

VIÊM GAN DO SIÊU VI TỪ A TỚI G

VIRAL HEPATITIDES FROM A TO G

Cường Trịnh, M.D.

Giang Nguyễn Trịnh, R.Ph., D.Ph.

Abstract.

Hepatitis is an inflammation of the liver in which diffuse or patchy necrosis affects all liver acini and destroys liver architecture. Most hepatitis is of viral origin. Hepatitis A, B, and C are the most common types of viral hepatitis in the United States.

Hepatitis A, transmitted through the fecal-oral route, is not associated with chronic carriage of virus or with chronic disease. HAV occurs in epidemics both nationwide and in communities. The best protection against hepatitis A virus infection is hepatitis A vaccine.

Hepatitis B and C are both bloodborne diseases transmitted when blood or body fluids from an infected person enter the body of a susceptible person. Both hepatitis B and C can cause chronic infection that can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatitis B vaccine is the best protection against infection with HBV, but there is no vaccine available to prevent HCV infection.

Hepatitis E virus, also referred to as non-A, non-B, non-C hepatitis, is an acute rather than chronic illness. This self-limiting enteric virus, spread by fecal-oral transmission, occurs endemically in underdeveloped countries with inadequate sanitation; water contamination is the major source of infection

This article focuses on the epidemiology, clinical presentation and treatment of the viral hepatitis from A to G. Chronic hepatitis B may be treated with interferon alfa-2b or nucleoside analogues. Treatment for hepatitis C now includes antiviral therapy with interferon, possibly combined with ribavirin. Universal precautions are particularly important for clinicians who treat patients with viral hepatitis.

Dẫn nhập

Viêm gan do siêu vi là bệnh thông thường nhất trong tất cả các bệnh gan. Bệnh viêm gan do nhiều loại vi khuẩn ưa gan (hepatotropic viruses) gây nên. Nói chung, đa số (95%) trường hợp gan viêm đều do một trong sáu loại siêu vi có mang tên A,B,C,D, E và G gây nên. Ngoài ra còn những vi khuẩn khác như Epstein-Barr (có liên hệ tới bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn-infectious mononucleosis), vi khuẩn cự bào (cytomegalovirus) và vi-khuẩn herpes có thể đưa tới những hội chứng đau gan cấp tính. Những bệnh này thường có giới hạn và sẽ không được đề cập tới ở đây.

Vi khuẩn A và E thuộc loại không có bọc (nonenveloped viruses) được truyền theo đường ruột (enteral transmission) và chỉ gây nên bệnh cấp tính, đi từ tình trạng không có triệu chứng gì tới viêm gan bạo phát (fulminant hepatitis) và gây tử vong.

Gan viêm do siêu vi A (HAV)

Vi khuẩn loại A là một vi khuẩn nhỏ picornavirus (thuộc nhóm siêu vi RNA), không có bọc, đơn dải, có thành phần giống như vi khuẩn bệnh tê liệt (poliomyelitis virus). Nó tương đối chịu được

sức nóng và có thể sống lâu dưới 20 độ bách phân. Nó sẽ mất độc tính sau khi được hấp, nấu trong nước sôi, được bỏ dưới tia tử ngoại cực tím hoặc ngâm trong formalin và iodine (1).

Dịch tễ học

Gan viêm loại A có tỷ lệ lưu hành cao nhất tại Phi châu, Á châu, Mỹ Latin, Mễ tây cơ, và Nam Mỹ với tỷ số 100% chứng nhận bởi thử nghiệm huyết thanh. Trong nước Mỹ, 33% tổng số những người mắc bệnh kết quả thử nghiệm cho biết đã bị nhiễm trùng từ trước (2).

Gan viêm loại A đặc biệt xảy ra tại những nơi thiếu vệ sinh cá nhân và công cộng. Gan viêm A là kết quả của sự nhiễm trùng nước bởi phân từ cống rãnh thường xảy ra tại các quốc gia kém mở mang (Á Châu, Phi Châu và Nam Mỹ). Vì lý do trên bệnh này được gọi là lây từ phân qua mồm (oral-fecal transmission).

Tại các nước đang mở mang, người dân mắc bệnh từ lúc còn nhỏ, thường là ở tình trạng hạ lâm sàng (không có triệu chứng) và tỷ lệ người lớn được miễn nhiễm lên rất cao (90%) so với tỷ lệ tương đối thấp cho những người lớn sống tại các nước văn minh cơ giới (35%).

Ngay tại Mỹ, trong thập niên từ 1987 tới 1997, gan viêm loại A là một trong những bệnh có thể ngừa được bằng thuốc chủng, được báo cáo nhiều nhất. Mỗi năm có từ 125 tới 200 ngàn trường hợp theo báo cáo của CDC (bệnh này có tầm quan trọng đặc biệt đối với người dân sống tại vùng Memphis, Tennessee vì chỉ có trong mấy tháng năm 1995 đã có trên 200 trường hợp mà đa số là các em nhỏ ở vườn trẻ còn mang tã, những người chăm sóc cho các em đó, những nhân viên và khách hàng các tiệm ăn) (3).

Tường trình bệnh lý

Thời gian ủ bệnh (incubation period) kéo dài từ 15 tới 45 ngày và vi khuẩn có trong phần trong vòng 2 tuần từ khi bệnh bộc phát. Sự hiện diện của kháng thể HAV-IgM trong huyết thanh cho ta biết bệnh mới phát (recent infection) trong khi sự hiện diện của kháng thể HAV-IgG chứng tỏ bệnh xảy ra trong quá khứ và người bệnh hiện nay đã ở vào tình trạng miễn nhiễm (past infection and immunity).

Phần lớn trẻ em mắc viêm gan cấp tính không bị vàng da và chỉ có triệu chứng giống như cúm nhẹ. Trái lại đa số người lớn bị vàng da và mắt khi bị viêm gan cấp tính, tổng số là khoảng 84 tới 134 nghìn người bị bệnh có triệu chứng mỗi năm. Bệnh nhân có thể đại tiện ra phần hơi trắng, giống như cứt cò (clay colored stools), bị ngứa ngáy và rất sợ khói thuốc lá. Họ thường bị sưng gan và lớn lá lách trong 15 tới 20% trường hợp. Đối với khoảng 15 tới 20% bệnh nhân, bệnh có thể tái phát hoặc trong huyết thanh họ có những biến đổi sinh hoá trong vòng 3 đến 6 tháng sau khi khỏi bệnh.

