

Hướng dẫn điều trị Viêm gan B mạn tính theo Hiệp Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) 2009

Hướng dẫn này đã được Hiệp hội nghiên cứu các bệnh về gan Hoa Kỳ phê duyệt và cho thấy vai trò của Hiệp hội. Hướng dẫn cũng được thông qua bởi hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ.

Hướng dẫn được biên soạn nhằm hỗ trợ cho các bác sỹ và nhân viên y tế trong việc nhận biết, chuẩn đoán và quản lý bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính (HBV). Các hướng dẫn cung cấp tài liệu nhằm hỗ trợ cho việc tiếp cận bệnh nhân viêm gan B, chúng được viết dựa theo: (1) tổng quan và phân tích tài liệu đã được xuất bản trên Medline tháng 12 năm 2006, các dữ liệu được xuất bản tháng 12 năm 2008 và các kết luận vắn tắt từ các cuộc họp về vấn đề quản lý viêm gan virus B mạn tính từ năm 2003 đến năm 2009; (2) American College of Physicians Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines, các chính sách hướng dẫn, bao gồm cả chính sách AASLD về phát triển và sử dụng các hướng dẫn thực hành, báo cáo AGA cho các hướng dẫn; kinh nghiệm của các tác giả trong điều trị viêm gan B. Ngoài ra, các biên bản từ các hội thảo chuyên đề về “Quản lý bệnh viêm gan virus B” của Viện Y tế Quốc gia năm 2000 và năm 2006, các hướng dẫn thực hành lâm sàng EASL năm 2009 về điều trị viêm gan virus B mạn tính, báo cáo của Châu á Thái Bình Dương năm 2008 về điều trị viêm gan virus B và kết quả cuộc hội thảo về quản lý viêm gan B mạn tính của Viện Y tế Quốc gia năm 2008 đều được coi là tiền đề của hướng dẫn này. Các hướng dẫn này đưa ra cách tiếp cận thích hợp để chẩn đoán, điều trị và các biện pháp phòng ngừa bệnh, có thể bổ sung cập nhật mới. Những hướng dẫn mang tính linh hoạt. Các hướng dẫn chuyên môn được dựa trên các tài liệu đã được công bố. Để thống nhất các tài liệu tham khảo của hướng dẫn, ủy ban thực hành hướng dẫn của AASLD yêu cầu đưa ra danh mục phân loại và được nêu ra trong mỗi hướng dẫn (Bảng 1). Các hướng dẫn này sẽ được cập nhật định kỳ khi có các thông tin mới.

Từ Ngữ viết tắt

HBV: Hepatitis B virus (Virus viêm gan B)

HBsAg: Hepatitis B surface antigen (Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B)

HCC: Hepatocellular carcinoma (Ung thư biểu mô tế bào gan)

HBeAg: Hepatitis B e antigen (Kháng nguyên e của virus viêm gan B)

cccDNA: covalently closed circular DNA

Anti-HBe: Antibody to hepatitis B e antigen (Kháng thể đối với kháng nguyên e của viêm gan B)

ALT: alanine aminotranferase

Anti-HBs: Antibody to hepatitis B e antigen (Kháng thể đối với kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B)

PCR: polymerase chain reaction (Chuỗi phản ứng polymerase)

HCV: Hepatitis C virus (Virus viêm gan C)

HIV: Human immunodeficiency virus (Virus gây suy giảm miễn dịch ở người)

HDV: Hepatitis D virus (Virus viêm gan D)

HBIG: Hepatitis B immunoglobulin (Miễn dịch Glubolin viêm gan B)

AFP: alpha fetoprotein

US: Ultrasonography (Chẩn đoán bằng siêu âm)

IFN- α Interferon-alpha

peg IFN- α : Pegylated Interferon-alpha

I.Lời giới thiệu

Ước tính trên thế giới có khoảng 350 nghìn người mắc bệnh viêm gan virus B mạn tính. ở Hoa Kỳ, ước tính có 1.25 triệu người mang mầm bệnh, được xác định là dương tính với kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HB sAg) dài hơn 6 tháng. Mầm

bệnh Viêm gan virus B làm tăng nguy cơ tiến triển của các bệnh xơ gan, mất bù gan, ung thư tế bào gan (HCC). Mặc dù các mầm bệnh này không tiến triển thành các biến chứng của viêm gan B mạn tính nhưng 15% - 40% sẽ để lại những di chứng nghiêm trọng trong cuộc sống bệnh nhân. Các hướng dẫn này được dựa trên các hướng trước AASLD đó là cấp phép của các thuốc kháng virus HBV. Các đề xuất trong các hướng dẫn này liên quan tới (1) tiên lượng, (2) ngăn chặn, (3) quản lý và (4) điều trị viêm gan virus B mạn tính. Quản lý bệnh nhân viêm gan B đang chờ ghép gan và bệnh nhân viêm gan B tái phát sau khi đã ghép gan đã có trong các bài báo gần đây, do vậy sẽ không thảo luận trong các hướng dẫn này.

II. Tầm soát quần thể có nguy cơ cao nhiễm viêm gan virus B

Tỷ lệ mắc viêm gan virus B khác nhau lớn giữa các vùng trên thế giới và được phân làm 3 mức độ: cao, trung bình và thấp dựa trên tỷ lệ người mang mầm HBsAg tương ứng là 8%, 2-7% và <2%. ở các nước phát triển, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở những người dân di cư từ các nước có tỷ lệ mắc cao và trung bình đến và những nhóm người có tập tính sống làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Bảng 1:

Phân loại	Định nghĩa
I	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng
II-1	Thử nghiệm không ngẫu nhiên có đối chứng
II-2	Nghiên cứu phân tích bệnh chứng
II-3	Thử nghiệm giả định không có đối chứng, loạt thời gian khác nhau
III	ý kiến của tác giả và ý kiến được rút ra từ mô tả dịch tễ học của bệnh

HBV lây truyền theo các đường từ mẹ sang con trong thời kỳ mang thai, qua tiếp xúc dưới da, qua đường tình dục, qua đường tiếp xúc trực tiếp giữa người với người do

các vết thương hở, đặc biệt là trẻ em ở vùng dịch lưu hành cao. HBV có thể sống ở môi trường ngoài cơ thể trong một thời gian dài. Nguy cơ tiến triển của lây nhiễm viêm gan virus B mạn tính sau khi bị phơi nhiễm cấp tính chiếm khoảng từ 90% ở trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với HBeAg đến 25 -30% ở trẻ nhỏ và trẻ dưới 5 tuổi và ít hơn 5% ở người trưởng thành²⁰⁻²⁴. Ngoài ra, nhưng bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, khả năng tiến triển thành viêm gan virus mạn tính cao hơn.^{25,26} ở các nước như là Hoa Kỳ, trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên được tiêm vắc xin phòng chống HBV, do đó nguy cơ lây truyền HBV ở các trại trẻ và trường học giảm nhiều và những trẻ dương tính với HBsAg cũng không cần tách riêng hoặc ngăn cản tham gia và các hoạt động chung, kể cả các hoạt động thể thao.

Bảng 2 thể hiện khu vực dân cư và những nhóm có nguy cơ nhiễm HBV cao cần được ngăn chặn và tiêm chủng nếu huyết thanh âm tính. Các xét nghiệm để sàng lọc những người có nhiễm HBV bao gồm cả HBsAg và kháng thể đối với kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (Anti-HBs). Thay thế các xét nghiệm này, có thể sử dụng kháng thể đối với kháng nguyên lõi của virus viêm gan B (anti-HBc) với điều kiện là những người dương tính với xét nghiệm này phải làm thêm các xét nghiệm HBsAg và anti-HBs để phân biệt với trường hợp dương tính do miễn dịch.

Một số trường hợp có thể dương tính với anti-HBc nhưng không xuất hiện HBsAg hoặc anti-HBs. Sự xuất hiện riêng lẻ anti-HBc có thể do nhiều lý do. (1) anti-HBc có thể là dấu hiệu để phát hiện viêm gan virus B mạn tính, trong những bệnh nhân này, HBsAg đã giảm tới mức không thể phát hiện được nhưng DNA của HBV vẫn có thể xác định được, hiện tượng này xảy ra trong gan nhiều hơn trong huyết tương. Trường hợp này phổ biến ở những người trong vùng có tỷ lệ mắc HBV cao, những người nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch (HIV) hoặc những người nhiễm virus viêm gan C (HCV). (2) Anti-HBc có thể là dấu hiệu miễn dịch sau khi đã khỏi sau khi bị nhiễm virus trước đó. ở những người này, anti-HBs đã giảm tới mức không xác định được nhưng sự đáp ứng trước đó vẫn có thể còn sau khi dùng 1 liều vắc xin HBV.²⁸ (3) Anti-HBc có thể là một kết quả xét nghiệm dương tính giả đặc biệt là ở

những người trong vùng có tỷ lệ mắc bệnh thấp không có các yếu tố nguy cơ lây nhiễm HBV. Những cá thể có đáp ứng với tiêm chủng vắc xin viêm gan B giống những người không có bất kỳ dấu hiệu nào của HBV trong huyết thanh.^{10,28,29} (4) Anti-HBc có thể là dấu hiệu duy nhất nhận biết nhiễm HBV trong thời kỳ cửa sổ của viêm gan B cấp tính; ở những bệnh nhân này nên làm xét nghiệm xác thực anti-HBc IgM.

