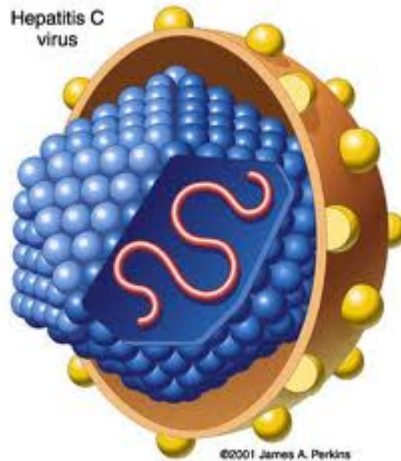


Tài liệu

NHỮNG HƯỚNG DẪN THỰC TẾ LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN

Hepatitis C
virus



NHỮNG HƯỚNG DẪN THỰC TẾ LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN

1. Giới thiệu

Hiểu biết của chúng ta về diễn tiến tự nhiên của nhiễm siêu vi viêm gan B (HBV) và khả năng điều trị bệnh đã được cải thiện. Nhiều tư liệu mới và những thuốc chống virus có hiệu quả đã được đánh giá và công nhận bởi hội nghị Gan Mật Châu Âu (EASL) về viêm gan virus B được tổ chức năm 2002. Mục tiêu của những hướng dẫn thực hành lâm sàng EASL này nhằm để cập nhật những khuyến cáo trong việc điều trị tối ưu bệnh viêm gan virus B mạn (CHB: chronic hepatitis B). Nhiều khó khăn vẫn còn trong việc hình thành khung điều trị cho CHB; vì vậy có những điều chưa chắc chắn vẫn tồn tại. Tại thời điểm hiện tại, các nhà lâm sàng, những bệnh nhân và những cán bộ sức khỏe cộng đồng phải tiếp tục lựa chọn dựa trên yếu tố cơ bản mà chưa có được đầy đủ mọi yếu tố.

2. Nội dung

2.1. Dịch tễ học và gánh nặng đối với sức khỏe cộng đồng

Xấp xỉ 1/3 dân số thế giới có bằng chứng huyết thanh học của việc nhiễm HBV trong quá khứ hay hiện tại và 350 triệu người đã bị nhiễm mạn tính. Hình ảnh của

bệnh và sự diễn tiến tự nhiên của việc nhiễm HBV mạn tính thì biến thiên và rất khác nhau, sắp xếp từ tình trạng người mang virus trong máu không hoạt động ở mức thấp đến những viêm gan mạn tiến triển, những tình trạng có thể dẫn đến xơ gan và ung thư gan (HCC). HCC hay bệnh gan giai đoạn cuối liên quan đến HBV chịu trách nhiệm cho hơn 1 triệu người chết mỗi năm và thể hiện hiện nay là 5-10% các trường hợp ghép gan. Ký chủ và những yếu tố virus, như sự đồng nhiễm với những virus khác, đặc biệt viêm gan virus C (HCV), viêm gan virus D (HDV), hay virus gây khiếm khuyết miễn dịch người (HIV) cùng với những bệnh tật đồng thời khác như sự lạm dụng rượu và quá cân, có thể ảnh hưởng đến quá trình tự nhiên của việc nhiễm HBV như hiệu quả của kế hoạch chống virus.

CHB có thể biểu hiện như một viêm gan B với kháng nguyên e (HBeAg) dương tính hay cũng như CHB với HBeAg âm tính. CHB với HBeAg dương tính thì tương xứng với cái gọi là HBV “type hoang dại”. Nó biểu hiện điển hình giai đoạn sớm của việc nhiễm HBV mạn tính. CHB với HBeAg âm tính thì tương xứng với việc sao chép các thay đổi HBV xảy ra tự nhiên là những thay thế nucleotide ở những vùng tổ chức lõi cơ bản và/ hay trước lõi của gen và đặc trưng một giai đoạn muộn hơn của nhiễm HBV mạn tính. Tỷ lệ lưu hành HBsAg âm tính của bệnh này đang gia tăng nhiều ở thập niên cuối này như một hậu quả của lứa tuổi dân số đã nhiễm HBV, và biểu hiện một số lượng lớn các trường hợp ở nhiều vùng, bao gồm Châu Âu .

Tình trạng bệnh tật và tử vong của CHB liên quan đến việc tồn tại kéo dài sự sao chép virus và việc tiến triển đến xơ gan và HCC. Những nghiên cứu theo chiều dọc các bệnh nhân CHB chỉ ra rằng, sau chẩn đoán, tỉ lệ tích lũy 5 năm của việc phát triển đến xơ gan là từ 8 đến 20%. Tỉ lệ tích lũy 5 năm của gan mất bù là xấp xỉ 20% với khả năng sống còn 5 năm là xấp xỉ 80- 86% ở những bệnh nhân bị xơ gan còn bù. Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù có một tiên lượng xấu với khả năng sống còn 5 năm là 14- 35%. Tỉ lệ HCC của thế giới đã tăng, hầu hết do nhiễm HBV và HCV; hiện nay nó là ung thư đứng thứ 5, chiếm khoảng 5% tất cả các loại ung thư. Tỉ lệ mắc mỗi năm của HCC liên quan đến HBV ở những bệnh nhân CHB thì cao, thay đổi trong khoảng 2- 5% khi xơ gan đã có. Tuy nhiên, tỉ lệ mắc HCC liên quan đến HBV xuất hiện thay đổi theo địa lý và có tương quan với giai đoạn nền của bệnh gan.

Những di chuyển dân số và sự cư trú hiện nay đang thay đổi tỉ lệ lưu hành và tỉ lệ mắc của bệnh ở nhiều nước tính địa phương thấp của châu Âu và nơi khác. Kinh phí chăm sóc sức khỏe rất lớn sẽ cần thiết cho việc điều khiển gánh nặng của bệnh tật toàn thế giới.

2.2. Diễn tiến tự nhiên

Viêm gan B mạn là một quá trình động. Diễn tiến tự nhiên của CHB có thể chia ra dưới dạng biểu đồ thành 5 giai đoạn, mà nó không cần liên tiếp nhau.

- Giai đoạn “*dung nạp miễn dịch*” biểu hiện bởi sự dương tính HBeAg, sự sao chép HBV ở giới hạn cao (được phản ánh bởi giá trị cao HBV DNA huyết thanh), các aminotransferase ở mức bình thường hay thấp, viêm hoại tử gan không có hoặc nhẹ và quá trình xơ hóa không có hay thấp . Trong suốt giai đoạn này, tỉ lệ mất HBeAg tự nhiên là rất thấp. Giai đoạn đầu tiên này thì thường gặp hơn và kéo dài lâu hơn ở những cá thể bị nhiễm trước sanh hay trong năm đầu tiên của cuộc đời. Bởi vì mức virus cao trong máu nên những bệnh nhân này là nguy cơ lây nhiễm cao.
- “*Giai đoạn đáp ứng miễn dịch*” được đặc trưng bởi HBeAg dương tính, sự sao chép ở mức thấp (được phản ánh bằng mức HBV DNA huyết thanh thấp hơn), các aminotransferase có giá trị tăng hay dao động, viêm hoạt tử gan mức độ trung bình hay nặng và quá trình xơ hóa được so sánh nhanh hơn giai đoạn trước . Điều này có thể kéo dài trong vài tuần đến vài năm. Thêm vào đó, tỉ lệ mất HBeAg tự nhiên tăng. Giai đoạn này có thể xảy ra sau vài năm của dung nạp miễn dịch và thường được tìm thấy ở những cá thể bị nhiễm trong lúc trưởng thành.
- “*Tình trạng mang HBV không hoạt động*” có thể theo sau sự chuyển đổi huyết thanh từ HBeAg thành những kháng thể anti- HBe. Tình trạng này được đặc trưng bởi mức huyết thanh HBV DNA không phát hiện được hoặc rất thấp và những aminotrasferase bình thường. Do kết quả của việc kiểm soát miễn dịch đối với việc nhiễm nên tình trạng này đem lại một kết quả

lâu dài có lợi với nguy cơ rất thấp bị xơ gan hay HCC ở số lớn các bệnh nhân. Việc mất HBsAg và chuyển đổi huyết thanh thành các kháng thể anti-HBs có thể xảy ra tự nhiên ở 1- 3% các trường hợp mỗi năm, thông thường sau vài năm với HBV DNA không phát hiện được tồn tại lâu dài .

- “*CHB với HBeAg âm tính*” có thể tiếp theo là sự chuyển đổi huyết thanh từ HBeAg thành những kháng thể anti- HBe trong giai đoạn đáp ứng miễn dịch và biểu hiện một giai đoạn muộn hơn trong diễn tiến tự nhiên của CHB. Nó đặc trưng bởi sự tác động của giai đoạn trước với nhiều mức thay đổi của HBV DNA, các aminotransferase và viêm gan hoạt động. Những bệnh nhân này có HBeAg âm tính, và những thay đổi HBV ẩn náu là những thay thế các nucleotide trong các vùng tổ chức cơ bản của lõi và/ hay trước lõi yếu để biểu hiện hay biểu hiện những mức thấp HBeAg. CHB với HBeAg âm tính liên quan đến những tỉ lệ thấp sự thuyên giảm bệnh một cách tự nhiên trong thời gian dài. Điều này thì quan trọng và thỉnh thoảng có thể xảy ra khó khăn để phân biệt với những người mang HBV không hoạt động thật sự với những bệnh nhân CHB HBeAg âm tính đang ở những giai đoạn thuyên giảm bệnh tự nhiên. Những bệnh nhân trước có một tiên lượng tốt với nguy cơ rất thấp những biến chứng, trong khi những bệnh nhân sau có một bệnh gan hoạt động với một nguy cơ cao của sự tiến đến sự xơ hóa gan tiến triển, xơ gan và những biến chứng tiếp theo như xơ gan mất bù và HCC. Một sự đánh giá cẩn thận đối với bệnh nhân là cần thiết và

sự theo dõi tối thiểu một năm với alanine aminotransferase huyết thanh và lượng HBV DNA mỗi 3 tháng thường được chấp nhận để phát hiện những hoạt động thay đổi ở những bệnh nhân CHB có HBeAg âm tính hoạt động .