Tình trạng bệnh kinh niên không xảy ra cho gan viêm loại A và 99 % người bệnh sẽ bình phục và không bị di chứng gì hết. Độ 5 tới 10% số người mắc bệnh có thể mắc chứng ứ mật (cholestasis) với triệu chứng vàng da và ngứa ngáy kéo dài nhiều tháng.

Điều trị

1-Phòng ngừa

Một cách phòng bệnh hữu hiệu và quan trọng là nên tập được thói quen hàng ngày là rửa tay kỹ càng ít nhất là 10 giây sau khi đi vệ sinh và trước khi ăn. Việc tiêu thụ cá sống và sò sống (sushi and oysters on half-shelf) được vớt tại những nơi mà nguồn nước bị nhiễm bởi vi khuẩn là nguyên do của những dịch nhỏ (miniepidemics) được thấy tại các nước văn minh. Những người sống tại các quốc gia này trước khi đi tới các nước kém mở mang (gan viêm A có tính cách dịch địa phương /endemics) cần phải được chích ngừa bệnh gan viêm loại A.

Để phòng ngừa bệnh này lan tràn, chúng ta nên ngừa cho những người có nguy cơ mắc bệnh là phương pháp hữu hiệu nhất. Sau đây là những người cần được chủng ngừa:

- a) Những du khách hay nhân viên những công ty làm việc tại những vùng có dịch địa phương (endemics) vì những người đó không được miễn nhiễm hay có tỷ lệ miễn nhiễm rất thấp (như đã bàn tới ở trên).
- b) Trẻ em và nhân viên làm việc tại các vườn trẻ và cha mẹ các em;
- c) Nhân viên nhà bếp và bồi bàn tại các tiệm ăn;
- d) Những người chích ma-túy vào tĩnh mạch (IV drug users)
- e) Bệnh nhân các dưỡng trí viện và các viện dưỡng lão.
- f) Những người mắc bệnh gan kinh niên cũng cần chích ngừa.
- g) Những quân nhân được biệt phái tới những vùng có dịch địa phương;
- h) Những người giao hợp qua hậu môn.

Havrix được chích vào bắp thịt với liều 720 IU (1 pk) với một liều thứ 2 từ 6 tới 12 tháng sau đó. Một liều duy nhất 1440 IU công hiệu để gây miễn nhiễm cho những người cần đi tới vùng có dịch địa phương 2 tuần sau khi chích. Sáu tháng sau những người này cần được chích thêm một liều nữa. (booster).

2.) Chữa trị

Đối với những người chưa được chích ngừa bao giờ, chưa từng tiếp xúc với người mắc bệnh, chủng ngừa thụ động (passive immunization) cũng công hiệu nếu được dùng sớm. Huyết thanh globulin miễn nhiễm (0.02-0.06 pk cho một kilogram cân nặng) phải được chích trong vòng 2 tuần sau khi tiếp xúc.

Một liều 2pk phòng bệnh từ ba tới bốn tháng, một liều 5 pk phòng bệnh cho tới 6 tháng.

Gan viêm do siêu vi B (HBV)

Siêu vi loại B là một siêu vi thuộc nhóm DNA, có 2 dải không hoàn toàn (double-stranded incomplete virus) gồm có một vỏ lipoprotein và một lõi HBV DNA và nhiều protein khác. HBV DNA có 4 gen. Gen bề mặt là thành phần của kháng sinh bề mặt (SAg) tức là vỏ lipoprotein, gen polymerase là thành phần DNA polymerase; gen lõi gồm có 2 protein, kháng sinh lõi, và kháng sinh E (E Ag) và gen X là một protein có nhiệm vụ trong sự phiên mã (transcription) và sao chép (replication). Loại vi khuẩn này sống dai và có thể truyền bệnh nhiều tháng nếu nó được giữ đông lạnh dưới 20 độ bách phân. Nó có thể giết chết được ở 90 độ bách phân trong ít nhất 20 phút. Nó gây bệnh cho loài người, và loài giống người, như khỉ (động vật có tay/primates)

Dịch tế học

Trên thế giới, tỷ lệ lưu hành gan viêm loại B cao hơn 8% ở tại Á châu, Phi châu, Nam Mỹ và Gia nã Đại, thấp hơn 2% ở tại Hoa kỳ và Úc đại lợi (3).

Siêu vi loại B truyền dẫn bằng ngoài đường tiêu hóa (parenteral transmission); nó có thể gây nhiễm cấp tính cũng như mạn tính.

Những yếu-tố gây bệnh gồm có:

Chích thuốc vào tĩnh mạch, liên hệ tình dục (với người cùng giống cũng như khác giống), xâm mình, tổn thương vì kim chích đã dùng cho những người bị gan viêm mạn tính, truyền máu trước năm 1975, lọc máu (thẩm tách máu/hemodialysis) và truyền bệnh theo chiều dọc (vertical transmission) từ mẹ cho con. Những người dễ mắc bệnh gồm có nhân viên ngành Y-Tế, đặc biệt là y-sĩ giải phẫu, nha-sĩ, nhân viên chuyên lấy máu tại phòng thí nghiệm và các y-tá làm việc tại các trung tâm lọc máu/thẩm tách (dialysis centers).

Tỷ lệ trường hợp mắc bệnh trên đất Mỹ là từ 140 tới 320 nghìn trường hợp mỗi năm. Khoảng 5 tới 6% dân Mỹ đã tiếp xúc với HBV. Ổ chứa (reservoir) bệnh mạn tính gồm có 1.25 triệu dân Mỹ và 400 triệu dân trên thế giới (3).