Khuyến cáo đối với những người nên được làm xét nghiệm viêm gan virus B (HBV)

1. *Những nhóm người sau nên được làm xét nghiệm HBV: người sinh ra ở vùng dịch lưu hành cao hoặc trung bình (bảng 2), những người sinh ra tại Mỹ có cha mẹ sinh ra ở vùng dịch lưu hành cao mà không được tiêm chủng khi còn nhỏ, người có nồng độ aminotransferases tăng cao mạn tính, người dùng liệu pháp ức chế miễn dịch, người đồng tính nam, người có quan hệ tình dục với nhiều người hoặc những người có tiền sử mắc bệnh lây lan qua đường tình dục, những người ở cùng người mắc bệnh, người đã từng sử dụng thuốc tiêm, bệnh nhân HIV, bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C (HCV), phụ nữ có thai, người có quan hệ tình dục với bệnh nhân viêm gan virus B. Xét nghiệm HBsAg và anti-HBs cũng nên được tiến hành, những người có huyết thanh âm tính nên được tiêm vắc xin. (I)*

Bảng 2: Nhóm người có nguy cơ cao nhiễm virus viêm gan B cần được xét nghiệm

-
- Những người sinh ra ở vùng có tỷ lệ mắc HBV cao* và trung bình, bao gồm cả những người dân di cư và trẻ được nhận làm con nuôi
 - Châu á: Tất cả các nước
 - Châu Phi: Tất cả các nước
 - Vùng đảo Nam Thái Bình Dương: Tất cả các nước
 - Vùng Trung đông (trừ Cyprus và Do Thái)
 - Vùng Địa Trung Hải: Malta và Tây Ban Nha
-

-
- Bắc cực (dân cư bản xứ thuộc Alaska, Canada và Greenland)
 - Nam Mỹ: Ecuador, Guyana, Suriname, Venezuela và vùng Amazon thuộc Bolivia, Brazil, Colombia và Pê ru)
 - Vùng Tây Âu: Tất cả các nước trừ Hungari
 - Caribbean : Antigua và Barbuda, Dominica, Granada, Haiti, Jamaica, St. Kitts và Nevis, St. Lucia, Turks và Caicos.
 - Trung tâm Mỹ: Guatemala và Honduras
 - Các nhóm người khác:
 - Những người Mỹ có cha mẹ sinh ra ở vùng dịch lưu hành cao mà không được tiêm chủng khi còn nhỏ ($\geq 8\%$)
 - Những người sống cùng hoặc những người có quan hệ tình dục với người có HBsAg dương tính.
 - Người đã từng dùng thuốc tiêm
 - Người có quan hệ tình dục với nhiều người hoặc có tiền sử bệnh lây lan qua đường tình dục.
 - Đồng tính nam
 - Người ở cùng những người mắc bệnh
 - Người có ALT & AST tăng cao mạn tính
 - Người nhiễm HIV hoặc HCV
 - Những bệnh nhân đang phải thẩm tách máu
 - Phụ nữ có thai
 - Bệnh nhân đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch

*Tỷ lệ HBsAg 8%

Tỷ lệ HBsAg từ 2-7%

Những bệnh nhân dương tính được tìm thấy trong thể hệ đầu tiên, các thể hệ sau cần được xét nghiệm

Những người huyết thanh âm tính cần được tiêm vắc xin viêm gan B

Bảng 3: Khuyến cáo đối với những người nhiễm HBV cần được ngăn chặn lây lan sang người khác

Những người dương tính với HBsAg nên:

- Quan hệ tình dục với những người đã tiêm vắc xin
- Sử dụng các biện pháp bảo vệ khi quan hệ tình dục với người không được tiêm vắc xin hoặc miễn dịch tự nhiên
- Không dùng chung bàn chải đánh răng hoặc dao cạo
- Che kín vết thương hở, vết bỏng
- Không hiến máu, bộ phận cơ thể hoặc tinh trùng

Trẻ em và người trưởng thành dương tính với HBsAg:

- Có thể tham gia vào các hoạt động kể cả hoạt động thể thao
- Không nên bị ngăn cấm tham gia vào các hoạt động ở trại trẻ, trường học, không nên bị cô lập với những đứa trẻ khác
- Có thể dùng chung thức ăn, dụng cụ và có thể hôn người khác

III. Khuyến cáo và phòng ngừa viêm gan B

Các bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính cần được hướng dẫn để thay đổi lối sống, tránh lây lan và đều quan trọng là theo dõi lâu dài. Không có ~~ột~~ chế độ ăn uống tiêu chuẩn nào được đưa ra để có hiệu quả trong tiến triển của bệnh. Tuy nhiên, uống nhiều rượu (>20 g/d đối với phụ nữ và >30 g/d đối với nam giới) có thể là yếu tố nguy cơ dẫn đến xơ gan.^{30,31}

Những người mang mầm bệnh cần được khuyến cáo tránh lây lan sang những người khác (xem bảng 3). Những thành viên trong gia đình và những người có quan hệ tình dục thường xuyên với người bệnh đều có nguy cơ lây nhiễm HBV cao, do đó cần được tiêm chủng vắc xin nếu được xét nghiệm âm tính HBV với các chất chỉ thị

huyết thanh. Quan hệ tình dục không thường xuyên hoặc thường xuyên với người không được xét nghiệm và tiêm chủng đầy đủ cần phải dùng các biện pháp bảo vệ. Phụ nữ có thai dương tính với HBsAg đã được biết chắc chắn là lây truyền sang con, do đó globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG) cho đứa trẻ ngay sau khi sinh. HBIG và vắc xin dùng đồng thời được chỉ ra là có hiệu quả 95% trong việc ngăn chặn lây truyền HBV từ mẹ sang con, hiệu quả có thể giảm trong trường hợp người mẹ mang bệnh có nồng độ DNA HBV trong huyết thanh cao ($>8 \log_{10}$ IU/mL).^{10,32,33} Sự lây truyền từ các nhân viên y tế nhiễm HBV sang bệnh nhân cũng được nói đến nhưng hiếm gặp.^{33,34} Với những nhân viên y tế nhiễm HBV, trung tâm kiểm soát và ngăn chặn bệnh khuyến cáo những người dương tính với HBeAg không nên thực hiện những thủ thuật dễ bị mà không tham khảo ý kiến của nhóm chuyên gia trước trong từng trường hợp cụ thể, chỉ nên làm khi được phép. Trong những trường hợp này cần thông báo trước cho bệnh nhân về tình trạng nhiễm HBV của mình trước khi tiến hành quy trình. Trong khi ở chức CDC không sử dụng nồng độ DNA HBV huyết thanh làm tiêu chuẩn để hạn chế các nhân viên y tế tham gia vào các quy trình trong lâm sàng, một số nước châu Âu lại sử dụng ngưỡng nồng độ này trong khoảng 200-20,000 IU/mL để xác định xem liệu nhân viên y tế có HBsAg dương tính được phép tiến hành những thủ thuật đó không.

Nguy cơ lây nhiễm qua truyền máu, cấy ghép các cơ quan không phải gan (như thận, phổi, tim) từ những người chỉ có anti-HBc thấp: 0% đến 13%. Cấy ghép gan của những người cho gan có HBsAg âm tính, anti-HBc dương tính đã được báo cáo là có nguy cơ cao đến 75% và có liên quan đến tình trạng miễn dịch của người nhận.^{40,41} Nếu cơ quan ghép của người cho có anti-HBc dương tính được ghép cho người nhận âm tính với HBV thì cần được điều trị kháng virus để tránh lây nhiễm HBV mới. Trong khi chưa xác định được thời gian điều trị dự phòng tối ưu thì khoảng thời gian điều trị là từ 6-12 tháng có thể đủ đối với ghép các bộ phận không phải là gan. Đối với ghép gan, thời gian điều trị kháng virus dài hơn, tuy nhiên liệu việc sử dụng biện pháp HBIG có cần cần thiết hay không còn chưa rõ.⁴²

1. Tiêm vắc xin viêm gan B

Việc khuyến cáo tiêm phòng vắc xin viêm gan B đã được đưa ra trong hướng dẫn của CDC và ủy ban tư vấn và thực hành tiêm chủng.^{10, 11} Theo các cuộc điều tra cho thấy, những đường lây nhiễm có nguy cơ cao là: lây nhiễm qua các nhân viên y tế, lây nhiễm từ mẹ sang con, lây nhiễm do quan hệ tình dục với người nhiễm HBV. Hơn nữa, kết quả điều tra hàng năm ở những bệnh nhân thẩm tách máu cho thấy do miễn dịch suy giảm nhanh chóng, những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị phơi nhiễm với HBV.

Khuyến cáo trong tư vấn và ngăn chặn lây nhiễm viêm gan virus B mạn tính

2. *Những người mang mầm bệnh cần được tư vấn để ngăn chặn lây truyền HBV*
3. *Những người khỏe mạnh có quan hệ tình dục hoặc sống chung với người mang bệnh cần được tiêm chủng*
4. *Trẻ sơ sinh bị lây nhiễm HBV từ mẹ cần được điều trị bằng HBIG và tiêm vắc xin sau khi sinh cho đến hết đợt tiêm*
5. *Những người có nguy cơ lây nhiễm HBV cao như trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với HBsAg, các nhân viên y tế, bệnh nhân thẩm tách máu và những người có quan hệ tình dục với người mắc bệnh cần được kiểm tra sự đáp ứng đối với vắc xin.*
 - *Kiểm tra sau khi tiêm chủng cần được tiến hành đối với những trẻ 9-15 tháng tuổi có mẹ nhiễm bệnh và 1-2 tháng sau khi dùng liều cuối cùng ở những người khác.*
 - *Cần theo dõi sự đáp ứng với vắc xin hàng năm ở những bệnh nhân thẩm tách máu*
6. *Những người mang mầm bệnh viêm gan virus B cần hạn chế uống rượu*
7. *Những người chỉ dương tính với anti-HBc và những người sống ở vùng dịch lưu hành thấp không có yếu tố nguy cơ lây nhiễm HBV cũng nên được tiêm phòng vắc xin đầy đủ.*

2. Các kiểu gen của HBV

Có 8 kiểu gen của HBV được ký hiệu từ A đến H. Tỷ lệ mắc của các kiểu gen khác nhau tùy vùng địa lý. Tất cả các kiểu gen của HBV đều có ở Mỹ, với tỷ lệ mắc đối với kiểu A, B, C, D và E-G tương ứng là 35%, 22%, 31%, 10% và 2%.⁴⁵

Các dữ liệu gần đây cho thấy kiểu gen của HBV đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh gan do HBV cũng như sự đáp ứng với liệu pháp interferon.⁴³ Các cuộc nghiên cứu ở châu á cho thấy kiểu gen B của HBV có mối liên hệ với sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh ở giai đoạn sớm, mức độ thuyên giảm được duy trì lâu hơn sau khi chuyển dịch HBeAg huyết thanh và ít bị viêm hoại tử gan tiến triển hơn, tỷ lệ tiến triển thành xơ gan chậm hơn và hiếm tiến triển thành HCC so với kiểu gen C. Mối quan hệ giữa kiểu gen của HBV và sự tiến triển của bệnh gan vẫn chưa được biết rõ.

Một vài nghiên cứu về interferon-alpha chuẩn (IFN- α) và một cuộc nghiên cứu về liệu trình điều trị bằng pegylated INF- α (pegINF- α) cho thấy kiểu gen A và B có liên quan đến tỷ lệ chuyển đổi HBeAg cao hơn so với kiểu gen C và D.⁵²⁻⁵⁵ Một nghiên cứu khác về Peg INF- α cho rằng chỉ có kiểu gen A mà có liên quan đến tỷ lệ HBeAg chuyển đổi cao hơn.⁵⁶ Nghiên cứu liệu pháp điều trị bằng các chất tương tự nucleotide không chỉ ra mối liên hệ nào giữa kiểu gen của HBV và sự đáp ứng. Do vậy, cần phải có thêm các dữ liệu để kết luận về mối liên hệ giữa kiểu gen và đáp ứng điều trị.