- Ở “giai đoạn HBsAg âm tính” sau khi mất HBsAg, sự sao chép HBV ở mức thấp có thể tồn tại với HBV DNA phát hiện được ở trong gan . Nói một cách khái quát, HBV DNA không bị phát hiện trong huyết thanh trong khi các kháng thể anti- HBc cùng hoặc không cùng với anti- HBs được phát hiện. Việc mất HBsAg liên quan đến kết quả đã được chứng minh về giảm nguy cơ xơ gan, mất bù và HCC. Liên quan đến lâm sàng của sự nhiễm HBV bị che lấp (HBV DNA được phát hiện ở trong gan với mức thấp [< 200 IU/ml] HBV DNA trong máu) thì không rõ ràng . Sự ức chế miễn dịch có thể dẫn đến sự hoạt động lại ở những bệnh nhân này .

3. Phương pháp

EASL với CPGs (Clinical Practice Guidelines: hướng dẫn thực hành lâm sàng) được phát triển thành một bảng CPG do những chuyên gia đã được lựa chọn bởi Ủy ban quản lý EASL; những đề nghị này đã được bình luận, xem xét lại đồng thời bởi những chuyên gia bên ngoài và đã được sự công nhận bởi Ủy ban quản lý EASL. CPGs đã dựa một chừng mực nào đó có thể vào bằng chứng từ những xuất bản đã có, và thậm chí những bằng chứng chưa có hiệu lực, quan điểm và kinh

nghiệm cá nhân của những chuyên gia. Những bản thảo và những tóm tắt của những hội nghị quan trọng đã xuất bản trước tháng 8/2008 đã được đánh giá. Bằng có và khuyến cáo trong những hướng dẫn này đã được sắp xếp theo từng nấc của hệ thống tiên đoán và mở rộng dự đoán những khuyến cáo (GRADE: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). Vì vậy sức mạnh của những đề nghị phản ánh chất lượng của những bằng chứng cơ sở. Những nguyên tắc của hệ thống GRADE đã được đề ra. Chất lượng của những bằng chứng trong CPGs đã được phân loại vào 1 trong 3 mức: cao (A), trung bình (B) hay thấp (C). Hệ thống GRADE cung cấp hai mức độ của khuyến cáo: mạnh (1) hay yếu (2) (Bảng 1). Vì thế CGPs cân nhắc chất lượng chứng cứ: một khuyến cáo mạnh có khả năng xảy ra nhiều hơn được coi là có chất lượng bằng chứng cao hơn; một khuyến cáo yếu có thể xảy ra nhiều hơn được coi là có biến thiên lớn hơn trong những giá trị và những ưu tiên, hay không rõ ràng lớn hơn .

Những thành viên của CPS đã cân nhắc theo những câu hỏi sau:

- Bệnh gan nên được đánh giá trước điều trị như thế nào?
- Điều gì là những tiêu chuẩn và điểm kết thúc của điều trị?
- Điều gì được qui định của sự đáp ứng?
- Cái nào là phương pháp tối ưu cho điều trị đầu tiên?
- Những điều nào là những dự đoán cho sự đáp ứng?

- Những giới hạn nào của sự đề kháng nên được áp dụng và sự đề kháng được kiểm soát như thế nào?
- Việc điều trị nên được theo dõi như thế nào?
- Thời điểm nào việc điều trị có thể dừng?
- Những nhóm bệnh đặc biệt nên được điều trị như thế nào?
- Những vấn đề chưa giải quyết được hiện này là cái gì?

Bảng 1. Việc sắp xếp chứng cứ và những khuyến cáo (được cập nhật từ hệ thống GRADE)

	Những chú thích	Ký hiệu
Mức độ của chứng cứ		
Bằng chứng chất lượng cao	Nghiên cứu sau này thì không có khả năng để thay đổi sự tin cậy của chúng tôi trong dự đoán hiệu quả	A
Bằng chứng chất lượng trung	Nghiên cứu sau này có thể ảnh hưởng quan trọng đến sự tin tưởng của chúng tôi trong tiên đoán hiệu quả và có thể thay	B

bình	đổi sự dự đoán	
Chất lượng bằng cơ thấy hay rất thấp	Nghiên cứu sau này rất có thể ảnh hưởng đến sự tin tưởng của chúng tôi trong sự tiên đoán hiệu quả và có thể thay đổi cả tiên đoán. Không có bất kỳ tiên đoán hiệu quả nào là chắc chắn	C
Mức độ của khuyến cáo		
Khuyến cáo đảm bảo mạnh	Những yếu tố tác động đến độ mạnh của khuyến cáo bao gồm chất lượng của bằng cơ, coi như là đem lại những hiệu quả quan trọng cho bệnh nhân, và có giá trị	1
Khuyến cáo yếu	Sự khác nhau trong những ưu tiên và những giá trị, hay sự không chắc chắn nhiều hơn: một khuyến cáo yếu có thể xảy ra nhiều hơn đã xác định. Khuyến cáo được tạo nên bởi sự kém chắc chắn; tổn kém nhiều hơn hay sự sử dụng mang tính an ủi.	2

4. Những hướng dẫn

4.1. Đánh giá trước điều trị của bệnh gan

Như là một bước đầu tiên, mối liên quan nhân quả giữa nhiễm HBV và bệnh gan phải được thiết lập và đánh giá độ nặng của bệnh gan cần được thực hiện. Không phải tất cả bệnh nhân với CHB đều có gia tăng liên tục các aminotransferase. Những bệnh nhân trong giai đoạn dung nạp miễn dịch (immune tolerant phase) vẫn có giá trị ALT bình thường và một tỉ lệ những bệnh nhân với CHB mà HBeAg âm tính có thể có giá trị ALT bình thường từng đợt. Vì vậy việc theo dõi trong thời gian dài một cách liên tục và thích hợp là quan trọng.

- Đánh giá mức độ nặng của bệnh gan nên bao gồm: những marker hóa sinh, bao gồm aspartate aminotransferase (AST) và ALT, gammaglutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase, thời gian prothrombin và albumin huyết thanh; công thức máu; và siêu âm gan. (A 1) thông thường mức ALT cao hơn AST ở cùng một người. Tuy nhiên, khi bệnh tiến triển đến xơ gan, tỉ lệ này có thể bị đảo lộn. Một sự giảm dần nồng độ albumin huyết thanh và sự kéo dài thời gian prothrombin, thường đồng thời với một sự sụt giảm số lượng tiểu cầu, được xem là đặc trưng sau khi xơ gan phát triển.
- Sự phát hiện HBV DNA và việc đo mức độ HBV DNA là quan trọng cho việc chẩn đoán, việc quyết định điều trị và việc theo dõi sau đó của các

bệnh nhân. (A 1) Việc theo dõi mà sử dụng bằng xét nghiệm số lượng PCR bởi vì sự chính xác, đặc hiệu, nhạy cảm của xét nghiệm và giá trị giới hạn chức năng của chúng rộng . (A 1) Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã xác định một tiêu chuẩn hóa quốc tế cho giới hạn của nồng độ HBV DNA . Giá trị HBV DNA huyết thanh được biểu diễn là IU/ ml để dễ dàng so sánh; xét nghiệm này còn được dùng ở cùng một bệnh nhân để đánh giá hiệu quả chống virus. (A1)

- Những nguyên nhân khác của bệnh gan mạn tính nên được xem xét một cách có hệ thống bao gồm đồng nhiễm với HDV, HCV và/ hay HIV. Những bệnh tật đi kèm như bệnh gan do rượu, bệnh tự miễn, bệnh gan chuyển hóa với biểu hiện thoái hóa mỡ hay viêm gan nhiễm mỡ nên được đánh giá (A1)
- Một sinh thiết gan được đề nghị cho việc xác định mức độ viêm hoạt tử và xơ hóa của những bệnh nhân tăng ALT hay HBV DNA > 2000 IU/ ml (hoặc cả hai) bởi vì hình thái học của gan có thể giúp ích cho việc quyết định việc bắt đầu điều trị. (A1) Sinh thiết cũng hữu ích cho việc đánh giá những nguyên nhân có thể khác của bệnh gan như chứng nhiễm mỡ hay viêm gan nhiễm mỡ. Mặc dù sinh thiết gan là một thủ thuật xâm lấn, mà nguy cơ của những biến chứng trầm trọng là rất thấp (1/4,000- 10,000). Điều quan trọng là kích thước của mẫu sinh thiết bằng kim phải đủ lớn để phân tích được chính xác mức độ tổn thương gan và việc xơ hóa . (A1) Sinh

thiết gan thì thường không được yêu cầu ở một bệnh nhân với bằng chứng lâm sàng đã là xơ gan hay ở những bệnh nhân đã được chỉ định điều trị bất chấp giai đoạn hoạt động hay giai đoạn xơ hóa. (A1) Đang có sự phát triển thú vị trong việc sử dụng những phương pháp không xâm lấn, bao gồm những marker huyết thanh và đo độ đàn hồi của gan (transient elastography) để đánh giá sự xơ hóa gan nhằm hỗ trợ hay tránh việc sinh thiết gan .

