ số khối cơ thể thì không liên quan đến việc đáp ứng ở tuần 20 hoặc tuần 48 hoặc SVR.

Một phân tích phụ về hiệu quả của sự tuân thủ được tiến hành để xác định xem các hướng dẫn xác định trước đó đối với việc nhận 80% mỗi thuốc cho 80% số thời gian dự định điều trị có thể được áp dụng cho quần thể không đáp ứng bị xơ gan tiến triển đang nhận việc điều trị lại trong nghiên cứu HALT-C. Việc phân tích này giới hạn ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype 1 ($n = 936$), cho thấy rằng việc giảm tổng liều tích lũy của peginterferon trong suốt 20 tuần đầu điều trị từ liều đầy đủ ($\geq 98\%$) đến $\leq 60\%$ đã giảm tỷ lệ đáp ứng virus từ 35% xuống còn 12% ở tuần 20 và tỷ lệ SVR từ 17% xuống còn 5%. Việc giảm liều ribavirin từ liều đầy đủ ($\geq 98\%$) xuống còn $\leq 60\%$ không ảnh hưởng đến cả việc đáp ứng virus ở tuần 20 và SVR miễn là dùng thuốc ribavirin không bị gián đoạn trong hơn 7 ngày liên tiếp. Ngưng ribavirin, ngay cả trong dùng peginterferon đủ liều cũng làm giảm tỷ lệ đáp ứng virus ở tuần 20 đến $\leq 19\%$ và tỷ lệ SVR $\leq 4\%$.

Mặc dù các yếu tố trước điều trị và tuân thủ điều trị đã được nghiên cứu một cách bao quát với những liên quan đến sự diệt sạch virus ở bệnh nhân viêm gan virus C được điều trị, sự hiểu biết vẫn ít về những yếu tố liên quan đến sự không đáp ứng

của virus đối với điều trị. Nhiều dữ liệu đưa ra những khả năng có thể ở các bệnh nhân HALT-C cho phép một cơ hội để kiểm tra các yếu tố liên kết với việc không đáp ứng đối với việc điều trị lại, được định nghĩa khi giảm ít hơn 1 log₁₀ HCV RNA tại tuần 20 đầu của liệu pháp. Trong số 1.145 bệnh nhân được ghi danh trong giai đoạn đầu điều trị, có 588 người được nhận hơn 80% liều dự định của cả peginterferon và ribavirin và được phân tích về sự tương quan của đáp ứng. Tuần 20, 245 bệnh nhân (42%) đã có HCV RNA âm tính (đáp ứng hoàn toàn), 186 (32%) có HCV RNA giảm 1 hoặc lớn hơn log₁₀ (đáp ứng một phần), và 157 (27%) có HCV RNA giảm ít hơn 1 log₁₀ (không đáp ứng). Khi so sánh với đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn thì không đáp ứng không liên quan đến các yếu tố chuyển hóa như sự đề kháng insulin, gan nhiễm mỡ, và trọng lượng cơ thể nhưng liên quan một cách độc lập với chủng tộc da đen và việc nhiễm genotype 1, như đã được mô tả ở những bệnh nhân ít có khả năng đạt được SVR. Tuy nhiên, chỉ có 25% không đáp ứng là người da đen, và việc không đáp ứng cũng liên quan đến sự thấp hơn của trọng lượng cơ thể, tiểu cầu, và bạch cầu trong khi điều trị, cho thấy được động học hoặc những yếu tố di truyền về thuốc (pharmacogenomic) của chủ thể có thể đóng vai trò ở những bệnh nhân này.

Một sự cộng gộp (4 nghiên cứu) chứng minh rằng việc đạt được SVR khi điều trị lại với sự kết hợp peginterferon và ribavirin thì có khả năng nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng interferon một mình trước đó, những người bị nhiễm genotype 2 hoặc 3, và những người có đáp ứng với virus và bị tái phát trong quá

