ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

TRẦN NGUYỄN ÁI THANH

NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUS C MẠN KIỂU GEN1,6 ĐIỀU TRỊ BẰNG SOFOSBUVIR PHỐI HỢP LEDIPASVIR

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2022

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học: **GS. TS. TRẦN VĂN HUY**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế tại: Hội trường Đại học Huế.

Vào lúc: giờ, ngày tháng năm 2022

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

TRẦN NGUYỄN ÁI THANH

NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUS C MẠN KIỂU GEN1,6 ĐIỀU TRỊ BẰNG SOFOSBUVIR PHỐI HỢP LEDIPASVIR

Chuyên ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2022

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Mở đầu

Viêm gan C mạn (VGCM) là một vấn đề sức khoẻ quan trọng trên toàn cầu. Theo Tổ Chức Y tế Thế Giới (WHO) năm 2019 có 71 triệu người nhiễm HCV trên toàn thế giới, có nguy cơ diễn tiến đến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) và tử vong nếu không điều trị. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HCV khá cao, khoảng 1% – 4%. Điều trị khỏi HCV giúp làm giảm nguy cơ UTBMTBG, giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện xơ hóa gan (XHG) ở bệnh nhân VGCM.

Virus viêm gan C có 8 kiểu gen đã được xác định, trong đó kiểu gen 6 (52,7% - 87,6%) và 1 (6,7% - 30,4%) là hai kiểu gen phổ biến nhất tại nước ta. Kiểu gen 6 có tỷ lệ đột biến kháng thuốc cao và hiện vẫn còn rất ít thử nghiệm lâm sàng trong đánh giá hiệu quả phác đồ DAA (Direct-acting antiviral agent: thuốc kháng virus trực tiếp) thực hiện ở bệnh nhân có kiểu gen 6.

Những năm gần đây, cùng với sự ra đời của các nhóm thuốc kháng virus trực tiếp, mà tiên phong là phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir (SOF/LDV), điều trị VGCM đã có nhiều tiến bộ đột phá với tỷ lệ tiệt trừ virus rất cao (> 95%) với tỉ lệ các tác dụng không mong muốn thấp. Tỷ lệ bệnh nhân kiểu gen 1, 6 đạt SVR với phác đồ SOF/LDV là khoảng 97-99% và 95,4% ở bệnh nhân xơ gan.

Điều trị kháng virus hiệu quả sẽ đem lại việc cải thiện XHG, và đây trở thành mục tiêu quan trọng không kém đạt SVR trong kỷ nguyên DAA. Để đánh giá XHG thì các phương pháp không xâm lấn mà phổ biến là Fibroscan đang dần thay thế tiêu chuẩn vàng là sinh thiết gan vì những bất lợi của nó. Độ chính xác của Fibroscan trong đánh giá XHG tương đương với kết quả mô học qua sinh thiết với diện tích dưới đường cong ROC trong xơ gan là 0,93-0,94 và XHG có ý nghĩa là 0,84–0,86. Giá trị của theo dõi chỉ số FIB-4 và Fibroscan trong dự đoán tỷ lệ tử vong tốt hơn đáng kể so với APRI ở bệnh nhân VGCM.

Tại Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa nhiều công bố đánh giá một cách toàn diện về hiệu quả của phác đồ SOF/LDV ở bệnh nhân

VGCM, nhất là nhóm xơ hóa nặng và vai trò của đánh giá XHG không xâm lấn để theo dõi cải thiện XHG sau điều trị kháng virus bằng DAA, đặc biệt ở nhóm VGCM kiểu gen 6 là kiểu gen không phổ biến trên thế giới cũng như chưa có nghiên cứu về các yếu tố dự báo đáp ứng XHG sau điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ***"Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1, 6 điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir"*** với các mục tiêu:

1. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1 và 6 được điều trị bằng phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir 12 tuần.

2. Đánh giá mức độ cải thiện xơ hóa gan bằng đo độ đàn hồi gan thoáng qua và FIB-4 tại các thời điểm: kết thúc điều trị, 12 tuần và 24 tuần sau kết thúc điều trị với phác đồ trên và các yếu tố liên quan.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Hiện nay, việc theo dõi cải thiện XHG đang trở thành mục tiêu quan trọng không kém việc đạt được SVR. Điều trị kháng virus hiệu quả sẽ đem lại việc cải thiện XHG.

Các phương pháp đánh giá XHG không xâm lấn ngày càng thay thế sinh thiết gan trong đa số trường hợp, trong đó đo độ đàn hồi gan nhất là phương pháp Fibroscan đã được FDA công nhận về hiệu quả và độ tin cậy trong đánh giá XHG. Mức độ cải thiện XHG cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng DAA so với điều trị bằng interferon. Ở những bệnh nhân xơ hóa nặng, đo XHG nên được thực hiện để theo dõi điều trị lâu dài sau khi đạt SVR vì tình trạng xơ hóa vẫn tiếp tục sau khi đạt SVR.

3. Ý nghĩa khoa học

- Kết quả nghiên cứu đóng góp thêm bằng chứng về hiệu quả, độ an toàn của phác đồ SOF/LDV về lâm sàng, sinh hóa, virus và cải thiện XHG. Với tỷ lệ tiệt trừ virus rất cao của phác đồ này, mức XHG sau khi tiệt trừ virus đóng vai trò quan trọng trong kế hoạch theo dõi bệnh nhân sau khi ngưng điều trị. Cải thiện hoạt độ AST, ALT và XHG xảy ra sớm ngay thời điểm kết thúc điều trị. Sự cải thiện dần có ý nghĩa độ XHG đo bằng Fibroscan tại các thời điểm

tuần 12 và tuần 24 sau kết thúc điều trị so với tại thời điểm kết thúc điều trị củng cố thêm khuyến cáo nên theo dõi định kỳ Fibroscan sau điều trị những bệnh nhân có xơ hóa gan có ý nghĩa.

- Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò của Fibroscan và FIB-4 trong theo dõi cải thiện XHG trong điều trị VGCM. Ngoài ra, chúng tôi cũng xác định các yếu tố có ảnh hưởng đến cải thiện XHG sau điều trị kháng virus ở đối tượng viêm gan C mạn để có kế hoạch can thiệp cần thiết.

- Nghiên cứu cũng cung cấp thêm thông tin về trên nhóm bệnh nhân có kiểu gan 6 là kiểu gen chưa được nghiên cứu nhiều.

4. Ý nghĩa thực tiễn

- Kết quả nghiên cứu góp phần khuyến cáo có thể chọn lựa phác đồ kháng virus trực tiếp cụ thể là SOF/LDV vì tính hiệu quả và an toàn của nó. Các thông số đáp ứng cụ thể giúp các nhà lâm sàng có thêm bằng chứng để bệnh nhân an tâm và tuân thủ điều trị.

- Khuyến cáo đánh giá độ xơ hóa gan trước và sau điều trị phác đồ SOF/LDV bằng đo độ đàn hồi gan và FIB-4, giúp có kế hoạch điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân có các yếu tố liên quan dự báo cải thiện xơ hóa chậm để tối ưu hiệu quả điều trị; đồng thời là cơ sở cho chiến lược theo dõi và tiên lượng.

5. Bố cục của luận án

Luận án có 118 trang gồm phần đặt vấn đề 4 trang với 2 mục tiêu nghiên cứu; 4 chương gồm: tổng quan vấn đề nghiên cứu có 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu có 19 trang, kết quả nghiên cứu có 28 trang, bàn luận có 29 trang, kết luận có 2 trang và có 4 kiến nghị.

Luận án có 40 bảng, 14 biểu đồ, 1 sơ đồ và 12 hình ảnh.

Phụ lục có 210 tài liệu tham khảo trong đó 29 tài liệu tiếng Việt và 181 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, VIRUS VÀ CHẨN ĐOÁN VIÊM GAN VIRUS C MẠN

1.1.1. Dịch Tễ Học

Theo WHO 2019, có khoảng 71 triệu người trên thế giới nhiễm HCV, chiếm khoảng 1% dân số. Ở nước ta, tỷ lệ nhiễm HCV là khoảng 1-4%, chủ yếu lưu hành kiểu gen 1 và 6.

1.1.2. Diễn tiến tự nhiên

Tổn thương gan trong VGCM khá đa dạng từ viêm hoại tử tối thiểu đến xơ hóa rộng, xơ gan. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển của VGCM gồm lớn tuổi, thời gian nhiễm bệnh, mức độ xơ viêm, ứ đọng sắt ở gan, lạm dụng rượu, đồng mắc HBV, HIV, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và béo phì. VGCM là tác nhân đứng hàng thứ 2 sau HBV đưa đến HCC.

1.1.3. Cấu trúc phân tử của HCV

1.1.4. Chẩn đoán viêm gan virus C mạn

1.1.4.1. Định nghĩa

VGCM được chẩn đoán khi có bằng chứng nhiễm HCV hơn 6 tháng, có hoặc không có biểu hiện lâm sàng, anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính, có/không có XHG, xơ gan.

1.1.4.2. Lâm sàng

1.1.4.3. Cận lâm sàng

Xét nghiệm huyết học, sinh hóa, vi sinh, chẩn đoán hình ảnh và các phương pháp đánh giá xơ gan.

1.2. XƠ HÓA GAN

1.2.1. Sinh bệnh học xơ hóa gan.

1.2.2. Mức độ xơ hóa gan

1.2.3. Cải thiện xơ hóa gan

1.2.3.1. Cơ chế cải thiện xơ hóa gan

1.2.3.2. Vài trò cải thiện xơ hóa gan và hiệu quả lâm sàng

1.2.4. Đánh giá xơ hóa gan

1.2.4.1. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán XHG. Tuy nhiên đây là kỹ thuật xâm lấn, có nguy cơ gây biến chứng nặng.

1.2.4.2. Các phương pháp không xâm lấn

1.3. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C MẠN

1.3.1. Mục tiêu điều trị kháng virus

VGCM được xem là điều trị thành công khi đạt được SVR. Theo AASLD 2014, đạt SVR khi HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện tại thời điểm 12 tuần hoặc sau đó sau kết thúc điều trị, được xem tương đương SVR24. Có 99,2-99,4% bệnh nhân đạt SVR không phát hiện virus sau 5 năm theo dõi.

1.3.2. Chỉ định điều trị

Chỉ định điều trị kháng virus cho tất cả bệnh nhân viêm gan C cấp và mạn tính, ngoại trừ những bệnh nhân có bệnh gan giai đoạn cuối hoặc các bệnh lý khác nặng với thời gian sống còn ngắn.

1.3.3. Phác đồ cụ thể cho bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1, 6

1.3.3.1. Các nhóm thuốc kháng virus trực tiếp

1.3.3.2. Phác đồ cụ thể cho kiểu gen 1 và 6

1.3.4. Đánh giá kết quả điều trị

1.3.4.1. Đánh giá đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng và virus

1.3.4.2 Đánh giá mức độ xơ hóa gan bằng FIB-4 và Fibroscan

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN KHÔNG XÂM LẤN TRONG NGHIÊN CỨU

1.4.1. FIB-4

1.4.2. Fibroscan

1.4.2.1. Nguyên lý

1.4.2.2. Ứng dụng

1.4.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo

1.4.2.4. Ưu điểm và nhược điểm

1.4.3. Kết hợp các kỹ thuật không xâm lấn trong đánh giá xơ hóa gan

Giúp cải thiện độ chính xác cũng như độ nhạy trong chẩn đoán và theo dõi XHG.