4.2. Khung điều trị

Khung điều trị của viêm gan B nhằm để cải thiện cuộc sống và sống chung cùng bệnh với việc ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh dẫn đến xơ gan, xơ gan mất bù, giai đoạn cuối của bệnh gan, HCC và cái chết. Khung điều trị này có thể đạt được nếu việc sao chép HBV có thể bị ức chế trong theo một cách liên tục, việc giảm đồng thời hoạt động mô học của việc viêm gan mạn tính sẽ làm giảm đi nguy cơ xơ gan và giảm đi nguy cơ HCC ở những bệnh nhân chưa xơ gan và cũng có thể, nhưng với mức độ ít hơn ở những bệnh nhân xơ gan . (B1) Tuy nhiên, việc nhiễm HBV không thể hoàn toàn bị loại trừ bởi sự tiếp tục tồn tại của cccDNA trong nhân của những tế bào gan đã bị nhiễm.

4.3. Điểm kết thúc điều trị

Điều trị phải giảm HBV DNA xuống một mức thấp như có thể, mức thấp lý tưởng là dưới mức phát hiện của xét nghiệm real- time PCR (10- 15IU/ ml), để đảm bảo

một mức ức chế virus mà sẽ đem lại sự thuyên giảm các giá trị sinh hóa, sự cải thiện mô học và ngăn ngừa các biến chứng. việc điều trị interferon alpha hay chất tương tự nucleoside/ nucleotide (NUC)- đưa đến việc giảm HBV DNA đến những giới hạn thấp mà có liên quan đến việc thuyên giảm bệnh. Việc giảm HBV DNA được duy trì ở những giới hạn không phát hiện được là cần thiết để giảm nguy cơ của việc đề kháng với những NUC. Nó cũng làm gia tăng cơ hội đảo ngược huyết thanh HBe ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính và gia tăng khả năng có thể HBsAg mất trong một thời gian trung bình hay dài ở cả những người có HBeAg dương tính và âm tính. Nếu real- time PCR là không có khả năng, thì HBV DNA nên được đo bằng xét nghiệm nhạy nhất có thể.

- Ở những bệnh nhân HBsAg dương tính và HBeAg âm tính, thời điểm lý tưởng kết thúc điều trị là việc mất HBsAg được duy trì với hay không có sự đảo ngược huyết thanh đối với anti- HBs. Điều này liên quan đến một sự thuyên giảm hoàn toàn và được xác định của hoạt động viêm gan virus B mạn và là một kết quả lâu dài đã được chứng minh. (A1)
- Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, việc đảo ngược huyết thanh HBe lâu dài là một kết thúc thỏa đáng bởi vì điều này đã được chứng minh có sự liên quan đến dự hậu được cải thiện. (A1)
- Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính mà không đạt được đảo ngược huyết thanh, và ở những bệnh nhân HBeAg âm tính, việc giá trị HBV DNA

dưới ngưỡng phát hiện được duy trì bằng điều trị với những NUC hay giá trị HBV DNA dưới mức phát hiện được kéo dài liên tục sau điều trị interferon là điểm kết thúc đáng ao ước nhất tiếp theo. (A1)

4.4. Những tiêu chuẩn của việc đáp ứng

Có hai nhóm thuốc khác nhau được dùng để điều trị CHB: interferon alpha và những chất thay thế nucleoside/ nucleotide được đề cập một cách chọn lọc như những NUC trong tài liệu này. Tiêu chuẩn của đáp ứng đối với điều trị chống virus thay đổi theo loại điều trị.

(1) Đối với điều trị interferon alpha:

- Không đáp ứng ngay từ đầu được xác định khi ít hơn 1 log₁₀ IU/ ml được giảm đối với giá trị HBV DNA tại thời điểm đầu tiên so với 3 tháng sau điều trị.
- Đáp ứng virus học được xác định khi nồng độ HBV DNA thấp hơn 2000 IU/ ml tại thời điểm 24 tuần điều trị.
- Đáp ứng huyết thanh được xác định bởi sự đảo ngược huyết thanh HBe ở những bệnh nhân có CHB HBeAg dương tính.

(2) Đối với điều trị NUC:

- Không đáp ứng ngay từ đầu được xác định khi giảm ít hơn 1 log₁₀ IU/ ml đối với giá trị HBV DNA tại thời điểm đầu tiên so với 3 tháng sau điều trị.
- Đáp ứng virus học được xác định khi HBV DNA không bị phát hiện bởi xét nghiệm real- time PCR trong khoảng thời gian 48 tuần điều trị.
- Đáp ứng virus học một phần được xác định khi việc giảm HBV DNA nhiều hơn 1 log₁₀ IU/ ml nhưng HBV DNA vẫn được phát hiện bằng xét nghiệm real- time PCR. Một đáp ứng virus học một phần nên được quyết định để thay đổi điều trị tại tuần 24 của đợt điều trị với những thuốc hiệu quả vừa phải hay những thuốc mà vấn đề đáng ngại về đề kháng liên quan đến gen là thấp (lamivudine và telbivudine) và tại tuần 48 của điều trị cho những thuốc hiệu lực cao, những thuốc mà vấn đề đáng ngại về đề kháng liên quan đến gen là cao hơn hay những thuốc với một biểu hiện muộn của đề kháng (emtecavir, adefovir và tenofovir).
- Sự bùng phát virus được xác định khi có một sự gia tăng giá trị HBV DNA hơn 1 log₁₀ IU/ ml so với giá trị thấp nhất của HBV DNA trong quá trình điều trị; nó thường đi trước một nấc đối với sự bùng phát của sinh hóa, mà đặc trưng là sự gia tăng giá trị ALT. Những nguyên nhân chính của bùng phát virus trong điều trị NUC là sự tôn trọng kém việc điều trị và sự lựa chọn thuốc- những khác nhau trong đề kháng HBV (vấn đề đề kháng thuốc). (A1)

- Việc đề kháng HBV đối với những NUC là bởi sự chọn lọc của những biến đổi HBV do những thay thế amino acid mà đưa đến giảm sự nhạy cảm đối với việc sử dụng những NUC. Việc đề kháng có thể gây nên sự thất bại điều trị ngay từ đầu hay sự bùng phát virus trong quá trình điều trị. (A1)

4.5. Những kết quả của những điều trị hiện nay.

Hiện nay, bảy thuốc có khả năng điều trị viêm gan B mạn: chúng bao gồm interferon alpha thông thường, interferon alpha pegylated và những NUC. Những NUC dùng cho điều trị HBV thuộc 3 nhóm: những L- nucleoside (lamivudine, telbivudine, và entricitabine), những chất tương tự deoxyguanosine (entecavir) và những acyclic nucleoside phosphonate (adefovir và tenofovir). Lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine và tenofovir đã được công nhận ở Châu Âu cho việc điều trị HBV, và phối hợp của tenofovir và emtricitabine trong một viên thuốc đã được chấp nhận cho điều trị nhiễm HBV.

Hiệu lực của những thuốc này đã được đánh giá trong những thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát trong một năm (hai năm đối với telbivudine). Những kết quả trong thời gian dài (trên 5 năm) là có đối với lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine và tenofovir ở những nhóm nhỏ bệnh nhân. Hình 1 và 2 trình bày những tỉ lệ đáp ứng đối với các thuốc này từ những nghiên cứu khác nhau. Những

ngiên cứu này dung những xét nghiệm HBV DNA khác nhau và người ta không so sánh tương đương (head- to- head comparisions) cho tất cả các thuốc.

- Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, những tỉ lệ đáp ứng virus học tại thời điểm một năm (được xác định nhiều thay đổi trong những nghiên cứu khác nhau và khác nhau trong những hướng dẫn hiện tại) là 24%, 36- 39%, 21%, 67%, 60% và 74% với riêng biệt từng thuốc interferon alpha 2a/2b pegylated, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine và tenofovir (hình 1) . Những tỉ lệ đảo ngược huyết thanh HBe thì khoảng 30% với interferon alpha thường và pegylated và xấp xỉ 20% đối với những NUC. Những tỉ lệ đảo ngược huyết thanh HBe tăng với việc điều trị những NUC tiếp tục, nhưng chúng có tác dụng không mong muốn khi đề kháng xảy ra. (B1) Tỉ lệ mất HBsAg sau một năm là 3- 4% với interferon alpha pegylated, 0% với lamivudine, adefovir, entecavir và teblivudine, và 3% với tenofovir.
- Ở những bệnh nhân HBeAg âm tính, tỉ lệ đáp ứng virus học ở năm thứ nhất (được xác định thay đổi ở những nghiên cứu khác nhau và có sự khác nhau ở những hướng dẫn hiện nay) là 63%, 72%, 51%, 90%, 88% và 91% với từng thuốc riêng biệt interferon alpha- 2a pegylated, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine và tenofovir (hình 2) . Tỉ lệ âm tính HBsAg sau một năm là 3% với interferon alpha pegylated và 0% với lamivudine, adefovir, entecavir, teblivudine hay tenofovir.