trình điều trị lần đầu. Bệnh nhân xơ gan còn bù nhưng có bằng chứng mô học hoặc xét nghiệm của xơ gan tiến triển (số lượng tiểu cầu thấp, tỷ lệ AST / ALT cao) có khả năng thấp hơn trong đáp ứng điều trị lại. Ngoài ra, tỷ lệ tái phát cao ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 khi điều trị chỉ có 48 tuần, điều này cho thấy một đáp ứng virus rất chậm mà có tiềm năng được cải thiện với các đợt điều trị dài hơn và xứng đáng nghiên cứu thêm. Cuối cùng, hơn 25% người không đáp ứng được điều trị lại có thể gặp một sự không đáp ứng; những bệnh nhân này tạo thành một dân duy nhất khi xem xét việc điều trị lại trong tương lai. Việc bổ sung thêm là cần thiết trong một số khu vực để phát triển một chiến lược hợp lý cho việc điều trị lại của những bệnh nhân này. Còn những người khác, những vấn đề cần được giải quyết bao gồm học nghiên cứu dược động học của các thuốc điều trị ở bệnh nhân xơ gan có hay không có tăng áp tĩnh mạch cửa. Sự nghiên cứu phối hợp bộ ba: nhóm có nguy cơ cao xơ gan mất bù, tính hiệu quả ở những người không đáp ứng và vai trò của peginterferon sẽ là vô cùng quan trọng trong việc dùng những thuốc cổ điển.

IV. Điều trị lại ở những người không đáp ứng Peginterferon/ Ribavirin

Mặc dù sự ra đời của pegylated interferon được sử dụng với liều lượng tiêu chuẩn đã dẫn đến tỷ lệ cao hơn SVR cho các bệnh nhân nhiễm HCV, nhưng một tỷ lệ đáng kể không đạt được diệt sạch virus và có thể trở thành ứng cử viên cho việc điều trị lại. Một số nghiên cứu đánh giá những chiến lược tập trung vào thay đổi liều lượng hoặc chế độ điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

1.Những nghiên cứu với các chiến lược khác nhau về liều dùng Peginterferon

Nghiên cứu REPEAT được thiết kế để đánh giá việc điều trị lại với việc sử dụng liều cao hơn và thời gian dài hơn của peginterferon alfa-2a phối hợp ribavirin ở những bệnh nhân không đáp ứng với một đợt điều trị đầu tiên ở ít nhất tuần 12 của điều trị peginterferon alfa-2b phối hợp ribavirin. Trong nghiên cứu đa quốc gia này, 942 đối tượng được chọn ngẫu nhiên (2:1:1:2) được nhận một trong 4 chế độ điều trị. Bệnh nhân trong nhánh A và B nhận được peginterferon alfa-2a 360 µg/tuần trong 12 tuần ('induction' arms) sau đó 180 µg / tuần cho 60 hoặc 36 tuần nữa, cho từng nhánh. Bệnh nhân trong nhánh C và D nhận được peginterferon alfa-2a 180 µg / tuần cho 72 hoặc 48 tuần, tương ứng từng nhánh. Tất cả các bệnh nhân nhận được ribavirin 1000/1200 mg / ngày. Đặc điểm ban đầu không khác nhau giữa 4 nhóm: 91% đã bị genotype 1 và 25-30% có xơ gan (METAVIR F3/F4).

Tỉ lệ đáp ứng virus kéo dài (SVR) đã cao hơn trong nhánh "induction" được điều trị trong 72 tuần so với nhánh "noninduction" 48 tuần trong phân tích về điều trị được sửa đổi (16% so với 9%; P = 0,006). Những phân tích gộp cho thấy SVR cao hơn ở 72 so với 48 tuần điều trị (16% so với 8%; P = 0,006). Trong phân tích gộp, không có sự khác biệt tỉ lệ SVR giữa những người nhận "induction" và những người dùng thuốc liều tiêu chuẩn. Khả năng dung nạp của chế độ "induction" và "noninduction" đối với peginterferon alfa-2a thì tương tự nhau, và tổng tất cả các tỉ lệ và tác dụng không mong muốn thì tương tự nhau trong tất cả các nhánh.

Các nhà điều tra thấy rằng việc đạt được HCV RNA <50 IU / mL tại tuần 12 của việc điều trị lại thì liên quan đáng kể với SVR. Trong số 17% bệnh nhân có HCV RNA âm tính ở tuần 12 (n = 157), tỷ lệ SVR với 72 và 48 tuần điều trị là 57% và 35%, tương ứng với từng nhóm. Tuy nhiên, trong số 83% bệnh nhân HCV RNA dương tính ở tuần 12 thì chỉ có 4% đạt được SVR với 72 hoặc 48 tuần điều trị. Các tác giả của nghiên cứu này kết luận rằng 72 tuần điều trị đem lại tỉ lệ SVR cao nhất, mà với chế độ “induction” 12 tuần với peginterferon alfa-2a 360 µg / tuần không thể có giá trị nào hơn dù thời gian điều trị lâu hơn đối với nhóm dân số khó điều trị này, và khả năng SVR cao thì ở những bệnh nhân đạt được HCV RNA <50 IU / mL ở 12 tuần.