1.5. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU

Chỉ định viên phối hợp Sofosbuvir 400 mg và ledipasvir 90 mg, uống 1 lần/ngày trong 12 tuần ở người lớn trên 18 tuổi có VGCM kiểu gen 1, và 6, có hoặc không kèm xơ gan còn bù với hiệu quả cho cả bệnh nhân điều trị mới hay tái điều trị đạt SVR cao khoảng 97-99%.

1.6. ĐÁP ỨNG XƠ HÓA GAN SAU ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS

Ở bệnh nhân VGCM, giảm độ xơ và viêm sau điều trị kháng virus thành công được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị bằng IFN và DAA. Sự cải thiện độ XHG ở những bệnh nhân được điều trị bằng DAA tốt hơn so với IFN.

1.7. NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI

1.7.1. Nghiên cứu trên thế giới

1.7.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Hiện nay vẫn chưa có đủ dữ liệu về các nghiên cứu tại Việt Nam về hiệu quả của phác đồ SOF/LDV ở bệnh nhân VGCM, nhất là nhóm xơ hóa nặng và vai trò của đánh giá XHG không xâm lấn để theo dõi cải thiện XHG cũng như các yếu tố dự đoán cải thiện XHG sau điều trị kháng virus.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 108 bệnh nhân ngoại trú trên 18 tuổi được chẩn đoán viêm gan virus C mạn có hoặc chưa có xơ gan còn bù kiểu gen 1 hoặc 6 được chọn điều trị với sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg 12 tuần đến khám tại phòng khám Nội nhiễm, bệnh viện Thành phố Thủ Đức từ 01/11/2017 đến 31/12/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Được chẩn đoán VGCM theo tiêu chuẩn của BYT 2021
- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Hoàn thành toàn bộ liệu trình điều trị

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Xơ gan mất bù (child-pugh B hoặc C)
- Đã điều trị với liệu trình có sofosbuvir
- Men gan trên 5 lần giá trị bình thường
- Bệnh thận mạn giai đoạn 5 (Clcr < 30 ml/phút)
- Đang sử dụng amiodarone
- UTBMTBG hoặc phát hiện UTBMTBG trong suốt trình điều trị
- Nghiện rượu (uống rượu > 40 g/ngày đối với nam và > 20 g/ngày đối với nữ).
- Đồng nhiễm HBV (HBsAg dương tính), đồng nhiễm HIV (anti-HIV dương).
- Phụ nữ đang có thai.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đoàn hệ tiến cứu có can thiệp điều trị, không nhóm chứng.

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Phòng khám Nội Nhiễm, bệnh viện Thành phố Thủ Đức từ 11/2017 – 12/2020.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n \geq \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p)}{d^2}$$

Tính được cỡ mẫu: ≥ 107 bệnh nhân.

2.2.4. Biến số nghiên cứu

2.2.4.1. Các biến số lâm sàng

2.2.4.2. Các biến số cận lâm sàng

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Chọn bệnh nhân

2.2.5.2. Khám lâm sàng

2.2.5.3. Cận lâm sàng

2.2.5.4. Thực hiện đo độ đàn hồi gan bằng máy Fibroscan

2.2.5.5. Phác đồ điều trị

Bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir trong vòng 12 tuần.

2.2.5.6. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đánh giá định kỳ: lâm sàng, sinh hóa, HCV RNA tại tuần 4 sau khởi đầu điều trị, tuần 12 và 24 sau EOT. Siêu âm gan và đo độ đàn hồi gan bằng Fibroscan mỗi 12 tuần.

Đánh giá không định kỳ: tác dụng phụ của SOF/LDV và những biến chứng cấp của xơ gan.

Đáp ứng theo các triệu chứng lâm sàng

Đáp ứng về virus: đáp ứng virus nhanh (RVR) và đáp ứng virus bền vững (SVR).

Đáp ứng điều trị XHG

- Đáp ứng điều trị theo Fibroscan: đáp ứng khi giảm ≥ 1 bậc theo gợi ý của Fahmy Hablass và cs (2021).

- Đáp ứng điều trị theo chỉ số FIB-4: **t**heo Ghoneim và cs (2020) và phác đồ BYT 2021.

2.2.6. Phương pháp nhập và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và máy tính thông qua phần mềm Excel và xử lý bằng phần mềm STATA phiên bản 14.

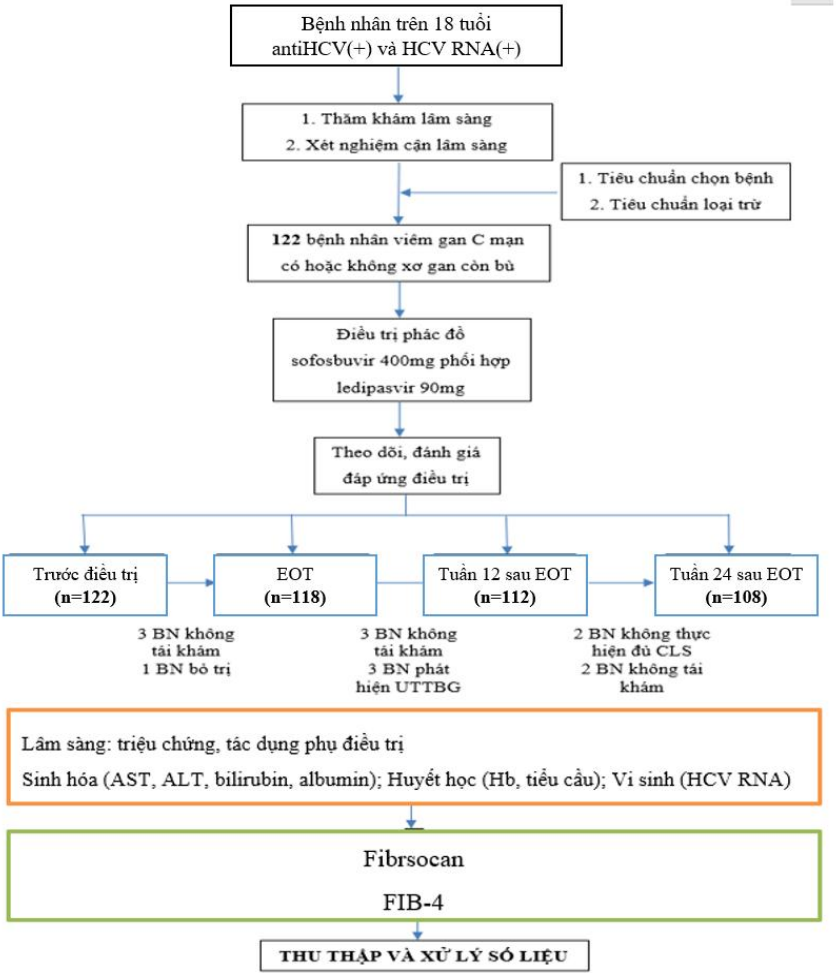
Các phương pháp thống kê:

- Các biến liên tục có phân phối chuẩn được diễn tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (X ± SD), so sánh 2 giá trị trung bình bằng phép kiểm t-test. Đối với biến có phân phối không chuẩn biểu thị bằng trung vị và tứ phân vị, so sánh 2 trung vị bằng kiểm định phi tham số Wilcoxon (của 2 nhóm độc lập hoặc bắt cặp).
- Đối với các biến phân nhóm, nhị giá được diễn tả bằng số lượng và tỷ lệ phần trăm, và được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương.
- Đáp ứng XHG là biến nhị giá được tính toán dựa trên 2 biến số là FIB-4 và điểm Fibroscan.
- Sử dụng mô hình hồi quy logistic để xác định các yếu tố có liên quan đến điều trị XHG.
- Kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế và Bệnh Viện Thủ Đức chấp thuận, cho phép thực hiện.

1.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính của bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ nam giới (63,9%) cao hơn gần 2 lần so với nữ giới (36,1%). Tuổi trung bình là 50,2 ± 13,7 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị

3.1.2.1. Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Triệu chứng cơ năng thường gặp là mệt mỏi (60,2%), chán ăn (45,4%), mất ngủ (33,3%).

3.1.2.2. Các bệnh lý phối hợp

Tỷ lệ bệnh nhân béo phì, thừa cân chiếm 10,2%, đái tháo đường chiếm 12%, tăng huyết áp chiếm 12%.

3.1.3. Đặc điểm huyết học, sinh hóa và virus trước điều trị

3.1.3.1. Đặc điểm huyết học, sinh hóa trước điều trị

Tiểu cầu < 150.000/mm^3 chiếm 11,1%; Hb máu giảm 20,4%; albumin huyết thanh giảm < 3,5 g/dL chiếm 4,6%; bilirubin toàn phần tăng (> 1,0 g/dL) là 10,2%.

3.1.3.2. Hoạt độ AST và ALT trước điều trị

Trung vị của AST trước điều trị là 51 U/L, trung vị của ALT là 63 U/L.

3.1.3.3. Đặc điểm virus trước điều trị

Bảng 3.5. Đặc điểm virus trước điều trị (n=108)

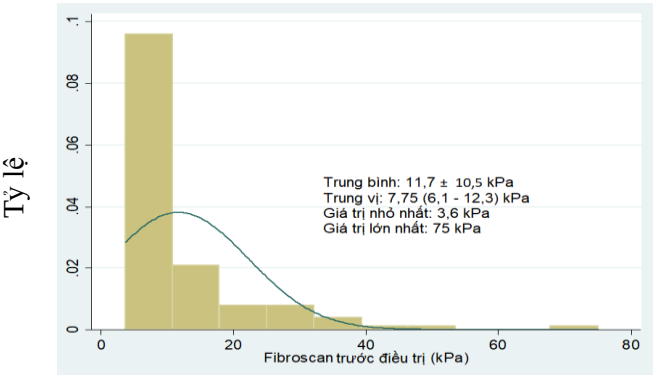
Đặc điểm HCV		n (%)
Phân nhóm HCV RNA	≥ $4x10^5$ IU/ml	10 (9,3)
	< $4x10^5$ IU/ml	98 (90,7)
Kiểu gen	1	47 (43,5)
	6	61 (56,5)

Tải lượng HCV RNA có giá trị trung vị là 3,3 x 10^5 IU/ml (0,99 – 12,9 x 10^5 IU/ml).

Tỷ lệ bệnh nhân VGCM kiểu gen 6 (56,5%) cao hơn kiểu gen 1 (43,5%) với các kiểu gen chiếm ưu thế là 1A, 1B và 6A, 6E.

3.1.4. Đặc điểm xơ hóa gan trước điều trị

3.1.4.1. Đặc điểm xơ hóa gan đo bằng Fibroscan

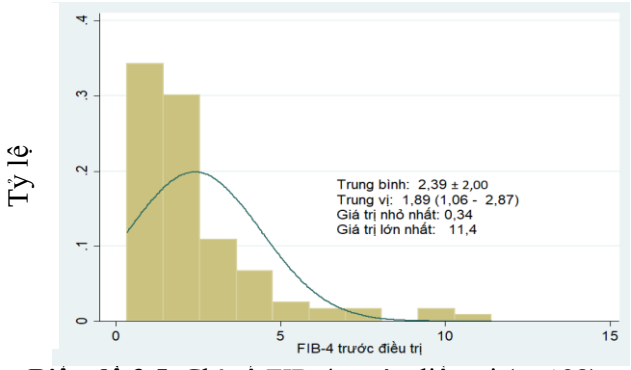


Biểu đồ 3.3. Giá trị Fibroscan trước điều trị (n=108)

Giá trị Fibroscan trước điều trị có phân phối không chuẩn với trung vị là 7,7 kPa (6,1-12,3 kPa) và giá trị trung bình là 11,7 ± 10,5 kPa.