Định bệnh và tiến trình của bệnh

Thời gian ủ bệnh kéo dài từ 4 tuần tới 6 tháng. Triệu chứng gồm có mệt mỏi, ăn không ngon miệng, buồn ói, nóng sốt, đau nhức hay khó chịu dưới cạnh sườn bên phải. Đôi khi người bệnh nổi ngứa, đau nhức các khớp xương. Chứng vàng da xảy ra từ 20 tới 50% các trường hợp và biến đi sau 2 tới 4 tuần. 80% tới 90% bệnh nhân bị nhiễm khuẩn cấp tính phục hồi hoàn toàn. Đa số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn mạn tính không có triệu chứng và không bị tổn thương gan(4). Thử máu để phát giác kháng sinh HBV và kháng thể sẽ xuất hiện sau sự tiếp xúc với vi khuẩn. Sau khi nhiễm bệnh cấp tính, tất cả các bệnh nhân đều có kháng sinh bề mặt và kháng thể lõi IgM. Những bệnh nhân bị sao chép vi khuẩn cũng có kháng sinh HBV E và HBV DNA. Sự mất sao chép vi khuẩn được đánh dấu bởi sự biến đổi trong huyết thanh từ kháng sinh E ra kháng thể E đi đôi với sự mất HBV DNA. Với thời gian, kháng thể lõi IgM sẽ giảm dần và kháng thể lõi IgG hãy còn phát hiện được. Khi bệnh nhân đa ổ bình phục, nồng độ thử nghiệm về gan (ALT và AST) sẽ trở lại bình thường và S Ag (kháng sinh bề mặt) sẽ được thay thế bởi S Ab (kháng thể bề mặt). Một giai-đoạn cửa sổ (window phase) thường có khi bệnh nhân đã mất kháng sinh bề mặt mà chưa thấy kháng thể bề mặt xuất hiện tới mức độ có thể đo được. Sự hiện diện của S Ab và sự biến mất của S Ag chứng tỏ sự có miễn nhiễm lâu dài.

Những người được chủng ngừa HBV chỉ có S Ab mà thôi và không có những dấu hiệu nhiễm khuẩn nào khác trong quá khứ (ví dụ kháng thể lõi chẳng hạn), Những đột biến (mutations) trong vùng tiền lõi cho phép HBV sao chép mà không sản xuất E Ag. Loại vi-khuẩn đột biến tiền lõi (precore mutants) trên được nhận diện trong huyết thanh nhờ sự phát hiện S Ag và HBV DNA và thường gây bệnh nặng hơn là vi-khuẩn loại hoang dã (wild type HBV).

Khoảng 45 tới 60% người lớn tiếp xúc với HBV sẽ có triệu chứng như vàng da và Aminotransferases Alanine (ALT/SGPT) có thể gia tăng từ 10 tới 20 lần. Mỗi năm có độ chừng 8400 tới 19000 người bệnh cần nhập viện vì nhiễm khuẩn cấp tính HBV. Suy gan bạo phát (fulminant hepatic failure) xảy ra trong 0.5% trường hợp.

Sự nhiễm khuẩn của trẻ sơ sinh từ người mẹ (perinatal transmission) thường không có triệu chứng và ít khi đưa tới sự loại bỏ vi khuẩn ra khỏi cơ thể (dưới 10%). Trái lại đa số người lớn nhiễm khuẩn cấp tính đều có triệu chứng (bị hay không bị vàng da), và sẽ bình phục, dưới 5% mắc nhiễm khuẩn mạn tính.

Những bệnh nhân mắc bệnh gan viêm B (HBV) có thể biết được qua thử nghiệm tìm trong huyết thanh bệnh sự hiện diện của kháng nguyên bề mặt (HBsAg) và kháng thể lõi loại B IgM (HBcAb Ig M) trong trường hợp bệnh cấp tính.

Khi người bệnh đã lành rồi, thì kháng nguyên bề mặt sẽ biến mất và kháng thể bề mặt sẽ xuất hiện.

Trong trường hợp người mang bệnh kinh niên, kháng nguyên bề mặt sẽ còn lại mãi mãi trong huyết thanh và kháng thể bề mặt loại B không bao giờ xuất hiện. Sự hiện diện của kháng nguyên loại e (một mảnh nhỏ của lõi) chứng tỏ rằng người bệnh rất dễ lây (highly infectious).

Ta cần nhớ rằng bệnh gan viêm cấp tính hoặc mạn tính giống như gan viêm do siêu vi có thể do gây nên bởi nhiều loại thuốc như diphenylhydantoin, acetaminophen, alpha-methyldopa, nhiều loại thuốc kháng viêm không phải steroid vv...Bệnh gan viêm tự miễn dịch (autoimmune hepatitis) hay bệnh Wilson cũng có thể giống như bệnh gan viêm do siêu vi gây nên.

Ý nghĩa của các thử nghiệm Gan viêm loại B (viết bởi Harold Margolis, MD, và Linda Moyer, RN)(3)

Bảng 1.

Thử nghiệm	Kết quả	Ý nghĩa
HBsAG anti-HBc anti-HBs	negative /âm negative /âm negative /âm	susceptive mẫn cảm
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negative âm hay dương dương	immune miễn nhiễm
HBsAg	dương	nhiễm bệnh

anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	dương dương âm	cấp tính
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	dương dương âm âm	nhiễm bệnh mạn tính
HBsAg anti-HBc anti-HBs	âm dương âm	có thể diễn nghĩa theo bốn cách khác nhau 1-phục hồi sau khi bị gan viêm cấp tính 2-có thể được miễn nhiễm nhẹ và thử nghiệm không nhạy cảm đủ để dò ra được mức độ rất thấp của anti-HBs trong huyết thanh 3- có thể nhạy cảm với với một kết quả dương giả hiệu anti-HBc 4- có thể không dò được mức HBsAg hiện diện trong huyết thanh và người bệnh thật sự chỉ là một người mang mầm bệnh.

Điều trị

1- Phòng ngừa là phương pháp hữu hiệu nhất để chống lại HBV. Tất cả trẻ em sắp đi học cần được chủng ngừa HBV. Ngoài ra vì nhóm có nguy cơ nhiễm khuẩn nhiều nhất ở vào lớp tuổi từ 15 tới 30, họ cần được chích ngừa. Những người khác cần được chích ngừa gồm có nhân viên y-tế, bệnh nhân các trung tâm lọc máu, những người tự chích thuốc vào tĩnh mạch và những người có liên hệ tình dục bừa bãi.

Vi khuẩn hiện diện trong nước bọt, tinh dịch, chất phân tiết âm hộ, máu, nước tiểu và nước tiết ra từ các vết thương bị nhiễm độc của người mắc bệnh.