IV. Thuật ngữ và diễn biến của viêm gan virus B mạn tính.

Sự thống nhất định nghĩa và các tiêu chuẩn chẩn đoán các giai đoạn lâm sàng của nhiễm HBV được thông qua trong hội nghị của Viện y tế quốc gia về quản lý bệnh viêm gan B năm 2000-2006 và được tóm tắt trong bảng 4.^{3,4}

Trong suốt giai đoạn đầu của nhiễm HBV mạn tính, nồng độ DNA HBV cao và có sự có mặt của HBeAg. Phần lớn người mang mầm bệnh đều mất dần HBeAg và phát triển kháng thể kháng HBeAg (anti-HBe).^{15,57-60}

Bảng 4: Thuật ngữ lâm sàng sử dụng trong bệnh nhiễm HBV

Định nghĩa

Viêm gan B mãn tính là bệnh viêm gan gây ra bởi tình trạng nhiễm virus viêm gan B dai dẳng. Viêm gan B mạn tính được chia làm hai loại, loại dương tính với HBeAg và loại âm tính với HBeAg.

Người lành mang HBeAg: Nhiễm virus HBV dai dẳng, là căn bệnh lây lan đang phát triển.

Viêm gan B khỏi: Nhiễm HBV trước đó nhưng không mắc thêm virus, không có biểu hiện sinh hóa hoặc không có các bằng chứng mô học của nhiễm virus hoặc bệnh,

Giai đoạn cấp tính trầm trọng và bùng phát viêm gan B: Nồng độ aminotransferase tăng cao liên tiếp hơn giới hạn trên của nồng độ bình thường 10 lần và vượt qua giới hạn này 2 lần

Viêm gan B tái phát: Tái xuất hiện viêm gan tiến triển ở những người có HBsAg bất hoạt hoặc viêm gan B sau khi khỏi.

Thanh thải HBeAg: HBeAg giảm dần ở những người trước đó có HBeAg dương tính.

Chuyển đổi HBeAg trong huyết thanh: Giảm dần HBeAg và xuất hiện anti-HBe ở những người mà trước đó HBeAg dương tính và anti-HBe âm tính.

HBeAg dương tính trở lại: sự xuất hiện HBeAg trở lại ở những người trước đó có HBeAg âm tính và anti-HBe dương tính.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Viêm gan B mạn tính:

1. HBsAg dương tính > 6 tháng
2. Nồng độ DNA HBV huyết thanh >20,000 IU/mL (10^5 copies/mL), giá trị thấp hơn khoảng 2000-200000 IU/mL (10^4 - 10^5 copies/mL) thường thấy ở người viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính
3. Nồng độ ALT/AST tăng cao liên tục và kéo dài
4. Sinh thiết gan cho thấy mức độ viêm gan vừa hoặc nặng

Trạng thái người lành mang HBsAg:

1. HBsAg dương tính >6 tháng
2. HBeAg -, anti-HBe +
3. Nồng độ DNA HBV <2000 IU/mL
4. ALT/AST duy trì nồng độ bình thường
5. Sinh thiết gan cho thấy không có viêm gan rõ rệt

Viêm gan B khởi

1. Tiền sử viêm gan B cấp hoặc mạn hoặc có mặt anti-HBc ± anti-HBs
2. HBsAg -
3. Không xác định được nồng độ DNA HBV*
4. Nồng độ ALT bình thường

* Nồng độ rất thấp có thể phát hiện bằng phương pháp phân tích PCR

Trong số những bệnh nhân đang bị mắc HBV từ trong bào thai, một tỷ lệ lớn bệnh nhân HBeAg dương tính có nồng độ DNA HBV huyết thanh cao nhưng nồng độ ALT bình thường.^{61, 62} Những bệnh nhân này cần được coi là đang trong giai đoạn "dung nạp miễn dịch". Nhiều bệnh nhân trong số này sau đó tiến triển thành viêm gan B mãn tính có HBeAg dương tính với nồng độ ALT cao. ở những vùng sub-Saharan châu Phi, Alaska và các quốc gia vùng Địa Trung Hải, sự lây truyền HBV thường xảy ra từ người sang người trong lúc còn nhỏ.^{23, 65-67} Trong những vùng này, phần lớn trẻ em có HBeAg dương tính đều có nồng độ ALT tăng và thường biến đổi huyết thanh

thành anti-HBe khi ở tuổi dậy thì. ở các nước phát triển, sự lây nhiễm HBV thường xảy ra ở lứa tuổi trưởng thành qua con đường quan hệ tình dục và sử dụng thuốc tiêm.^{9, 10,68} Một số lượng rất ít các dữ liệu nghiên cứu dọc được tiến hành cho thấy bệnh gan thường chỉ xuất hiện ở những người có nồng độ DNA HBV cao.

Trong số những người mang mầm bệnh có nồng độ ALT tăng cao, mức độ thanh thải HBeAg trung bình khoảng 8% đến 12%/ năm nhưng thấp hơn nhiều ở những người mang mầm bệnh mà đang trong giai đoạn "dung nạp miễn dịch" (hầu hết trẻ em châu Á và người lớn có nồng độ ALT cao)^{61, 62} và những người bệnh tổn thương miễn dịch.^{26,70} Sự thanh thải HBeAg có thể có thể xảy ra sau khi bệnh gan tiến triển xấu, được biểu hiện bằng sự tăng nồng độ ALT.^{58,60} ở người già, ALT cao, kiểu gen HBV (như loại C) có liên quan với tốc độ thanh thải HBeAg cao hơn.

Sau sự chuyển đổi HBeAg huyết thanh, 67% đến 80% người mang mầm bệnh có nồng độ DNA HBV thấp hoặc không phát hiện được và nồng độ ALT bình thường với mức độ tối thiểu hoặc không có viêm trong sinh thiết gan – "Trạng thái người lành mang mầm bệnh".^{15,57,59,60,66,69,71} Có khoảng 4%-20% những người lành mang mầm bệnh có một hoặc hơn sự tái xuất hiện HBeAg. Trong số những người có anti-HBe dương tính, khoảng 10%-30% vẫn tiếp tục tăng ALT và nồng độ DNA HBV tăng sau sự chuyển đổi HBeAg huyết thanh, xấp xỉ 10%- 20% người lành mang bệnh có thể tái kích hoạt sự sao chép của HBV và làm bệnh gan tiến triển xấu đi sau những năm không có biểu hiện.^{60,64,69,71,72} Do vậy, xét nghiệm định kỳ là cần thiết để xác định liệu một người mang mầm bệnh HBeAg dương tính hay HBeAg âm tính có thực sự đang trong giai đoạn mầm bệnh bất hoạt hay không và cần theo dõi trong thời gian dài để xác định trạng thái bất hoạt này được duy trì. Sự thanh thải là tự phát hay do liệu trình điều trị virus làm giảm nguy cơ viêm gan mất bù và cải thiện sự sống.⁷³⁻
⁸¹. Sự sao chép liên tục của HBV ở tốc độ vừa phải và cao hoặc sự tái kích hoạt sao chép của HBV sau một thời kỳ lành bệnh dẫn tới viêm gan B mãn tính có HBeAg âm tính sau khi chuyển dịch HBeAg huyết thanh, bệnh được xác định bằng nồng độ DNA HBV > 2,000 IU/mL và tiếp đó là viêm gan. Phần lớn các bệnh nhân viêm gan

virus B mạn tính có HBeAg âm tính có chứa HBV đột biến ở tiền lõi và vùng gen khởi đầu⁸³⁻⁸⁹. Những bệnh nhân viêm gan virus B có HBeAg âm tính thường có nồng độ DNA HBV huyết thanh thấp hơn là những bệnh nhân có HBeAg dương tính (2,000-20 triệu so với 200,000-2 tỷ IU/mL) và có vẻ dao động bất thường hơn. Những bệnh nhân này thường là những người cao tuổi và thường bị bệnh gan tiến triển hơn vì viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính là biểu hiện của giai đoạn muộn trong nhiễm HBV mạn tính.

Khoảng 0,5% người mang HBV sẽ hết HBsAg hàng năm; phần lớn sẽ mất dần theo phát triển thành anti-HBs.^{69,91} Tuy nhiên, nồng độ DNA HBV thấp vẫn duy trì ở mức độ có thể tìm thấy được trong huyết thanh ở nửa số người này. Tiên lượng tốt ở những người mang bệnh đã hết HBsAg, tuy nhiên HCC cũng đã được báo cáo vài năm sau sự đào thải của HBsAg, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi đã có tiến triển thành xơ gan trước khi HBsAg được đào thải.

1. Các yếu tố có liên quan đến sự tiến triển của bệnh viêm gan virus B

Các yếu tố nguy cơ thuộc về người bệnh và virus có liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ xơ gan bao gồm cả người mắc bệnh lâu năm, virus viêm gan B loại C, nồng độ DNA HBV cao, nghiện rượu, và mắc kèm virus viêm gan C (HCV), virus viêm gan D (HDV) hoặc nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)^{96,97}. Các yếu tố thuộc về môi trường làm tăng nguy cơ xơ gan hoặc HCC bao gồm nghiện rượu nặng, nhiễm chất độc gây ung thư như aflatoxin và hút nhiều thuốc lá.

Các yếu tố nguy cơ thuộc về người bệnh và virus của HCC bao gồm nam giới, tiền sử gia đình mắc HCC, tuổi cao, sự chuyển ngược anti-HBe thành HBeAg, mắc bệnh xơ gan, Viêm gan virus B (HBV) loại C, đột biến gen khởi đầu của quá trình sao chép, mắc kèm viêm gan virus C (HCV).^{69,73,96,97} Mặc dù xơ gan là một trong những yếu tố nguy cơ cao dẫn đến HCC, nhưng có 30% -50% người mắc HCC lại xảy ra ở những người bệnh nhiễm HBV ở giai đoạn chưa xuất hiện xơ gan.¹³ Gần đây, một vài nghiên cứu thuần tập tiến cứu trên người châu Á mang mầm bệnh cho thấy sự xuất

hiện của HBeAg và nồng độ DNA HBV cao không liên quan đến nguy cơ dẫn đến sự tiến triển của xơ gan và HCC.^{51, 99-102} Nghiên cứu trên những người tham gia ở độ tuổi trung bình 40 đã mang mầm bệnh HBV từ trong bào thai cho thấy mức độ sao chép của HBV kéo dài dai dẳng suốt 40 năm có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ mắc HCC. Tuy nhiên, do sự biến động bất thường tự nhiên của viêm gan virus B, một nồng độ chính xác DNA HBV tại một thời điểm để tiên lượng người mang mầm bệnh có thể bị giới hạn và nguy cơ mắc HCC ở người mang mầm bệnh trong thời gian ngắn hơn (người có HBeAg dương tính và nồng độ DNA HBV cao) về cơ bản là thấp.

2. Đồng nhiễm HCV, HDV hoặc HIV

+HCV

Ước tính có khoảng 10% đến 15% bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính mắc kèm viêm gan virus C (HCV) và thường xảy ra ở những người bệnh dùng thuốc tiêm.¹⁰³ Mắc kèm HBV và HCV cấp tính có thể làm ngắn giai đoạn của kháng nguyên HBs trong máu và làm giảm nồng độ định huyết tương của aminotransferase so với chỉ mắc HBV cấp tính.^{104,105} Tuy nhiên, nhiễm HBV kèm HCV hay chỉ nhiễm HBV cấp tính trước khi chuyển thành viêm gan B mạn tính đều được báo cáo là tăng nguy cơ dẫn đến bệnh gan nặng và suy gan cấp.

