

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS B MẠN HBeAg (+) BẰNG TENOFOVIR

Trần Xuân Chương, Trần Văn Huy
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Viêm gan virus B mạn HBeAg (+) là nhóm viêm gan mạn có virus đang nhân lên, do đó có nồng độ virus cao. Nghiên cứu những đặc điểm của viêm gan virus B mạn có HBeAg (+) và hiệu quả điều trị bằng các thuốc kháng virus của bệnh là rất cần thiết. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị viêm gan virus B mạn HBeAg (+) bằng tenofovir. **Đối tượng và phương pháp:** Bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính HBeAg (+) đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ 01.2012 – 12.2013. Nghiên cứu tiến cứu. **Kết quả:** Sau 12 tháng hầu hết các triệu chứng lâm sàng đều giảm. Tháng thứ 12 có 86,4% ALT bình thường. 81,8% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn (HBV DNA giảm dưới mức phát hiện) và 18,2% bệnh nhân không có đáp ứng. Có 27,3% mất HBeAg và 20,5% có anti-HBe. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở hai nhóm $< 10^7$ và $10^5 - 10^7$ copies/mL tương đương nhau. **Kết luận:** Đáp ứng lâm sàng và sinh hóa khá cao. Sau 12 tháng hầu hết các triệu chứng lâm sàng đều giảm. Có 86,4% ALT trở về bình thường. 81,8% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn và 18,2% bệnh nhân không có đáp ứng. Có 27,3% mất HBeAg và 20,5% có anti-HBe.

Từ khóa: Viêm gan virus B mạn, tenofovir.

Abstract

STUDYING THE EFFICACY OF TENOFOVIR IN THE TREATMENT OF HBeAg-POSITIVE CHRONIC HEPATITIS B

Tran Xuan Chuong, Tran Van Huy
Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The HBeAg-positive chronic hepatitis B is the type of chronic hepatitis with active virus replication, has high viral load and difficult to treat. We evaluate the effects of treatment with tenofovir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. **Aims:** To evaluate the treatment results in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Patients and methods:** HBeAg-positive chronic hepatitis B patients over 15 yrs treated at Hue University Hospital from Jan. 2012 to Dec. 2013. **Results:** Most of symptoms disappeared after 12 months. More than 85% patients have biochemical response. 81.8% patients have undetectable HBV DNA. Rate of HBV DNA decrease according to the baseline viral load. After 12 months 27.3% patients loss HBeAg and 20.5% have anti-HBe. **Conclusions:** Clinical and biochemical response were relatively high. 81.8% patients have undetectable HBV DNA. After 12 months 27.3% patients loss HBeAg and 20.5% have anti-HBe.

Key words: HBeAg-positive chronic hepatitis B, tenofovir.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B (VGVRB) mạn HBeAg (+) là nhóm viêm gan mạn có virus đang nhân lên, do đó có nồng độ virus cao. Điều này cũng đồng nghĩa với có nguy cơ lây nhiễm cao. Nồng độ HBV cao được đánh giá bằng tải lượng HBV DNA. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, tải lượng HBV DNA có liên quan rõ rệt với tiên lượng của bệnh và đáp ứng điều trị. Tải lượng virus càng cao bệnh càng khó đáp ứng với điều trị và tiên lượng càng

xấu hơn. Nguy cơ bệnh gan mất bù, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan cũng tăng cao ở những bệnh nhân có tải lượng HBV DNA cao. [5]

Những bệnh nhân viêm gan virus B mạn HBeAg (+) cũng là nhóm có đáp ứng điều trị khác nhau theo nhiều nghiên cứu trên thế giới [4], [6]. Nghiên cứu những đặc điểm của viêm gan virus B mạn có HBeAg (+) và hiệu quả điều trị bằng các thuốc kháng virus của bệnh là rất cần thiết. Cho đến nay ở trong nước chưa có nhiều nghiên cứu về

- Địa chỉ liên hệ: Trần Xuân Chương, email: txchuongs@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2014.2.9

- Ngày nhận bài: 12/4/2014 * Ngày đồng ý đăng: 28/4/2014 * Ngày xuất bản: 6/5/2014

kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này.

Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị viêm gan virus B mạn HBeAg (+) bằng tenofovir.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế với chẩn đoán viêm gan virus B mạn tính HBeAg (+) trong khoảng thời gian từ 01.2012 – 12.2013. Lứa tuổi: từ 15 tuổi trở lên.

Tiêu chuẩn chẩn đoán VGVRB mạn HBeAg(+)

- Tiền sử: Bệnh nhân đã bị VGVRB trên 6 tháng hoặc có HBsAg(+) trên 6 tháng.

- Lâm sàng: Bệnh nhân có một số triệu chứng và dấu chứng sau: mệt mỏi, chán ăn, đau hạ sườn phải, vàng mắt, vàng da, tiểu vàng đậm, gan lớn, đau cơ khớp, ngứa nhẹ.

- Cận lâm sàng:

3.1. Đáp ứng điều trị về lâm sàng

Bảng 3.1. Đáp ứng điều trị về lâm sàng

Thời gian	M0 (n, %)	M3 (n, %)	M6 (n, %)	M12 (n, %)
Mệt mỏi	36 (64,3)	15 (26,8)	9 (16,1)	5 (8,9)
Chán ăn	41 (73,2)	18 (32,1)	7 (12,5)	0
Mất ngủ	10 (17,8)	6 (10,7)	2 (3,5)	0
Vàng mắt, vàng da	20 (35,7)	12 (21,4)	6 (10,7)	2 (3,5)
Gan lớn	12 (21,4)	9 (16,1)	7 (12,5)	4 (7,2)

Nhận xét: Sau 6 tháng hầu hết các triệu chứng lâm sàng đều giảm. Sau 12 tháng một số triệu chứng như chán ăn, mất ngủ biến mất hoàn toàn. Tuy nhiên mệt mỏi và gan lớn giảm chậm, sau 12 tháng còn 8,9% mệt mỏi và 7,2% gan lớn.

3.2. Đáp ứng điều trị về sinh hóa

Bảng 3.2. Đáp ứng điều trị về sinh hóa (ALT)

Thời gian	M3 (n, %)	M6 (n, %)	M12 (n=44) (n, %)
Về bình thường	10 (17,9)	24 (42,9)	38 (86,4)
Giảm so với trước ĐT	19 (33,9)	17 (30,4)	5 (11,4)
Cộng	29 (51,8)	41 (73,5)	43 (97,7)

Nhận xét: Ở tháng thứ 6 có hơn 42% bệnh nhân có ALT trở về bình thường. Tháng thứ 12 có 86,4% ALT bình thường. 11,4% bệnh nhân chỉ có ALT giảm so với trước điều trị.

+ Xét nghiệm huyết thanh: HBsAg (+) hai lần > 6 tháng;

+ Xét nghiệm huyết thanh: HBeAg (+) trước khi điều trị

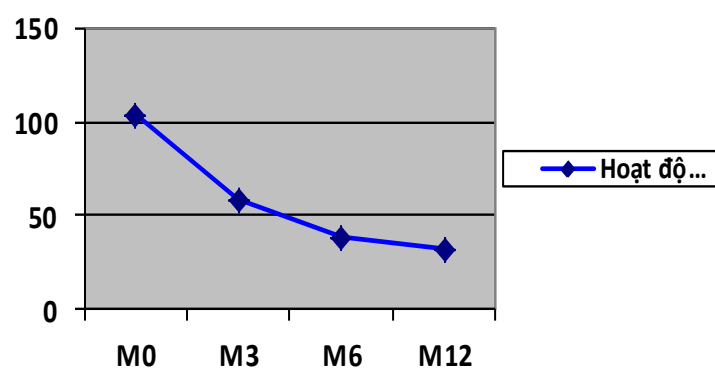
+ Xét nghiệm sinh hóa: AST hoặc ALT tăng cao hơn 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường [giá trị bình thường của AST và ALT: nam (0-40 U/L), nữ (0-32 U/L)]. [5]

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu. Theo dõi đáp ứng điều trị vào các tháng thứ 3 (M3), thứ 6 (M6), thứ 12 (M12) và 18 tháng (M18).