4.6. Những chỉ định điều trị

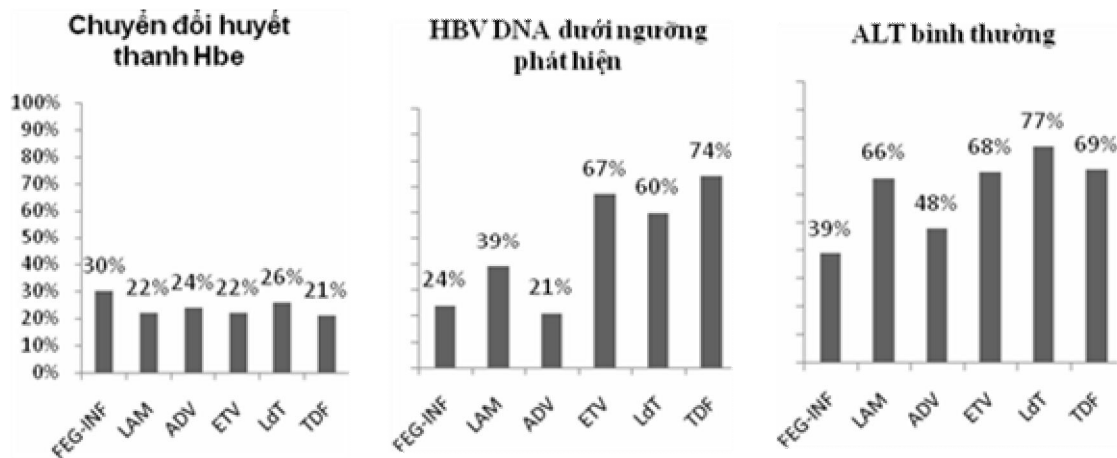
Nói chung, những chỉ định điều trị thì giống nhau đối với CHB HBeAg dương tính và âm tính. Điều này dựa vào chủ yếu là sự phối hợp của ba yếu tố:

- Mức HBV DNA huyết thanh
- Mức aminotransferase huyết thanh
- Mức độ (grade) và giai đoạn (stage) mô học

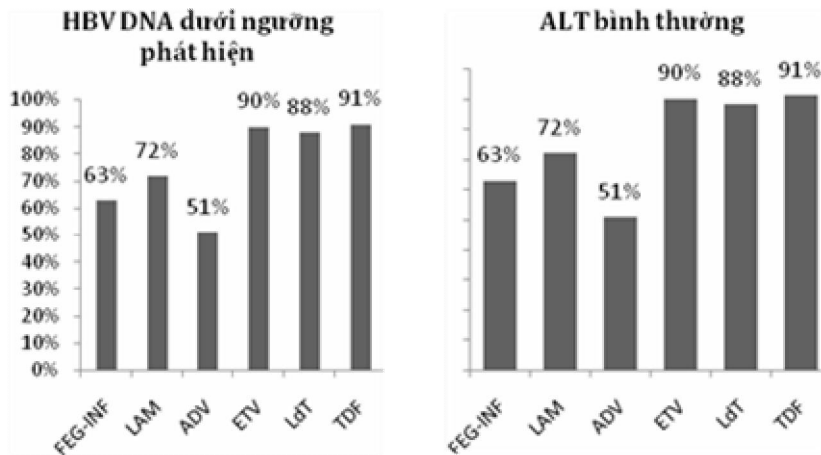
Các bệnh nhân nên được cân nhắc điều trị khi mức HBV DNA trên 2000 IU/ml (tức là xấp xỉ 10,000 copies/ ml) và/ hay mức ALT huyết thanh ở trên giới hạn cao của khoảng bình thường (ULN: upper limit of normal) của phòng xét nghiệm, và sinh thiết gan (hay những marker không xâm lấn mà được công nhận ở những bệnh nhân đã nhiễm HBV) cho thấy hoạt động viêm hoạt tử và/ hay sự xơ hóa ở mức độ trung bình hay nặng bằng cách sử dụng một hệ thống tính điểm được chuẩn hóa (ví dụ ít nhất ở mức độ A2 hay giai đoạn F2 bằng thang điểm METAVIR). (A1) Những chỉ định điều trị cũng phải đưa vào việc tính toán tuổi, tình trạng sức khỏe, và khả năng những yếu tố chống virus ở những quốc gia riêng biệt.

Những nhóm bệnh nhân đặc biệt sau đây nên được cân nhắc:

- Những bệnh nhân có dung nạp miễn dịch: hầu hết những bệnh nhân dưới 30 tuổi với mức ALT bình thường liên tục và một mức HBV DNA cao (thường trên 107 IU/ ml), mà không có bất kỳ nghi ngờ nào về bệnh gan và không có tiền sử gia đình bị HCC hay xơ gan thì không yêu cầu ngay lập tức sinh thiết gan hay điều trị. Còn lại thì bắt buộc. (B1)
- Những bệnh nhân với CHB nhẹ: những bệnh nhân với ALT tăng nhẹ (ít hơn 2 lần so với ULN) và tổn thương mô học nhẹ (ít hơn A2F2 với thang điểm METAVIR) có thể không yêu cầu điều trị. Còn lại thì bắt buộc. (B1)
- Những bệnh nhân với xơ gan còn bù và HBV DNA dương tính có thể điều trị ngay cả khi mức ALT bình thường và/ hay mức HBV DNA dưới 2000 IU/ml (tức xấp xỉ 10,000 copies/ ml). (B1)
- Những bệnh nhân xơ gan mất bù được yêu cầu điều trị chống virus khẩn.Ức chế virus hoàn toàn, nhanh chóng và ngăn ngừa hậu quả của việc đề kháng là cần thiết một cách đặc biệt ở nhóm này. Việc cải thiện lâm sàng có ý nghĩa có thể liên quan đến việc kiểm soát sự sao chép virus, nhưng những bệnh nhân với bệnh gan tiến triển có thể không luôn luôn tốt nếu việc điều trị ở giai đoạn trễ này và nên được cân nhắc ghép gan. (A1)



Hình 1. Tỷ lệ đảo ngược huyết thanh, HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện và giá trị ALT bình thường sau một năm của điều trị với interferon alpha- 2a pegylated (PEG-IFN), lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) và tenofovir (TDF) ở những bệnh nhân HBeAg dương tính với CHB trong những nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên. Những nghiên cứu này đã sử dụng những xét nghiệm HBV DNA khác nhau và chúng không thể so sánh tương đương cho tất cả các thuốc.



Hình 2. Tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện và ALT bình thường tại thời điểm một năm điều trị với interferon alpha- 2a pegylated (PEG-IFN), lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) và tenofovir (TDF) ở những bệnh nhân HBeAg âm tính với CHB ở những nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên. Những nghiên cứu này đã sử dụng những xét nghiệm HBV DNA khác nhau và chúng không thể so sánh tương đương cho tất cả các thuốc.

4.7. Dự đoán sự đáp ứng

Điểm cơ bản khái quát và những ước đoán trong điều trị của đáp ứng phổ biến có thể xác định được. Những tiên lượng của việc đáp ứng trong điều trị chống virus thật sự tại những thời điểm khác nhau thay đổi ở những chất khác nhau.

- Đối với việc điều trị cơ bản bằng interferon alpha:

- Những yếu tố trước điều trị ước đoán cho việc đảo ngược huyết thanh HBe là số lượng virus thấp (HBV DNA dưới 10⁷ IU/ ml), giá trị ALT huyết thanh cao (trên 3 lần ULN), và sinh thiết gan ở điểm hoạt động cao (ít nhất ở A2) - (B2)
- Trong quá trình điều trị, việc HBV DNA giảm được hơn 20,000 IU/ ml tại thời điểm tuần 12 cũng liên quan đến cơ hội 50% chuyển đổi huyết thanh HBe ở những bệnh nhân HBeAg dương tính và với cơ hội 50% đáp ứng bền vững ở những bệnh nhân HBeAg âm tính .
- Trong quá trình điều trị, HBeAg giảm tại tuần 24 có thể dự đoán được sự chuyển đổi huyết thanh HBe . (B2)
- Những nghiên cứu sắp tới thì cần thiết để xác định vai trò của số lượng HBsAg trong việc ước đoán đáp ứng virus học kéo dài và việc mất HBsAg.
- HBV genotype A và B thì cho thấy có liên quan với một đáp ứng tốt hơn đối với interferon alpha so với genotype C và D . Tuy nhiên, HBV genotype có một giá trị ước đoán riêng biệt một cách ít ỏi và hiện nay genotype không nên dung đơn độc cho việc lựa chọn điều trị. (B2)
- Đối với điều trị các NUC:
- Những yếu tố trước điều trị tiên đoán sự chuyển đổi huyết thanh HBe là số lượng virus thấp (HBV DNA dưới 10⁷ IU/ ml), giá trị ALT huyết thanh cao

(trên 3 lần ULN), và sinh thiết gan ở điểm hoạt động cao (ít nhất ở A2) .
(B2)

- Trong suốt quá trình điều trị với lamivudine, adefovir hay telbivudine, đáp ứng virus học tại tuần 24 hay 48 (HBV DNA không phát hiện thấy bằng xét nghiệm PCR real- time) thì liên quan tới một mức độ đề kháng thấp hơn, ví dụ như khả năng đáp ứng virus học kéo dài, và sự chuyển đổi huyết thanh ở những bệnh nhân HBeAg dương tính . (B1)
- HBV genotype không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bất kỳ NUC nào.

4.8. Kế hoạch điều trị: Thế nào thì điều trị

Những thuận lợi về mặt lý thuyết chủ yếu của interferon alpha (thường hay pegylated) là không có sự đề kháng và khả năng ngăn chặn miễn dịch trung gian của việc nhiễm HBV với cơ hội đạt được một sự đáp ứng miễn dịch kéo dài khi không điều trị nữa và một khả năng mất HBsAg ở những bệnh nhân có được và duy trì HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện. Những tác dụng ngoài ý muốn thường xuyên và việc tiêm dưới da là những bất lợi chính của việc điều trị interferon alpha. Interferon alpha chống chỉ định ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù liên quan đến HBV hay bệnh tự miễn và ở những người trầm cảm hay rối loạn tâm thần nặng không kiểm soát được. (A1)

Entecavir và tenofovir thì ức chế HBV hiệu quả và chúng có một rào cản cao đối với đề kháng . Vì vậy chúng có thể được dùng một cách tự tin như là một đơn trị liệu đầu tay. (A1) Vai trò của quá trình đơn trị liệu với entecavir hay tenofovir có thể thay đổi nếu tỉ lệ đề kháng xuất hiện một cách rõ ràng cao hơn với việc điều trị lâu dài hơn.