Những bệnh nhân mắc cả HBV và HCV có một tỷ lệ cao tiến triển thành xơ gan và HCC hơn so với chỉ nhiễm một loại virus.^{107,108}

+HDV

HDV là một thể virus đi kèm, nó phụ thuộc vào HBV ở giai đoạn sinh sản lớp vỏ protein.¹⁰⁹ Nhiễm HBV/HDV thường xảy ra ở vùng Địa Trung Hải và một số vùng thuộc Nam Mỹ. Hiệu lực của việc tiêm chủng vắc xin phòng chống virus viêm gan B và giáo dục trong cộng đồng trong việc phòng ngừa sự lây lan của virus có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc HDV trong nhiều thập niên qua.¹¹⁰ Nhiễm HDV có thể xảy ra ở hai dạng. Dạng thứ nhất gây ra bởi sự mắc đồng thời HBV và HDV, đây là kết quả

của đợt viêm gan nặng cấp với một tỷ lệ tử vong cao hơn so với những người chỉ viêm gan B cấp.^{109,111} Tuy nhiên lại hiếm khi chuyển thành dạng viêm gan mạn tính. Dạng thứ hai là kết quả của việc nhiễm HDV ở những người đã mang mầm bệnh HBV và có thể biểu hiện như một tình trạng viêm gan nặng cấp trong giai đoạn nhiễm HBV chưa biểu hiện triệu chứng hoặc làm trầm trọng thêm viêm gan B mạn tính. Khác với dạng mắc đồng thời, dạng nhiễm HDV sau khi nhiễm HBV luôn dẫn đến viêm gan mạn tính do cả hai dạng virus. Tỷ lệ những bệnh nhân viêm gan HBV/HDV mạn tính sẽ chuyển thành xơ gan, viêm gan mất bù và HCC cao hơn những bệnh nhân chỉ viêm gan B mạn tính.^{112,113}

+HIV

Các nghiên cứu cho thấy có 6%-13% bệnh nhân nhiễm virus HIV có mắc kèm theo HBV. Sự nhiễm đồng thời HBV và HIV thường xảy ra ở những người sống ở vùng cả hai bệnh dịch này lưu hành như sub-Saharan châu Phi.¹⁰ Những bệnh nhân mắc kèm HBV và HIV có khuynh hướng có nồng độ DNA HBV cao, tỷ lệ chuyển đổi HBeAg huyết thanh tự phát thấp hơn, bệnh gan nặng hơn, và tỷ lệ tử vong cao hơn.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Hơn nữa, tình trạng viêm gan nặng đột ngột có thể xảy ra ở những bệnh nhân mắc kèm HIV có số lượng CD4 giảm, những bệnh nhân đã khôi phục lại miễn dịch sau thời gian đầu điều trị bằng liệu pháp kháng virus (HAART).¹¹⁵ Men gan tăng cao ở những bệnh nhân mắc kèm HIV/HBV có thể gây ra bởi các yếu tố khác ngoài HBV bao gồm HAART và các nhiễm trùng cơ hội như nhiễm virus cự bào, nhiễm vi khuẩn hiếu khí mycobacterium avium.

Những bệnh nhân mắc HIV có nồng độ DNA HBV cao trong viêm gan với kháng thể anti-HBc nhưng không có HBsAg, ~~được~~ gọi là “thể HBV ẩn”.¹¹⁵ Do đó cần thận trọng kiểm tra tất cả những người nhiễm HIV cả HbsAg và anti-HBc, nếu cả hai xét nghiệm đều dương tính cần làm thêm xét nghiệm DNA HBV. Những người có HBV huyết thanh âm tính có thể tiêm vắc xin phòng viêm gan B. Có thể tiêm vắc xin phòng viêm gan B cho những bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 >200/uL do sự đáp ứng với vắc xin sẽ giảm nếu dưới nồng độ này. Những người có số lượng CD4 dưới

200 có thể dùng liệu pháp HAART trước sau đó dùng vắc xin HBV khi số lượng tế bào CD4 tăng lên hơn 200/uL.^{115,116}

Bảng 5: Đánh giá bệnh nhân viêm gan B mạn tính

Đánh giá ban đầu:

1. Tiền sử và khám thực thể
2. Tiền sử gia đình mắc bệnh về gan, HCC
3. Các xét nghiệm để đánh giá bệnh gan – số lượng tế bào máu với tiêu cầu, nhóm đánh giá chức năng gan, thời gian đông máu
4. Các xét nghiệm về khả năng tái tạo HBV: HBeAg/ anti -HBe, DNA HBV
5. Các xét loại trừ các virus nhiễm đồng thời như anti-HCV, anti-HDV (ở những người sống ở các vùng thường bị lây nhiễm HDV và những người trong đó có tiền sử dùng thuốc tiêm) và kháng HIV trong số có nguy cơ cao.
6. Các xét nghiệm kiểm tra HCC -AFP trong giới hạn và ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, siêu âm.
7. Cân nhắc sinh thiết gan để phân loại và giai đoạn của bệnh gan đối với những bệnh nhân được xác định là viêm gan mạn tính.

Theo dõi đối với những bệnh nhân chưa cần điều trị có HBsAg +, DNA HBV >20,000IU/mL và nồng độ ALT bình thường

- Đo ALT 3-6 tháng 1 lần, nhiều hơn nếu ALT tăng
 - Nếu nồng độ ALT từ 1-2 x ULN, cần kiểm tra lại ALT 1-3 tháng 1 lần, cân nhắc sinh thiết gan nếu tuổi >40, ALT ở sát mức giới hạn hoặc tăng dần trong các lần kiểm tra liên tiếp. Cân nhắc điều trị nếu sinh thiết gan cho thấy tình trạng bệnh đang ở mức độ vừa /nghiêm trọng hoặc đã xuất hiện sự xơ hóa có ý nghĩa.
-

-
- Nếu ALT >2 x ULN trong 3-6 tháng và HBsAg+, DNA HBV > 20000IU/mL, cần cân nhắc sinh thiết gan và điều trị
 - Cân nhắc kiểm tra HCC ở vùng dân cư xuất hiện tình trạng người lành mang HBsAg
 - Đo ALT 3 tháng 1 lần trong 1 năm, nếu nồng độ này vẫn duy trì ở mức độ bình thường thì có thể đo 6-12 tháng 1 lần.
 - Nếu ALT >1-2 x ULN, cần kiểm tra nồng độ HBV DNA huyết thanh và loại trừ các nguyên nhân khác gây ra bệnh gan. Cân nhắc sinh thiết gan nếu ALT ở sát mức giới hạn hoặc tăng dần trong mỗi lần kiểm tra hoặc nồng độ DNA HBV duy trì $\geq 2,000$ IU/mL. Cân nhắc điều trị nếu sinh thiết gan cho thấy tình trạng bệnh đang ở mức độ vừa /nghiêm trọng hoặc đã xuất hiện sự xơ hóa có ý nghĩa.
 - Cân nhắc kiểm tra HCC ở những vùng dân cư cần thiết
-

V.Đánh giá và quản lý bệnh nhân viêm gan B mạn tính

Những đánh giá ban đầu đối với bệnh nhân viêm gan B mạn tính bao gồm khai thác tiền sử bệnh và kiểm tra thể trạng, đặc biệt chú ý đối với các yếu tố nguy cơ có thể đi kèm, nghiện rượu, tiền sử gia đình có người nhiễm HBV hoặc ung thư gan. Làm các xét nghiệm đánh giá bệnh gan, kiểm tra sự sao chép của HBV, kiểm tra các virus có thể mắc kèm như HCV, HDV, HIV (bảng 5). Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh khuyến cáo tiêm chủng vắc xin phòng viêm gan A cho những bệnh nhân viêm gan B mạn tính.¹¹⁸

1.Xét nghiệm DNA HBV

Phần lớn các xét nghiệm DNA HBV được sử dụng trên lâm sàng đều dựa trên nguyên lý khuếch đại chuỗi phản ứng polymerase (PCR) với giới hạn xác định thấp hơn 50-200 IU/mL (250-1000 copies/mL),¹¹⁹ và một ranh giới giới hạn chức năng lên tới 4-5 log₁₀ IU/mL. Gần đây, sử dụng công nghệ PCR

trong xét nghiệm DNA HBV với độ nhạy được cải thiện (5-10 IU/mL), mở rộng vùng hoạt động (lên tới 8-9 log₁₀ IU/mL) đã trở thành khả thi.¹²⁰ Nồng độ DNA HBV là thành phần chủ yếu đánh giá bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính và biện pháp điều trị chống virus hiệu quả.