Xử lý thống kê y học bằng phần mềm Epi Info 7.1.3 của Trung tâm Phòng ngừa và Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (Center for Disease Control and Prevention, CDC, Atlanta). Chọn $\alpha = 0.05$; khoảng tin cậy 95%.

3. KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian từ tháng 01.2012 đến tháng 12.2013, chúng tôi đã chọn được 56 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu, trong đó có 33 nam, 23 nữ.



Biểu đồ 3.1. Hoạt độ trung bình ALT trong thời gian điều trị

3.3. Đáp ứng điều trị về virus

Tất cả bệnh nhân đều được theo dõi đủ 6 tháng từ khi điều trị. Có 44 bệnh nhân theo dõi đến tháng 12 và 12 bệnh nhân theo dõi thêm 6 tháng sau khi ngưng điều trị.

Bảng 3.3. Đáp ứng điều trị về virus

Thời gian	M3 (n, %)	M6 (n, %)	M12 (n, %)	M18 (n, %)
Có đáp ứng	41 (73,2)	33 (58,9)	36 (81,8)	11 (91,7)
Không đáp ứng	15 (16,8)	23 (41,1)	8 (18,2)	1 (8,3)

Nhận xét: Sau 6 tháng có 58,9% bệnh nhân có đáp ứng về virus. Sau 12 tháng có 81,8% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn và 18,2% bệnh nhân không có đáp ứng.

Bảng 3.4. Tỷ lệ giảm HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện theo thời gian và theo tải lượng virus ban đầu

Tải lượng virus	M3 (n, %)	M6 (n, %)	M12 (n=44) (n, %)
$< 10^7$ (n=23)	7 (30,4)	20 (86,9)	19/20 (95,0)
$10^7 - 10^8$ (n=32)	5 (15,6)	13 (40,6)	16/23 (69,6)
$> 10^8$ (n=1)	0	0	1
Cộng	12 (21,4)	33 (58,9)	36/44 (81,8)

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có nồng độ HBV DNA $< 10^7$ copies/mL sau 6 tháng và 12 tháng có 86,9% và 95% giảm DNA dưới ngưỡng phát hiện. Trong khi ở nhóm từ $10^7 - 10^8$ chỉ có 40,6% và 69,6% giảm DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 6 và 12 tháng.

3.4. Đáp ứng điều trị về chuyển đổi huyết thanh

Bảng 3.5. Đáp ứng điều trị về chuyển đổi huyết thanh theo tải lượng virus sau 6 tháng

Tải lượng virus	HBeAg (-) (n, %)	anti-HBe (+) (n, %)	p
$< 10^7$ (n=23)	5 (21,7)	3 (13,0)	
$10^7 - 10^8$ (n=32)	6 (18,7)	3 (9,4)	$> 0,05$
$> 10^8$ (n=1)	0	0	
Cộng (n=56)	11 (19,6)	6 (10,7)	

Nhận xét: Sau 6 tháng điều trị có 19,6% bệnh nhân mất HBeAg và 10,7% có chuyển đổi huyết thanh. Các tỷ lệ này đều cao hơn ở nhóm có HBV DNA $< 10^7$ copies/mL.

Bảng 3.6. Đáp ứng điều trị về chuyển đổi huyết thanh theo tải lượng virus sau 12 tháng (theo dõi 44 bệnh nhân)

Tải lượng virus	HBeAg (-) (n, %)	anti-HBe (+) (n, %)	P
$< 10^7$	5/16 (31,3)	4/16 (25,0)	
$10^7 - 10^8$	7/22 (31,8)	5/22 (22,7)	$> 0,05$
$> 10^8$	0	0	
Cộng (n=56)	12 (27,3)	9 (20,5)	

Nhận xét: Trong số 44 bệnh nhân có 27,3% mất HBeAg và 20,5% có anti-HBe. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở hai nhóm $< 10^7$ và $10^7 - 10^8$ copies/mL tương đương nhau ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng điều trị về lâm sàng