Thuốc chích ngừa an toàn và sẽ mang lại miễn nhiễm lâu dài. Recombivax HB (10 mcg/mL) và Engerix-B (20 mcg/mL) được chích vào bắp thịt làm 3 lần, mỗi thứ 2 và thứ 3 được chích vào 4 tuần và 6 tháng sau mũi thứ nhất. Liều cho trẻ em là 10 mcg được chích với khoảng cách tương tự. Sau khi được chích, 95% người bệnh sẽ có mức độ bảo vệ kháng thể bề mặt (> 10 U/ml). Chỉ đối với những người có nguy cơ nhiễm khuẩn HBV cao, thì mới cần đo HB S Ab sau khi chích ngừa. Trong khoảng 50% số bệnh nhân, mức độ S Ab có thể xuống dưới mức mà những phương pháp thông thường dùng để đo có thể phát hiện được. Đa số các bệnh nhân đó vẫn được bảo vệ. Mũi chủng nhắc lại (booster dose) còn trong vòng bàn cãi nhưng có thể được dùng đối với nhóm dễ nhiễm khuẩn như nhân viên y-tế. Khoảng 5% thường dân không được miễn nhiễm sau khi chích ngừa, đối với những người này đôi khi một liều 40 mcg thuốc chủng có thể giúp họ được miễn nhiễm lâu dài.

Thuốc chủng ngừa HBV không công hiệu đối với bệnh nhân mà tình trạng miễn nhiễm bị suy yếu như trong bệnh liệt kháng, bệnh nhân đang lọc máu/thẩm tách máu vì thận suy, bệnh nhân bị xơ gan và bệnh nhân được ghép cơ quan đang dùng thuốc chống miễn nhiễm (immunosuppressive therapy).

2- Chữa trị: Khi người bị nhiễm khuẩn chưa được chủng ngừa, họ cần phải được chích thuốc HBV globulin miễn dịch (0.06 ml/kg) trong vòng 48 giờ đầu của sự tiếp xúc với vi khuẩn và được chủng ngừa sau đó.

Trường hợp HBV mạn tính nhiều khi có thể tiến triển trở nên bệnh nặng và cần phải chữa trị. Mục đích chính là loại vi khuẩn và giảm bớt sự hư hại của gan. Điều này có nghĩa là tình trạng HBV mạn tính cũng như HCV mạn tính có thể đưa tới những biến chứng lâu dài như xơ gan và ung thư gan nguyên thủy (primary hepatocarcinoma). Những bệnh nhân ở vào tình trạng trên phải cần được theo dõi bằng thử nghiệm enzym của gan (serum transaminases), alfa-fetoprotein và siêu âm gan hoặc tốt hơn MRI (cộng hưởng từ quang ảnh) gan. Bệnh nhân phải tránh uống rượu và giới hạn dùng những thuốc có độc tính với gan.

Điều trị HBV mạn tính (kinh niên)

Hiện nay FDA chính thức chấp thuận cho ba loại thuốc để điều trị HBV kinh niên. Đó là interferon-alfa-2b (Intron), lamivudine (Epivir-HBV), và adefovir dipivoxil (Hepsera)

* **Interferon alfa-2b** bắt đầu cho phép điều trị từ năm 1992. Sự điều trị kéo dài 4 tới 6 tháng và làm thuyên giảm lâu dài cho ¼ tới 1/2 số bệnh nhân (5). Trước khi chữa trị, những thử nghiệm sơ khởi để phát hiện nồng độ ALT cao, nồng độ HBSAg, HBeAg và HBVDNA có thể đo được trong huyết thanh. Thiết sinh gan cần cũng cần được thực hiện.

Liều thuốc chích dưới da từ 5 tới 10 triệu đơn vị (IU) mỗi ngày, ba lần mỗi tuần. Sau 6 tới 8 giờ nhận liều thứ nhất, người bệnh sẽ bị triệu chứng giống như cúm kéo dài mười hai giờ. Cứ 2 tới 4 tuần, nồng độ ALT cần được đo lại, nếu kết quả không trở lại bình thường sau ba tháng thì bệnh nhân phải ngưng thuốc. Nồng độ HBSAg, HBeAg và HBVDNA cần phải được đo lại khi điều trị xong và sáu tháng sau. Mức độ HBSAg có thể phát hiện được sau nhiều năm (5,6).

Gần đây khi có thuốc uống lamivudine thì interferon alfa-2b đã ít được dùng hơn. Cũng có trường hợp dùng hỗn hợp cả hai thứ có kết quả tốt hơn theo giả định rằng vì hai loại thuốc này có cơ chế tác dụng khác nhau.

Những phản ứng phụ gồm có đau nhức các khớp xương và bắp thịt, nóng sốt, ớn lạnh, nhức đầu và sần muện. Những phản ứng phụ nặng xảy ra cho 2% bệnh nhân như suy tim, suy thận, sần muện nặng có thể đưa tới tử tử, kinh phong, viêm võng mô và điếc tai.

* **Pegylated interferon alfa-2b**: theo tường trình mới nhất trên báo *The Lancet* tháng 1, 2005, thì pegylated interferon được coi là có hiệu nghiệm hơn để chữa trị gan viêm HBV kinh niên, dùng riêng rẽ hay dùng phối hợp với lamivudine.

* **Lamivudine** (Epivir-HBV) là một tổng hợp nucleoside analog. Lamivudine ngăn cản hoạt tính ghi chép đảo nghịch (reverse transcriptase activity) của cả HBV và HIV, ngăn ngừa tổng hợp dài DNA của HBV.

* **Adefovir dipivoxil** (Hepsera), một nucleotide analog khác, là thuốc thứ 3 được công nhận để chữa trị gan viêm mạn tính loại B sau interferon alpha-2b và lamivudine. Tương tự như lamivudine, nó có hoạt tính với reverse transcriptase của HIV và DNA polymerase của HBV. Tuy nhiên nó chỉ được dùng để chữa trị gan viêm mạn tính loại B cho người lớn mà cơ năng gan được bù trừ (compensated liver disease) và bệnh nhân đã được điều trị với lamivudine không có kết quả dù cơ năng gan được bù trừ hay không. Gần đây dùng hỗn hợp cả hai thuốc lamivudine và adefovir cũng đã được dùng cho nhiều trường hợp khi bệnh nhân phải chữa trị lâu dài hay là ở những bệnh nhân mà thấy có sự lờn thuốc lamivudine khi bị bệnh gan viêm ở giai đoạn quá nặng.