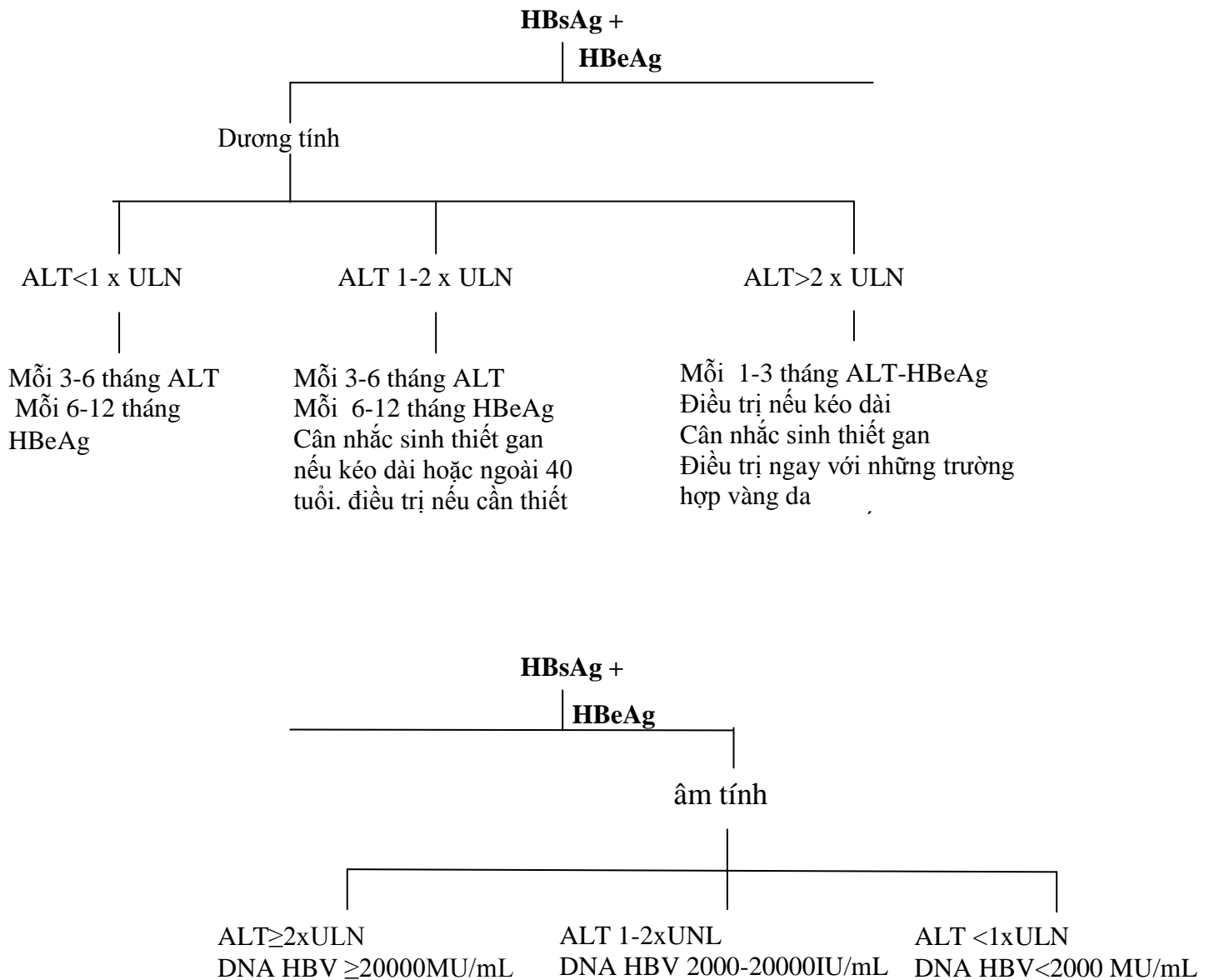
Một khó khăn trong việc đánh giá bằng nồng độ DNA HBV trong huyết tương là tìm ra giới hạn có ý nghĩa được sử dụng để xác định các chỉ định điều trị và sự đáp ứng. Bởi vì DNA HBV tồn tại trong cả huyết thanh của những người đã khỏi sau khi nhiễm HBV cấp tính,¹²¹ nồng độ DNA HBV thấp có thể không liên quan đến sự tiến triển của bệnh gan và sự sạch virus là một mục tiêu điều trị không thực tế. Một giá trị tùy ý 20,000 IU/mL (>10⁵ copies/mL) được lựa chọn như là một tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan virus B mạn tính tại hội nghị NIH 2000.³ Tuy nhiên, viêm gan B mạn tính, xơ gan và HCC đã gặp ở các bệnh nhân có nồng độ DNA HBV thấp hơn. Ngoài ra, một số bệnh nhân viêm gan B mạn tính có nồng độ DNA HBV dao động nhiều từ không xác định được cho đến nồng độ >2,000,000 IU/mL.¹²² Do đó, kiểm tra nồng độ DNA HBV liên tục có vai trò quan trọng hơn là việc xác định một giá trị giới hạn cụ thể trong việc tiên lượng và xác định sự cần thiết phải điều trị. Hiện nay cho rằng nồng độ DNA HBV thấp (3-5 log₁₀ IU/mL) có thể liên quan đến sự tiến triển của bệnh gan và có thể cần điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính hoặc đã xơ gan tiến triển.

2.Sinh thiết gan

Mục đích của sinh thiết gan là đánh giá mức độ tổn thương gan và loại trừ các nguyên nhân khác gây bệnh gan. Tuy nhiên, cần nhận thấy rằng tiến trình của bệnh gan có thể cải thiện rõ ràng ở những bệnh nhân vẫn duy trì đáp ứng với liệu pháp điều trị virus hoặc chuyển dịch HBsAg huyết thanh tự phát. Tiến trình bệnh gan có thể làm tình trạng nặng lên nhanh chóng ở những bệnh nhân đã từng bị xấu đi hoặc tái nhiễm viêm gan.

Sinh thiết gan có lợi nhất ở những bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn theo hướng dẫn điều trị dưới đây. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, giới hạn trên của mức ALT và AST bình thường nên được giảm xuống 30U/L đối với nam và 19 U/L đối với nữ.¹²³ Những bệnh nhân nhiễm HBV có giá trị ALT gần với giới hạn trên của mức bình thường được xem là có tiền sử bất thường và có thể là nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong do bệnh gan đặc biệt là những bệnh nhân ngoài 40 tuổi. Do đó, chỉ định sinh thiết gan cần được cân nhắc dựa trên tuổi, giới hạn trên ALT mới được đưa ra, tình trạng HBeAg, nồng độ DNA HBV và các đặc điểm lâm sàng khác của bệnh gan mạn tính và huyết áp tĩnh mạch.

Quản bệnh viêm gan virus B



Điều trị kéo dài
Sinh thiết gan

Mỗi 3 tháng ALT và
DNA HBV
Cân nhắc sinh thiết gan
Điều trị nếu cần thiết

Mỗi 3 tháng ALT và
DNA HBV
Sau đó mỗi 6-12 tháng
nếu ALT vẫn <1xULN

*Kiểm tra HCC nếu được chỉ định

Khuyến cáo cho bước đầu đánh giá bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính

8. *Bước đầu đánh giá người mới được chẩn đoán là viêm gan B mạn tính có thể dựa trên tiền sử bệnh, kiểm tra thể trạng, làm các xét nghiệm được đưa ra trong bảng 5. (III)*
9. *Tất cả những bệnh nhân viêm gan B mạn tính chưa có miễn dịch với viêm gan A cần tiêm chủng 2 liều vắc xin phòng viêm gan A cách nhau 6-18 tháng. (II-3)*

Bảng 6. Định nghĩa đáp ứng với điều trị của viêm gan virus B

Phân loại đáp ứng

Sinh hoá (BR)	Giảm ALT trong huyết thanh tới giới hạn bình thường
Virus học (VR)	Giảm DNA HBV huyết thanh đến nồng độ không xác định được bằng phương pháp PCR và mất HBeAg ở những bệnh nhân ban đầu dương tính với HBeAg
Không đáp ứng ban đầu (Không thích hợp với liệu pháp interferon)	Giảm DNA HBV huyết thanh đến <2 log ₁₀ IU/mL sau ít nhất 24 tuần điều trị
Tái nhiễm virus	Tăng nồng độ DNA HBV huyết thanh 1 log ₁₀ IU/mL sau khi ngừng điều trị sau ít nhất hai lần, mỗi lần cách nhau 4 tuần
Mô học (HR)	Giảm chỉ số hoạt tính mô ít nhất hai điểm và không làm nặng thêm mức độ xơ hoá so với trước khi điều trị sinh thiết gan
Toàn diện (CR)	Có đầy đủ các tiêu chuẩn về sinh hoá, mức đáp ứng virus và sự mất HBsAg

Thời gian đánh giá

Đang điều trị	Đang trong quá trình điều trị
Duy trì	Kéo dài trong suốt đợt điều trị

Kết thúc điều trị	Kết thúc quá trình điều trị
Ngừng điều trị	Giai đoạn sau khi ngừng điều trị
Duy trì (SR-6)	6 tháng sau khi ngừng điều trị
Duy trì (SR-12)	12 tháng sau khi ngừng điều trị

3.Theo dõi bệnh nhân ban đầu chưa cần điều trị

a.Những bệnh nhân HBeAg dương tính có DNA HBV cao nhưng ALT bình thường

Những bệnh nhân này cần được kiểm tra 3-6 tháng 1 lần (bảng 5, hình 1). Cần kiểm tra thường xuyên hơn khi nồng độ ALT tăng.^{58,60,64,124} Những bệnh nhân duy trì HBeAg dương tính và nồng độ DNA HBV > 2000 IU/mL và sau 3-6 tháng tăng ALT, nồng độ ALT cao hơn gấp hai lần giới hạn trên của giá trị bình thường cần được xem xét sinh thiết gan và điều trị kháng virus (hình 1). Sinh thiết gan và điều trị cũng được cân nhắc ở những bệnh nhân có ALT ở sát mức giới hạn hoặc tăng nhẹ, đặc biệt là những bệnh nhân ngoài 40 tuổi. Sinh thiết gan thường không cần thiết ở những bệnh nhân còn trẻ (<30 tuổi) có HBsAg dương tính và nồng độ ALT duy trì ở mức bình thường.

b.Những bệnh nhân HBeAg âm tính, anti-HBe dương tính có nồng độ ALT bình thường và nồng độ DNA HBV <2,000IU/mL (người lành mang HBsAg)

Những bệnh nhân này cần được kiểm tra ALT 3 tháng 1 lần trong năm đầu để xác minh là họ đang ở tình trạng “người lành mang mầm bệnh” và sau đó từ 6-12 tháng 1 lần.^{90,122} Nếu nồng độ ALT sau đó tăng lên, cần phải kiểm tra thường xuyên hơn. Ngoài ra, cần đánh giá nguyên nhân tăng ALT, bao gồm cả xét nghiệm DNA HBV nếu tình trạng này kéo dài và tái phát. (bảng 5, hình 1).

Khuyến cáo kiểm tra đối với những người mắc viêm gan virus B mạn tính (Hình 1)

10. Những bệnh nhân có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính được chẩn đoán là viêm gan B mạn tính (bảng 4) cần được cân nhắc điều trị. (I)

11. Bệnh nhân có HBeAg dương tính:

- Những bệnh nhân HBeAg dương tính có nồng độ ALT duy trì ở mức bình thường cần được kiểm tra 3-6 tháng 1 lần. ALT và DNA HBV cần được kiểm tra thường xuyên hơn nếu ALT tăng. Tình trạng HBeAg cần được kiểm tra lại 6-12 tháng 1 lần. (III)
- Những bệnh nhân duy trì HBeAg dương tính có nồng độ DNA HBV > 20,000 IU/mL sau 3-6 tháng nồng độ ALT tăng 1-2 x ULN, những bệnh nhân duy trì HBeAg dương tính và nồng độ DNA HBV > 20000 IU/mL và những bệnh nhân ngoài 40 tuổi cần cân nhắc sinh thiết gan và điều trị nếu kết quả sinh thiết gan cho thấy tình trạng viêm vừa phải/nặng hoặc đã có dấu hiệu xơ gan có ý nghĩa. (III) Bệnh nhân duy trì HBeAg dương tính và có nồng độ DNA HBV > 20000 IU/mL sau 3-6 tháng nồng độ ALT tăng > 2 x ULN cần được cân nhắc điều trị. (III)

12. Những bệnh nhân có HBeAg âm tính:

- Bệnh nhân HBeAg âm tính có nồng độ ALT bình thường và nồng độ DNA HBV < 2,000 IU/mL cần được kiểm tra 3 tháng 1 lần trong năm đầu tiên để xác minh họ là "người lành mang HBeAg" và sau đó 6-12 tháng 1 lần. (III)
- Xét nghiệm DNA HBV và sự kiểm tra phải thường xuyên hơn khi ALT hoặc AST tăng trên giới hạn bình thường. (III)

Định kỳ kiểm tra HCC

Một hướng dẫn thực hành gần đây của AASLD về HCC đã được công bố.¹²⁵ Hai xét nghiệm đã được đánh giá để kiểm tra HCC, alpha-fetoprotein (AFP) và siêu âm, độ nhạy, độ đặc hiệu và độ đúng của phương pháp siêu âm cao hơn so với AFP. Hướng dẫn AASLD về HCC khuyến cáo cần theo dõi cẩn thận những người mang mầm bệnh

có nguy cơ cao mắc HCC bằng phương pháp US 6 -12 tháng 1 lần hoặc dùng AFP nếu không thể siêu âm được hoặc do giá cả cao.¹²⁵ Do phương pháp siêu âm phụ thuộc hoàn toàn vào máy móc, các bác sĩ lâm sàng có thể sử dụng cả hai phương pháp này để kiểm tra HCC.