Tại EASL năm 2008, Marcellin và các đồng nghiệp đã trình bày những thông tin bổ sung về mối quan hệ giữa các đáp ứng 12 tuần trong đợt điều trị đầu tiên với peginterferon alfa-2b với đáp ứng tiếp theo đối với điều trị peginterferon alfa-2a trong nghiên cứu REPEAT. Trong số 847 bệnh nhân được phân tích, 310 được phân loại về phản ứng để quan sát cả đáp ứng trước đây và đáp ứng ở nghiên cứu tại tuần 12 –như khi có HCV RNA âm tính, giảm $\geq 2 \log_{10}$ so với giá trị ban đầu, hoặc giảm $<2 \log_{10}$ so với giá trị ban đầu. Mười bảy bệnh nhân đạt HCV RNA không phát hiện được số lượng ở điều trị peginterferon alfa-2b trước, và 13 (76%) đạt được cùng một kết quả với việc điều trị lại. Sáu mươi bệnh nhân đã giảm ít nhất $2 \log_{10}$ với trị liệu ban đầu thì 33 (55%) trong số những bệnh nhân này có được HCV RNA âm tính với việc điều trị lại. Trong số 233 bệnh nhân có sự giảm

dưới 2 log₁₀ ở điều trị ban đầu, thì 66 (28%) có HCV RNA âm tính với việc điều trị bằng peginterferon alfa-2a kết hợp ribavirin. Các tác giả chỉ ra rằng những dữ liệu này có thể hữu ích trong việc đánh giá khả năng đạt được một đáp ứng Tuần 12 đối với việc điều trị và vì vậy có khả năng cho SVR.

2.Những nghiên cứu dùng các công thức Interferon thay đổi

Các thử nghiệm khác đã đánh giá việc sử dụng các công thức interferon thay đổi trong điều trị những người không đáp ứng hay tái phát, bao gồm sự đồng thuận interferon hoặc albinterferon. Thử nghiệm lâm sàng DIRECT, một nghiên cứu mở giai đoạn III đa trung tâm thực hiện tại Mỹ, được thiết kế để đánh giá việc điều trị lại của những người không đáp ứng với sự phối hợp peginterferon / ribavirin với việc điều trị lại bằng interferon đồng thuận. Điều kiện cần là sự giảm < 2 log₁₀ HCV RNA của Tuần 12 hoặc HCV RNA dương tính lần cuối lúc ít nhất tuần 24 với sự tuân thủ 80% trong thời gian điều trị peginterferon và ribavirin trước. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận 48 tuần interferon consensus 9 µg / ngày (n = 171) hoặc 15 µg / ngày (n = 172), và với ribavirin (1.000 hoặc 1.200 mg / ngày), hoặc không điều trị (n = 172). HCV RNA huyết thanh được đo bằng cách dùng cả hai xét nghiệm chuỗi DNA (branched DNA) và khuếch đại sự sao chép trung gian (transcription-mediated amplification) và được coi là âm tính nếu không thể phát hiện bởi cả xét nghiệm. Những đặc điểm ban đầu được cân bằng giữa các nhóm điều trị và bao gồm ~ 95% nhiễm genotype 1, 17% đến 21% chủng tộc da đen, 58% đến 62% xơ hóa có cầu nối hay xơ gan trên sinh thiết, và 79% người không

đáp ứng trong điều trị trước đó (được xác định là HCV RNA $<2 \log_{10}$) giữa các nhóm. Bằng cách phân tích hướng điều trị, cả hai liều interferon consensus có liên quan với tỉ lệ đáp ứng duy trì tốt hơn đáng kể ở tuần 12 sau điều trị so với nhóm không điều trị (5% và 10% với 9 và 15 μg / ngày interferon consensus, tương ứng với từng nhóm; $P = 0,002$ và $<0,0001$, so với không điều trị).

Tỉ lệ SVR thay đổi bởi mức độ xơ hóa gan và mức độ ức chế virus trong khi điều trị ban đầu. Nhìn chung, 9% bệnh nhân bị xơ F0-F3 (22/236) đạt được SVR so với 3% bệnh nhân xơ hóa F4 (2 / 83). Tỷ lệ SVR cao nhất là 26% (5 / 19) được nhìn thấy ở những bệnh nhân bị xơ F0-F3 là những người đạt được HCV RNA giảm xuống $\geq 2 \log_{10}$ trong quá trình điều trị ban đầu của họ. Ngưng điều trị bởi các tác dụng ngoài ý muốn xảy ra ở 14% và 21% trong nhánh interferon consensus 9- $\mu\text{g}/\text{day}$ và nhánh 15- $\mu\text{g}/\text{day}$, tương ứng với từng nhánh.

