

ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC DAA Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN C MẠN TẠI BỆNH VIỆN NHẬT TÂN

Châu Hữu Hầu

Bệnh viện Nhật Tân

TÓM TẮT. Điều trị bằng DAA ở bệnh nhân VGC mạn tại bệnh viện Nhật Tân. Từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2016, bệnh viện Nhật Tân đã điều trị cho 20 bệnh nhân VGC mạn bao gồm 11 bệnh nhân kiểu gen 2 (SOF+RBV), 8 bệnh nhân kiểu gen 1 và 1 bệnh nhân kiểu gen 6 (LED+SOF). Trong số đó có 2 bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp chuẩn (IFN+RBV) thất bại và 4 BN xơ gan còn bù. Tất cả đều có kết quả tốt với 100% HCV RNA âm và ít có tác dụng phụ khi vừa chấm dứt điều trị. Có 7 BN sau 3 tháng ngưng điều trị vẫn còn HCV RNA âm và các bệnh nhân khác chưa đến ngày tái khám.

SUMMARY. Direct-acting antivirals (DAA) therapy in chronic hepatitis C patients in the Nhat Tan hospital. From January to September 2016, Nhat Tan hospital had treated 20 patients with chronic hepatitis C included 11 patients with genotype 2 (SOF+RBV), 8 patients with genotype 1 and 1 patients with genotype 6 (LED + SOF, LEDVIR). Among of them there were 2 patients treated with standard therapy (IFN + RBV) failures and 4 patients with compensated cirrhosis. All patients had very good results with 100% HCV RNA negative and less side effects when treatment had ended. Seven patients discontinued treatment after 3 months were still negative HCV RNA and other patients was not to re-examination dates

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kể từ năm 1991, interferon được FDA chấp thuận trong điều trị viêm gan C mạn (VGCM) mở ra một kỷ nguyên điều trị VGCM mới mặc dù tỷ lệ điều trị hết bệnh còn thấp 6-26% với nhiều tác dụng phụ. Đến năm 1998, Interferon (IFN)+ribavirin (RBV) được phối hợp điều trị làm tăng hiệu quả lên 34-42%. Năm 2001, Pegylated IFN+RBV được dùng, hiệu quả tăng lên 40-50%. Năm 2011, thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) điều trị VGCM bắt đầu với boceprevir và telaprevir làm tăng hiệu quả điều trị VGCM lên 50-75%. Năm 2013, DAA điều trị VGC bùng nổ với các thuốc simeprevir, sofosbuvir, dùng phối hợp đưa hiệu quả lên 85-93% và năm 2015,

các thuốc khác lại ra đời daclatasvir, ledipasvir, paritaprevir, dasabuvir với hiệu quả 90-100% và năm 2016 với các thuốc velpatasvir, grazoprevir với hiệu quả 94-100%. Cuộc chiến chống VGCM vẫn còn tiếp tục và ngày càng hiệu quả hơn nhằm quét sạch VGCM trên toàn thế giới.

Sofosbuvir (SOF) là chất ức chế tương tự nucleos(t)ide của NS5B polymerase đặc hiệu HCV, được dùng điều trị VGCM. HCV kiểu gen 1 được điều trị bằng SOF+IFN- α + RBV trong 12 tuần, hoặc SOF+RBV trong 24 tuần ở BN không thể điều trị bằng IFN.

Ledipasvir (LED) là chất ức chế HCV NS5A được chứng minh trong điều trị VGCM kiểu gen 1a và 1b. Trong thử nghiệm LONESTAR giai đoạn 2, các BN nhiễm VGCM kiểu gen 1 không xơ gan được điều trị bằng LED+SOF $\pm$ RBV có tỷ lệ đáp ứng kéo dài 95-100%. Các thử nghiệm ION-1⁽¹⁾ và ION-2⁽²⁾ giai đoạn 3 trong 12 tuần điều trị bằng LED+SOF kết hợp có tỷ lệ đáp ứng tương tự với các BN được điều trị trong 24 tuần.