Adefovir thì đắt hơn tenofovir, hiệu quả kém hơn, và gây ra tỉ lệ đề kháng cao hơn. (A1) Telbivudine có khả năng ức chế HBV nhưng do hàng rào cản di truyền đối với đề kháng thấp, nên tỉ lệ đề kháng cáo đã được ghi nhận ở những bệnh nhân với mức sao chép ban đầu cao và ở những bệnh nhân HBV DNA được phát hiện sau 24 tuần điều trị . (A1) Lamivudine là một thuốc không đắt, nhưng đưa đến tỉ lệ rất cao về việc đề kháng với đơn trị liệu . (A1)

Nhiều quan điểm điều trị dành cho từng bệnh nhân riêng biệt khiến cho những chọn lựa trong chừng mực nào đó đối với điều trị đầu tiên hay thứ hai thỉnh thoảng thật khó khăn. Hai kế hoạch điều trị khác nhau đều phù hợp cho những bệnh nhân CHB cả HBeAg dương tính và âm tính: điều trị có giới hạn với interferon alpha pegylated hay các NUC và điều trị trong thời gian dài đối với những NUC.

- Điều trị có giới hạn đối với interferon alpha pegylated hay các NUC. Vấn đề này mong muốn đạt được một đáp ứng virus học kéo dài khi ngưng điều trị. (A1)

- Việc điều trị trong một thời gian có giới hạn với interferon alpha pegylated: một đợt 48 tuần với interferon alpha pegylated là một đề nghị chủ chốt đối với những bệnh nhân HBeAg dương tính với cơ hội tốt nhất cho việc chuyển đổi huyết thanh HBe. Điều này cũng có thể sử dụng đối với những bệnh nhân HBeAg âm tính, những người có cơ hội tốt nhất của một đáp ứng kéo dài sau ngưng điều trị. Trong cả hai nhóm, những bệnh nhân với ALT ở mức cao (> 3 lần ULN) và HBV DNA ít hơn 2×10^6 IU/ ml (xấp xỉ 107 copies/ ml) hay $6,3 \log_{10}$ IU/ ml tại thời điểm ban đầu. Thông tin đầy đủ về những thuận lợi, những bất lợi và những bất tiện của interferon alpha pegylated so với các NUC (Bảng 2) nên được cung cấp để bệnh nhân cũng có thể tham gia vào việc quyết định. (B2)

Sự phối hợp interferon alpha pegylated với lamivudine đã cho thấy một đáp ứng cao hơn trong điều trị nhưng không cho thấy một tỉ lệ cao hơn của đáp ứng kéo dài. Có thông tin về sự giới hạn trong hiệu quả và sự an toàn của việc phối hợp interferon alpha với các NUC khác và kiểu phối hợp này hiện nay không được đề nghị.

- Một thời gian điều trị có giới hạn với các NUC có thể thực hiện với những bệnh nhân HBeAg dương tính, những người mong muốn sự đảo ngược huyết thanh trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, khoảng thời gian thì không đoán được trước điều trị vì nó phụ thuộc vào thời điểm đảo ngược huyết thanh xảy ra. Việc đảo ngược huyết thanh thường xảy ra hơn ở những bệnh

nhân với ALT ban đầu cao (> 3 lần ULN) và HBV DNA ít hơn 2×10^6 IU/ml (xấp xỉ 10^7 copies/ml) hay $6.3 \log_{10}$ IU/ml lúc ban đầu. (A1) Một đợt thử điều trị có hạn định nên sử dụng những thuốc có hiệu lực nhất với khả năng chống đề kháng cao nhất (entecavir hay tenofovir) để giảm nhanh chóng số lượng virus trong máu đến mức không phát hiện được và để tránh bùng phát lại bởi sự đề kháng HBV. (A1) Telbivudine có thể sử dụng ở những bệnh nhân với tiên lượng đáp ứng tốt (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml, tương đương xấp xỉ 10^7 copies/ml, hay $6.3 \log_{10}$ IU/ml lúc ban đầu) với việc kiểm tra sự ức chế HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện của xét nghiệm PCR real-time ở tuần 24. Ngay khi đảo ngược huyết thanh HBe xảy ra khi dùng NUC, việc điều trị nên được kéo dài thêm 6 đến 12 tháng, một đáp ứng kéo dài (tồn tại kháng thể chống HBe khi ngưng điều trị) có thể được mong mỏi ở 80% những bệnh nhân này. (B1)

- Điều trị một thời gian dài với các NUC. Kế hoạch này thì cần cho những bệnh nhân mà không thể đạt được một đáp ứng virus học kéo dài khi không điều trị và được yêu cầu kéo dài điều trị, ví dụ: những bệnh nhân HBeAg dương tính mà không xảy ra đảo ngược huyết thanh HBe và ở bệnh nhân HBeAg âm tính. Kế hoạch này cũng được đề nghị ở những bệnh nhân xơ gan bất chấp tình trạng HBeAg hay việc đảo ngược huyết thanh trong điều trị. (A1)

Những thuốc hiệu quả nhất với khả năng đề kháng tối ưu như tenofovir hay entecavir nên được dùng như là đơn trị liệu đầu tiên. (A1) Điều tốt nhất là duy trì sự ức chế HBV DNA để không phát hiện được HBV DNA bằng xét nghiệm PCR real-time, bất kể là dùng thuốc nào. (B1) Những hiệu quả kéo dài, sự an toàn và dung nạp của entecavir và tenofovir (như sau 5 đến 10 năm) vẫn chưa được biết.

Chưa có thông tin chỉ ra sự thuận lợi của việc điều trị phối hợp với những NUC ở những bệnh nhân chưa kháng thuốc đã nhận cả entecavir và tenofovir. (C1) Những thử nghiệm điều trị đang được tiến hành. Một vài chuyên gia đề nghị một phương pháp điều trị phối hợp để phòng ngừa khả năng đề kháng ở những bệnh nhân với một khả năng cao xảy ra đề kháng (mức HBV DNA ban đầu cao) hay ở những người mà việc xảy ra đề kháng virus có thể đe dọa cuộc sống bởi điều kiện nền của những bệnh nhân này (xơ gan). Tuy nhiên, sự an toàn lâu dài của việc phối hợp các NUC, và riêng sự phối hợp của entecavir và tenofovir thì chưa được biết và phương pháp này thì đắt tiền. (B2) Tenofovir cộng với lamivudine, hay tenofovir cộng với emtricitabine trong một viên thuốc, có thể được cân nhắc phối hợp điều trị ở những bệnh nhân này. (C1)

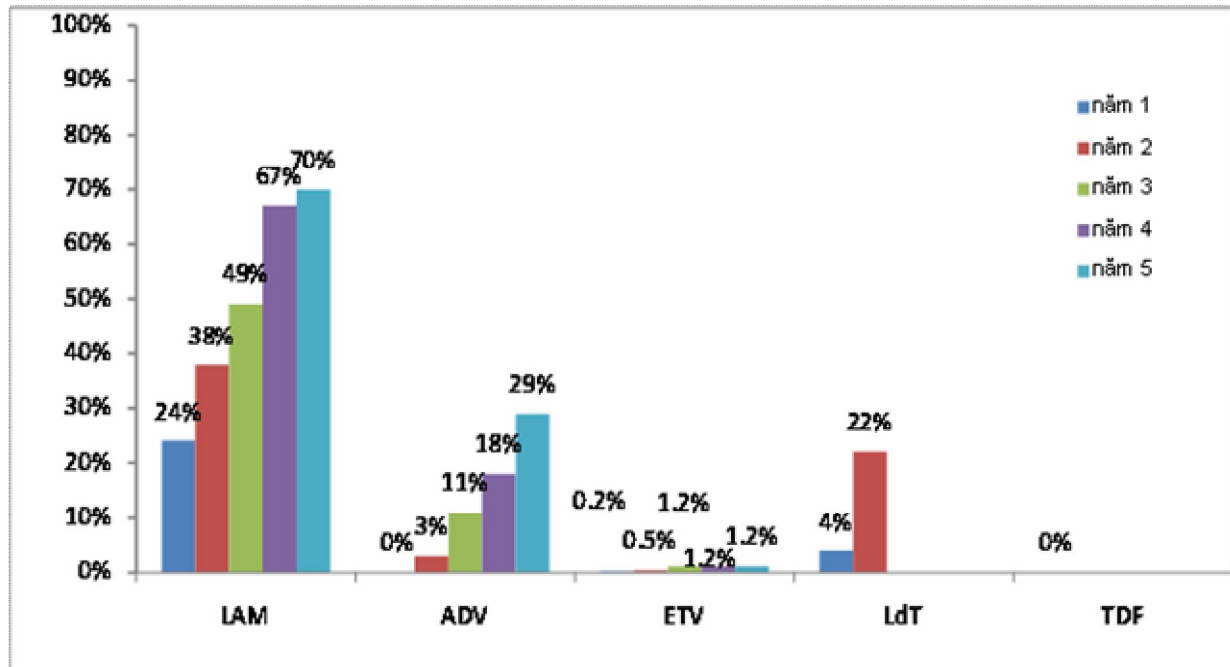
4.8. Thất bại điều trị

Điều quan trọng để phân biệt giữa không đáp ứng nguyên phát (ít hơn 1 log₁₀ sự giảm HBV DNA tại tuần 12), đáp ứng virus học một phần (HBV DNA bị phát

hiện bằng xét nghiệm PCR real-time trong quá trình tiếp tục điều trị) với đợt bùng phát (*breakthrough*) virus bởi sự đề kháng của thuốc chống virus .