Các yếu tố liên quan đến tái phát đã được xác định trong một phân tích phụ của bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 nhận được 15 μg / ngày interferon consensus và ribavirin 1000-1200 mg / ngày và có một đáp ứng cuối điều trị ($n = 27$). Tỷ lệ tái phát thấp nhất là 33% đã được thấy ở những bệnh nhân có virus âm tính tuần 12, tiếp theo là 45% ở những bệnh nhân xét nghiệm âm tính ở tuần 24. Tất cả các bệnh nhân có virus âm tính sau tuần thứ 24 đều tái phát. Các tác giả kết luận rằng thời gian sử dụng lâu hơn interferon consensus và liều cao hơn ribavirin cần được nghiên cứu ở cộng đồng dân số này.

Albinterferon alfa là một protein tái tổ hợp kinh điển bao gồm interferon alfa-2b phù hợp tính di truyền với albumin người. Nelson và các đồng nghiệp gần đây đã báo cáo kết quả của một nghiên cứu ngẫu nhiên giai đoạn II đánh giá hiệu quả và tính an toàn của albinterferon / ribavirin ở 115 bệnh nhân viêm gan C mãn tính, và là những người không đáp ứng với việc điều trị cơ bản bằng interferon alfa trước đó. Đầu tiên, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên thành 3 nhóm điều trị albinterferon (900 hoặc 1200 µg mỗi 2 tuần hoặc 1.200 µg mỗi 4 tuần) kết hợp với ribavirin 1000-1200 mg / ngày. Sau khi đánh giá các dữ liệu về tính an toàn sẽ chia thành 2 nhóm tiếp tục được điều trị bằng albinterferon 1500 hoặc 1800 µg mỗi 2 tuần. Tất cả các liều đều dung nạp tốt và thông tin về tính an toàn của nhóm 1500-µg và 1.800-µg được so sánh với nhóm từ 900 đến 1.200-µg về tỷ lệ và các loại tác dụng phụ. Tỷ lệ đáp ứng cuối điều trị vào khoảng từ 25,0% đến 44,0%, và tỷ lệ SVR toàn bộ là 17,4% (20/115). Các yếu tố liên quan có ý nghĩa với SVR bao gồm có so với không có HCV RNA âm tính ở tuần 12 (68,4% [13/19] so với 7,3% [7 / 96]) và điều trị ban đầu với liều pháp trị liệu khác so với trị liệu ban đầu với peginterferon và ribavirin (31,4 % [11/31] so với 11,3% [9 / 80]).

Phân tích được cập nhật trình bày tại EASL 2008 cho thấy tỷ lệ SVR 11% (8 / 75) ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 trước đó được điều trị bằng peginterferon và ribavirin.

Những nghiên cứu này cùng với nhau cho thấy tiềm năng của việc sử dụng các công thức interferon thay đổi ở những bệnh nhân không đáp ứng đối với một đợt điều trị cơ bản trước đó bằng peginterferon.

V.Điều trị lại đối với bệnh nhân đáp ứng với Peginterferon/ Ribavirin nhưng tái phát

Kaiser và các đồng nghiệp gần đây đã báo cáo các dữ liệu hiệu quả từ một thử nghiệm, trong đó bệnh nhân đã đáp ứng với peginterferon và ribavirin nhưng tái phát được điều trị lại trong 72 tuần với interferon consensus 9 µg hàng ngày hoặc peginterferon alfa-2a 180 µg hàng tuần, cả hai đều được kết hợp với ribavirin 1000-1200 mg / ngày. HCV RNA đã không thể phát hiện tại Tuần lễ 12 trong 85% ở nhóm interferon consensus và 81% ở nhóm peginterferon. Tại Tuần lễ điều trị 72 (kết thúc điều trị), HCV RNA âm tính đã được quan sát là 86% của nhóm interferon consensus và 78% ở nhóm peginterferon. Tỷ lệ SVR cao hơn một cách đáng kể ở nhóm peginterferon consensus so với nhóm interferon (69% so với 42%, tương ứng với từng nhóm; $P < 0,05$), cho thấy một tỷ lệ tái phát cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị lại với peginterferon. Interferon consensus liên quan với một tỷ lệ bỏ giữa chừng cao hơn peginterferon (19% so với 11%, tương ứng với từng nhóm), nhưng khả năng dung nạp nói chung của 2 chế độ là tương tự nhau.