Đối với HCV kiểu gen 2, theo khuyến cáo năm 2016 của AASLD và IDSA thì DAA trong điều trị VGCM kiểu gen 2 là: sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg), daclatasvir (60 mg)/sofosbuvir (400 mg) ở BN không xơ gan, sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) đối với BN xơ gan còn bù. BN được điều trị trong 12 tuần. Nhưng đối với BN VGCM kiểu gen 2 xơ gan mất bù thì điều trị trong 16-24 tuần⁽³⁾. Zeuzem và cs đã nghiên cứu dùng Sofosbuvir 400 mg/Ribavirin 500 mg điều trị cho BN VGCM kiểu gen 2 thì thấy 93% BN có đáp ứng bền vững khi điều trị trong 12 tuần⁽⁴⁾.

LED+SOF có hoạt tính in vitro chống lại HCV kiểu gen 6. Theo Kohler, 2014, 25 BN kiểu gen 6 được điều trị bằng LED+SOF. Đáp ứng bền vững sau khi ngưng điều trị 12 tuần là 96% (24/25). Không có BN nào ngưng điều trị vì tác dụng phụ của thuốc⁽⁵⁾.

Tại nước ta, hiện chỉ lưu hành 2 phối hợp thuốc là Ledvir (LED 90mg+SOF 400 mg) và SOF 400 mg + RBV 500 mg. Các kiểu gen thường gặp ở Việt Nam là 2, 1 và 6. Và kiểu gen 2 có thể điều trị bằng SOF+RBV, các kiểu gen 1 và 6 có thể điều trị bằng LED+ SOF. Sau đây là nghiên cứu của chúng tôi trong điều trị VGCM bằng thuốc DAA.

ĐỐI TƯỢNG VÀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các BN viêm gan C có yêu cầu chữa trị. **Đối tượng loại trừ:** Các BN chưa có điều kiện điều trị, BN bị xơ gan mất bù.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 1/2016 đến 9/2016, tại bệnh viện Nhật Tân, Châu Đốc, An Giang. Khi được chọn điều trị, BN sẽ được điều trị trong 12 tuần.

Một số định nghĩa⁽⁶⁾

Lượng virus ban đầu: Lượng virus trong máu trước khi khởi đầu điều trị. Lượng virus càng cao có nghĩa là virus sao chép nhanh và khả năng lành bệnh kém.

Đáp ứng virus học nhanh (RVR): HCV RNA(-) tuần điều trị 4, khả năng lành bệnh cao

Đáp ứng virus học sớm (EVR): HCV RNA huyết thanh không phát hiện được vào tuần điều trị 12 (EVR hoàn toàn). Hoặc HCV RNA giảm >2 log (100 lần) nồng độ ban đầu (EVR một phần). Nếu không đạt được EVR thì khả năng lành bệnh thấp.

Đáp ứng cuối điều trị (ETR): HCV RNA(-) trong máu vào cuối điều trị.

Đáp ứng virus học bền vững (SVR, ĐUVHBV): HCV RNA(-) 6 tháng sau khi ngưng điều trị. **SVR12** hoặc **SVR24:** HCV RNA(-) sau 12 hoặc 24 tuần ngưng điều trị.

Cách tiến hành nghiên cứu: Các BN khi đã đồng ý điều trị sẽ được xét nghiệm anti-HCV. Nếu anti-HCV(+) sẽ được gửi đi xét nghiệm PCR gồm định kiểu gen và định lượng virus tại Công ty Việt Á có độ nhạy <300 copies/ml. Khi BN đã được xác định kiểu gen và số lượng virus xong, BN sẽ được xét nghiệm tiếp theo phác đồ của Bộ Y tế bao gồm: công thức máu, urê, creatinin, điện giải đồ huyết thanh, chức năng gan (AST, ALT, GGT, bilirubin, albumin, AFP, prothrombin, INR), X-quang tim phổi, nội tiết: FT4, TSH, ECG, siêu âm ổ bụng, đánh giá tình trạng xơ hóa gan bằng APRI của máy Siemens S2000, HBsAg, anti-HIV. Test định tính thử thai nếu bệnh nhân nữ.