Gan viêm do siêu vi C (HCV)

Siêu vi này đã được nhận diện từ năm 1989 như có thể là nguyên nhân gây nên gan viêm không phải là A cũng không phải là B, phát hiện sau những cuộc tiếp máu. HCV là một siêu vi thuộc họ Flaviviridae, đơn dài, có bao. Hầu hết bệnh nhân HCV đều trở nên mắc bệnh mạn tính. đôi khi có thể trở nên bị bệnh xơ gan và ung thư tế bào gan.

Có đến cỡ 20% trường hợp gan viêm cấp tính là thuộc HCV, với số tử vong lên đến 20,000 trường hợp mới nhiễm bệnh mỗi năm, và cỡ 10,000 người chết hàng năm. Nếu không chữa chạy cho có hiệu nghiệm, số tử vong có thể tăng lên gấp ba trong vòng 10 đến 20 năm tới. HCV là lý do dẫn đầu cho những giải phẫu thay gan trong nước Mỹ (7).

Dịch tễ học

Những yếu-tố gây bệnh chính là tiếp máu hoặc những chất dẫn xuất từ máu trước năm 1992, chích thuốc vào tĩnh mạch hay xịt thuốc vào mũi, xâm mình hoặc khoan lỗ vào thân mình, liên hệ tình dục khác phái một cách bừa bãi, huyết thẩm tách (hemodialysis) lâu dài, tiếp xúc với máu vì nghề nghiệp (nhân viên y-tế) và tiếp nhận cơ quan hoặc mô từ những người hiến bị mắc bệnh HCV. Nguy cơ mắc bệnh trong trường hợp một vợ một chồng thường thấp (dưới 3%) cũng như sự truyền dẫn từ mẹ cho con. Tuy nhiên nguy cơ đó tăng lên nếu người tình hoặc người mẹ bị nhiễm thêm HIV. Nguy cơ mắc bệnh sau khi bị kim đâm (needlestick) là từ 1 tới 10% (trung bình 1.8%)

Thời gian ủ bệnh cho HCV kéo dài từ 2 tới 20 tuần lễ. Ước chừng có 36 nghìn trường hợp nhiễm khuẩn mới xảy ra mỗi năm và tỷ lệ bệnh mạn tính cao hơn 85%. Kết quả ổ chứa bệnh HCV mạn tính là 4 tới 5 triệu trên đất Mỹ và trên 175 triệu trên toàn cầu. Hiện nay chưa có thuốc chủng ngừa HCV.

Định bệnh

Có nhiều thử nghiệm giúp ta định bệnh HCV. Thí nghiệm căn bản là khảo nghiệm miễn dịch dùng điều-tử kháng-HCV (anti -HCV enzyme immunoassay) có thể phát hiện được những kháng thể được sản xuất khi người bệnh nhiễm HCV. Trái lại với kháng thể chống lại HAV và kháng thể bề mặt HBV, kháng thể HCV không có tính cách trung hòa và không bảo vệ chống lại bệnh đương thời hay bệnh tái diễn. Khảo nghiệm trên có độ mẫn cảm (sensitivity) 95% và giá trị dự đoán dương 95% (predictive positive value) để nhận biết HCV trong những bệnh nhân có thử nghiệm cao về gan và những yếu-tố rủi ro mắc HCV cao. Những kết quả dương sai có thể xảy ra. Giá trị dự đoán dương là 50% cho những người khỏe mạnh có thử nghiệm gan bình thường và không có yếu-tố rủi ro về HCV. Vì vậy thử nghiệm này không thích hợp để phát hiện bệnh trong công chúng.

Vì lý do nhiều kết quả dương sai đã xảy ra, những thử nghiệm bổ túc đã được thực hiện để xác định HCV. Trong đó có khảo nghiệm miễn dịch thẩm tái hợp (recombinant immunoblot assay). Khảo nghiệm kháng sinh - kháng thể này có một đặc tính lớn hơn là khảo nghiệm miễn dịch HCV. Ngoài ra HCV RNA có thể đo được trực tiếp. Có 2 loại khảo nghiệm để phát hiện vi-khuẩn. Khảo nghiệm dùng phản ứng dây chuyền polymerase (polymerase chain reaction) phát giác được HCV-RNA với độ mẫn cảm

cao nhất và giúp ta đo được lượng chuẩn độ HCV RNA. Không có tiêu- chuẩn phổ thông cho những khảo nghiệm căn cứ trên phản ứng dây chuyền polymerase vì vậy có sự khác biệt đáng kể về chuẩn độ siêu vi được đo bởi những phòng thí nghiệm khác nhau. Trái lại khảo nghiệm dây có nhánh DNA (branched-chain DNA assay) có thể được sao chép dễ dàng khi đo HCV RNA. Tuy nhiên khảo nghiệm này bị giới hạn ở chỗ nó không thể phát giác được chuẩn độ vi khuẩn dưới 200 nghìn hệ gen (genome) tương đương trong một phân khối. Những con bệnh mà vi khuẩn không thể phát giác được bằng thử nghiệm trên vẫn có thể bị nhiễm.

Bệnh HCV cấp tính :

Những thử nghiệm gan (aminotransferases) gia tăng Khoảng 25 tới 30% bệnh nhân có triệu chứng. Trái lại với HAV và HBV, trong gan viêm cấp tính HCV, suy gan bạo phát (fulminant hepatic failure) không xảy ra. Kháng thể HCV thường phát hiện từ 6 tới 12 tuần sau khi mắc bệnh. Dù rằng 10 tới 15% người bệnh tự nhiên hết bệnh, kháng thể HCV vẫn còn hiện diện mấy chục năm về sau.

Bệnh HCV mạn tính:

Đối với những người bệnh này, những thay đổi về phản ứng gan ALT có thể xuống mức độ bình thường trong thời gian ngắn hay lâu dài. Có nhiều biểu lộ ngoài gan của bệnh đã được phát hiện như bệnh có cryoglobulin trong máu hỗn hợp do miễn nhiễm không rõ nguyên do (immune-related essential mixed cryoglobulinemia), viêm cuộn mạch thận có màng tăng sinh

(membranoproliferative glomerulonephritis), loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện da muộn (porphyria cutanea tarda), loét giác mô, dạng u bạch huyết B (B cell lymphoma) và bệnh tiểu đường loại 2.