Tỷ lệ bệnh nhân có giai đoạn XHG đo bằng Fibroscan ≥ 2 (≥ 7,1 kPa) là 59,1%.

3.1.4.2. Đặc điểm xơ hóa gan theo chỉ số FIB-4



Biểu đồ 3.5. Chỉ số FIB-4 trước điều trị (n=108)

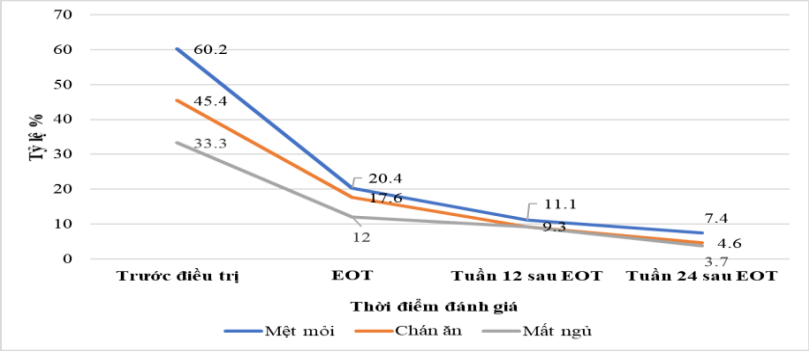
Chỉ số FIB-4 có phân phối không chuẩn với giá trị trung vị là 1,89 (1,06 – 2,87).

Tỷ lệ FIB-4 ≥ 1,45 là 62%, trong đó 21,3% có FIB-4 > 3,25.

3.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, SINH HÓA VÀ VIRUS Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU SAU ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị

3.2.1.1. Đáp ứng các triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.7. Đáp ứng các triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng cơ năng theo thời gian so với trước điều trị. Các triệu chứng giảm nhiều nhất vào thời điểm EOT.

3.2.1.2. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị

Hai tác dụng phụ hay gặp nhất là chóng mặt (18,5%), đau đầu (13,9%). Ít gặp hơn là: buồn nôn, chán ăn, sốt. Đa số đều là các biến cố nhẹ và kiểm soát tốt. Không có biến cố nào dẫn đến ngưng điều trị.

3.2.2. Đáp ứng theo nồng độ AST và ALT

Nồng độ AST và ALT giảm nhanh tại thời điểm EOT, sau đó duy trì ổn định ở mức bình thường đến thời điểm tuần 24 sau EOT. Giá trị trung vị hoạt độ AST và ALT tại các thời điểm theo dõi giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p<0,001$).

3.2.3. Đáp ứng các chỉ số huyết học, sinh hóa sau điều trị

- Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu tại các thời điểm theo dõi so với trước điều trị ($p>0,05$).
- Có sự tăng dần nồng độ albumin tại các thời điểm EOT, tuần 12, tuần 24 so với trước điều trị ($p<0,001$).
- Nồng độ Bilirubin toàn phần nằm trong giới hạn bình thường và không có sự thay đổi tại các thời điểm sau điều trị ($p<0,05$).

3.2.4. Đáp ứng virus sau điều trị

Bảng 3.8. Đáp ứng tải lượng HCV RNA sau điều trị (n=108)

	Tuần thứ 4 điều trị	**Tuần 12 sau EOT**
Tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng	105 (97,2%)	107 (99,1%)

Tải lượng HCV RNA giảm dưới ngưỡng phát hiện ở 97,2% bệnh nhân tại 4 tuần điều trị, 99,1% tại tuần 12 sau EOT.

Bảng 3.9. Đáp ứng tải lượng HCV RNA sau điều trị theo các mức độ XHG ban đầu (n=108)

Tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng	**Tuần thứ 4 điều trị**	**Tuần 12 sau EOT**	**Tuần 24 sau EOT**
	Tần số (%)	Tần số (%)	Tần số (%)
Nhóm F0	13 (100)	13 (100)	12 (92,3)
Nhóm F1	31 (100)	31 (100)	31 (100)
Nhóm F2	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Nhóm F3	13 (92,9)	14 (100)	14 (100)
Nhóm F4	24 (92,3)	25 (96,2)	25 (96,2)

Tại tuần thứ 4 sau khi bắt đầu điều trị, tất cả bệnh nhân XHG ≥ F2 đều đạt tải lượng virus dưới ngưỡng. Ở nhóm bệnh nhân xơ gan (F4), tuần thứ 4 của điều trị có 92,3% có tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng và tăng lên 96,2% tại tuần 12 sau EOT.

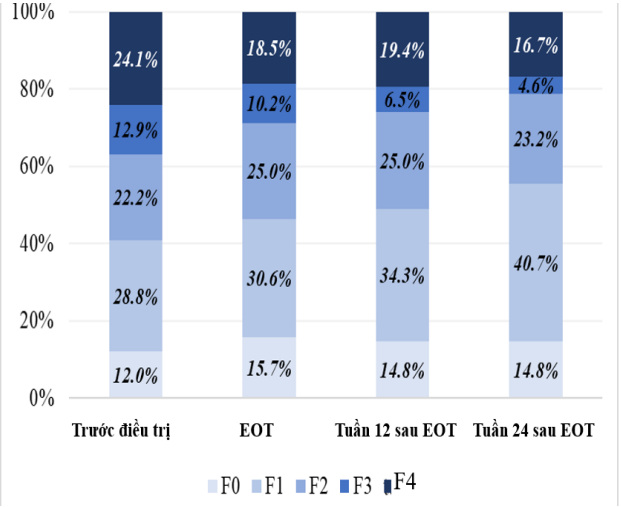
3.3. ĐÁNH GIÁ CẢI THIỆN XƠ HÓA GAN SAU ĐIỀU TRỊ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

3.3.1. Cải thiện xơ hóa gan sau điều trị đo bằng Fibroscan

Bảng 3.10. So sánh giá trị Fibroscan tại các thời điểm

	Chỉ số XHG đo bằng FibroScan			
	Trước điều trị	**EOT**	**Tuần 12 sau EOT**	**Tuần 24 sau EOT**
TB ± ĐLC	11,7 ± 10,5	10,2 ± 9,1	9,6 ± 7,9	8,9 ± 7,8
T-test	**Ban đầu**	**EOT**	**SVR12**	
EOT	**<0,001** [b]			
Tuần 12 sau EOT	**<0,001** [b]	**0,045** [b]		
Tuần 24 sau EOT	**<0,001** [b]	**<0,001** [b]	**<0,001** [b]	

Độ XHG đo bằng Fibroscan giảm có ý nghĩa tại EOT, tuần 12 và 24 sau EOT so với trước điều trị cũng như giảm theo thời gian giữa các thời điểm sau điều trị (p<0,001).



Biểu đồ 3.8. Sự cải thiện XHG theo phân nhóm Fibroscan

Có sự giảm đáng kể tỷ lệ nhóm XHG F3 và F4, tăng dần nhóm ≤ F2 tại các thời điểm sau điều trị. Nhóm F4 giảm từ 24,1% xuống

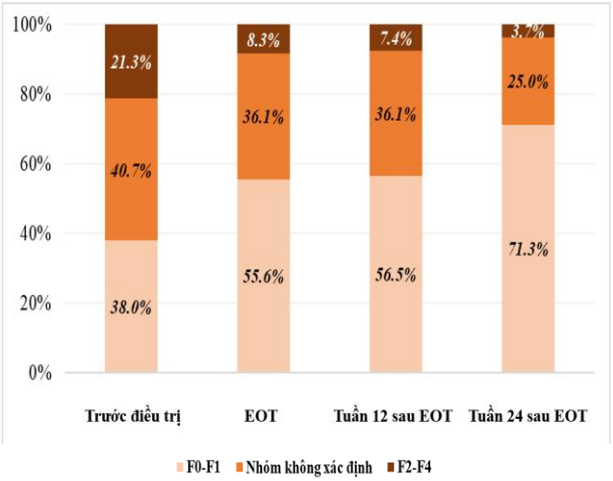
còn 16,7% và nhóm F3 giảm từ 12,9% xuống còn 4,6% tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

3.3.2. Cải thiện xơ hóa gan sau điều trị theo chỉ số FIB-4

Bảng 3.13. So sánh chỉ số FIB-4 tại các thời điểm

Nội dung	Chỉ số XHG theo chỉ số FIB-4			
	Ban đầu	**EOT**	**Tuần 12 sau EOT**	**Tuần 24 sau EOT**
Trung bình ± Độ lệch chuẩn	2,39 ± 2	1,7 ± 1,23	1,72 ± 1,38	1,72 ± 1,21
Giá trị p	**Ban đầu**	**EOT**	**SVR12**	
EOT	**<0,001** [b]			
Tuần 12 sau EOT	**<0,001** [b]	0,688 [b]		
Tuần 24 sau EOT	**<0,001** [b]	0,740 [b]	0,974 [b]	

So với trước điều trị, giá trị FIB-4 trung bình tại thời điểm sau điều trị giảm có ý nghĩa (p<0,0001). Không có sự thay đổi có ý nghĩa giữa các thời điểm sau EOT (p>0,05).



Biểu đồ 3.9. Phân nhóm FIB-4 trước và sau điều trị

Tại các thời điểm sau điều trị có sự giảm đáng kể tỷ lệ bệnh nhân nhóm F2–F4, mức độ giảm tại tuần 24 sau EOT so với trước điều trị là 17,6%.

Đa số bệnh nhân không thay đổi hoặc giảm ít nhất 1 cấp XHG theo chỉ số FIB-4. Tuy nhiên có 2,8% bệnh nhân bị tăng cấp XHG tại tuần 24 sau EOT.

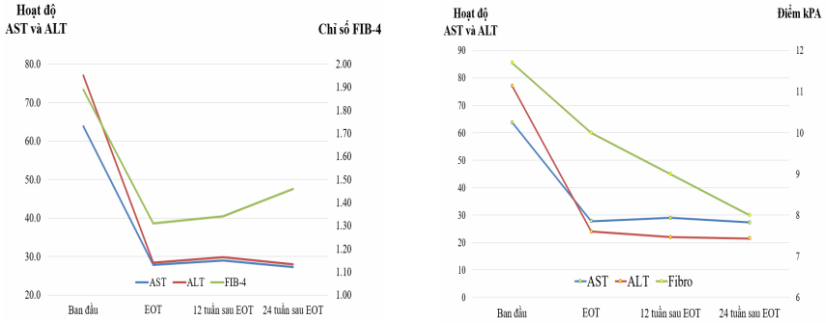
3.3.3. Tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Bảng 3.15. Tỷ lệ đáp ứng XHG sau điều trị

Đáp ứng XHG	EOT	Tuần 12 sau EOT	Tuần 24 sau EOT
	Tần số (%)		
Theo Fibroscan	30 (27,8)	36 (33,3)	40 (37,0)
Theo FIB-4	32 (29,6%)	34 (31,5%)	27 (25%)
Theo Fibroscan hoặc FIB-4	40 (37,0%)	48 (44,4%)	48 (44,4%)

Đánh giá bằng Fibroscan cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng XHG tăng dần tại các thời điểm EOT, tuần 12 và 24 sau EOT (lần lượt là 27,8%; 33,3% và 37%).

Đánh giá bằng FIB-4 cho tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng XHG nhiều nhất tại thời điểm kết thúc điều trị (29,6%) và giảm xuống còn 25% tại thời điểm tuần 24 sau EOT.



Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi điểm kPa và chỉ số FIB-4 theo AST và ALT

Độ XHG đánh giá bằng Fibroscan (điểm kPa) giảm đều tại các thời điểm EOT, tuần 12 và 24 sau EOT. Chỉ số FIB-4 giảm tại thời điểm EOT sau đó ổn định qua các thời điểm tuần 12 và 24 sau EOT.