Khuyến cáo đối với kiểm tra HCC

13. Những bệnh nhân mang mầm bệnh có nguy cơ cao mắc HCC như bệnh nhân nam châu Á ngoài 40 tuổi và nữ ngoài 50 tuổi, bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc HCC, người dân châu Phi ngoài 20 tuổi và bất kỳ người mang mầm bệnh ngoài 40 tuổi có nồng độ ALT tăng cao kéo dài và liên tục và/hoặc nồng độ DNA HBV >2,000 IU/mL cần được kiểm tra bằng siêu âm 6-12 tháng 1 lần. (II-2)

14. Những người lành mang bệnh có nguy cơ cao mắc HCC mà sống ở các khu vực không có sẵn máy siêu âm có thể sử dụng phương pháp AFP. (II-2)

4. Điều trị viêm gan virus B mạn tính

Mục đích của điều trị viêm gan virus B mạn tính là ngăn chặn được sự nhân lên của virus và làm giảm bớt tình trạng bệnh gan. Mục tiêu cơ bản là ngăn chặn xơ gan, suy gan và HCC. Các thông số được sử dụng để đánh giá đáp ứng điều trị bao gồm đạt được nồng độ ALT ở mức bình thường, giảm nồng độ DNA HBV trong huyết tương, làm mất HBeAg hoặc không xác định được anti-HBe, và cải thiện mô gan. Trong hội nghị về quản lý bệnh viêm gan B của NIH năm 2000 và 2006 đã cho rằng đáp ứng với liệu trình điều trị virus của viêm gan virus B có thể được chia thành đáp ứng về sinh hoá (BR), về virus (VR), mô học (HR) hoặc chia thành trong điều trị và duy trì sau điều trị (Bảng 6).^{3,4} Chuẩn hoá các định nghĩa về sự không đáp ứng ban đầu, sự bùng phát và sự tái phát bệnh cũng đã được đưa ra. Hiện nay, ở Hoa Kỳ có 7 thuốc được phê duyệt dùng để điều trị viêm gan virus B mạn tính ở người trưởng thành.

Trong khi IFNs được chỉ định trong thời kỳ đầu thì NAs thường được chỉ định cho đến khi đạt được tiêu chí chính nhất định. Sự khác nhau trong cách dùng này có liên

quan đến tác dụng điều hòa miễn dịch thêm vào của INF. Với những bệnh nhân HbeAg dương tính, các thuốc ức chế virus đã được phê duyệt trong điều trị hiện nay có thể duy trì được từ 50-90% bệnh nhân nếu ngừng điều trị sau khi đạt được sự chuyển dịch HbeAg huyết thanh. Với những bệnh nhân có HBeAg âm tính, tái nhiễm thường xảy ra ngay cả khi DNA HBV đã giảm đến mức không xác định được bằng phương pháp PCR hơn 1 năm. Do đó, tiêu chí chính để xác định việc ngừng điều trị vẫn chưa rõ ràng.

5.Sự đề kháng của virus

Một vấn đề chủ yếu khi điều trị NA lâu dài là sự đột biến kháng thuốc của virus. Tỷ lệ chủng đột biến kháng thuốc có liên hệ với nồng độ DNA HBV trước khi điều trị, tốc độ ức chế virus, thời gian điều trị và các biểu hiện trước khi điều trị NA.¹²⁶ Tỷ lệ kháng thuốc theo kiểu gen cũng khác nhau theo độ nhạy của phương pháp được sử dụng để xác định chủng kháng và bệnh nhân được xét nghiệm. Bảng 7 tóm tắt các thuật ngữ thường được sử dụng trong mô tả sự kháng thuốc.

Trong các thuốc NA điều trị viêm gan B, lamivudine có tỷ lệ kháng thuốc cao nhất, entecavir và tenofovir có tỷ lệ kháng thuốc thấp nhất ở những bệnh nhân sử dụng phương pháp này lần đầu. Biểu hiện đầu tiên của kháng thuốc là sự phát triển trở lại của virus, được xác định bằng việc tăng DNA HBV huyết thanh $> 1 \log_{10}$ từ điểm thấp nhất trong quá trình điều trị của những bệnh nhân đáp ứng virus lần đầu (Hình 2). Có tới 30% trường hợp này được theo dõi trong lâm sàng có liên quan đến sự dùng thuốc không đúng, do đó, việc dùng thuốc đúng cách cần được xác định rõ ràng trước khi làm xét nghiệm xác định kiểu gen kháng. Nồng độ DNA HBV có khuynh hướng thấp lúc đầu bởi vì hầu hết các chủng kháng thuốc đều giảm sao chép đúng so với virus HBV tự nhiên.¹²⁷ Tuy nhiên, sự đột biến bù có thể hồi phục lại sự sao chép với mức độ nhanh hơn trong khi tiếp tục điều trị dẫn tới sự tăng nồng độ DNA HBV cao hơn mức trước khi điều trị. Sự phát triển trở lại của virus thường kéo theo sau bởi sự biến đổi về sinh hóa (được xác định bởi sự tăng nồng độ ALT trong suốt quá trình điều trị ở những bệnh nhân đáp ứng lần đầu). Sự đột biến nhanh chóng của chủng

kháng thuốc có thể dẫn đến tình trạng không đáp ứng lần đầu, một vài trường hợp có thể bị viêm gan nặng đột ngột và viêm gan mất bù. Sự đột biến kháng thuốc có thể xác định được sau nhiều tháng hoặc vài năm trước khi bùng phát về sinh hóa. Do đó, việc xác định và can thiệp sớm có thể ngăn chặn viêm gan nặng đột phát và viêm gan mất bù, điều này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch và xơ gan.

Bảng 7: Định nghĩa các loại kháng của virus với phương pháp điều trị bằng các chất Nucleoside (NA)

Phân loại	Định nghĩa
Bùng phát virus	Tăng DNA HBV huyết thanh $> 1 \log_{10}$ (10 lần) trên điểm thấp nhất sau khi đã có đáp ứng virus, trong suốt quá trình điều trị
Tái nhiễm virus	Tăng nồng độ DNA HBV huyết thanh lên $>20,000$ IU/mL hoặc cao hơn mức đạt được sau khi có đáp ứng virus ở lần điều trị trước đó, trong suốt quá trình điều trị
Bùng phát về sinh hóa	Tăng nồng độ ALT trên giới hạn trên của mức bình thường sau khi bình thường hóa giá trị này trong suốt quá trình điều trị
Kháng kiểu gen	Xác định được thể đột biến kháng NA được đưa ra trong các nghiên cứu in vitro
Kháng kiểu hình	Nghiên cứu invitro đã xác nhận thể đột biến làm giảm tính nhạy cảm (chứng minh bằng việc tăng sự ức chế tập trung) với NA

Một nguy cơ kéo theo của các chủng virus đột biến kháng thuốc đó là sự kháng chéo với các NAs khác, do đó trong tương lai việc điều trị sẽ bị giới hạn. Gần đây, đã có các báo cáo về chủng đột biến đa kháng thuốc ở những bệnh nhân sử dụng NA đơn độc liên tục.^{128,129}

Việc sử dụng NA hợp lý ở những bệnh nhân viêm gan B là biện pháp phòng ngừa sự đề kháng tốt nhất. Do đó, những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ chưa cần có sự đáp ứng liên tục của thuốc không nên điều trị bằng NA, đặc biệt là những bệnh nhân dưới 30 tuổi. Nếu có thể, nên dùng NA có hiệu quả với tỷ lệ kháng kiểu gen thấp nhất và cần tuân thủ điều trị. Mặc dù liệu pháp điều trị kết hợp cũng đã được đưa ra để ngăn chặn sự đề kháng của virus ở các bệnh nhân nhiễm HIV nhưng chưa được tiến hành ở những bệnh nhân này.

Một khi chủng đột biến đề kháng thuốc đã xuất hiện, sẽ được lưu lại ngay cả khi ngừng quá trình điều trị, chủng đột biến kháng lamuvudine vẫn tìm thấy được sau 4 năm bỏ dùng thuốc.¹²⁹

Bảng 8. Đáp ứng với các liệu pháp điều trị kháng virus của các bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có HBeAg dương tính

		Placebo/ Cntrol Group Từ Nhiều NC	IFN- α 5MU qđ or 10MU tiw 12-24wk	Lamivu dine 100 mg qđ 48-52 wk	Adefovi r 10 mg 48wk	Entecavi r 0.5 mg qđ 48w	Tenofov ir 300 mg qđ 48w	Telbivu dine 600 mg qđ 48 w	Peg IFN- α 180 mcg qw 48w	Peg IFN- α 180 mcg qw + Lamivu dine 100 mg qđ 48w
Mất HBV thanh	DNA* ết hủy	0%-17%	37%	40%- 44%	21%	67%	76%	60%	25%	69%
Mất HBeAg		6%-12%	33%	17%- 32%	24%	22%	Na	26%	30%/34 % #	27%/28 % #
Biến HBeAg	đổi	4%-6%	18%	16%- 21%	12%	21%	21%	22%	27%/32 % #	24%/27 % #
Mất HBsAg		0%-1%	7.8%	1%	0	2%	3.2%	0	3%	3%
Bình hoá ALT	ường	7%-24%	23%	41%- 75%	48%	68%	68%	77%	39%	46%
Sự cải thiện mô		na	Na	49%- 56%	53%	72%	74%	65%	38% \$	41% \$
Độ bền đáp ứng			80%-	50%-	~90%	69%	na	~80%	na	na

Chú thích:

* Phương pháp lai gống hoặc phân nhánh chuỗi DNA (giới hạn thấp hơn mức có thể phát hiện được 20000-200000 IU/mL hoặc 5-6 log copies/mL) trong nghiên cứu về IFN- α , một số nghiên cứu về lamivudine và phương pháp PCR (thấp hơn giới hạn có thể phát hiện được xấp xỉ 50 IU/mL hoặc 250 copies/mL) ở các nghiên cứu khác; na = not available (không có).