Điều trị

Bệnh HCV mạn tính có thể được chữa trị một cách khả quan hơn do sự điều trị phối hợp **interferon alpha** (IFN) và **ribavirin** (Rebetol, Copegus, Rivazole) hay dùng một hỗn hợp thuốc lưu hành trên thị trường của hãng Schering, Rebetron, gồm thuốc chích dưới da interferon và thuốc uống ribavirin. Tuy nhiên đối với nhiều nhóm người bệnh (nhóm có hệ gen loại 1, nhóm có tải lượng vi khuẩn cao, nhóm bị xơ gan), sự chữa trị cũng không có kết quả tốt (dưới 30% bệnh nhân có kết quả lâu dài). Ngoài ra những người bệnh đã từng được chữa trị với IFN mà không thuyên giảm, phối hợp IFN và ribavirin cũng không mang lại kết quả đáng khích lệ hơn. Những lựa chọn để mang lại kết quả khả quan hơn gồm có dùng liều IFN-alpha từng ngày, những thuốc mới phối hợp với IFN-alpha và sử dụng những IFN mới (pegylated IFN, consensus IFN).

1- Chữa trị lâu dài: chữa trị phối hợp với IFN-alpha (3 triệu đơn vị 3 lần trong một tuần) và ribavirin (1000-1200 mg mỗi ngày). Không nên dùng cho những bệnh nhân đã được chữa trị không hữu hiệu với IFN riêng rẽ (8).

Một cuộc nghiên cứu có nhiều trung tâm tham dự đã được thực hiện tại Ý. Liều cao IFN dùng trong thời gian lâu dài hơn có thể đem lại kết quả tốt hơn không? Bệnh nhân được phân phối làm 4 nhóm và được dùng 3 hoặc 5 triệu đơn vị IFN-alpha-2b phối hợp với ribavirin trong vòng 6 hay 12 tháng. Kết quả chỉ khả quan hơn đối với nhóm bệnh nhân có hệ gen số 1, không khá hơn đối với bệnh nhân có hệ gen số 2 và 3. Tuy nhiên kết quả tổng quát cũng còn thấp, chỉ được 23%, ngay cho cả những người bệnh được chữa trị với 5 triệu đơn vị IFN-alpha 3 lần mỗi tuần phối hợp với ribavirin trong 12 tháng (9).

2- Phối hợp ba thứ thuốc

Kết quả của những cuộc nghiên cứu khác tại Ý cho thấy có nhiều hứa hẹn khi phối hợp ba thứ thuốc IFN-alpha, ribavirin và amantadine. Báo cáo kết quả lâu dài tới 60% (10).

Một cuộc nghiên cứu thực hiện trên nhiều trung tâm tại Đức để theo dõi sự công hiệu của việc phối hợp 3 thứ thuốc so với phối hợp IFN/ribavirin cho 134 bệnh nhân đã dùng IFN không có hiệu quả. IFN alpha được dùng với liều mạnh 5 triệu đơn vị mỗi ngày trong 4 tuần đầu, tiếp theo bởi 5 triệu đơn vị 3 lần mỗi tuần trong 20 tuần và 3 triệu đơn vị cho thêm 24 tuần nữa. Kết quả lâu dài chỉ hơi cao hơn cho những bệnh nhân dùng amantadine (23.4%) so với số bệnh nhân chữa trị với IFN/ribavirin (17.1%). Sự khác biệt trên không đáng kể trên phương diện thống kê.

Vì vậy trong hiện tại, việc sử dụng 3 thứ thuốc phối hợp không thể được áp dụng như tiêu chuẩn để chữa trị cho những bệnh nhân đã được chữa trị không công hiệu với IFN.

Sử dụng liều thuốc mỗi ngày: muốn có một kết quả lâu dài, vi khuẩn cần được loại ra khỏi cơ thể càng sớm càng tốt. Nghiên cứu về vi khuẩn động học cho thấy việc dùng liều cao IFN-alpha mỗi ngày so với 3 lần mỗi tuần mang lại kết quả tốt.

Nhiều nhóm đã theo dõi ảnh hưởng của liều IFN-alpha và cách cho thuốc (3 lần mỗi tuần so với mỗi ngày) trên vi khuẩn động học. Kết quả ghi lại từ những bệnh nhân được dùng thuốc mỗi ngày cho thấy có sự giảm thiểu đáng kể và mau chóng mức độ HCV RNA trong máu. Tuy nhiên, trong buổi họp thường niên của Hiệp Hội Nghiên Cứu bệnh Gan tại Hoa Kỳ ở Dallas, Texas (tháng 10, 2000), báo cáo cho biết rằng liều cao IFN dùng mỗi ngày cũng không có tác dụng lâu dài đáng kể cho những bệnh nhân chưa được chữa trị, nếu cách điều trị được đổi ra 3 lần mỗi tuần về sau.

Nói chung, cách chữa trị lâu dài với liều mạnh và phối hợp nhiều thuốc có thể mang lại kết quả tốt cho bệnh nhân tới một mức nào đó. Tuy nhiên những phản ứng phụ và sự phí tổn rất đáng kể và hơn 2/3 bệnh nhân cũng không loại bỏ được vi khuẩn.

3- Pegylated interferons

Polyethylene glycol là một phân tử nhỏ có thể được trùng hợp hóa (polymerized) thành những chuỗi dài và gắn vào protein. Hiện nay có 2 pegylated IFN đang trong vòng nghiên cứu lâm sàng. PegIFN alpha-2a và PegIFN alpha-2b đều có sự thanh thải (clearance) chậm và thời gian bán thải (half-life) kéo dài (10 lần) so với IFN thường cho phép sử dụng thuốc mỗi tuần một lần. Hai PegIFN có những đặc điểm khác biệt, thời gian bán thải hơi khác và sự biến thể cũng như sự loại bỏ cũng khác nhau. PegIFN alpha-2a chuyển hóa trong gan trong khi PegIFN-2b chuyển hóa qua thận.

Những thử nghiệm lâm sàng sơ khởi cho biết chữa trị với PegIFN alpha-2a hay PegIFN alpha-2b mang lại kết quả bền hơn so với IFN thường. Ngay cả với những bệnh nhân bị xơ gan, 30% có kết quả kéo dài khi được chữa trị với 180 mcg PegIFN alfa-2a mỗi tuần trong 48 tuần (11).