Theo dõi trong và sau điều trị: BN sẽ được xét nghiệm định lượng HCV RNA vào cuối tuần thứ 4 (RVR), tuần thứ 12 là tuần chấm dứt điều trị (ETR, hoặc EVR). Trong tuần này cũng sẽ lặp lại các xét nghiệm ban đầu. Sau đó BN sẽ được xét nghiệm theo dõi định lượng HCV RNA sau 12 tuần ngưng điều trị để tìm SVR12.

Xử lý thống kê

Dùng SPSS 16.0 để xử lý. Số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Dùng crosstabs để tìm χ^2 nhằm tìm khác biệt của biến nhị phân. Dùng Paired Samples T Test để phân tích các chuỗi số bất cặp.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 20 BN được điều trị DAA. Nam 11 người, chiếm 55%. Tuổi từ 23-80, tuổi trung bình là $57,5 \pm 12.6$. Kiểu gen phân bố như sau: Kiểu gen 2 có 11 trường hợp (55%), kiểu gen 1 có 8 trường hợp (40%), và kiểu gen 6 có 1 trường hợp (5%).

Bảng 1. Kiểu gen phân bố theo giới

	Kiểu gen			Cộng
	1	2	6	
Nữ	6	5	0	11
Nam	2	6	1	9
Cộng	8 (40%)	11 (55%)	1 (5%)	20

Bảng 2. Điều trị theo kiểu gen

Thuốc điều trị	Kgen 1	Kgen 2	Kgen 6	Cộng
Ledvir (Ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg)	7	0	1	8
Sofosbuvir 400 mg + Ribavirin 500 mg	0	11	0	11
IFN- α +RBV sau thay bằng SOF+IFN- α +RBV	1	0	0	1
Cộng	8	11	0	20

Bảng 3. Kết quả điều trị

Kiểu gen	Số BN	Lượng virus trung bình ban đầu	Đáp ứng nhanh (RVR) sau 4 tuần điều trị (RVR/số ca), còn lại dưới ngưỡng	Đáp ứng cuối điều trị sau 12 tuần (ETR)	Đáp ứng virus sau 12 tuần ngưng điều trị (SVR12)
1	8	21,077,712	1/8	8/8 (100%)	Chỉ có 7 ca xét nghiệm sau 3 tháng ngưng điều trị. Kết quả cả 7 ca đều âm tính
2	11	18,326,718	1/11, trong đó có 1 ca 500 copies/ml	11/11 (100%)	
6	1	3,320,000	0/1 dưới ngưỡng	1/1 (100%)	

Bảng 4. Tác dụng phụ lên các chỉ số qua so sánh mẫu bắt cặp trước và sau điều trị

Cặp	Khác biệt cặp		t	P
	Trước điều trị	Khi dứt điều trị		
Bạch cầu	6.140±2.420	6.110 ± 1.590	0,036	0,972
Hồng cầu (triệu)	4,440 ± 0,630	4,070 ± 0,840	2,69	0,014
Tiểu cầu	206.000 ± 64.000	221.000 ± 61.000	-1,390	0,181
SWV m/s AcusonS2000	1,55 ± 0,65	1,49 ± 0,55	0,913	0,373
Nồng độ AFP IU/ml	6,7 ± 11,2	4,00 ± 4,67	0,708	0,104

Bảng 5. BN bị xơ gan còn bù vẫn đáp ứng tốt (có 4 BN trong nghiên cứu này)

STT	Tuổi BN	Kiểu gen	Số lượng virus ban đầu	SWV (tốc độ sóng biến dạng)
1	70	2	13.600.000	2.07
2	76	2	73.900	2.42
3	80	2	25.900.000	3.77
4	68	6	3.230.000	2.12