3.3.4. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

- Không tìm thấy mối liên quan giữa đáp ứng XHG tại tuần 24 sau EOT xác định bằng Fibroscan hoặc FIB-4 với các biến số giới tính, nhóm tuổi (p>0,05).

- Trong số các bệnh lý phối hợp, không tìm thấy mối liên quan giữa đáp ứng XHG tại tuần 24 sau EOT đánh giá bằng FIB-4 với các bệnh lý phối hợp (p>0,05); trong khi đó, béo phì liên quan đến đáp ứng XHG kém hơn tại tuần 24 sau EOT theo Fibroscan (15,38% so với 46,34%; p<0,05).

- Không có mối liên quan giữa đáp ứng XHG theo Fiboscan hoặc FIB-4 tại tuần 24 sau điều trị với tiểu cầu, albumin, bilirubin, kiểu gen và tải lượng HCV RNA (p>0,05).

- Tình trạng tăng AST hoặc ALT ban đầu tăng trên GHTBT đều có liên quan đến đáp ứng XHG tại thời điểm tuần 24 sau EOT bằng Fibroscan (p<0,05 cho cả AST và ALT). Trong khi đó, theo FIB-4, chỉ tình trạng tăng AST trên GHTBT có liên quan đến đáp ứng XHG tại thời điểm tuần 24 sau EOT (p<0,05).

- Kết quả phân tích bằng mô hình logistic ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT ở các nhóm xơ hóa ban đầu (p<0,05): nhóm F2 và F3 có tỷ lệ đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan tại tuần 24 sau EOT cao hơn so với nhóm F1 (p<0,05).

3.3.5. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan qua phân tích đa biến

Bảng 3.25. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan

Đáp ứng XHG đo bằng Fibroscan	OR	KTC 95%	p
Nhóm tuổi	0,94	0,48 - 1,82	0,845
Tăng huyết áp	1,61	0,34 - 7,45	0,543
Thừa cân	0,18	0,03 - 1,02	**0,05**
Đái tháo đường	0,33	0,08 - 1,33	0,119
AST > 37 U/L	0,49	0,16 - 1,56	0,230

ALT > 40 U/L	0,51	0,14 - 1,92	0,322
Độ xơ hóa ban đầu	1,27	1,02 - 1,99	**0,022**

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố có liên quan với đáp ứng XHG theo chỉ số FIB-4

Đáp ứng XHG theo FIB-4	OR	KTC 95%	Giá trị p
Nhóm tuổi	1,19	0,57 - 2,49	0,644
Tăng huyết áp	1,16	0,26 - 5,23	0,850
Thừa cân	0,64	0,10 - 3,99	0,635
Đái tháo đường	0,21	0,02 - 1,86	0,161
AST > 37 U/L	0,03	0,003 - 0,33	**0,004**
ALT > 40 U/L	2,98	0,59 - 14,96	0,186

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm chung về tuổi, giới tính, lâm sàng, các bệnh lý đồng mắc cũng như các đặc điểm về sinh hoá, huyết học và tải lượng virus trước điều trị có sự tương đồng với các nghiên cứu trong nước và một số nghiên cứu trên thế giới.

Về kiểu gen, kiểu gen 6 (56,5%) chiếm tỉ lệ cao nhất. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước và ở các nước Đông Nam Á tỷ lệ kiểu gen 6 là phổ biến.Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ cho thấy kiểu gen 1 của HCV là phổ biến nhất trên toàn thế giới với 83,4 triệu bệnh nhân (46,2%), khoảng một phần ba trong số đó là ở Đông Á, kiểu gen 3 là kiểu gen phổ biến tiếp theo trên toàn cầu (54,3 triệu, 30,1%); các kiểu gen 2, 4 và 6 chiếm tổng số 22,8% các trường hợp.

Việc xác định mức độ XHG như xơ hóa đáng kể hay xơ hóa nặng rất quan trọng trong chỉ định điều trị và tầm soát biến chứng. Kết quả nghiên cứu nhận thấy 59,1% bệnh nhân có XHG xác định

bằng Fibroscan, trong đó ở mức F1 cao nhất 28,8%, tiếp đến là mức F4: 24,0%, mức F2: 22,2%, và thấp nhất là mức F3 với 12,9%. Tỷ lệ này tương đồng với các nghiên cứu trong nước.

4.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, SINH HÓA VÀ VIRUS

4.2.1. Đáp ứng lâm sàng

4.2.1.1. Sự thay đổi triệu chứng

Các triệu chứng lâm sàng giảm sau khi bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ SOF/LDV tại tuần 24 sau EOT, tương tự với nghiên cứu của tác giả Trần Tú Oanh (2018) và Ichikawa T và cs (2018). Việc đạt được SVR dẫn tới sự cải thiện triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

4.2.1.2. Các tác dụng không mong muốn của quá trình điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng phụ của thuốc tương tự nhóm các tác dụng phụ hay gặp của các DAA ghi nhận từ các nghiên cứu khác như nghiên cứu ION-1 và không có bệnh nhân nào phải ngưng thuốc hoặc tử vong trong thời gian điều trị và theo dõi.

4.2.2. Đáp ứng các chỉ số sinh hóa

Nồng độ AST và ALT giảm nhanh tại thời điểm EOT và duy trì ổn định tại các thời điểm sau EOT, kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

Nồng độ Bilirubin không thay đổi có ý nghĩa và sự tăng nồng độ Albumin trong thời gian sau điều trị phần nào thấy hiệu quả của việc điều trị bệnh nhân VGCM bằng phác đồ DAA trong cải thiện chức năng gan.

4.2.3. Đáp ứng virus sau điều trị

Đáp ứng virus đều đạt rất cao tại 4 tuần từ lúc bắt đầu điều trị, tuần 12 sau EOT. Trong đó, nhóm F4 có tỷ lệ đạt SVR là 96,2%, tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới, trên 95%. Nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy yếu tố kiểu gen HCV và tải lượng HCV RNA không ảnh hưởng đến đạt SRV; trong khi đó, xơ gan là một trong các yếu tố liên quan ảnh hưởng tỷ lệ SVR.

4.3. ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ CẢI THIỆN XƠ HÓA SAU ĐIỀU TRỊ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

4.3.1. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

4.3.1.1. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị đánh giá bằng Fibroscan

Mức độ XHG đánh giá bằng Fibroscan giảm theo thời gian, 1,5 kPa (12,8%) tại EOT và tiếp tục giảm thêm 1,3 kPa (giảm thêm 11,1%) tại tuần 24 sau EOT (p<0,001), cho thấy sự cải thiện nhanh và sớm ngay giai đoạn kết thúc điều trị và tiếp tục cải thiện sau đó. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm xơ hóa sau điều trị cũng tăng dần qua các thời điểm: EOT (27,8%), tuần 12 (33,3%) và tuần 24 sau EOT (37%), điều này phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước.

Nhóm bệnh nhân XHG ở mức F4 giảm nhanh từ 24,1%, xuống 18,5% tại thời điểm EOT sau đó giảm tiếp còn 16,7% ở tuần thứ 24, điều này phù hợp với các nghiên cứu mô học cũng như không xâm lấn về sự đảo ngược mô học trở về ngưỡng không xơ gan ở những bệnh nhân VGCM có xơ gan trước đây.

Cải thiện XHG khác nhau tùy mức độ xơ hóa ban đầu, Tỷ lệ bệnh nhân giảm độ XHG cao nhất ở nhóm F3 (71,4%), thấp nhất là ở nhóm F1 (19,4%). Xét riêng ở nhóm xơ hóa nặng (F3 và F4), tỷ lệ bệnh nhân cải thiện XHG chiếm cao hơn đáng kể so với nhóm xơ hóa nhẹ, đáng kể (F1 và F2) là 52,5% so với 34,5% (p<0,001).

4.3.1.2. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị đánh giá bằng FIB-4

Chỉ số FIB-4 giảm từ 2,39 xuống còn 1,7 tại thời điểm EOT và không thay đổi gì sau tuần 12 và 24 sau EOT (p>0,05) tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Nhóm xơ hóa nặng (FIB-4 > 3,25) giảm đáng kể từ 21,3% xuống còn 7,4% tại SVR và tiếp tục giảm còn 3,7% tại tuần 24 sau EOT. Như vậy, có 65% bệnh nhân nhóm xơ hóa nặng có giá trị FIB-4 giảm dưới 3,25 tại SVR.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng điểm số xơ hóa giảm nhanh sau khi điều trị DAA có thể do phản ánh sự giảm viêm và không liên quan đến sự cải thiện mô học của xơ hóa

4.3.2. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan

Các yếu tố liên quan đến XHG đánh giá bằng phương pháp Fibroscan bao gồm: béo phì, hoạt độ AST và ALT ban đầu, độ XHG ban đầu và các yếu tố liên quan đến chỉ số FIB-4 là hoạt độ AST ban đầu.

Thông qua phân tích hồi quy, các nghiên cứu khác nhau cho thấy các yếu tố liên quan đến đáp ứng XHG khác nhau nhưng nhìn chung 2 yếu tố phổ biến nhất là: BMI (hay béo phì) và độ xơ ban đầu.

Yếu tố béo phì được ghi nhận trong khá nhiều nghiên cứu, tình trạng cải thiện xơ hóa gan càng giảm khi BMI càng tăng đặc biệt là tại mốc 24 tuần sau điều trị. Các tài liệu y văn khác cũng cho thấy các bệnh kèm theo như béo phì, đái tháo đường hoặc tiền sử nghiện rượu có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh lý gan ở bệnh nhân đáp ứng virus bền vững.

Mức độ xơ hóa ban đầu là yếu tố liên quan độc lập với việc cải thiện xơ hóa sau khi đạt SVR được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu đánh giá bằng mô học và phương pháp không xâm lấn. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, độ xơ hóa ban đầu ở mức độ nặng có ý nghĩa có mức cải thiện XHG cao hơn. Tuy vậy, những bệnh nhân xơ gan mất bù, những thay đổi về mô đệm và mạch máu trong gan có thể không hồi phục và về cơ bản gan sẽ không thể cải thiện về đến giai đoạn không xơ gan.

Có 11,1% bệnh nhân đạt SVR vẫn tiếp tục tiến triển xơ hóa theo nghiên cứu của chúng tôi, tương tự Naoki và cs (2021) cho thấy 11% không thoái triển ở tuần 96 sau đạt SVR. Trong phân tích đa biến, nồng độ Angiotensin 2 ban đầu và độ XHG tăng bậc tại tuần 24 sau EOT có liên quan đến không cải thiện xơ hóa tại tuần 96 sau điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn với chỉ 24 tuần sau EOT. Tuy nhiên, mức độ tiến triển xơ hóa tại thời điểm tuần 24 sau EOT có thể giúp dự đoán phần nào cải thiện xơ hóa sau đó.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá mức độ đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và chỉ số XHG ở 108 bệnh nhân VGCM điều trị bằng phác đồ sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg 12 tuần, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, sinh hóa và virus

- Các triệu chứng mệt mỏi (60,2%), chán ăn (45,4%) rất thường gặp trước điều trị. Có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng này tại thời điểm EOT và sau đó ($p<0,001$).

- Giá trị trung vị AST và ALT giảm về bình thường tại EOT và không có sự thay đổi có ý nghĩa sau đó ($p<0,001$).

- Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu tại các thời điểm theo dõi so với trước điều trị ($p>0,05$).

- Có sự tăng dần nồng độ albumin tại các thời điểm EOT, tuần 12, tuần 24 so với trước điều trị ($p<0,001$).