VI.Điều trị Peginterferon duy trì đối với những người không đáp ứng virus học

Mặc dù mục tiêu của nghiên cứu trước được thảo luận là để đạt được sự diệt sạch virus ở bệnh nhân những người không đáp ứng trước đây hoặc tái phát với điều trị, các nghiên cứu khác đã đánh giá các kế hoạch cho cái gọi là điều trị duy trì. Bởi vì SVR có thể không khả thi cho tất cả các bệnh nhân với phương pháp điều trị hiện có, nên kế hoạch này được thiết kế để cải thiện mô học gan ở bệnh nhân mà việc điều trị là không thể. Ba thử nghiệm điều trị duy trì kéo dài lớn đã được thiết kế để đánh giá sự an toàn và hiệu quả điều trị peginterferon về lợi ích lâm sàng và tiến triển mô học ở những người không đáp ứng. Kết quả từ chương trình EPIC3 không thể ước đoán cho đến cuối năm 2008 và xa hơn nữa, tuy nhiên, kết quả sơ bộ đã có từ nghiên cứu HALT C và COPILOT. Thêm vào đó là kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng AIDS Group 5178 (SLAM-C), trong đó đánh giá điều trị duy trì trong một nhóm nhỏ các bệnh nhân đồng nhiễm HIV / HCV, đã được trình bày vào đầu năm 2008.

Ngoài việc đánh giá hiệu quả của điều trị lại, nghiên cứu HALT-C được thiết kế để xác định xem việc điều trị duy trì peginterferon có thể làm chậm tiến triển bệnh ở các bệnh nhân đáp ứng trong điều trị trước đó không. Nghiên cứu này được tài trợ bởi Viện Y tế quốc gia về bệnh đái tháo đường và bệnh tiêu hóa và bệnh thận được tiến hành tại 10 địa điểm lâm sàng, một trung tâm thu thập dữ liệu, và một phòng thí nghiệm virus học. Một ủy ban bệnh học trung tâm bao gồm những nhà bệnh học gan từ mỗi một vùng lâm sàng sẽ đọc tất cả các mẫu sinh thiết gan. Các bệnh nhân với phân độ Child-Turcotte-Pugh (CTP) có số điểm ≤ 6 , không tiền căn

cổ trướng, bệnh não hoặc chảy máu do giãn tĩnh mạch, và xơ hóa giai đoạn 3 theo Ishak hoặc cao hơn được điều trị bằng peginterferon alfa-2a 180 µg mỗi tuần và ribavirin 1000-1200 mg mỗi ngày. Bệnh nhân HCV RNA dương tính ở tuần 20 (N = 1050) là hội đủ điều kiện để được chia ngẫu nhiên để dùng peginterferon alfa-2a 90 µg hàng tuần (n = 517) hoặc không điều trị (n = 533) trong 3,5 năm. Ngay khi peginterferon được phép kê toa, thì đề cương đã sửa đổi để cho phép các bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn vào nghiên cứu, nhưng đã điều trị peginterferon và ribavirin bên ngoài nghiên cứu được vào nghiên cứu và được chọn ngẫu nhiên trực tiếp vào giai đoạn duy trì peginterferon (nhóm "Express"). Bệnh nhân bùng phát virus hoặc tái phát trong giai đoạn đầu cũng đủ điều kiện được phân chia ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Bệnh nhân được đánh giá mỗi 3 tháng, được sinh thiết gan tại thời điểm 1,5 năm và 3,5 năm sau việc được lựa chọn ngẫu nhiên, và được giám sát về những kết quả sau đây: tử vong, ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát, xơ gan mất bù (xuất huyết do giãn tĩnh mạch, cổ trướng, viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn, bệnh não, hoặc điểm CTP ≥ 7), và đối với những người bị xơ hóa tiền xơ gan tại thời điểm ban đầu thì là sự tăng điểm số xơ hóa ≥ 2 điểm.