Đáp ứng ở tuần 48/ tuần 72 (24 tuần sau khi ngừng điều trị)

\$ Sinh thiết đạt được sau khi điều trị ở tuần 72

@ Lamivudine và entecavir- cần nhắc không cần hoặc cần điều trị trong khoảng thời gian ngắn, Adefovir và telbivudine- hầu hết các bệnh nhân cần nhắc điều trị.

6. Interferon

Interferon (IFNs) có kháng virus, ~~ức~~ lại sự tăng sinh, điều hòa miễn dịch.

Interferon được chỉ ra là có tác dụng trong ngăn chặn sự sao chép của HBV và giảm tình trạng viêm gan. Tuy nhiên tác dụng của thuốc chỉ giới hạn ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân.

A. Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau

1. *Bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính (bảng 8) có:*

- a. Tăng ALT liên tục và kéo dài: Trường hợp này thường xảy ra ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Phân tích Meta của một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng IFN- α có đáp ứng virus cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không điều trị.¹³⁰ Nồng độ ALT trước điều trị cao (cao hơn gấp hai lần giới hạn trên của mức bình thường) và nồng độ DNA HBV thấp hơn là các tiên lượng quan trọng trong đánh giá sự đáp ứng với liệu pháp IFN- α .¹³¹⁻¹³³

- b. Nồng độ ALT bình thường: Trường hợp này thường thấy ở trẻ em và người trẻ tuổi bị nhiễm HBV từ mẹ. Sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh xảy ra < 10% ở những bệnh nhân này.¹³³⁻¹³⁶
- c. Bệnh nhân người châu á: Thử nghiệm trên các bệnh nhân châu á viêm gan B mạn tính dương tính với HBeAg cho thấy có đáp ứng ở những bệnh nhân có ALT bình thường ít,¹³⁶ nhưng đáp ứng ở những bệnh nhân có ALT tăng cũng giống những bệnh nhân người da trắng.
- d. Trẻ em: Hiệu quả của IFN- α cũng giống như ở người lớn.¹³⁷⁻¹³⁹ tuy nhiên, phần lớn trẻ em, đặc biệt là những trẻ nhiễm HBV từ mẹ có ALT bình thường và < 10% so những trẻ dùng IFN- α hết HBeAg.¹³⁴⁻¹³⁵
2. *Bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HB eAg âm tính (Bảng 9):* Kết quả của 4 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với IFN- α chỉ ra rằng đáp ứng kết thúc điều trị giới hạn trong khoảng 38%-90% ở bệnh nhân đã được điều trị so với 0%-37% ở nhóm chứng.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Tuy nhiên, xấp xỉ một nửa những người đáp ứng bị tái nhiễm sau khi ngừng thuốc và có thể tái nhiễm sau khi ngừng thuốc 5 năm.¹⁴⁴ Nếu thời gian điều trị dài hơn, 24 tháng thay vì 6-12 tháng có thể làm tăng tỷ lệ bệnh nhân duy trì được đáp ứng điều trị.^{140,145}
3. *Người không đáp ứng với điều trị IFN- α :* Phần lớn các nghiên cứu cho rằng điều trị lại ở những người không đáp ứng với IFN- α bằng IFN- α đơn độc có tỷ lệ đáp ứng rất thấp. Các dữ liệu cho thấy 20-30% bệnh nhân HBeAg âm tính bị tái nhiễm hoặc không đáp ứng với đợt trị liệu IFN- α trước đó có sự đáp ứng duy trì sau lần điều trị thứ hai.
4. *Xơ gan mất bù:* Có khoảng 20-40% bệnh nhân viêm gan B mạn tính dương tính với HBeAg tăng đột phát ALT trong quá trình điều trị bằng IFN - α . ở những bệnh nhân xơ gan, cơn đột phát có thể dẫn đến viêm gan mất bù nhanh chóng. Hai nghiên cứu về điều trị IFN- α ở những bệnh nhân nhóm B hoặc C đã báo cáo là rất ít có tác dụng. Ngoài ra, các tác dụng phụ đáng kể là do nhiễm khuẩn hoặc do mức độ trầm trọng của bệnh ngay cả khi dùng với liều IFN- α thấp (3 MU mỗi ngày).^{147,148} Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh

nhân viêm gan B âm tính có HBeAg dương tính bao gồm cả những bệnh nhân xơ gan còn bù trên lâm sàng và sinh hóa cho thấy đáp ứng có thể bằng với những bệnh nhân tiền xơ gan và có ít hơn 1% số bệnh nhân chuyển thành viêm gan mất bù.^{132,133}

B. Thời gian đáp ứng và lợi ích lâu dài của IFN- α

Mức độ đào thải HBeAg do IFN- α đã được báo cáo là bền vững ở 80-90% bệnh nhân sau thời gian điều trị 4 đến 8 năm.^{74,78-80,149-152} Tuy nhiên nồng độ DNA HBV vẫn phát hiện được trong huyết thanh bằng phương pháp phân tích PCR ở phần lớn các bệnh nhân. Các nghiên cứu ở châu Âu và Mỹ cho thấy đào thải HBeAg dừng lại xảy ra ở 12-65% số bệnh nhân trong vòng 5 năm, tuy nhiên sự dừng đào thải này lại không được thấy ở các nghiên cứu trên bệnh nhân Trung Quốc.^{74,78-80,149-152} Chỉ có một báo cáo so sánh hiệu trên các bệnh nhân đã được điều trị so với nhóm chứng. Một cuộc theo dõi 8 năm trên 101 bệnh nhân nam tham gia vào thử nghiệm có đối chứng sử dụng liệu pháp IFN- α ở Đài Loan đã chỉ ra rằng tỷ lệ mắc HCC ở những bệnh nhân đã được điều trị giảm (1.5% so với 12% ở nhóm chứng, $p=0.04$) và tăng tỷ lệ sống (98% so với nhóm chứng là 57%, $p=0.02$).⁷⁹ Tuy nhiên hiệu quả lâm sàng lâu dài của IFN- α chưa được theo dõi trong các nghiên cứu của châu Á.¹⁵³ và tỷ lệ mắc HCC ở người châu Âu và Bắc Mỹ vẫn chưa giảm.^{78,80} Nghiên cứu so sánh hiệu quả sau khi điều trị giữa những bệnh nhân đáp ứng điều trị với những bệnh nhân không đáp ứng cho thấy những bệnh nhân hết HBeAg có thời gian sống và thời gian sống không bị gan mất bù lâu hơn; hiệu quả điều trị thấy rõ hơn ở những bệnh nhân xơ gan.^{90,144-146} Đối lập với những bệnh nhân HBeAg dương tính, sự tái nhiễm sau khi ngừng điều trị thường xảy ra ở những bệnh nhân HBeAg âm tính, với mức duy trì đáp ứng chỉ khoảng 15-30%. Trong số những người đáp ứng lâu dài, có khoảng 20% sạch HBsAg sau 5 năm theo dõi, nguy cơ tiến triển thành xơ gan, HCC và tử vong giảm.^{90,144-146}

C. Liều lượng

IFN- α được chỉ định tiêm dưới da. Liều được khuyến cáo ở người trưởng thành là 5 MU mỗi ngày hoặc 10 MU cho ba lần mỗi tuần, liều của trẻ em là 6 MU/m² cho 3 lần mỗi tuần, liều tối đa là 10 MU. Khoảng thời gian điều trị cho bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HB eAg dương tính được khuyến cáo là 16-24 tuần. Số liệu hiện nay cho thấy bệnh nhân viêm gan virus B có HBeAg âm tính nên điều trị ít nhất 12 tháng, theo các nghiên cứu thì khoảng điều trị 24 tháng có thể làm tăng tỷ lệ duy trì đáp ứng điều trị.¹⁴⁵

Bảng 9. Đáp ứng với các thuốc điều trị kháng virus của các bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có HBeAg âm tính

	Control / placebo Group Từ Nhiều NC	IFN- α 5MU qd or 10MU tiw 6-12wk	Lamivudine 100 mg qd 48-52 wk	Adefovir 10 mg 48wk	Entecavir 0.5 mg qd 48w	Telbivudine 600 mg qd 52 w	Tenofovir 300 mg qd 48w	Peg IFN- α 180 mcg qw 48w	Peg IFN- α 180 mcg qw + Lamivudine 100 mg qd 48w
Mất HBV thanh	0%-20%	60%-70%	60%-73%	51%	90%	88%	93%	63%	87%
Bình thường hoá ALT	10%-29%	60%-70%	60%-79%	72%	78%	74%	76%	38%	49%
Sự cải thiện mô	33%	Na	60%-66%	64%	70%	67%	72%	48%	38% #
Độ bền đáp ứng		10%-20%	<10%	~5%	3%	na	na	~20%	~20%

Chú thích:

na = not available (không có).

* Phương pháp lai giống hoặc phân nhánh chuỗi DNA (giới hạn thấp hơn mức có thể phát hiện được 20000-200000 IU/mL hoặc 5-6 log copies/mL) trong nghiên cứu về IFN- α , một số nghiên

cứu về lamivudine và phương pháp PCR (thấp hơn giới hạn có thể phát hiện được xấp xỉ 50 IU/mL hoặc 250 copies/mL) ở các nghiên cứu khác

Đáp ứng ở tuần 48/ tuần 72 (24 tuần sau khi ngừng điều trị)

7.Pegylated Interferon alfa (pegIFN- α)

PegIFN- α có ưu điểm là thuận tiện hơn trong sử dụng và duy trì được tác dụng ngăn chặn virus lâu hơn. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả của PegIFN- α cũng tương tự hoặc tốt hơn chút ít so với IFN- α chuẩn.

A.Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau

1. *Bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HB eAg dương tính (bảng 8)*: Trong một nghiên cứu lâm sàng ở pha II, 155 tỷ lệ bệnh nhân sử dụng PegIFN- α có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh cao hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng phương pháp IFN- α chuẩn. Nghiên cứu lâm sàng ở pha III tiếp theo, 814 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để sử dụng PegIFN- α 2a 180 mcg hàng tuần, PegIFN- α 2a 180mcg hàng tuần + lamuvidine 100 mg mỗi ngày, hoặc lamuvidine 100 mg mỗi ngày trong 48 tuần.⁵⁶ Kết thúc đợt điều trị, hiệu quả ngăn chặn virus lớn nhất ở các nhóm dùng phối hợp. Mặc dù mức độ ngăn chặn virus khác nhau, sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh tương tự nhau ở cả 3 nhóm ở thời điểm kết thúc điều trị, tương ứng là 27%, 24% và 20%. Mức độ đáp ứng được đánh giá 24 tuần sau khi kết thúc điều trị ở hai nhóm dùng PegIFN- α cao hơn so với nhóm còn lại, tỷ lệ tương ứng của ba nhóm là 32%, 27% và 19%. Các dữ liệu này chỉ ra rằng điều trị bằng pegIFN- α 2a đơn độc tốt hơn dùng lamuvidine đơn độc trong việc duy trì sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh, và cũng có thể so sánh với liệu trình kết hợp PegIFN- α và lamuvidine.