- Không đáp ứng nguyên phát dường như phổ biến hơn đối với adefovir (xấp xỉ 10- 20% so với những NUC khác bởi vì liều gần tối đa . Một thay đổi nhanh chóng đến tenofovir hay entecavir được đề nghị. (B1) Việc không đáp ứng nguyên phát thì hiếm gặp đối với lamivudine,, telbivudine, entecavir hay tenofovir. Ở những bệnh nhân có không đáp ứng nguyên phát, điều quan trọng là phải kiểm tra sự tuân thủ điều trị. Ở một bệnh nhân tuân thủ điều trị mà không đáp ứng, việc xác định những đợt biến đề kháng HBV có thể hình thành được kế hoạch điều trị mà hợp lý, dựa vào sự thay đổi sớm đối với một thuốc hiệu quả hơn mà là thuốc chống lại hoạt động của biến đổi HBV đề kháng. (B1)
- Đáp ứng virus một phần. Đáp ứng virus một phần có thể gặp với tất cả các NUC. Điều quan trọng là kiểm soát sự tuân thủ điều trị. Ở những bệnh nhân dùng lamivudine, adefovir hay telbivudine với một đáp ứng một phần ở tuần 24, thì có hai kế hoạch có thể dùng: thay đổi một thuốc có hiệu lực hơn (entecavir hay telbivudine) hay dùng thêm một thuốc có hiệu lực hơn mà nó không có đề kháng chéo (cộng thêm tenofovir đối với lamivudine hay telbivudine, hay cộng thêm entecavir đối với adefovir). (A1) Ở những bệnh nhân nhận entecavir hay tenofovir với một đáp ứng virus một phần ở tuần 48, một vài chuyên gia đề nghị nên phối hợp thêm thuốc khác để ngăn ngừa

sự đề kháng trong thời gian dài. (C1) Tuy nhiên, sự an toàn lâu dài của tenofovir và entecavir trong việc phối hợp là chưa được biết.



Hình 3. Tỷ lệ cộng dồn của đề kháng HBV đối với lamivudine (LAM), entecavir (ETV), telbivudine (LdT), và tenofovir (TDF) trong những nghiên cứu chủ chốt ở những bệnh nhân mới điều trị, dùng NUC. Về phương pháp tính toán, xem phần tham khảo. Những nghiên cứu này bao gồm những nhóm dân số khác nhau, dùng những tiêu chuẩn lại trừ khác nhau và những kết quả sau cùng tiếp theo khác nhau.

- Đợt bùng phát virus. Việc bùng phát virus ở những bệnh nhân tuân thủ điều trị liên quan đến việc đề kháng virus. Tỷ lệ đề kháng tại thời điểm trên 5 năm đối với thuốc uống được quan sát đối với các NUC khác nhau ở hình 3. Việc đề kháng liên hệ với điều trị trước với các NUC (như lamivudine,

adefovir, telbivudine, emtriciabine) hay, ở những bệnh nhân mới điều trị, với giá trị HBV DNA lúc ban đầu cao, việc giảm chậm HBV DNA và đáp ứng virus một phần trong quá trình điều trị. Việc đề kháng nên được xác định sớm nhất có thể trước khi đợt bùng phát của lâm sàng (ALT tăng) tức là kiểm soát HBV DNA, và thậm chí xác định những mẫu đợt biến đề kháng có thể có nên được dùng để những kế hoạch điều trị cụ thể. Thật vậy, những nghiên cứu virus học và lâm sàng đã chứng minh lợi ích của việc thích ứng điều trị, ngay khi số lượng virus tăng. (A1)

Trong trường hợp đề kháng, một điều trị giải cứu thích hợp nên được bắt đầu với việc thực hiện chống virus hiệu quả nhất và nguy cơ thấp gây nên những chuỗi đề kháng đa thuốc. Vì thế, dùng thêm một thuốc thứ hai không có đề kháng chéo là một kế hoạch hiệu quả duy nhất. Bảng 3 trình bày thông tin về đề kháng chéo đối với những thay đổi HBV đề kháng thường gặp nhất. Sự an toàn của một vài sự phối hợp trong thời gian dài thì chưa được biết.

Bảng 3. Thông tin về sự đề kháng chéo của những biến đổi HBV đề kháng thường gặp nhất. Sơ lược những thay thế amino- acid được thể hiện ở cột bên trái và các mức nhạy cảm của mỗi thuốc: S (nhạy cảm), I (trung bình/ ít nhạy cảm), R (đề kháng)

Thay đổi HBV	Mức độ của sự nhạy cảm

	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Type hoang dại	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T	R	R	R	S	S
± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G					

- Đề kháng Lamivudine: cộng thêm tenofovir (cộng adefovir nếu tenofovir chưa có khả năng). (B1)
- Đề kháng Adefovir: được đề nghị chuyển sang tenofovir nếu có thể và thêm một thuốc thứ hai mà không có đề kháng chéo. Nếu sự thay thế tại N236T hiện diện, cộng thêm lamivudine, entecavir hay telbivudine hoặc thay bằng tenofovir phối hợp với emtricitabine (trong một viên thuốc). (C1) Nếu sự

thay thế ở vị trí A181T/V hiện diện, cộng thêm entecavir (sự an toàn của phối hợp tenofovir – entecavir thì chưa được biết) hay thay thế tenofovir phối hợp với emtricitabine. (B1)

- Sự đề kháng Telbivudine: cộng thêm tenofovir (cộng adefovir nếu tenofovir chưa có khả năng). Sự an toàn trong thời gian dài của những phối hợp này chưa được biết (C1)
- Sự đề kháng Entecavir: cộng thêm tenofovir (sự an toàn của phối hợp này chưa được biết). (C1)
- Sự đề kháng Tenofovir: sự đề kháng đối với tenofovir đã được mô tả cũng nhiều. Người ta đề nghị genotype và kiểu hình được thực hiện ở một phòng xét nghiệm chuyên khoa để xác định sự đề kháng chéo. Entecavir, telbivudine, lamivudine hay emtricitabine có thể được phối hợp (sự an toàn cho những phối hợp này chưa được biết). (B1)

4.10. Làm thế nào để theo dõi điều trị và thời điểm dừng

4.10.1. Điều trị có giới hạn với interferon alpha pegylated

Ở những bệnh nhân điều trị với interferon alpha pegylated, công thức máu và giá trị ALT huyết thanh nên được kiểm tra hàng tháng. Giá trị HBV DNA huyết thanh nên được đánh giá vào tuần 12 và 24 để kiểm tra sự đáp ứng ban đầu/ nguyên phát.

- Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, HBeAg và kháng thể anti-HBe nên được kiểm tra tại tuần 24, 48 và tuần 24 sau điều trị. Việc chuyển đổi huyết thanh HBe cùng với sự bình thường hóa ALT và HBV DNA dưới 2000 IU/ml (xấp xỉ 10,000 copies/ ml), tương đương 3.3 log₁₀ IU/ml, là hiệu quả mong muốn. (A1) HBV DNA huyết thanh không phát hiện được bằng PCR real-time trong suốt quá trình sau đó là hiệu quả tối ưu bởi vì điều đó liên quan tới một cơ hội cao của việc mất HBsAg. Những bệnh nhân HBeAg dương tính là những người mong mỏi việc chuyển đổi huyết thanh HBe với interferon pegylated hay các NUC yêu cầu tiếp tục lâu dài bởi vì khả năng chuyển đổi huyết thanh HBe hay việc viêm gan B mạn HBeAg âm tính. HBsAg nên được kiểm tra tại khoảng thời gian 6 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBe nếu HBV DNA dưới ngưỡng bị phát hiện. Xét nghiệm định lượng HBsAg vẫn còn là một công cụ tìm hiểu. Trong trường hợp là không đáp ứng nguyên phát, ví như thất bại trong việc đạt được 1log₁₀ giảm so với ban đầu ở tuần 12, việc điều trị interferon nên được ngưng và thay bằng một NUC. (B1)
- Những bệnh nhân HBeAg âm tính nên được theo dõi tương tự về hiệu quả và sự an toàn trong 48 tuần điều trị. Một đáp ứng virus với HBV DNA < 2000 IU/ml (xấp xỉ 10,000 copies/ ml), tương đương 3.3 log₁₀ IU/ml, thì nói chung liên quan đến việc thuyên giảm của bệnh gan. HBV DNA không bị phát hiện bằng PCR real-time với đáp ứng kéo dài sau ngưng điều trị là

điều mong muốn lý tưởng với một khả năng cao việc mất HBsAg trong một thời gian dài. HBsAg nên được kiểm tra tại khoảng thời gian 6 tháng nếu HBV DNA không bị phát hiện. (B1)

Tất cả những bệnh nhân được điều trị bằng interferon alpha pegylated nên được theo dõi những tác dụng phụ đã được biết của interferon.

4.10.2. Việc điều trị có giới hạn với các NUC ở những bệnh nhân HBeAg dương tính.

Mục tiêu của việc điều trị có giới hạn với các NUC là việc đảo ngược huyết thanh HBe. HBV DNA nên được kiểm tra mỗi 12 tuần. Việc ức chế HBV DNA đến giới hạn không phát hiện được bằng PCR real-time và việc đảo ngược huyết thanh theo sau thì liên quan đến những đáp ứng mô học và sinh hóa. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng việc điều trị NUC có thể ngưng 24 đến 48 tuần sau khi đảo ngược huyết thanh HBe. (B1) HBsAg nên được kiểm tra tại khoảng 6 tháng sau khi đảo ngược huyết thanh HBe. Tuy nhiên, HBsAg mất hiếm khi được ghi nhận sau điều trị NUC.