Gần đây, sự phối hợp PegIFN với ribavirin giúp tăng kết quả tới 50%. Liều của PegIFN alfa-2b và ribavirin cần phải được điều chỉnh tùy theo cân nặng của người bệnh để đạt được kết quả mong muốn. Với bệnh nhân nặng dưới 65 kg dùng 1.5mcg/kg PegIFN alfa-2b và 800 mg ribavirin, với bệnh nhân cân nặng từ 65-85 kg dùng 1000 mg ribavirin và với bệnh nhân cân nặng trên 85 kg dùng 1200 mg ribavirin.

Sự phối hợp PegIFN alfa-2a với ribavirin và amantadine an toàn và hữu hiệu. Sự công hiệu cũng tương tự như hay khá hơn một ít so với IFN alfa-2b dùng 3 lần mỗi tuần phối hợp với ribavirin.

4- Consensus Interferon (CIFN)

CIFN là một phân tử "consensus" ú sinh cấu tạo, gồm có những aminoacids thường được nhận thấy trong những vị trí tương đương của alpha interferon thiên nhiên. CIFN có một sự tương đồng khoảng 89% ,30% và 60% với IFN alpha, IFN beta và IFN omega theo thứ tự. CIFN có một ái lực (affinity) gấp 10 lần đối với loại 1 tiếp nhận IFN so với IFN alpha-2a và IFN alpha -2b. Khi so sánh căn cứ trên đồng trọng khối, CIFN có một hoạt động sinh hóa 5 tới 10 lần cao hơn những interferon loại khác, điều này đã chứng tỏ là CIFN có hiệu nghiệm, đặc biệt đối với những bệnh nhân khó chữa trị (bệnh nhân nhiễm khuẩn HCV với cấu trúc di truyền loại 1) (12).

5- Bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HCV

Nhiều cuộc nghiên cứu theo dõi tác dụng của đồng nhiễm HBV trên tiến trình của HCV mạn tính. Dẫu rằng có sự đồng ý là những người bệnh nhiễm HCV mà có kháng sinh bề mặt (HBsAg) thường bị bệnh gan nặng, người bị nhiễm khuẩn HBV kín (không có HBsAg hiện diện, HBV DNA phát hiện được bằng phương pháp PCR) thường có một tiến trình lâm sàng nặng và không có kết quả tốt khi chữa trị bằng IFN. Tỷ lệ xơ gan thường cao hơn đối với bệnh nhân nhiễm khuẩn HBV và HCV so với bệnh nhân đã khỏi HBV. Có một điều đáng chú ý là vi khuẩn này thường cản trở sự sao chép của vi khuẩn kia.

Dẫu rằng HCV RNA chỉ có thể được phát giác trong 85% những bệnh nhân có kháng thể HCV mà không có kháng thể Hbc, 82% những bệnh nhân có kháng thể Hbc mà không có kháng sinh HBsAg đều có HCV RNA. Tuy nhiên HCV RNA chỉ được tìm thấy trong 44% bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HBV (HBsAg + và anti-HCV +). Yếu tố quan trọng nhất để phân biệt những bệnh nhân có với bệnh nhân không có HCV RNA là sự hiện diện của kháng thể đối với HDV (Gan viêm do siêu vi D hay delta). Yếu tố đó cho ta thấy rằng HDV có thể ngăn chặn sự sao chép của HBV và HCV.

Gan viêm do siêu vi D (HDV)

Tác nhân là một siêu vi RNA không đầy đủ, đòi hỏi sự hiện diện của HBV mới gây nên bệnh. HDV có thể xảy ra như *sự đồng nhiễm* (co-infection) hay *sự bội nhiễm* (superinfection) cho những người bệnh mắc HBV mạn tính.

Sự phân phối tỷ số mắc bệnh gan viêm loại D trên toàn cầu tùy thuộc theo mẫu hình của sự nhiễm bệnh gan viêm loại B kinh niên. Ở những nước ít bị nhiễm bệnh gan viêm B, tỷ số gan viêm D thường thấp trong số những người mang mầm bệnh (<10%), và giữa những người mắc

bệnh về gan liên quan đến gan viêm loại B (<25%). Ở những nước có mức độ bệnh gan viêm B lưu hành khá cao, thì tỷ số lưu hành bệnh gan viêm D cũng cao. Tuy nhiên, theo bản tường trình của trung tâm quốc gia về bệnh nhiễm trùng (CDC) thì trong những nước vùng Đông Nam Á châu và Trung quốc, tỷ lệ bệnh gan viêm B dù lưu hành cao, nhân số bị bệnh gan viêm D không nhiều.

Sự truyền dẫn bệnh giống như với HBV. Yếu-tố rủi ro quan trọng nhất ở Hoa Kỳ là chích thuốc vào tĩnh mạch. HDV cũng thông thường trên một vài nơi trên thế giới như Ý, Nam Mỹ và Phi Châu.

Tiến trình HDV thường nặng hơn là với HBV riêng rẽ và có thể đưa tới suy gan cấp tính.

Thời gian ủ bệnh kéo dài từ 2 tới 8 tuần. Bệnh phát khởi đột ngột và triệu chứng giống như của HBV. Tử vong do HDV từ 2 tới 20%.

Định bệnh HDV thực hiện được nhờ sự phát giác kháng thể đối với HDV. Những kháng thể này cần được đo trong trường hợp mắc HBV mạn tính.

Thuốc ngừa HBV sẽ bảo vệ những người không bị HBV chống lại HDV nhưng không công hiệu đối với người mang mầm HBV.

Gan viêm do siêu vi E (HEV)

Siêu vi E là một vi khuẩn nhỏ không có bọc, giống như HAV và bị lây theo hình thức từ phân qua mồm. Gan viêm loại này ít thấy tại Mỹ, HEV thường gây dịch và những bộc phát rải rác ở Mễ, Trung Mỹ và Nam Mỹ, Trung Hoa, Ấn Độ và một vài nơi ở Phi Châu. HEV chỉ gây bệnh cấp tính giống như HAV và không có tình trạng kinh niên. Khác với các loại gan viêm do siêu vi khác gây nên, HEV có thể đưa tới suy gan cho phụ nữ khi mang thai (tỷ lệ nói chung là 1% đến 3%, riêng cho phụ nữ mang thai tỷ lệ này lên tới 15% đến 25%)

Thời gian ủ bệnh kéo dài từ 2 tới 9 tuần Trong thời gian này và thời kỳ mới mắc bệnh, sự định bệnh có thể được thực hiện bằng cách dùng kính hiển vi miễn nhiễm điện tử (immunolectron microscope) . Hiện nay thử nghiệm để phát hiện kháng thể với HEV chỉ có thể thực hiện được tại những phòng thí nghiệm đặc biệt.