Đến cuối nghiên cứu, 34,1% nhóm điều trị và 33,8% nhóm chứng đã có kết quả (tỷ lệ hazard: 1,01 [khoảng tin cậy 95%: 0,84-1,26; P = 0,91]). Mặc dù giá trị trung bình ALT huyết thanh và số lượng HCV RNA giảm có ý nghĩa với điều trị (cả hai P < 0,0001), cũng như làm thay đổi việc viêm hoại tử trên sinh thiết gan (P < 0,001), nhưng không có khác biệt có ý nghĩa trong tỷ lệ của bất kỳ các kết quả

chính giữa các nhóm. Tỷ lệ tác dụng phụ tương tự ở cả hai nhóm (284 sự cố trong số 175 bệnh nhân điều trị và 283 sự cố trong số 155 bệnh nhân được theo dõi). Trong số những bệnh nhân được điều trị, 17% đã ngừng peginterferon khi 1,5 năm và 30% ngừng lại khi 3,5 năm. Các tác giả kết luận rằng việc điều trị dài hạn với peginterferon không giảm tỷ lệ tiến triển bệnh và những phát hiện không ủng hộ việc điều trị duy trì với peginterferon ở bệnh nhân viêm gan C mãn tính và xơ hóa gan tiên triển - những người không đáp ứng đối với một đợt điều trị peginterferon và ribavirin.

Một phân tích phụ tiếp theo được thực hiện nhằm đánh giá những tác động của việc ức chế virus trong điều trị duy trì. Chỉ có 30 trong 88 bệnh nhân có ức chế HCV RNA $> 4 \log_{10}$ trong điều trị đầu duy trì được mức độ ức chế virus này với việc peginterferon kéo dài. Hiệu quả lâm sàng được định nghĩa khi gia tăng CTP 2 điểm, phát triển của cổ trướng, bệnh não gan, xuất huyết do dẫn tĩnh mạch, hoặc ung thư biểu mô tế bào gan, ghép gan, hay tử vong đã được báo cáo ít hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân với HCV RNA giảm nhiều trong giai đoạn đầu. Khi HCV RNA giảm < 2 , $2-4$, hoặc $> 4 \log_{10}$ so với trước điều trị trong điều trị lúc đầu, các sự cố lâm sàng này xảy ra ở 20%, 23%, và 7% bệnh nhân, tương ứng với từ nhóm kéo dài peginterferon và 20%, 13% và 10% đối với từng nhóm điều khiển (cả hai $P < 0,05$). Khi HCV RNA vẫn được ức chế bởi cùng cấp độ trong giai đoạn duy trì thì sự xuất hiện của các kết quả lâm sàng không khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm, xảy ra 18%, 22%, và 12% bệnh nhân, tương ứng với từng nhóm

điều trị duy trì peginterferon. Trong số 29 bệnh nhân có HCV RNA âm tính lặp lại hơn 3,5 năm ở nhóm kéo dài peginterferon, 13 người đạt được SVR. Các tác giả kết luận rằng hiệu quả lâm sàng đã được cải thiện đối với những cá nhân đạt được HCV RNA giảm nhiều với đầy đủ liều peginterferon và ribavirin và việc tiếp tục điều trị duy trì không ảnh hưởng đến kết quả có ý nghĩa. Cho dù có thêm lợi ích lâm sàng có thể là do sự liên tục ức chế HCV RNA trong việc tiếp tục điều trị duy trì nhưng vẫn chưa được chứng minh bởi vì ức chế siêu vi (HCV RNA thấp > 1 log₁₀ so với giá trị ban đầu) là không thường xuyên.

Nghiên cứu COPILOT so sánh việc sử dụng colchicine 0,6 mg hai lần mỗi ngày (n = 269) với peginterferon alfa-2b 0,5 µg / kg hàng tuần (n = 286) hơn 4 năm giữa các bệnh nhân có CTP ≤ 7 điểm và xơ hóa gan giai đoạn 3-6 theo Ishak, là những người trước đây đã thất bại điều trị interferon (N = 555). Sinh thiết gan và nội soi gan được thực hiện lúc ban đầu và tại thời điểm 2 và 4 năm, trong khi siêu âm gan được thực hiện lúc ban đầu và lặp đi lặp lại mỗi 6 tháng. Đặc điểm bệnh tương tự trong 2 nhóm lúc ban đầu (tuổi trung bình là 50, 87% là người da trắng, 83% có xơ gan, và 45% có tăng áp TM cửa). Kết thúc đầu tiên của nghiên cứu bao gồm CTP tăng > 2 điểm kèm theo vàng da, bệnh não, hoặc cổ trướng; chảy máu do tăng áp tĩnh mạch cửa hay giãn tĩnh mạch; HCC; ghép gan và tử vong. Mô học gan là điểm ngừng thứ hai, và là tùy chọn.