Theo kết quả ở bảng 3.1, sau 6 tháng hầu hết các triệu chứng lâm sàng như mệt mỏi, chán ăn, vàng da, mất ngủ ... đều giảm. Sau 12 tháng các triệu chứng gần như biến mất hoàn toàn. Sự cải thiện về mặt lâm sàng rõ nhất ở hai triệu chứng mệt mỏi và chán ăn từ 64,3% và 73,2% xuống còn 8,9% và 0% sau 12 tháng. Triệu chứng chậm cải thiện nhất là gan lớn chiếm 21,4% trước điều trị, vẫn còn 12,5% sau 6 tháng và 7,2% sau 12 tháng điều trị. Các triệu chứng khác nhìn chung cũng có cải thiện nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Theo kết quả nghiên cứu của Trần Thị Phương Thúy và cộng sự (cs) trên 52 bệnh nhân VGVRB mạn cho thấy sau 3 tháng điều trị các triệu chứng giảm rõ rệt. Các triệu chứng ít cải thiện hơn là vàng da, gan lớn (11-17%) cũng cải thiện sau 3 tháng điều trị [3]

4.2. Đáp ứng điều trị về sinh hóa

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có hơn 50% bệnh nhân có đáp ứng về sinh hóa ở tháng thứ 3 và 85% ở tháng thứ 6. Đến tháng 12, khi kết thúc điều trị, có 86,4% ALT trở về bình thường hoặc có giảm so với trước điều trị. Biểu đồ 3.1 cho thấy hoạt độ trung bình của ALT giảm dần theo thời gian điều trị. Tuy nhiên ở tháng 12 vẫn có 11,4% bệnh nhân có giảm ALT nhưng chưa xuống dưới mức bình thường.

Kết quả nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc và Nguyễn Văn Dũng trên 92 bệnh nhân VGVRB mạn cho thấy tỷ lệ đáp ứng về sinh hóa sau 12 tháng điều trị là 95,6% ($p=0,21$). Trong nhóm bệnh nhân của Trần Thị Phương Thúy và cs tỷ lệ ALT trở về bình thường sau 6 và 12 tháng là 52% và 75% [1], [3] Lưu ý là cả hai nhóm bệnh nhân trong hai nghiên cứu này là các bệnh nhân VGVRB mạn bao gồm HBeAg (+) và (-).

Trong nghiên cứu của Woo G và cs cũng như Lok AF và cs, bệnh nhân VGVRB có HBeAg (+) điều trị bằng tenofovir có tỷ lệ bình thường hóa ALT là 66% và 68% [9], Zhao SS và cs nhận thấy tenofovir tương đương adefovir về mức bình thường hóa ALT (RR=1,15, $p = 0,14$) [10]

4.3. Đáp ứng điều trị về virus

Kết quả nghiên cứu cho thấy HBV DNA trung bình giảm dần theo thời gian điều trị. Sau 6 tháng có 58,9% bệnh nhân có đáp ứng về virus. Sau 12 tháng có 81,8% bệnh nhân có HBV DNA giảm xuống dưới mức phát hiện và 18,2% bệnh nhân vẫn còn phát hiện HBV DNA.

Trong nhóm bệnh nhân của Nguyễn Hoài Phong, nhóm HBeAg (+) có tỷ lệ giảm HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 6 và 12 tháng lần lượt là 56% và 85,4%. Theo Trịnh Thị Ngọc, tỷ lệ giảm HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 6 tháng là 71,4%, sau 12 tháng là 85,1%. [1], [2]

Zhao SS và cs nhận thấy tenofovir trội hơn adefovir về tỷ lệ giảm HBV DNA (RR=2.59) [10] Carey I và cs điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn 12 tháng bằng tenofovir có tỷ lệ đáp ứng là 80% [4]. Theo Lok AF, bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg (+) giảm HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 1 năm điều trị bằng tenofovir là 76% [7]

Như vậy nhóm bệnh nhân VGVRB mạn HBeAg (+) trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn có tỷ lệ giảm DNA dưới ngưỡng phát hiện tương đương tỷ lệ chung của các bệnh nhân VGVRB mạn trong các nghiên cứu khác.