Gan viêm do siêu vi G (HGV)

Gan viêm do siêu vi từ A tới E tương trưng cho trên 95% các trường hợp gan viêm mà người bệnh mắc phải trong cộng đồng tại Hoa Kỳ. HGV được phát hiện nhờ thử nghiệm phản ứng dây chuyền polymerase (PCR) trong một vài người bệnh nhiễm khuẩn không phải A, B và C sau khi được tiếp máu. HGV là một siêu vi RNA 2 5% đồng dạng với HCV. Những cuộc nghiên cứu đã phát hiện HGV RNA trong 4% những người hiến máu. Tuy nhiên HGV không đưa tới tình trạng bệnh kinh niên và vì vậy thử nghiệm để tìm HGV không cần thiết cho những người cho máu.

Bảng 2.

	A	B	C	D	E
Loại siêu vi	RNA; họ Picornaviridae	DNA; họ Hepadnaviridae	RNA; tác nhân giống flavivirus (sáu kiểu gen)	RNA; tác nhân delta	RNA
Cách truyền dẫn	Qua ruột (đồ ăn,nước, máu (rất hiếm)	Máu và các chất tiết ra từ cơ thể	Máu	Máu	Qua ruột
Những yếu-tố gây bệnh chính	Tiếp xúc với đồ ăn, nước bị nhiễm	chích thuốc vào tĩnh mạch, giao hợp với	chích thuốc vào tĩnh mạch, giao	Hiện diện của siêu vi gan B,chích thuốc	Du hành tới những vùng có dịch địa

	khuẩn, phân; vườn trẻ và những viện dưỡng lão hay trung tâm trị bệnh tâm thần; du hành tới những vùng có dịch địa phương	người bị nhiễm khuẩn hay với nhiều người, giao hợp qua hậu môn, tiếp xúc vì nghề nghiệp	hợp với nhiều người	vào tĩnh mạch, giao hợp với nhiều người	phương, những nước kém mở mang
Thời gian ủ bệnh (trung bình)	4 tuần (15- 50 ngày)	50 ngày (1- 6 tháng)	6 – 7 tuần (2- 26 tuần)	2- 8 tuần	2- 9 tuần
Tiến trình bệnh lý	Khởi sự bất thần, có giới hạn (1- 4 tuần) , không có mạn tính	Cấp tính trong 90% trường hợp, mạn tính trong 5-10%	Cấp tính trong 20% trường hợp, mạn tính trong 80%	Cấp tính và mạn tính	Cấp tính, có giới hạn, tử vong cao đối với đàn bà có thai
Thử nghiệm để định bệnh	IgM anti-HAV trong giai đoạn cấp tính, IgG anti-HAV chứng tỏ tình trạng miễn dịch	HBsAg: dương (+) trong trường hợp nhiễm bệnh cấp tính và chứng tỏ tình trạng bệnh mạn tính nếu hiện diện trên 6 tháng HBeAg: chứng tỏ sự dễ lây bệnh; IgM anti-HBc: chứng tỏ bệnh cấp tính IgG anti-HBc : dương cả đời	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-HDV, HBsAg	IgM anti-HEV IgG anti-HEV
Điều trị	Hỗ trợ	Cấp tính: hỗ trợ; Mạn tính: interferon alpha-2 b, famciclovir, lamivudine	Cấp tính: hỗ trợ; Mạn tính: interferon alpha-2 b, pegylated interferon, phối hợp interferon và ribavirin	Hỗ trợ, interferon alpha- 2b	Hỗ trợ
Sau khi tiếp xúc	Chủng ngừa thụ động với globulin miễn nhiễm, thuốc chủng ngừa HAV (cần	Thuốc chủng ngừa HBV (3 mũi chích trong 6 tháng), thuốc globulin miễn	Không có thuốc để trị	Thuốc chủng ngừa HBV bảo vệ chống lại HDV Không có thuốc để trị	Không có thuốc để trị

	phải chích mũi thứ nhì)	nhiễm chủng hepatitis B		sau khi tiếp xúc	
--	----------------------------	----------------------------	--	---------------------	--

IgM, immunoglobulin M; anti-HAV, antibody to hepatitis A virus; IgG, immunoglobulin G; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; anti-HDV, antibody to hepatitis D virus; anti-HEV, antibody to hepatitis E virus.

Tài liệu tham khảo

- 1-Koff RS. Hepatitis A. Lancet. 1998; 351:1643-49
- 2- American Digestive Health Foundation. *Viral hepatitis facts: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C*:
www.gastro.org/adhf/vhfacts4.html
- 3- National Center for Infectious Diseases. *Viral hepatitis*:
www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/
- 4-Gurevich I. Hepatitis part II. *Viral hepatitis B, C, and D. Heart Lung*. 1993;22:450-458.
- 5- .Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. *The treatment of chronic viral hepatitis*. N Engl J Med. 1997;336:347-356.
- 6- Gish RG, Balart L. *State-of-the-art interferon therapy for chronic viral hepatitis*. Am J Managed Care. 1998;4(11 suppl):S680-S685.
- 7- National Institute of Health. *Management of Hepatitis C*: NIH Consensus statement. 1997;336:347-356
- 8- Wedemeyerh, Jackel E, Wedemeyer J, et al. *Is combination therapy of chronic hepatitis C with interferon alpha and ribavirin in primary IFN nonresponders indicated?*. Z Gastroenterol. 1998;36:819-27
- 9- Sarraco G, Ciancio A, Oliver A, et al. *A randomized 4-arm multicenter study of IFN alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patient with chronic hepatitis C not responding to IFN alone*. Program and abstract of the 36th ann. meeting of the Eu. Ass. for the study of the Liver; April 18-22; Prague, Czech Republic
- 10- Brillanti S, Levantesi F, MAsi, et al. *Triple therapy as a new option for patients with interferon alfa-2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C*. Hepatology. 2000;32:835-41
- 11- Zeuzem S, Feiman SV, Rasenack, et al. *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C*. N Eng J Med.2000; 343: 1666-72.
- 12- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis*. N Engl J Med. 2000;343:1673-1680.