- Nồng độ Bilirubin toàn phần nằm trong giới hạn bình thường và không có sự thay đổi tại các thời điểm sau điều trị ($p<0,05$).

- Tỷ lệ đáp ứng virus tại 4 tuần điều trị là 97,2% và SVR là 99,1%.

- Tác dụng phụ hay gặp nhất là chóng mặt (18,5%), đau đầu (13,9%). Không có biến cố nào dẫn đến ngưng điều trị.

2. Đánh giá mức độ cải thiện xơ hóa gan sau điều trị với các yếu tố liên quan

- XHG đánh giá bằng Fibroscan giảm theo thời gian, từ 11,7 kPa trước điều trị còn 10,2 kPa khi EOT và tuần 12 sau EOT là 9,6 kPa. Tại thời điểm tuần 24 sau EOT thì chỉ số XHG còn 8,9 kPa. Ở nhóm xơ gan, trước điều trị là 24,1%, tại thời điểm EOT là 18,5% và tại thời điểm tuần 24 sau EOT giảm xuống còn 16,7%.

- Mức độ cải thiện xơ hóa qua Fibroscan tăng dần qua các thời điểm, tỷ lệ giảm cấp phân độ XHG tại thời điểm EOT là 27,8%, tăng lên 33,3% tại thời điểm tuần 12 sau EOT và 37% tại tuần 24 sau EOT ($p<0,05$). Tỷ lệ không thay đổi cấp và có tiến triển xơ hóa lần lượt là 51,9% và 11,1%.

- FIB-4 trước điều trị có giá trị trung bình là 2,39 và giảm xuống tại thời điểm EOT còn 1,70, duy trì ở mức 1,72 tại tuần 12 và 24 sau EOT. Tỷ lệ nhóm F0-F1 (<1,45) tại thời điểm trước điều trị là 38,0%, tăng lên thành 55,6% tại thời điểm EOT và 71,3% tại thời điểm tuần 24 sau EOT.

- Các yếu tố có liên quan đến đáp ứng XHG bao gồm: béo phì, nồng độ AST, mức độ xơ hóa ban đầu ($p<0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi có các kiến nghị như sau:

- Có thể điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir ở bệnh nhân VGCM kiểu gen 1, 6, điều trị sớm, đặc biệt ưu tiên ở các giai đoạn xơ hóa nặng, xơ gan còn bù để đạt được cải thiện XHG bên cạnh đáp ứng về sinh hóa và virus.
- Khuyến cáo sử dụng thường quy đánh giá XHG bằng phương pháp siêu âm Fibroscan hoặc tối thiểu là chỉ số FIB-4 là cần thiết để theo dõi đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị kháng virus viêm gan C nhằm có chiến lược theo dõi biến chứng xơ gan, HCC phù hợp.
- Cần nhiều nghiên cứu có quy mô lớn hơn về cỡ mẫu cũng như là có nhóm chứng, theo dõi thời gian dài hơn, nhất là xác định các yếu tố dự báo đáp ứng XHG.
- Ngoài ra, cũng cần những nghiên cứu thêm về điều trị phối hợp các thuốc kháng virus với các thuốc khác (thuốc kháng xơ hóa,...) có thể làm tăng cơ hội cải thiện tình trạng XHG.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Văn Huy, Trần Nguyễn Ái Thanh (2019), "Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1,6 điều trị với ledipasvir phối hợp sofosbuvir", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại Học Y Dược Huế*; 9 (6), tr. 121 - 125.
2. Trần Văn Huy, Trần Nguyễn Ái Thanh (2021), "Đáp ứng sinh hóa, vi-rút ở bệnh nhân viêm gan C mạn kiểu gen 1,6 điều trị với ledipasvir phối hợp sofosbuvir", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại Học Y Dược Huế*; 1 (11), tr. 66-71.

HUE UNIVERSITY

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

TRAN NGUYEN AI THANH

CHANGES IN LIVER FIBROSIS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 OR 6 TREATED WITH THE COMBINATION THERAPY OF SOFOSBUVIR AND LEDIPASVIR

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE, 2022

The study was completed at:

HUE UNIVERSITY

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

Scientific Supervisor:

1. Prof. TRAN VAN HUY, MD, PhD.

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be defended in front of the Thesis Evaluation Council of Hue University

The thesis can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hue University
- Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University

HUE UNIVERSITY

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

TRAN NGUYEN AI THANH

CHANGES IN LIVER FIBROSIS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 OR 6 TREATED WITH THE COMBINATION THERAPY OF SOFOSBUVIR AND LEDIPASVIR

SPECIALTY: INTERNAL MEDICINE

CODE: 62 72 01 43

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE, 2022

INTRODUCTION

1. Background

Chronic hepatitis C (CHC) is an important global health issue. According to the World Health Organization (WHO), in 2019 there were 71 million people infected with Hepatitis C virus (HCV) worldwide and being at risk of cirrhosis and death if left untreated. In Vietnam, the HCV infection rate is quite high, about 1% - 4%. Viral cured reduces the risk of HCC (Hepatocellular carcinoma) and mortality rate as well as improves liver fibrosis in patients with CHC.

HCV is currently classified into 8 genotypes, genotype 6 (52.7% - 87.6%) and genotype 1 (6.7% - 30.4%) are the two most common genotypes in Vietnam. Genotype 6 has a high incidence of drug resistance still very few clinical trials evaluating the effectiveness of DAA (direct-acting antiviral) regimens conducted on patients with HCV genotype 6 infection.

In recent years, due to the introduction of DAAs, there have been many breakthroughs in the treatment of CHC. With the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir (SOF/LDV) is one of the pioneering regimens increased eradication rate (> 95%) with low frequency of side effects. The proportions of patients infected with HCV-1 or HCV-6 achieving SVR with SOF/LDV regimen was about 97-99% and 95.4% in cirrhotic patients.

Effective direct-acting antiviral regimen bring up improvement in fibrosis stage and becoming the most important target beside achieving a sustained virological response (SVR) in the age of DAA. In evaluating fibrosis stage, non-invasive methods are replacing gold standards (such as liver biopsy) with potentially disadvantages. Evidence proved that the accuracy of Fibroscan in evaluating fibrosis stages are equal to liver biopsy with are under ROC cure in cirrhosis is 0,93-0,94 and significant fibrosis is 0,84-0,86. Follow up value of FIB-4 and Fibrosis in predicting mortality rate are significant higher than APRI on CHC patients.

Up until now, there have not been many Vietnam's publications evaluating the overall effectiveness of SOF/LDV regimens in patients with CHC, especially among the group with cirrhosis and the role of non-invasive methods for evaluating liver fibrosis after treatment of DAA regiment. These problems are very important in

the treatment of CHC patients infected with HCV-6, which is an uncommon genotype in the world. Therefore, we conduct the study "Changes in liver fibrosis among patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 or 6 treated with the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir" with the following objectives:

1. To evaluate clinical, biochemical and virological responses among patients with chronic hepatitis C virus genotypes 1 or 6 treated with a 12-week regimen of sofosbuvir/ledipasvir.

2. To assess the improvement of liver fibrosis by measuring transient liver elastography and FIB-4 at the end of treatment, 12 weeks and 24 weeks after the end of treatment with the above regimen and related factor.

2. The urgency of the study

Currently, monitoring the improvement of liver fibrosis is becoming important beside achieving SVR. Effective antiviral therapy will result in the improvement of liver fibrosis.

Having more data about liver fibrosis regression after DAA regimen will help the clinician in the following and prognosis of the patients of chronic hepatitis C

3. Scientific significance

- Research results contribute more evidence on the effectiveness and safety of SOF/LDV regimen in clinical, biochemical, virological and liver fibrosis improvement. Given the very high eradication rate of this regimen, the degree of liver fibrosis after eradication plays an important role in the follow-up after treatment discontinuation. Improvement of AST, ALT happened at the end of treatment point. The significant improvement of liver fibrosis measured by Fibroscan at 12 and 24 weeks after the end of treatment reinforces the recommendation that Fibroscan should be measured routinely after treatment in patients with significant cirrhosis.

- Research results also demonstrate the role of Fibroscan and FIB-4 in monitoring the improvement of liver fibrosis in the treatment of CHC. In addition, identifying the factors that affect the improvement of liver fibrosis after antiviral therapy in patients with CHC also helps in planning necessary interventions.

- Research provided evidenced on patients who has genotype 6 which are rare and less research.

4. Practical significance

- The study results suggest DAA regimens, specifically SOF/LDV should be prioritized because of its effectiveness and safety.

- It is recommended that the assessment of liver fibrosis should be performed before and after SOF/LDV regimen by measuring liver elastography and FIB-4, helping to plan supportive treatment for patients with factors predicting slow fibrosis improvement to optimize the treatment effectiveness.

5. Thesis layout

The thesis has 118 pages including: introduction with 2 study objectives (4 pages), literature review (35 pages), materials and methods (21 pages), results (28 pages), discussion (29 pages). The conclusion is 2 pages and includes 4 recommendations.

The thesis contains 40 tables, 14 charts, 1 diagram and 12 pictures.

The annex has 211 references, including 29 Vietnamese documents and 182 English documents.

Chapter 1
LITERATURE OVERVIEW

1.1. EPIDEMIOLOGICAL, VIRAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTIC OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

1.1.1. Epidemiology

According to WHO 2019, there are about 71 million people are infected with HCV worldwide, accounting for approximately 1% of the population. In Vietnam, the prevalence of HCV infection is about 1-4%, mainly genotypes 1 and 6.

1.1.2. Natural history

Liver damage in CHC varies from minimal necrotizing inflammation to extensive fibrosis, cirrhosis. Factors that influence the progression of CHC including age, duration of infection, degree of inflammation and fibrosis, hepatic iron deposition, alcohol abuse, HBV and HIV co-infections, non alcoholic steatohepatitis and obesity. CHC is the second leading cause of HCC (after HBV).

1.1.3. The molecular biology of HCV

1.1.4. Diagnosis of chronic hepatitis C virus

1.1.4.1. Definition

CHC is diagnosed when there is evidence of HCV infection for more than 6 months, with or without clinical manifestations, positive anti-HCV and HCV RNA, with or without liver fibrosis, cirrhosis.

1.1.4.2. Clinical characteristics

1.1.4.3. Subclinical characteristics

Hematological, biochemical, microbiological tests; imaging diagnosis and assessment methods for liver fibrosis, cirrhosis.

1.2. LIVER FIBROSIS

1.2.1. Pathophysiology of liver fibrosis

1.2.2. Stages of liver fibrosis

1.2.3. Improvement in liver fibrosis

1.2.3.1. Mechanism of the improvement of liver fibrosis

1.2.2.2. The role of improvement of liver fibrosis and clinical effectiveness

1.2.4. Assessment of liver fibrosis

1.2.4.1. Liver biopsy

Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of liver fibrosis. However, this is an invasive technique with the risk of severe complications.

1.2.4.2. Non-invasive methods

1.3. TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

1.3.1. Goals of antiviral treatment

CHC is considered successfully treated when SVR is achieved. According to AASLD 2014, achieving SVR when HCV RNA level is below the detection limit at 12 weeks or later after treatment discontinuation was considered to be SVR24. After 5 years of follow-up, there were 99.2-99.4% of patients achieving SVR without detectable serum HCV RNA.

1.3.2. Treatment indications

Antiviral therapy is indicated for all patients with acute and chronic hepatitis C, except those with end-stage liver disease or other severe conditions having short term survival.