4.4. Đáp ứng điều trị về chuyển đổi huyết thanh

Chuyển đổi huyết thanh HBeAg là đáp ứng miễn dịch quan trọng, có ảnh hưởng lớn đến tiến triển và kết quả điều trị của bệnh VGVRB mạn.

Theo kết quả ở bảng 3.5, sau 6 tháng theo dõi có 19,6% bệnh nhân mất HBeAg và 10,7% có anti-HBe. Trong số 44 bệnh nhân được theo dõi đủ

12 tháng có 27,3% mất HBeAg và 20,5% có anti-HBe. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở hai nhóm $< 10^7$ và $10^5 - 10^7$ copies/mL tương đương nhau ($p > 0,05$).

Trong nghiên cứu của Nguyễn Hoài Phong có 22% mất HBeAg sau 6 tháng và 68,3% sau 12 tháng. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh tương ứng lần lượt là 12,2% và 29,3%. Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Phương Thúy và cs cho thấy tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau 6 và 12 tháng là 11,1% và 23,3%. [3]

Theo Woo G và cs ở Hồng Kông, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng tenofovir 20% [9] Carey I và cs điều trị viêm gan B mạn 12 tháng bằng tenofovir có tỷ lệ chuyển đổi là 7% [4]. Trong nghiên cứu của Zhao SS và cs, tenofovir tương đương adefovir về tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ($RR = 1,32$; $p = 0,48$) [10].

5. KẾT LUẬN

Những bệnh nhân VGVRB mạn HBeAg(+) có đáp ứng về lâm sàng khá tốt. Sau 6 tháng hầu hết các triệu chứng lâm sàng đều giảm. Sau 12 tháng một số triệu chứng gần như biến mất hoàn toàn.

Ở tháng thứ 3 có hơn 50% bệnh nhân có đáp ứng về sinh hóa. Ở tháng thứ 6 hơn 85% bệnh nhân có đáp ứng.

Tỷ lệ giảm DNA dưới ngưỡng phát hiện ở tháng 12 có liên quan với tải lượng virus trước điều trị. Sau 6 tháng có 58,9% bệnh nhân có đáp ứng về virus. Sau 12 tháng có 86,4% bệnh nhân có đáp ứng về virus và 13,6% bệnh nhân không có đáp ứng.

Sau 12 tháng có 27,3% bệnh nhân mất HBeAg và 20,5% có anti-HBe. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở hai nhóm $< 10^7$ và $10^5 - 10^7$ copies/mL tương đương nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Văn Dũng (2011), Bước đầu nhận xét hiệu quả của tenofovir trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính, *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, 18, tr. 12-18.
2. Nguyễn Hoài Phong (2012), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị viêm gan B mạn bằng tenofovir*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường ĐH Y Dược Huế.
3. Trần Thị Phương Thúy, Cao Thị Thanh Thủy, Đinh Văn Huy (2011), Nhận xét hiệu quả điều trị tenofovir ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoạt động tại khoa khám bệnh- Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương, *Y học thực hành*, 781, tr 31-33.
4. Carey I, Harrison PM. (2009), Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B., *Expert Opin Investig Drugs*, Nov;18(11):1655-66.
5. Dienstag JL (2008), Chronic viral hepatitis, *Harrison's The Principle of Internal Medicine*, 17.Ed., pp. 1932 - 1948.
6. Jones J, Colquitt J, Shepherd J, Harris P, Cooper K. (2010), Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection., *Health Technol Assess*. May;14 Suppl 1:23-9.
7. Lok A SF, B J McMahon (2009), Chronic hepatitis B, *Hepatology*, Vol. 45, N.2, pp. 507-539.
8. Pol S, Lampertico P. (2012), First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice., *J Viral Hepat.*, Jun;19(6):377-86.
9. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y et al (2010), Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses., *Gastroenterology*. Oct;139(4):1218-29.
10. Zhao SS, Tang LH, Dai XH, Wang W, Zhou RR, Chen LZ, Fan XG., Comparison of the efficacy of tenofovir and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review., *Virol J*. 2011 Mar 9;8:111.