Trong số này có một BN nam, 56 tuổi nhiễm HCV kiểu gen 1 đã thất bại với Pegasys 180 mcg. Sau đó, BN được điều trị lại bằng LED+SOF. Và một BN được điều trị IFN- α +RBV được 3 tháng, sau đó thêm SOF vào công thức điều trị và điều trị thêm 12

tuần. Các số liệu khác như: ferritin, AST, ALT, GGT, bilirubin, albumin, TSH... số liệu không đầy đủ và cũng không có ý nghĩa thống kê nên không đưa ra.

BÀN LUẬN

Trong 20 BN được điều trị bằng DAA, có 11 nam, chiếm 55%, tuổi từ 23 đến 80 tuổi, tuổi trung bình là $57,5 \pm 12,6$; tuổi trung vị là 57,5. Kiểu gen 1 chiếm 40%, kiểu gen 2 chiếm 55% và kiểu gen 6 chỉ có 1 trường hợp chiếm 5%. Nghiên cứu của Trần Ngọc Dung và cs⁽⁷⁾ thì tỷ lệ này là 37,1%, 21,6% và 25,9%. Hồ Tấn Đạt và cs⁽⁸⁾ khi phân tích 327 BN VGCM ở Việt Nam cho thấy kiểu gen 1 nhiều nhất 58,4%, tiếp theo là kiểu gen 6 với 23,9%, kiểu gen 2 với 13,1% và 4,3% không xác định. Như vậy kiểu gen HCV phổ biến ở Việt Nam lần lượt là 1, 6 và 2.

Theo khuyến cáo năm 2016 của AASLD và IDSA và theo thuốc điều trị VGCM mà chúng ta hiện có thì: kiểu gen 1 và kiểu gen 6 có thể dùng Ledvir trong 12 tuần. Nhưng AASLD và IDSA không khuyến cáo điều trị kiểu gen 2 bằng SOF+RBV mà bằng các phối hợp thuốc đặc tiền hơn và không có ở Việt Nam.

Kowdley và cs chứng minh rằng LED + SOF điều trị trong 8 tuần có tỷ lệ đáp ứng virus học bền vững cao (94%) ở các BN trước đây chưa từng được điều trị HCV kiểu gen 1 không bị xơ gan. Không có lợi ích tăng thêm khi thêm vào RBV trong chế độ điều trị trên (93%) hoặc chế độ LED+SOF mở rộng thời gian điều trị lên 12 tuần (95%)⁽⁹⁾. Trong điều trị HCV kiểu gen 1 theo Afdhal và cs trong nghiên cứu ION-1 thì có phối hợp thêm RBV hay không, điều trị 12 hay 24 tuần thì kết quả cũng tương tự như nhau. Như vậy, điều trị kiểu gen 1 chỉ cần LEDVIR trong 12 tuần là đủ và có thể rút ngắn còn 8 tuần, nhưng AASLD và IDSA không khuyến cáo thời biểu rút ngắn này⁽¹⁾.

Chúng tôi có 1 BN đang dùng IFN- α +RBV được 3 tháng, lúc này HCV RNA <300 copies/ml, chúng tôi chuyển sang chế độ phối hợp SOF vào công thức cũ IFN- α +RBV thì kết quả tốt với SVR12 âm. Một BN nam, 56 tuổi, nhiễm kiểu gen 1, điều trị đầy đủ phác đồ Pegasys +RBV. Trong suốt quá trình điều trị, BN đã xét nghiệm HCV RNA 3 lần đều âm. Khoảng 1 năm sau ngưng điều trị, HCV RNA lại xuất hiện với 1.380.000 copies/ml, tái trị bằng công thức LED + SOF thì kết quả HCV RNA(-) sau 3 tháng điều trị (ETR).