1.3.3. Specific regimens for hepatitis C virus genotypes 1 and 6 patients

1.3.3.1. Direct antiviral drug sub-group

1.3.3.2. Specific regimens for genotypes 1 and 6

1.3.4. Treatment oucome evaluation

1.3.4.1. Clinical, sub clinical and virus evaluation

1.3.4.2 Evaluated liver fibrosis by Fibroscan and FIB-4

1.4. NON-INVASIVE METHODS FOR THE EVALUATION OF LIVER FIBROSIS IN THE STUDY

1.4.1. FIB-4

1.4.2. Fibroscan

1.4.2.1. Principles

1.4.2.2. Application

1.4.2.3. Factors influencing measurement results

1.4.2.4. Advantages and disadvantages

1.4.3. Incorporation of noninvasive techniques for the evaluation of liver fibrosis

Improving the accuracy as well as the sensitivity in diagnosis and monitoring of liver fibrosis.

1.5. TREATMENT REGIMEN USED IN THIS RESEARCH

Combine dose of Sofosbuvir 400 mg and ledipasvir 90 mg orally once daily for 12 weeks in adults and adolescents with CHC infected with HCV genotypes 1 and 6 with or without compensated cirrhosis has been proven for both new and re-treatment patients with a high SVR rate, of about 97-99%.

1.6. LIVER CIRRHOSIS RESPONSE AFTER ANTIVIRAL THERAPY

In CHC patients, improvements in fibrosis and inflammation following successful antiviral therapy have been observed in patients treated with IFN and DAA. The improvement of liver fibrosis was more remarkable in the group treated with DAA when compared to those treated with IFN.

1.7. RELATED STUDIES

1.7.1. In the world

1.7.2. In Vietnam

Currently, data about efficacy of SOF/LDV regimens in CHC genotype 1 & 6 and in particularly liver fibrosis regression after DAA therapy is still limited.

Chapter 2
STUDY POPULATION AND METHOD

2.1. SUBJECT POPULATION

The study was conducted on 108 out-patients aged upper 18 years, diagnosed with chronic hepatitis C virus, with or without compensated cirrhosis, infected with HCV genotype 1 or 6, treated with a fixed-dose combination tablet of 90 mg of ledipasvir and 400 mg of sofosbuvir for 12 weeks, went to the Infectious Disease Clinic, Thu Duc City Hospital from November 1st 2017 to December 31st 2020.

2.1.1. Inclusive criteria

- Patients diagnosed with CHC according to the criteria of the Ministry of Health 2021
- Consenting to participate in the study
- Completing the treatment course.

2.1.2. Exclusive criteria

- Decompensated cirrhosis (Child-Pugh B or C)
- Had been treated with regimens with sofosbuvir
- Elevated liver enzymes: > 5 times normal levels.
- Stage 5 chronic kidney disease (Clcr <30 ml/min)
- Using amiodarone
- Liver cancer or HCC detected during the treatment
- Alcoholism (drinking alcohol > 40 g/day for men and > 20 g/day for women).
- Pregnant women.

2.2. METHOD

2.2.1. Study design

A prospective study with no control group. All participants receive the treatment.

2.2.2. Study location and period

The Infectious Disease Clinic, Thu Duc City Hospital from November 1st 2017 to December 31st 2020.

2.2.3. Study sample

The sample size was calculated according to the formula:

$$n \geq \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p)}{d^2}$$

The calculated sample size: ≥ 107 patients.

2.2.4. Study variables

2.2.4.1. Clinical variables

2.2.4.2. Sub-Clinical variables

2.2.5. Procedure in study conducting

2.2.5.1. Selecting patients

2.2.5.2. Clinical examination

2.2.5.3. Para-clinical examinations

2.2.5.5. Treatment regimen

All patients are treated with the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir for 12 weeks.

2.2.5.6. Evaluation of response to treatment

Periodic assessment: clinical, biochemical features and HCV RNA at week 4 after treatment initiation, week 12 and 24 after EOT. Performing abdominal ultrasound and Fibroscan every 12 weeks.

Nonperiodic assessment: side effects of SOF/LDV and acute complications of cirrhosis.

Clinical responses: signs and symptoms.

Viral response: rapid virological response (RVR) and sustained virological response (SVR).

Response to treatment of liver fibrosis

- Response to treatment according to Fibroscan: response when fibrosis staging decreased by ≥ 1 stage according to the criteria of Fahmy Hablass et al (2021).

- Response to treatment according to FIB-4: according to Ghoneim et al (2020) and Ministry of Health (2021).

2.2.6. Data analysis

The data was imported into Excel and processed by STATA 14.

Statistical analysis methods:

- Continuous variables with normal distribution are demonstrated as mean and standard deviation (X ± SD), comparing 2 means by T-test. Variables with non-normal distribution are expressed as median and interquartile range, comparing 2 medians by Wilcoxon test (of 2 independent or paired groups).

- Subgroup and binary variables are expressed as numbers and percentages, compared by the Chi-squared test.

- Changes in liver fibrosis is a binary variable calculated based on 2 variables: FIB-4 and Fibroscan-based score.

- Using logistic regression model to identify factors related to the treatment of liver fibrosis.

- Results are statistically significant when $p < 0.05$.

2.3. STUDY ETHICS

The study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University and Thu Duc City Hospital.

2.4. STUDY FLOW DIAGRAM

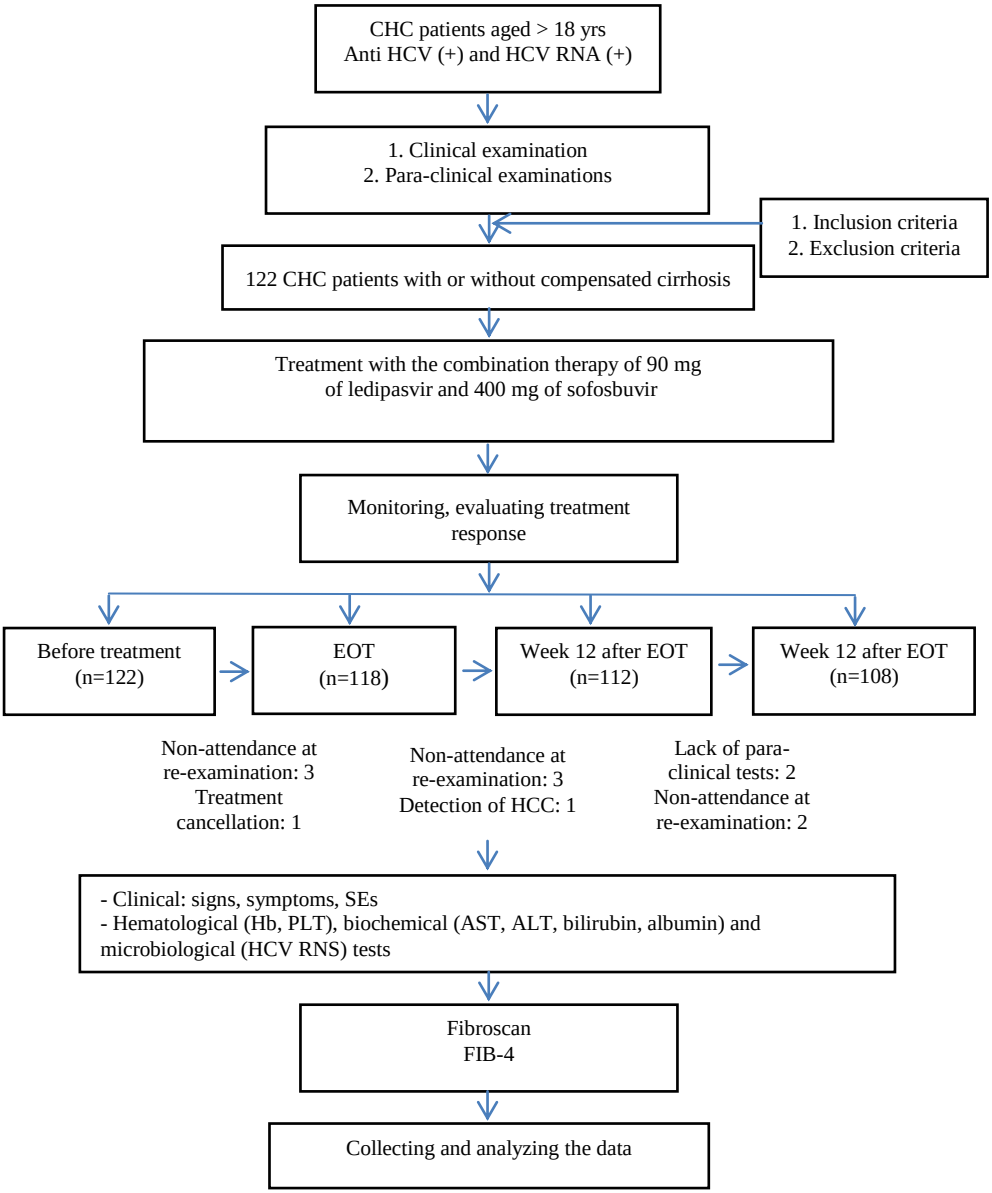


Figure 2.1. Study flow diagram

Chapter 3
STUDY RESULTS

3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY SUBJECTS

3.1.1. Age and gender characteristics of study subjects

The percentage of males (63.9%) was nearly 2 times higher than that of females (36.1%). The mean age was 50.2 ± 13.7 years.

3.1.2. Clinical characteristics of the patients before treatment

3.1.2.1. Clinical symptoms before treatment

Common functional symptoms were fatigue (60.2%), anorexia (45.4%), insomnia (33.3%).

3.1.2.2. Comorbidity

The rate of overweight and obese was 10,2% and 12% of patients have diabetes, 12% with high blood pressure.

3.1.3. Hematological, biochemical and virological characteristics before treatment

3.1.3.1. Hematological and biochemical characteristics before treatment

Platelets < 150,000/mm^3 accounted for 11.1%; decreased hemoglobin 20.4%; decreased serum albumin (< 3.5 g/dL) 4.6%; increased total bilirubin (>1.0 g/dL) was 10.2%.

3.1.3.2. AST and ALT level before treatment

The median AST and ALT before treatment was 51 U/L and 63 U/L, respectively.

3.1.3.3. Virological characteristics before treatment

Table 3.5. Virological characteristics before treatment (n=108)

HCV characteristics		n (%)
HCV RNA Groups	≥ $4x10^5$ IU/ml	10 (9.3)
	< $4x10^5$ IU/ml	98 (90.7)
Genotypes	1	47 (43.5)
	6	61 (56.5)

The mean viral load was 3.3 x x 10^5 IU/ml (0.99 – 12.9 x 10^5 IU/ml). The proportion of patients with HCV genotype 6 (56.5%) was higher than genotype 1 (43.5%). The dominant genotypes were 1A, 1B and 6A, 6E.

3.1.4. Characteristics of liver fibrosis before treatment

3.1.4.1. Characteristics of liver fibrosis measured by Fibroscan

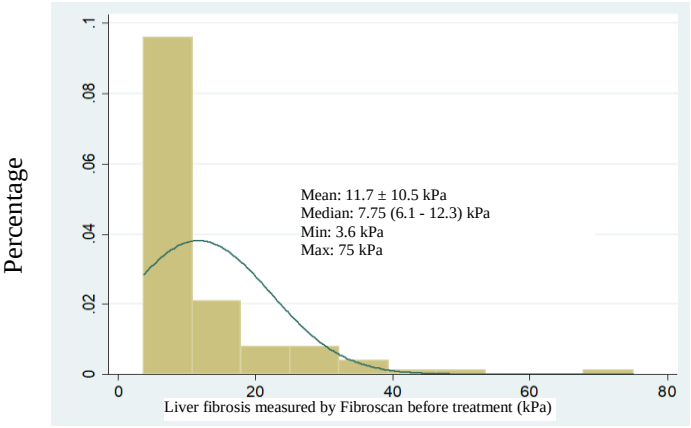


Diagram 3.3. Fibroscan values before treatment (n=108)

The pre-treatment Fibroscan values had a non-normal distribution with a median of 7.7 kPa (6.1-12.3 kPa) and mean of 11.7±10.5 kPa.