4.10.3. Điều trị thời gian dài với các NUC

Giá trị HBV DNA nên được theo dõi tại tuần 12 đến lúc đáp ứng virus được xác định và sau đó mỗi 12 đến 24 tuần. Việc giảm HBV DNA đến mức không phát hiện được bằng PCR real-time (tức là dưới 10- 15 IU/ml) có thể đã đạt được một

cách lý tưởng để tránh sự đề kháng. Vì thế việc kiểm tra HBV DNA chủ yếu là để phát hiện sự thất bại của điều trị. (A1) Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, HBeAg và tiếp theo là kháng thể anti-HBe nên được kiểm tra vào khoảng 6 đến 12 tháng khi HBeAg âm tính.

Các NUC được đào thải bởi thận, và việc điều chỉnh liều thích hợp được đề nghị cho những bệnh nhân mà độ thanh thải creatinine giảm. (A1) Nồng độ thuốc được so sánh ở các bệnh nhân với những mức độ khác nhau của tổn thương gan nhưng điều này chưa được nghiên cứu đầy đủ. Việc gia tăng viêm gan B có thể xảy ra và yêu cầu sự theo dõi chặt chẽ hơn (hàng tháng trong 3 tháng đầu tiên) ở những bệnh nhân xơ gan. Sự bùng phát của những biến chứng ở những bệnh nhân này yêu cầu việc điều trị khẩn trương. (B1) Việc tổn thương thận được báo cáo là hiếm ở những bệnh nhân với việc nhiễm HIV được nhận các thuốc chống HBV, hay ở những bệnh nhân được nhận những thuốc độc thận và được điều trị với tenofovir hay adefovir 10 mg/ ngày và được theo dõi một cách thích hợp độ độc thận và chỉnh liều là cần thiết.

Việc giảm tỉ trọng khoáng của xương được báo cáo là hiếm ở những bệnh nhân HIV dương tính được điều trị với tenofovir. (B2) Nghiên cứu với thời gian dài là cần thiết. Việc theo dõi lâu dài về chất sinh ung thư của entecavir còn đang tiếp tục. Bệnh cơ cũng được báo cáo là hiếm ở những bệnh nhân CHB được điều trị với telbivudine. Bệnh thần kinh ngoại biên cũng được báo cáo ở những bệnh nhân

được điều trị với interferon pegylaated và telbivudine; việc phối hợp này nên tránh. (B1)

4.11. Điều trị với những bệnh nhân mắc bệnh gan nặng

4.11.1. Điều trị với bệnh nhân xơ gan

Điều trị những bệnh nhân xơ gan thì không nên dựa vào mức ALT, vì xét nghiệm đó có thể bình thường trong khi bệnh đang tiến triển. Interferon alpha gia tăng nguy cơ nhiễm trùng và mất bù của những bệnh nhân bị xơ gan tiến triển. Tuy nhiên, interferon có thể được dùng để điều trị cho xơ gan còn bù tốt. (A1) Việc dùng các NUC hiệu lực với nguy cơ rất thấp có đề kháng, ví dụ tenofovir hay entecavir, thì phù hợp đặc biệt trong nhóm những bệnh nhân này. (B1) Việc theo dõi sát giá trị HBV DNA là quan trọng và việc đề kháng phải được ngăn ngừa bằng cách bổ sung một thuốc thứ hai mà không có đề kháng chéo nếu HBV DNA vẫn bị phát hiện ở tuần 48 của điều trị. Nếu lamivudine phải dùng (bởi vì chính sách địa phương) thì nên dùng phối hợp với adefovir hay tốt nhất là tenofovir. (B1)

Sự mất bù của gan có thể xảy ra với sự gia tăng của bệnh mà phải phân biệt với sự không tuân thủ điều trị và sự đề kháng. Vì vậy, những bệnh nhân xơ gan yêu cầu điều trị lâu dài thì phải theo dõi cẩn thận sự đề kháng và những bùng phát. Những nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng việc ức chế một cách thích hợp và lâu dài HBV

DNA có thể làm ổn định các bệnh nhân và làm chậm lại hay thậm chí loại bỏ sự cần thiết của ghép . (B1) Sự thoái lui một phần của xơ hóa đã được báo cáo.

4.11.2. Điều trị những bệnh nhân xơ gan mất bù

Những bệnh nhân xơ gan mất bù nên được điều trị ở những đơn vị gan chuyên khoa, bởi vì sự ứng dụng điều trị chống virus là phức tạp, và những bệnh nhân này có thể là ứng cử viên cho việc ghép gan. Bệnh gan giai đoạn cuối nên được điều trị như là một vấn đề khẩn cấp. Điều trị được chỉ định thậm chí cả nếu HBV DNA ở giới hạn thấp để phòng ngừa phản ứng tái hoạt động thường xuyên. Các NUC có hiệu lực với khả năng ít đề kháng (entecavir hay tenofovir) nên được dùng. Tuy nhiên, có ít thông tin về sự an toàn của những chất này ở tình trạng xơ gan mất bù. (B1) Những bệnh nhân có thể cho thấy sự cải thiện lâm sàng chậm hơn 3- 6 tháng. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân với bệnh gan tiến triển với một Child- Pugh hay điểm MELD cao có thể đã tiến tới việc không thoái lui, và có thể không có lợi, vì vậy yêu cầu ghép nếu có thể . Trong tình huống này, việc điều trị với các NUC sẽ làm giảm nguy cơ tái phát thường HBV ở mảnh ghép.

4.13. Ngăn ngừa viêm gan B tái nhiễm sau khi ghép gan

Việc tái nhiễm HBV trong gan được ghép trước đây đã là một vấn đề quan trọng. Việc điều trị trước khi ghép với một NUC hiệu quả với một khả năng ngăn cản cao sự đề kháng được đề nghị với tất cả những bệnh nhân HBsAg dương tính phải ghép gan vì HCC hay bệnh gan giai đoạn cuối liên quan đến HBV, để đạt được

mức có thể thấp nhất trước khi ghép . (A1) Đến hiện nay, lamivudine và/ hay adefovir đã được dùng su ghép trong việc phối hợp với globulin miễn dịch viêm gan B (HBIg). Công thức này có thể giảm nguy cơ nhiễm của mảnh ghép ít hơn 10%. Adefovir sẽ được bổ sung khi đề kháng lamivudine. Những đợt ngắn hơn và những liều thấp hơn của HBIg và những phương thức khác của việc phòng ngừa, bao gồm adefovir trong phối hợp với lamivudine và entecavir, đang được nghiên cứu. Thông tin về sự hiệu quả và an toàn với những NUC hiệu lực hơn, mới hơn với tỉ lệ thấp hơn của đề kháng, ví dụ như entecavir và tenofovir, chưa được công bố nhưng những chất này nên được cân nhắc, vì sự ức chế nhiều và tỉ lệ đề kháng thấp là những thuận lợi. (B1) Điều trị chống virus cho việc phòng ngừa viêm gan B tái diễn có thể yêu cầu việc tiếp tục điều trị thời gian dài. (B1)

4.13. Điều trị ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

4.13.1. Những bệnh nhân đồng nhiễm HIV

Những bệnh nhân HIV dương tính với CHB có một nguy cơ cao xơ gan . Việc điều trị HIV có thể dẫn đến những đợt bùng phát của viêm gan B bởi sự phục hồi miễn dịch. Những chỉ định cho việc điều trị là tương tự như những bệnh nhân HIV âm tính, là dựa vào mức HBV DNA, giá trị ALT huyết thanh và tổn thương mô học . Cùng đồng ý với những hướng dẫn của HIV gần đây, đề nghị hầu hết các bệnh nhân đồng nhiễm được điều trị cùng lúc các HIV và HBV . Phối hợp

Tenofovir và emtricitabine (FTC), cộng thêm một thuốc thứ ba hoạt động chống lại HIV, được chỉ định . (A1) Trong một số lượng nhỏ bệnh nhân, HBV có thể được điều trị trước HIV; adefovir và telbivudine, đã không chứng minh việc thành công trong việc chống HIV, nên thích hợp. Lamivudine, entecavir và tenofovir có hoạt động chống cả HIV và HBV và chống chỉ định khi những chất này dùng đơn độc đối với viêm gan B ở những bệnh nhân đồng nhiễm. (A1) Tuy nhiên, nếu những thuốc này với sự khả năng đề kháng thấp mà không đạt được tiêu chuẩn điều trị HBV DNA không phát hiện, thì việc điều trị nhiễm HIV nên được bàn tính.

4.13.2. Những bệnh nhân đồng nhiễm HDV

Sự đồng nhiễm hoạt tính với HDV được xác định bằng sự hiện diện của HDV RNA được phát hiện- mẫu mô hóa học miễn dịch của kháng nguyên HDV, hay kháng thể HDV IgM. Interferon alpha (thông thường hay pegylated) là thuốc duy nhất hiệu quả đối với sự sao chép của HDV . Hiệu quả của việc điều trị interferon alpha nên được đánh giá ở tuần 24 bằng cách đo giá trị HDV RNA. Hơn một năm điều trị có thể cần thiết, nhưng hiệu quả không được chứng minh . (B2) Một tỉ lệ bệnh nhân HDV RNA âm tính hay thậm chí HBsAg âm tính với việc đồng thời cải thiện mô học. Việc đơn điều trị NUC không thấy tác động lên sự sao chép HDV và bệnh liên quan.