Kết quả sau 4 tuần điều trị có 18 trường hợp HCV RNA dưới ngưỡng (<300 copies/ml) chỉ có 2 trường hợp HCV RNA(-) được gọi là đáp ứng virus học nhanh (RVR). Sau khi điều trị đủ 12 tuần thì tất cả 20 BN đều có HCV RNA(-), tỷ lệ lành bệnh 100% (ETR).

Trong số này có 7 BN trở lại tái khám sau 3 tháng ngưng điều trị, tất cả đều âm (SVR12 là 100%). So với công trình trước đây của chúng tôi về liệu pháp chuẩn với IFN hoặc PEG-IFN với RBV ở các BN có các kiểu gen 1, 2 và 6 cho thấy 25,5% bỏ trị, 51,1% đạt SVR24 và 23,4% tái phát. Liệu pháp DAA ưu việt về tỷ lệ thành công điều trị⁽¹⁰⁾.

Đánh giá tác dụng phụ lên các chỉ số bằng so sánh các mẫu bắt cặp trước và sau điều trị thì chỉ có hồng cầu là có khác biệt có ý nghĩa thống kê, với trước điều trị hồng cầu $4.440.000 \pm 630.000/\text{mm}^3$ và sau điều trị hồng cầu giảm xuống $4.070.000 \pm 840.000/\text{mm}^3$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Lý giải về hồng cầu giảm là do dùng RBV ở BN kiểu gen 2 dễ gây thiếu máu tán huyết.

BN xơ gan còn bù vẫn đáp ứng tốt với điều trị. Ở đây chúng tôi có 4 BN được xác định xơ gan bằng siêu âm Acuson S2000 với $\text{SWV} \geq 2.00 \text{ m/s}$ là F4, được xem là xơ gan còn bù khi không có các dấu hiệu phát triển vàng da niêm, báng bụng, chảy máu phình tĩnh mạch hoặc bệnh não do gan.

KẾT LUẬN

Tất cả 20 BN được điều trị bằng DAA đều có kết quả khá tốt với 100% đáp ứng virus học bền vững sau khi chấm dứt điều trị và ít có tác dụng phụ kể cả các BN bị xơ gan còn bù và BN thất bại với liệu pháp IFN+RBV chuẩn.

THAM KHẢO

1. **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al.** Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 370: 1889-98; 20 nejm.org may 15, 2014:
2. **Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al.** Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 370;16 nejm.org april 17, 2014: 1483-93.
3. **AASLD & IDSA.** Initial Treatment Of HCV Infection. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>.
4. **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al.** Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. N Engl J Med 370;21 nejm.org may 22, 2014:1993-2001.
5. **Monica Lupsor et al.** Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. J Gastrointest Liver Dis. 2009;18:303-310.
6. **Vertex.** A Key to Understanding Treatment Response in Hepatitis C. <http://www.vrtx.com/assets/pdfs/VRTXHCVTreatmentResponse.pdf>
7. **Trần Ngọc Dung, Cao Thị Tài Nguyên, Nguyễn Thị Huỳnh Nga.** Kết quả bước đầu về định type HCV trên bệnh nhân viêm gan virus C tại BV đa khoa trung ương Cần Thơ. Y học thực hành (763), số 5/2011, tr 67-69.
8. **Hồ Tấn Đạt, Phạm Thị Thu Thủy, Nguyễn Thanh Tòng, Nguyễn Bảo Toàn, Phan Hữu Bội Hoàn, Nguyễn Bảo Tòng, Nguyễn Thị Kiều Oanh, Đỗ Thị Thùy Trang.** Kiểu gen của siêu vi viêm gan C ở Việt Nam. <http://www.drthuthuy.com/reseach/VNGenotype.html> .
9. **Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al.** ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1879-88. doi: 10.1056/NEJMoa1402355. Epub 2014 Apr 10.
10. **Châu Hữu Hầu.** Liệu pháp chuẩn ở bệnh nhân viêm gan C mạn tại BV Nhật Tân. www.benhviennhattan.vn.