The proportion of patients with fibrosis staging evaluated by Fibroscan ≥ 2 (≥ 7.1 kPa) was 59.1%.

3.1.4.2. Characteristics of liver fibrosis evaluated by FIB-4 index

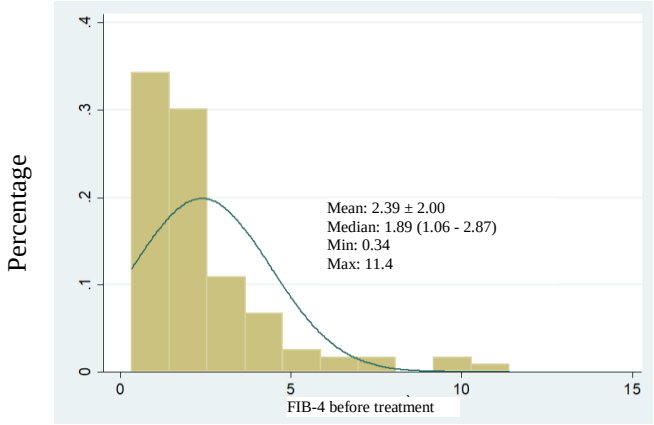


Diagram 3.5. FIB-4 scores before treament (n=108)

The pre-treatment FIB-4 values had a non-normal distribution with a median of 1.89 (1.06 – 2.87). The rate of FIB-4 ≥ 1.45 was 62%, there were 21.3% of patients having FIB-4 > 3.25.

3.2. ASSESSMENT OF TREATMENT RESPONSE

3.2.1. Clinical response after treatment

3.2.1.1. The response of clinical symptoms

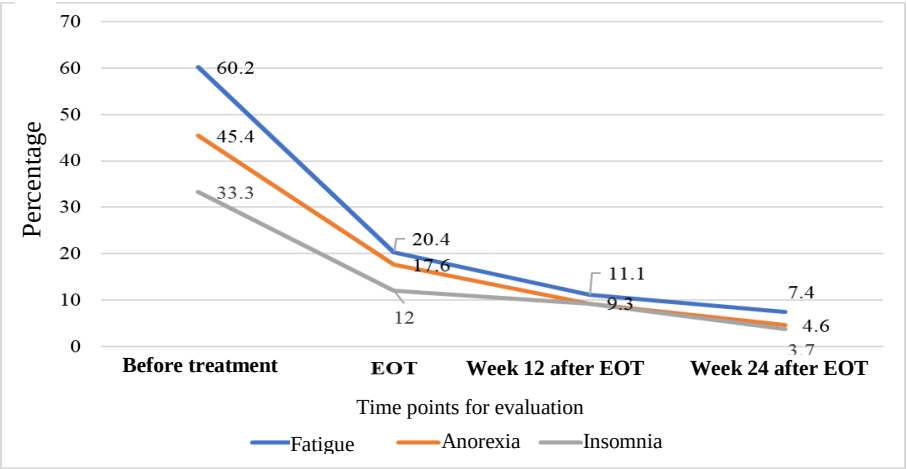


Diagram 3.7. *The response of clinical symptoms after treatment*

There was a significant improvement in functional symptoms over time compared with before treatment. Symptoms were most improved at the time of EOT.

3.2.1.2. Side effects during the treatment

The two most common side effects were dizziness (18.5%) and headache (13.9%). Less commonly: nausea, loss of appetite, fever. Most were mild and well controlled events. There were no events leading to treatment discontinuation.

3.2.2. Biochemical response

AST and ALT decreased rapidly at the point of EOT, then remained stable at normal levels until week 24 after EOT. The median values of AST and ALT at points of follow-up decreased significantly compared to before treatment ($p<0.001$).

3.2.3. Hematological responses after treatment

- There was no difference in platelet counts at the points of follow-up compared to before treatment ($p>0.05$).

- There was a gradual increase in albumin levels at the time of EOT, week 12, week 24 compared to before treatment ($p<0.001$).

- The total bilirubin concentration was within the normal range and there was no change during the follow-up ($p<0.05$).

3.2.4. Viral response after treatment

Table 3.8. Changes in HCV RNA levels after treatment (n = 108)

	Week 4 after treatment	**Week 12 after EOT**
Undetectable HCV RNA	105 (97.2%)	107 (99.1%)

The percentages of undetectable HCV RNA was 97.2% at 4 weeks after treatment, 99.1% at week 12 after EOT.

Table 3.9. Changes in HCV RNA levels after treatment according to fibrosis stages at baseline (n=108)

Undetectable HCV RNA	**Week 4 after treatment**	**Week 12 after EOT**	**Week 24 after EOT**
	n (%)	n (%)	n (%)
F0 group	13 (100)	13 (100)	12 (92,3)
F1 group	31 (100)	31 (100)	31 (100)
F2 group	24 (100)	24 (100)	24 (100)
F3 group	13 (92,9)	14 (100)	14 (100)
F4 group	24 (92,3)	25 (96,2)	25 (96,2)

At week 4 after treatment initiation, all patients with fibrosis stage ≥ F2 had undetectable HCV RNA. In patients with cirrhosis (F4), there were 92.3% had an undetectable HCV RNA level at week 4 after treatment and this percentage increased to 96.2% at week 12 after EOT.

3.3. ASSESSMENT OF THE IMPROVEMENT OF LIVER FIBROSIS AFTER TREATMENT AND RELATED FACTORS

3.3.1.The improvement of liver fibrosis after treatment evaluated by Fibroscan

Table 3.10. The comparison between Fibroscan values

	Liver fibrosis scores measured by Fibroscan			
	Pre-treatment	**EOT**	**Week 12 after EOT**	**Week 24 after EOT**
X ± SD	11.7 ± 10,5	10.2 ± 9.1	9.6 ± 7.9	8.9 ± 7.8
T-test	**Baseline**	**EOT**	**SVR12**	
EOT	**<0.001** [b]			
Week 12 after EOT	**<0.001** [b]	**0.045** [b]		
Week 24 after EOT	**<0.001** [b]	**<0.001** [b]	**<0.001** [b]	

Liver fibrosis scores measured by Fibroscan decreased significantly at EOT, 12 and 24 weeks after EOT compared with before treatment as well as decreased significantly over time between points after treatment ($p<0.001$).

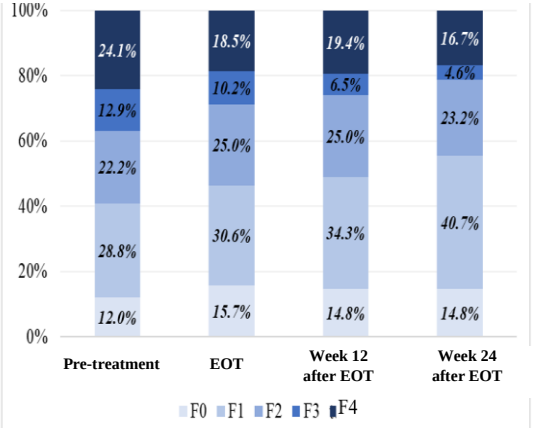


Diagram 3.8. The improvement of fibrosis stage according to Fibroscan

There were significant reductions in the proportions of F3 and F4 groups and increase in the F2 group after treatment. The proportion

of F4 group decrease from 24.1% to 16.7% and the proportion of F3 group decrease from 12.9% to 4.6% at week 12 after EOT.

3.3.2. The improvement of liver fibrosis after treatment evaluated by FIB-4

Table 3.13. The comparison between FIB-4 values

	Liver fibrosis scores measured by FIB-4			
	Pre-treatment	**EOT**	**Week 12 after EOT**	**Week 24 after EOT**
X ± SD	2.39 ± 2	1.7 ± 1.23	1.72 ± 1.38	1.72 ± 1.21
T-test	**Baseline**	**EOT**	**SVR12**	
EOT	**<0.001** [b]			
Week 12 after EOT	**<0.001** [b]	0.688 [b]		
Week 24 after EOT	**<0.001** [b]	0.740 [b]	0.974 [b]	

Compared with before treatment, mean values of FIB-4 after treatment decreased significantly ($p<0.0001$). There is no significant differences among time point after end of treatment.

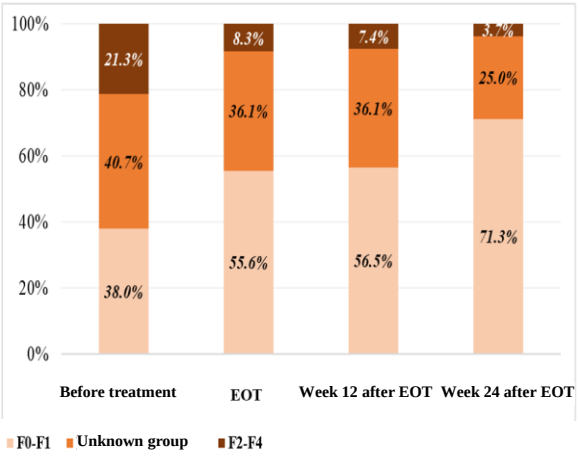


Diagram 3.9. FIB-4 groups: before and after treatment

After treatment, there were significant decreases in the percentages of F2-F4 group, the change is 17.6% comparing at week 12 after EOT to baseline.

The majority remained unchanged or regressed ≥ 1 fibrosis stage based on FIB-4. However, increase of fibrosis stage was seen in 2.8% of patients at week 24 after EOT.

3.3.3. The rate of liver fibrosis regression after treatment

Table 3.15. The rate of liver fibrosis regression after treatment

Liver fibrosis regression	EOT	Week 12 after EOT	Week 24 after EOT
	n (%)		
According to Fibroscan	30 (27.8)	36 (33.3)	40 (37.0)
According to FIB-4	32 (29.6)	34 (31.5)	27 (25)
According to Fibroscan or FIB-4	40 (37.0)	48 (44.4)	48 (44.4)

Evaluation by Fibroscan showed a gradual increase in the percentages of liver fibrosis regression at EOT, week 12 and week 24 after EOT (27.8%; 33.3% and 37.0%, respectively).

According to FIB-4, the rate of liver fibrosis regression was highest at EOT (29.6%) and decreased to 25% at week 24 after EOT.

The degree of liver fibrosis evaluated by Fibroscan (kPa) decreased steadily at the time of EOT, weeks 12 and 24 after EOT. The FIB-4 index decreased at the point of EOT then stabilized through week 12 and 24 after EOT.

3.3.4. Factors related to change in liver fibrosis after treatment

- No associations were found between change in liver fibrosis at week 24 after EOT evaluated by Fibroscan or FIB-4 with genders, age groups ($p>0.05$).

- Among the comorbidities, no associations were found between change in liver fibrosis at week 24 after EOT evaluated by FIB-4 with the comorbidities ($p>0.05$); meanwhile, obesity was associated with poorer change in fibrosis at week 24 after EOT when measured by Fibroscan (15.38% compared to 46.34%; $p<0.05$).

- There were no relationships between liver fibrosis measured by Fiboscan or FIB-4 at week 24 after treatment with platelet count, albumin, bilirubin, genotype and HCV RNA level ($p>0.05$).