Theo phân tích hướng đến điều trị (intention- to-treat), điểm ngừng đầu tiên là 55 trong 269 đối tượng của nhóm colchicine và 51 trong 286 của những người điều trị

peginterferon (20,4% so với 17,8%, tương ứng từng nhóm; P không có ý nghĩa thống kê). Số lượng người đạt đến điểm ngừng đầu tiên do tử vong, ghép gan, HCC, và điểm CTP tăng > 2 thì tương tự trong 2 nhóm. Tuy nhiên, tỷ lệ người ngừng do HCC và chảy máu do giãn tĩnh mạch thì khác nhau; đặc biệt HCC được thấy ở 13 trong 55 bệnh nhân được nhận colchicine so với 22 trong 51 bệnh nhân được nhận peginterferon, và chảy máu do giãn tĩnh mạch được báo cáo là 10 trong 55 bệnh nhân nhận được colchicine so với 1 trong 51 nhận peginterferon.

Theo phân tích không có sự khác biệt giữa nhóm colchicine và nhóm peginterferon (P = 0,311). Tuy nhiên, trong một phân tích phụ về những bệnh nhân tăng áp TM cửa, tỷ lệ sống còn cao hơn ở nhóm được điều trị peginterferon (P = 0,057). Dựa trên các kết quả này, các tác giả kết luận rằng việc điều trị duy trì với peginterferon nên được xem xét ở bệnh nhân tăng áp TM cửa. Tuy nhiên, để hiểu rõ thêm về sự khác biệt của tỉ lệ sống còn cần những phân tích được tiến hành để kiểm tra ảnh hưởng của việc ngừng điều trị, việc sử dụng và tuân thủ điều trị dự phòng để ngăn ngừa chảy máu do tăng áp TM cửa, và theo dõi tỉ lệ nội soi trong 2 nhóm.

Trong một nghiên cứu đã hoàn thành gần đây- nghiên cứu SLAM-C – gồm một nhóm những bệnh nhân đồng nhiễm HCV / HIV và không đạt EVR sau điều trị với peginterferon alfa-2a và ribavirin dựa trên trọng lượng được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục duy trì điều trị với peginterferon alfa-2a trong 72 tuần hoặc ngừng điều trị và vẫn ở trong nhóm được quan sát. Những thay đổi về mô học được đánh giá

bằng cách quan sát các cặp sinh thiết lấy ở tuần 18 và 72. Nghiên cứu này đã được ngừng lại bởi ban giám sát các dữ liệu và an toàn sau khi 45 bệnh nhân đã hoàn thành việc sinh thiết Tuần 72 bởi vì nó đã được xác định rằng giả thuyết duy trì không thể được kiểm tra do thiếu sự tiến triển của nhóm quan sát. Sự thay đổi tiến triển xơ hóa trung bình là 0 đơn vị (Units) / năm trong nhóm quan sát (so với tỉ lệ dự kiến 0,18 đơn vị / năm) và là 0 trong nhóm được điều trị peginterferon.

Trong khi đánh giá việc sử dụng điều trị duy trì, nghiên cứu HALT-C không thể cho thấy lợi ích của điều trị duy trì liều thấp peginterferon lâu dài ở bệnh nhân xơ gan tiên triển và bệnh gan còn bù trên lâm sàng. Phát hiện này trái ngược với một vài kết quả được tìm thấy ở nghiên cứu COPILOT, nơi mà tỷ lệ sống còn là thấp hơn ở bệnh nhân tăng áp tĩnh mạch cửa là dành cho những bệnh nhân được điều trị bằng peginterferon, nhưng là giới hạn có ý nghĩa thống kê và có thể có được do sự khác biệt trong tỷ lệ chảy máu do giãn tĩnh mạch hoặc mẫu có kích thước nhỏ. Thiết kế nghiên cứu có khả năng khác biệt giữa 2 nghiên cứu này nên cần xem xét để hiểu được những kết quả này, như tỷ lệ phát hiện giãn tĩnh mạch dựa trên tần suất kiểm tra nội soi và tỉ lệ và loại điều trị dự phòng cho chảy máu giãn tĩnh mạch có thể khác nhau. Bởi vì tỉ lệ tuân thủ điều trị (và tỉ lệ bỏ điều trị) cũng khác nhau trong 2 nghiên cứu, nên yếu tố này cũng cần được xem xét. Trong cả hai nghiên cứu, phân tích bao quát với hướng để xác định xem có nhóm con nào có thể đã thu được lợi ích từ điều trị. Những phân tích này là quan trọng trong việc xác định những bệnh nhân nào nên điều trị liều thấp peginterferon bảo trì lâu dài.