4.13.3. Những bệnh nhân đồng nhiễm HCV

Mức HBV DNA thì thường thấp hay không phát hiện được và HCV thì chịu trách nhiệm cho hoạt động viêm gan mạn ở hầu hết các bệnh nhân, mặc dù vậy điều này thì có thể thay đổi. Vì vậy các bệnh nhân nên được dùng interferon alpha pegylated phối hợp ribavirin là thuốc dành cho HCV . (B1) Tỷ lệ đáp ứng virus học kéo dài (SVR) đối với HCV được so sánh cùng với những bệnh nhân đơn nhiễm HCV . Có một nguy cơ của việc tái hoạt động HBV trong suốt quá trình hay sau khi đã sạch HCV cho nên sau đó phải được điều trị với các NUC. (B1)

4.13.4. Viêm gan cấp tính nặng

Hơn 95- 99% những người trưởng thành với việc nhiễm HBV cấp tính sẽ hồi phục tự nhiên và chuyển đổi huyết thanh sang anti- HBs mà không cần điều trị chống virus. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân với viêm gan trầm trọng hay việc hủy mô gan bán cấp kéo dài nặng nề có thể tốt bởi điều trị NUC. Việc đề nghị như là một kế hoạch có thể được tìm thấy ở một số những báo cáo nhỏ với lamivudine nhưng hiệu quả không được chứng minh. (B1) Bởi vì đối với viêm gan mạn, những thuốc có hiệu lực hơn với khả năng đề kháng thấp như entecavir hay tenofovir nên được sử dụng. Quá trình điều trị không được xác định. Tuy nhiên, việc tiếp tục điều trị với thuốc chống virus trong ít nhất 3 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh thành anti- HBs hay ít nhất 6 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBe mà không mất HBsAg được đề nghị. (B2) Tỉnh thoảng, sự phân biệt giữa viêm gan B cấp thật sự và việc tái hoạt động của viêm gan B mạn có thể khó khăn, và có thể cần yêu

cầu sinh thiết gan. Tuy nhiên trong cả hai trường hợp, việc điều trị NUC là điều trị được chọn lựa.

4.13.5. Trẻ em

Viêm gan B mạn gây nên bệnh nhẹ ở hầu hết các trẻ em. Chỉ có interferon alpha thường, lamivudine và adefovir đã được đánh giá là an toàn và so sánh hiệu quả đối với người lớn . Có nhiều nghiên cứu đang tiếp tục đối với những NUC khác ở trẻ em để xác định những kế hoạch điều trị tốt hơn cho trẻ em.

4.13.6. Những nhân viên chăm sóc sức khỏe

Những nhân viên chăm sóc sức khỏe đặc biệt là những phẫu thuật viên, có liên quan đến những thủ thuật , có HBsAg dương tính với HBV DNA ≥ 2000 IU/ml hay $3.3 \log_{10}$ IU/ml nên được điều trị với một thuốc chống virus có hiệu quả với khả năng cản tốt đối với đề kháng (ví dụ như entecavir hay tenofovir), để giảm mức HBV DNA một cách lý tưởng đến không phát hiện được và ít nhất cũng < 2000 IU/ml trước khi tiếp tục lại những thủ thuật có thể xảy ra hờ. (B1) Sự an toàn, hiệu quả, những biến chứng trong thời gian dài và những liên quan kinh tế như là một đường lối ở những nước khác nhau không được biết .

4.13.7. Phụ nữ có thai

Lamivudien, adefovir và entecavir nằm trong danh mục bởi FDA là thuốc nhóm C đối với phụ nữ mang thai, và telbivudine, tenofovir được xếp nhóm B. Những

phân loại này dựa vào nguy cơ gây quái thai trong việc đánh giá tiền lâm sàng. Có một nhóm lớn những thông tin an toàn ở những phụ nữ có thai có HIV dương tính được sử dụng tenofovir và/ hay lamivudine hay emtricitabine . Những báo cáo gần đây đề nghị điều trị lamivudine trong tam cá nguyệt cuối của thai kỳ ở những phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính với mức virus máu cao để giảm nguy cơ truyền HBV trong tử cung và trước sanh có không sự bổ sung vắc xin chủ động và bị động là HBV và HBIG . Tenofovir hay tenofovir với emtricitabine hay entecavir có thể cân nhắc. Mặc dù nhìn thấy an toàn, những dự thảo đầu tiên này yêu cầu được xác định trong tương lai. (B2) Những phụ nữ đã nhiễm HBV nên được theo dõi sát sau sanh bởi vì những gia tăng của viêm gan B mạn có thể xảy ra .

4.13.8. Điều trị dự phòng trước điều trị ức chế miễn dịch và hóa chất.

Ở những người mang HBV nhận điều trị hóa chất hay ức chế miễn dịch, nguy cơ của tái hoạt động cao, đặc biệt nếu rituximab được dùng đơn độc hay phối hợp với các steroid . Tất cả các ứng cử viên cho điều trị hóa chất và điều trị ức chế miễn dịch nên được sàng lọc HBsAg và các kháng thể anti-HBc trước khi bắt đầu điều trị . Vắc xin chống lại HBV ở những bệnh nhân huyết thanh âm tính được đề nghị cao.

HBsAg dương tính ở những ứng cử viên cho việc điều trị hóa chất và ức chế miễn dịch nên được kiểm tra mức độ HBV DNA và dùng thuốc uống NUC trong suốt

quá trình điều trị (không cần theo dõi mức HBV DNA) và trong 12 tháng sau khi ngưng điều trị. Hầu hết các thử nghiệm với điều trị dự phòng là với lamivudine, mà dùng cho những bệnh nhân với mức HBV DNA thấp và nguy cơ thấp bị đề kháng. Tuy nhiên, khuyến cáo các bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân với mức HBV DNA cao, được bảo vệ với một NUC mà khả năng chống virus cao và khả năng cản đề kháng cao, ví dụ entecavir hay tenofovir. (A1)

Những bệnh nhân HBsAg âm tính với những kháng thể anti- HBc dương tính và HBV DNA không phát hiện được trong huyết thanh, những người nhận điều trị hóa chất và/ hay ức chế miễn dịch nên được theo dõi cẩn thận bằng các giá trị ALT và kiểm tra HBV DNA và được điều trị với NUC khi xác định việc tái hoạt động HBV trước khi gia tăng của ALT. Việc phòng ngừa bằng NUC cũng được khuyến cáo ở những bệnh nhân nhận ghép tủy xương từ những người cho không miễn dịch.

Những người nhận ghép mà mô ghép gan có anti-HBc dương tính nên được nhận sự phòng ngừa bằng NUC phối hợp với HBIG. (A1) Khoảng tối ưu của việc phối hợp phòng ngừa này thì chưa được biết.

4.13.9. Những bệnh nhân ghép thận và thâm phân

Hầu hết các dữ liệu trong nhóm này thì thấy hiệu lực đối với lamivudine; liều của lamivudine nên được ứng dụng tùy theo sự suy thận. (A1) Có những báo cáo về sự xấu đi của chức năng mảnh ghép thận ở những bệnh nhân được điều trị với

adefovir. Entecavir có thể là thuốc chọn lựa tối ưu cho những bệnh nhân phải trải qua ghép thận. Tenofovir nên dùng thận trọng khi thận kém. (B1)

4.13.10. Bệnh ngoài gan

Những bệnh nhân HBsAg dương tính với những biểu hiện ngoài gan và việc sao chép HBV hoạt động có thể đáp ứng với điều trị chống virus. Lamivudine đã được sử dụng một cách rộng rãi nhất cho đến nay. Entecavir và tenofovir được mong mỏi có hiệu quả mạnh trong nhóm này; những chỉ định và điều trị không khác ở những bệnh nhân không có biểu hiện ngoài gan. Hồng cầu đậm đặc có thể được dùng bổ sung trong điều trị bằng NUC ở những trường hợp đặc biệt. (C2)

5. Những vấn đề chưa giải quyết và những yêu cầu không đạt được

Hiểu biết nhiều hơn sự diễn tiến tự nhiên đặc biệt ở những bệnh nhân dung nạp miễn dịch, với theo dõi tiếp tục thời gian dài của các cohort: những nghiên cứu thực nghiệm để cung cấp nhiều hơn những thông tin xác định sự tiên lượng và những marker sinh học để xác định tiên lượng và những chỉ định điều trị.

- Sự phát triển và thẩm tra những phương pháp điều trị mới, đặc biệt những điều trị điều chỉnh miễn dịch để làm gia tăng việc mất HBeAg và HBsAg và sự đảo ngược huyết thanh sau đó.

- Thăm tra vai trò của những marker giám tiếp (huyết thanh và sinh lý) để đánh giá sự trầm trọng của bệnh gan và cho việc theo dõi những bệnh nhân điều trị và không điều trị.
- Thăm tra vai trò của genotype HBV để xác định tiên lượng và đáp ứng đối với điều trị và nguy cơ đề kháng.
- Đánh giá hiệu quả của những quá trình khác nhau (24 tuần đến 2 năm) và những liều thấp hơn của interferon alpha pegylated.
- Đánh giá hiệu quả, sự an toàn và sự đề kháng trong thời gian dài đối với những chất tương tự mới/ thuốc thế hệ sau (entecavir, telbivudine và tenofovir).
- Xác định tốt hơn việc theo dõi : thời điểm đo HBV DNA với thế hệ các NUC mới với vật chuẩn mang tính di truyền đối với đề kháng cao, vai trò của những xét nghiệm đề kháng genotype trong ứng dụng điều trị.
- Đánh giá vai trò của sự phối hợp điều trị với hai NUC để giảm đề kháng
- Đánh giá hiệu quả của việc phối hợp interferon alpha pegylated với những NUC hiệu quả (entecavir hay tenofovir) để gia tăng tỉ lệ đảo ngược huyết thanh HBe và HBs.

- Phát triển những thuốc mới để kiểm soát sự đề kháng đa thuốc- sự đề kháng HBV đối với các dòng NUC hiện nay.
- Đánh giá tác dụng lâu dài của điều trị đối với phòng ngừa xơ gan và những biến chứng của nó và HCC.
- Phát triển việc điều trị tối ưu và hiệu quả cho việc đồng nhiễm HDV.