- Elevated AST or ALT at baseline were both related to the change in liver fibrosis at week 24 after EOT when measured by Fibroscan ($p<0.05$). Meanwhile, only elevated AST was associated with the change in liver fibrosis at week 24 after EOT when evaluated by FIB-4 ($p<0.05$).

- Logistic analysis showed a difference in the rate of fibrosis regression measured by Fibroscan at week 24 after EOT in the baseline fibrosis groups ($p<0.05$): F2 and F3 groups had the rates of liver fibrosis regression measured by Fibroscan at week 24 after EOT higher than that of F1 group ($p<0.05$).

3.3.5. Factors related to the change in liver fibrosis through multivariate analysis

Table 3.30. Multivariable logistic regression analysis of factors related to the change in liver fibrosis measured by Fibroscan

Change in liver fibrosis measured by Fibroscan	OR	95%CI	p
Age group	0,94	0,48 - 1,82	0,845
Hypertension	1,61	0,34 - 7,45	0,543
Overweight	0,18	0,03 - 1,02	0,05
Diabetes	0,33	0,08 - 1,33	0,119
AST > 37 U/L	0,49	0,16 - 1,56	0,230
ALT > 40 U/L	0,51	0,14 - 1,92	0,322
The degree of fibrosis at baseline	1,27	1,02 - 1,99	0,022

Table 3.31. Multivariable logistic regression analysis of factors related to the change in liver fibrosis measured by FIB-4

Change in liver fibrosis measured by FIB-4	OR	95%CI	p
Age group	1,19	0,57 - 2,49	0,644
Hypertension	1,16	0,26 - 5,23	0,850
Overweight	0,64	0,10 - 3,99	0,635
Diabetes	0,21	0,02 - 1,86	0,161
AST > 37 U/L	0,03	0,003 - 0,33	**0,004**
ALT > 40 U/L	2,98	0,59 - 14,96	0,186

Multivariable logistic regression analysis showed that factors related to the change in liver fibrosis according to Fibroscan were obesity and the initial degree of fibrosis ($p<0.05$) while baseline AST > 37 U/L was the only factor that associated with the change in liver fibrosis if measured by FIB-4 ($p=0.003$).

Chapter 4
DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDY SUBJECTS

General characteristics of the patients including age, gender, clinical features, comorbidities as well as biochemical, hematological features and HCV RNA level before treatment were similar to domestic studies and several studies in the world.

In terms of genotype, genotype 6 (56.5%) accounted for the highest percentage. This is consistent with other studies in Vietnam and Southeast Asian countries where genotype 6 is common. However, epidemiological studies have shown that HCV genotype 1 is the most prevalent genotype worldwide with 83.4 million patients (46.2%), about a third of which are in East Asia. Genotype 3 is the second most common genotype globally (54.3 million, 30.1%); genotypes 2, 4 and 6 accounted for a total of 22.8% of cases.

Determining the degree of liver fibrosis such as significant fibrosis or severe fibrosis plays an important role in indicating treatment and screening for complications. Results of the study showed that 59.1% of cases had established fibrosis when evaluated by Fibroscan, the highest proportion was registered by F1 (28.8%), followed by F4 24.0%, F2 22.2% and F3 with 12.9%. These percentages are quite similar to those of domestic studies.

4.2. ASSESSMENT OF CLINICAL, HEMATOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND VIRAL RESPONSES

4.2.1. Clinical response

4.2.1.1. Changes of symptoms

Clinical symptoms decreased when patients were treated with the regimen of SOF/LDV at week 24 after EOT, similar to the study of

Tran Tu Oanh (2018) and Ichikawa T et al (2018). SVR achievement leads to the improvement of clinical symptoms.

4.2.1.2. Quality life before and after value

The results recorded significant increases in all QoL scores ($p < 0.050$), especially in patients with advanced fibrosis ≥ F3, which is similar to studies conducted in Europe and North America. In Japan, CHC patients treated with RBV showed a slight decrease in QoL while patients treated with SOF/LDV not only received a high efficiency treatment but also improved QoL.

4.2.1.3. Side effects during the treatment

Side effects occurred in our study were similar to those of DAA which have been observed from other studies such as the ION-1 study. There were no deaths or treatment discontinuations during the treatment and follow-ups.

4.2.2. Biochemical response

AST and ALT decreased rapidly at the time of EOT and remained stable afterwards, this result is similar to other domestic and foreign research.

Bilirubin concentration did not change significantly. The increase in albumin levels after treatment partly showed the effectiveness of DAA regimens in the improvement of liver function among CHC patients.

4.2.3. Viral response after treatment

There were good viral responses at 4 weeks after treatment, week 12 and week 24 after EOT. The highest rate of SVR was seen in F4 Group with 96.2%, similar to other studies in the world, of more than 95%. Various studies have demonstrated that HCV genotype and HCV RNA level do not affect SRV achievement; meanwhile, cirrhosis is one of the related factors affecting the rate of SVR.

4.3. ASSESSMENT OF THE IMPROVEMENT IN LIVER FIBROSIS AFTER TREATMENT AND RELATED FACTORS

4.3.1. Changes in liver fibrosis after treatment

4.3.1.1. Changes in liver fibrosis after treatment measured by Fibroscan

The degree of liver fibrosis evaluated by Fibroscan decreased over time, from 1.5 kPa (12.8%) at EOT and continued to decrease by 1.3 kPa (by 11.1%) at week 24 after EOT ($p<0.001$), showing a rapid and early improvement at the end of treatment and afterwards. After treatment, the percentage of fibrosis regression increased gradually over the time points: EOT (27.8%), week 12 (33.3%) and week 24 after EOT (37%), this is consistent with the results of many domestic and foreign studies.

The percentage of patients in group F4 decreased rapidly from 24.1% before treatment to 18.5% at the time of EOT, then decreased to 16.7% at week 24 after EOT. This is consistent with the findings of histological studies and non-invasive methods, showing the reversibility of fibrosis, returning to the non-cirrhotic threshold in CHC patients with prior cirrhosis.

The improvement of fibrosis is different between baseline degrees of liver fibrosis. F3 patients' group has the highest decrease (71.4%) and the lowest is F1 group (19.4%). In severe fibrosis groups (F3 and F4), the proportion of patients who improve fibrosis stage has higher rate comparing to mild and mid fibrosis (F1 and F2) with 52.5% vs 34.5% ($p<0.001$).

4.3.1.2. Changes in liver fibrosis after treatment evaluated by FIB-4

Values of FIB-4 decreased from 2.39 before treatment to 1.7 at the time of EOT and remained stable at week 12 and 24 after EOT ($p>0.05$), which is similar to other studies in the world. The group of severe fibrosis (FIB-4 > 3,25) show a significant decrease from 21.3% to 7.4% at SVR and continued to 3.7% at week 24 after end of treatment. Thus, 65% severe fibrosis patients has FIB-4 value under the edge of 3.25 at SVR.

Many studies have shown that the rapid decrease in fibrosis score after DAA treatment may reflect a decrease in inflammation and is not related to the histological improvement of fibrosis.

4.3.2. Factors related to changes in liver fibrosis

Factors related to liver fibrosis evaluated by Fibroscan were: obesity, baseline levels of AST and ALT and the initial degree of

fibrosis. If fibrosis is measured by FIB-4, the only associated factors was level of AST at baseline.

Through regression analysis, different studies recorded different factors related to changes in liver fibrosis, however, generally the two most common factors were BMI (or obesity) and the baseline fibrosis.

Obesity is an associated factor that was recorded in many studies: the improvement of liver fibrosis decreased as BMI increased, especially at week 24 after treatment. Literature also suggests that comorbidities such as obesity, diabetes, or history of alcohol abuse may play important roles in the development of liver disease in patients with SVR.

In our study, there were 11.1% of patients with SVR achievement suffered from fibrosis progression, which similar to Naoki et al (2021) with 11% of patients had no progression at week 96 after achieving SVR. In multivariate analysis, baseline level of Angiotensin 2 and increased in fibrosis stage at week 24 after EOT were associated with no improvement in fibrosis at week 96 post-treatment. Our study had a short follow-up period of only 24 weeks after EOT, however, the degree of fibrosis progression at week 24 after EOT may predict the subsequent improvement in fibrosis to some extent.

CONCLUSION

Evaluating changes in clinical, biochemical, virological features and liver fibrosis on 108 chronic hepatitis C patients treated with the combination therapy of sofosbuvir 400mg and ledipasvir 90mg for 12 weeks, our study offers the following conclusions:

1. Evaluation of clinical, biochemical and virological response

- Symptoms of fatigue (60.2%), anorexia (45.4%) were common before treatment. There was a significant improvement in these symptoms at EOT and thereafter ($p<0.001$).

- The median values of AST and ALT at points of follow-up decreased significantly compared to before treatment ($p<0.001$).

- There was no difference in platelet counts at the points of follow-up compared to before treatment ($p>0.05$).

- There was a gradual increase in albumin levels at the time of EOT, week 12, week 24 compared with before treatment ($p<0.001$).

- The total bilirubin concentration was within the normal range and there was no change during the follow-up ($p<0.05$).

- The rate of virological response at 4 weeks after treatment was 97.2% and SVR12 was 99.1%.

- The most common side effects were dizziness (18.5%), headache (13.9%). There were no events leading to treatment discontinuation.

2. The improvement of liver fibrosis after treatment with SOF/LDV and related factors

- The degree of fibrosis measured by Fibroscan decreased over time, from 11.7 kPa before treatment to 10.2 kPa at EOT, 9.6 kPa at week 12 after EOT and 8.9 kPa at week 24 after EOT. The percentage of cirrhosis group was 24.1% before treatment, then decreased to 18.5% at EOT and 16.7 % at week 24 after EOT.

- The degree of improvement of fibrosis measured by Fibroscan gradually increased over time, the rate of regression of fibrosis stage at EOT was 27.8%, then increased to 33.3% at week 12 after EOT and 37% at week 24 after EOT ($p<0.05$). The rates of unchanged and progressed stage of fibrosis were 51.9% and 11.1%, respectively.

- The average value of FIB-4 before treatment was 2.39 and this decreased to 1.70 at EOT, maintained at 1.72 at weeks 12 and 24 after EOT. The percentage of F0-F1 group (<1.45) at the time of pre-treatment was 38.0%, then increased to 55.6% at EOT and 71.3% at week 24 after EOT.

- Factors related to the change in liver fibrosis were: obesity, AST level and the initial degree of liver fibrosis ($p<0.05$).

RECOMMENDATIONS

- Patients with HCV genotype 1, 6 receiving early treatment should be treated with the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir, especially those with advanced stages of fibrosis or compensated cirrhosis. This helps to achieve the improvement in liver fibrosis in addition to biochemical and viral responses.

- It is recommended that routine assessments of liver fibrosis by Fibroscan or at least the FIB-4 index, preferably a combination of these two methods, is necessary to monitor changes in liver fibrosis after antiviral therapy in order to plan an appropriate strategy to monitor cirrhosis and HCC complications.

- Larger studies with control group and longer follow-up period are needed, especially for identifying more predictors of changes in liver fibrosis.

LIST OF SCIENTIFIC PUBLICATION RELATED

TO THIS THESIS

1. Tran Van Huy, Tran Nguyen Ai Thanh (2019), “Changes in liver fibrosis among patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 or 6 treated with the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir", Journal of Medicine and Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy; 9 (6), pp. 121 - 125.

2. Tran Van Huy, Tran Nguyen Ai Thanh (2021), "Biochemical and viral response in patients with chronic hepatitis C genotype 1, 6 treated with the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir ", Journal of Medicine and Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy; 1 (11), pp. 66-71.