VII.Những hướng trong tương lai

Tiếp tục thực hiện những nghiên cứu điều trị lại bằng cách sử dụng thuốc kháng siêu vi đặc hiệu được quan tâm rất lớn, đặc biệt những nghiên cứu đánh giá các chế độ kết hợp ba thuốc sẽ có thể đảo ngược sự không đáp ứng đã xảy ra trước đây ở những bệnh nhân điều trị peginterferon và ribavirin. Những kết quả sơ bộ gần đây từ một nghiên cứu mở của telaprevir +peginterferon + ribavirin đối với những người không đáp ứng trước đó được trình bày tại EASL 2008 mô tả HCV RNA âm tính tại thời điểm điều trị Tuần 12 (<10 IU / mL) là 89% bệnh nhân -những người HCV RNA đã giảm ít hơn 1 log₁₀ tại Tuần 4 trong thời gian điều trị peginterferon cộng với ribavirin đầu tiên. Nếu kết quả tương tự được quan sát thấy trong các nghiên cứu lớn hơn với những thuốc này và các thuốc kháng virus đặc hiệu khác dành cho viêm gan virus C, thì các quyết định như khi nào và điều trị thế nào HCV ở các bệnh nhân đã thất bại điều trị trước đây thậm chí sẽ trở nên phức tạp hơn.

Hơn nữa, vì sự phát triển của các thuốc mới để điều trị viêm gan C đang được triển khai, các thuốc hướng đến viêm gan và xơ hóa gan có thể đóng một vai trò quan trọng trong điều trị tương lai của những bệnh nhân bị bệnh gan tiên triển mà không đáp ứng virus hoặc không thể dung nạp chế độ điều trị bao gồm peginterferon và ribavirin.

VII.Ý nghĩa đối với thực hành lâm sàng

1.Khi mục tiêu là làm sạch virus (SVR)

- Dữ liệu gần đây xác nhận các yếu tố lâm sàng trước đó liên quan tới khả năng giảm SVR đối với chế độ đủ dài và phù hợp peginterferon / ribavirin: genotype HCV, bệnh gan tiên triển, và không tuân thủ điều trị.
- Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác định kiểu đáp ứng virus của bệnh nhân, xác định các yếu tố lâm sàng không mong đợi có khả năng, và dữ liệu hồ sơ về việc tuân thủ điều trị trong một liệu trình điều trị cơ bản bằng interferon để thiết lập một cách tiếp cận từng cá nhân cho việc điều trị lại trong tương lai
- Khi sử dụng điều trị peginterferon cộng với ribavirin, các dữ liệu củng cố một mạnh mẽ giá trị của các đợt điều trị dài hơn 48 tuần để ngăn ngừa tái phát virus ở bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 là những người đang chứng minh có đáp ứng virus nhưng không đạt HCV RNA âm tính ở Tuần 12.
- Cho thấy khả năng thấp nói chung về việc làm sạch virus với điều trị lại bằng peginterferon cộng với ribavirin, những dữ liệu này nêu bật tầm quan trọng của việc tối ưu hóa các yếu tố lâm sàng mà nó cải thiện đáp ứng và tuân thủ điều trị trong điều trị lúc ban đầu. Đang tiến hành các nghiên cứu điều trị để đánh giá thuốc kháng virus chuyên biệt, bao gồm những chế độ kết hợp ba thuốc ở những bệnh nhân trước đó được điều trị bằng peginterferon và ribavirin.

2.Khi các Mục tiêu là Trì hoãn Tiên triển bệnh

- Nghiên cứu HALT-C đã chứng minh rằng điều trị duy trì liều thấp peginterferon lâu dài trong 4 năm không làm giảm các biến cố lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm HCV với xơ hóa tiên triển và bệnh gan còn bù trên lâm sàng.
- Trong nghiên cứu COPILOT, không có sự khác biệt tỉ lệ sống còn giữa điều trị peginterferon và colchicine. Một phân tích phụ cho thấy một tỷ lệ thấp hơn các biến chứng của tăng áp tĩnh mạch cửa ở nhóm được điều trị peginterferon lúc ban đầu do giảm tần xuất chảy máu vì giãn tĩnh mạch ở thời điểm 2 và 4 năm của các bệnh nhân tăng áp tĩnh mạch cửa. Phân tích thêm là cần thiết để xác định mức độ của việc điều trị dự phòng cho xuất huyết do giãn tĩnh mạch cửa trong nghiên cứu.
- Các phân tích đang hướng đến để xác định bệnh nhân nào nên điều trị liều thấp peginterferon duy trì lâu dài.
- Liên tục phát triển các thuốc hướng đến viêm gan và xơ hóa gan có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc trị liệu tương lai của bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển và là những người không đáp ứng virus hoặc không dung nạp được peginterferon và ribavirin.