Các kết quả tương tự cũng đã được báo cáo trong hai thử nghiệm lâm sàng sử dụng PegIFN- α 2b. 24 tuần sau khi ngừng điều trị, một nghiên cứu cũng đã báo cáo về một tỷ lệ tương tự (29%) bệnh nhân sử dụng PegIFN - α có sự

chuyển dịch HBeAg huyết thanh so với nhóm bệnh nhân có hoặc không dùng lamuvidine,⁵⁵ Trong khi đó, một nghiên cứu khác lại cho thấy số bệnh nhân có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh ở nhóm bệnh nhân sử dụng kết hợp PegIFN- α và lamuvidine cao hơn rõ rệt so với nhóm dùng lamuvidine đơn độc (36% so với 14%).¹⁵⁶

2. *Bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có HBeAg âm tính (bảng 9):* Trong một báo cáo duy nhất đã được công bố về sử dụng PegIFN- α ở bệnh nhân HBeAg âm tính, 552 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng PegIFN- α 2a 180 mcg hàng tuần, kết hợp PegIFN- α 2a 180 mcg hàng tuần và lamuvidine 100 mg hàng ngày, hoặc lamuvidine 100 mg hàng ngày trong 48 tuần.¹⁵⁷ Hiệu quả kháng virus được thấy ở nhóm sử dụng liệu pháp kết hợp. Tuy nhiên, sự duy trì đáp ứng (nồng độ DNA HBV không xác định được bằng phương pháp PCR và nồng độ ALT bình thường ở tuần 72) tương đương ở nhóm dùng PegIFN- α 2a đơn độc so với nhóm dùng kết hợp PegIFN- α 2a và lamuvidine, và tốt hơn so với nhóm dùng lamuvidine đơn độc tương ứng là 15%, 16% và 6%.

B.Liều lượng

PegIFN- α là interferon pegylated duy nhất được phê duyệt để sử dụng để điều trị viêm gan B mạn tính ở Mỹ. Liều khuyến cáo là 180 mcg mỗi tuần và điều trị trong 48 tuần. Tuy nhiên, tỷ lệ có đáp ứng điều trị cũng tương tự khi sử dụng liều trong khoảng 90-180 mcg ở pha II, đáp ứng cũng tương tự giữa 24 và 48 tuần điều trị ở pha II và pha III^{56,155} có thể mức liều thấp hơn và khoảng thời gian điều trị ngắn hơn cũng đủ đáp ứng đối với bệnh nhân HBeAg dương tính. Liều thời gian điều trị dài hơn (>48 tuần) có cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở những bệnh nhân HBeAg âm tính hay không vẫn chưa được xác định.

C.Tiên đoán đáp ứng với IFN- α chuẩn và pegIFN- α

Trong những bệnh nhân HBeAg dương tính, chỉ số đánh giá tốt nhất là sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh và pegIFN- α là nồng độ ALT trước khi điều trị. Các yếu tố khác bao gồm chỉ số hoạt tính của mô, nồng độ DNA HBV thấp, và nhiều nghiên cứu gần đây cho rằng những người nhiễm HBV týp A và B đáp ứng tốt hơn những người nhiễm týp C và D.^{55,132,133} Chưa có chỉ số đánh giá sự duy trì đáp ứng ở những bệnh nhân HBeAg âm tính.

D.Tác dụng phụ

IFN α chuẩn và pegIFN- α có tác dụng phụ tương tự nhau. Hầu hết các tác dụng phụ là triệu chứng giống cúm: sốt, rùng mình, đau đầu, khó chịu, đau cơ. Các tác dụng phụ thường gặp khác bao gồm: mệt mỏi, chán ăn, giảm cân, rụng tóc. IFN- α có tác dụng ức chế tủy xương tuy nhiên sự giảm bạch cầu trung tính ($<50,000/\text{mm}^3$) hoặc giảm tiểu cầu ($<1,000/\text{mm}^3$) thường không xảy ra ngoại trừ những bệnh nhân đã giảm trước khi điều trị. IFN- α làm tăng đột ngột nồng độ ALT 30 -40% ở một số bệnh nhân. Viêm gan nặng đột ngột được xem xét là một nguy cơ dẫn đến viêm gan mất bù, đặc biệt ở những bệnh nhân xơ gan. Phần lớn các tác dụng phụ của IFN- α là gây dễ xúc động: lo âu, dễ kích động, suy nhược, thậm chí có ý định tự sát. IFN- α cũng đã được báo cáo là nguyên nhân dẫn đến sự phát triển các kháng thể tự miễn khác nhau. Trong hầu hết các trường hợp, tác dụng này không gây bệnh trên lâm sàng, tuy nhiên, cả sự tăng và giảm hoạt động của tuyến giáp cũng đã được báo cáo. Các báo cáo hiếm gặp bao gồm: biến đổi võng mạc, suy giảm thị giác.

8.Lamuvudine (Epivir-HBV, 3TC)

Lamuvudine là đồng phân quang học của 2' -3' dideoxy-3'-thiacytidine. Sự kết hợp của 3 gốc triphosphate hoạt động (3TC-TP) vào quá trình nhân lên của chuỗi DNA làm gián đoạn sự tạo thành chuỗi và kết thúc sớm bằng cách ức chế tổng hợp DNA HBV.

A.Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau

Lamuvudine đơn trị liệu có hiệu quả ngăn chặn sự nhân lên của virus và cải thiện tình trạng bệnh gan. Mức độ chuyển dịch HBeAg huyết thanh sau 1 năm điều trị bằng lamuvudine cũng giống như khi điều trị bằng IFN - α trong 16 tuần nhưng thấp hơn so với khi điều trị bằng pegIFN - α trong 1 năm.

1. *Bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có HBeAg dương tính (Bảng 8):*

- a. Tăng nồng độ ALT liên tục và kéo dài: Ba thử nghiệm lâm sàng trên 731 bệnh nhân điều trị lần đầu với lamivudine trong 1 năm cho thấy sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh gặp ở 16%-18% số bệnh nhân so với nhóm chứng không được điều trị có tỷ lệ là 4%-6%.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Sự cải thiện mô làm giảm viêm đạt ≥ 2 điểm ở 49%-56% số bệnh nhân theo dõi trong nhóm điều trị và 23%-25% ở nhóm chứng. Tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh tăng trong thời gian điều trị tới 50% sau 5 năm ngừng điều trị.¹⁶¹⁻¹⁶⁴.
- b. Nồng độ ALT bình thường: ở các bệnh nhân trước khi điều trị có nồng độ ALT thấp hơn 2 lần so với giá trị bình thường, tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh $< 10\%$ sau 1 năm và 19% sau 3 năm điều trị.^{165,166}.
- c. Bệnh nhân châu á: người châu Á đáp ứng với lamivudine tương tự như người da trắng.¹⁶⁶
- d. Trẻ em: Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ở trẻ em trong 52 tuần, sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh đạt 22% ở nhóm điều trị bằng lamivudine so với 13% trong nhóm chứng ($p=0.06$)¹⁶⁷ Sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh tăng lên 34% sau 2 năm tiếp tục điều trị. Chứng HBV đột biến kháng lamivudine được xác định là 19%, 49% và 64% sau 1, 2, và 3 năm điều trị tương ứng.¹⁶⁸ Các dữ liệu đã chỉ ra rằng lamivudine an toàn và hiệu quả với trẻ em, tuy nhiên trong lợi ích này cũng cần thận trọng để tránh nguy cơ đề kháng thuốc.

2. *Bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính (bảng 9):* Lamivudine được chỉ ra là có ưu điểm đối với bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm

tính.¹⁶⁹⁻¹⁷³ Một vài nghiên cứu cũng đã báo cáo nồng độ DNA HBV huyết thanh giảm tới mức không xác định được bằng phương pháp PCR ở 60%-70% bệnh nhân sau 1 năm điều trị.^{171,172,174,175} Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân (xấp xỉ 90%) bị tái nhiễm sau khi kết thúc điều trị.¹⁷⁰ Nếu kéo dài khoảng thời gian điều trị thì tỷ lệ đáp ứng giảm do xuất hiện chủng đột biến kháng thuốc. Trong một nghiên cứu trên 201 bệnh nhân sự thoái chuyển virus (không xác định được nồng độ DNA HBV bằng phương pháp PCR) giảm từ 73% trong 12 tháng điều trị xuống 34% sau 48 tháng điều trị trong khi sự thoái chuyển sinh hóa giảm từ 84% xuống 36%.¹⁷⁶

3. Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị INF- α : một nghiên cứu đa trung tâm trên những người không đáp ứng với INF- α cho thấy những bệnh nhân có tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh tương tự như khi sử dụng lamivudine đơn độc (18%), nhóm dùng kết hợp INF - α và lamivudine (12%) so với nhóm chứng (13%) cho thấy sự đáp ứng với lamivudine ở những người không đáp ứng với INF- α cũng tương tự như những người điều trị lần đầu, và đợt điều trị lại bằng cách kết hợp INF- α và lamivudine cũng không thêm được lợi ích gì so với khi chỉ dùng lamivudine đơn độc.¹⁷⁷
4. Xơ hoá liên kết và xơ gan bù: Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng trên 651 bệnh nhân châu Á có HBeAg dương tính hoặc có DNA HBV $>10^5$ IU/mL ($>700,000$ genome tương đương/mL) có xơ hoá liên kết và xơ gan trong sinh thiết, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa nhóm dùng lamivudine với nhóm chứng về sự tiến triển của các bệnh (tăng trong thang điểm Child-Tur-cotte-Pugh, viêm gan mất bù hoặc HCC) là (7.8% so với 17.7%; $p=0.001$) và với HCC là (3.9% so với 7.4%; $p=0.04$).⁸¹ Lợi ích trên lâm sàng chủ yếu trên 51% bệnh nhân không bị bùng phát nhiễm. Các dữ liệu chỉ ra rằng điều trị kháng virus có thể được cải thiện hiệu quả trên lâm sàng ở những bệnh nhân xơ hoá tiến triển ở những người dùng thuốc duy trì.
5. Xơ gan mất bù: Nghiên cứu về lamivudine trên các bệnh nhân xơ gan mất bù cho thấy điều trị bằng lamivudine cung cấp tốt, có thể làm ổn định và cải thiện chức

năng gan cho bệnh nhân bằng cách làm chậm hoặc tránh phải ghép gan.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy lợi ích lâm sàng trong 3-6 tháng và HCC có thể xảy ra ở ngay cả những bệnh nhân có tiến triển trên lâm sàng. Do đó, cần phải điều trị sớm và theo dõi HCC liên tục.

B. Thời gian đáp ứng

Một nghiên cứu trên các bệnh nhân không phải người châu Á cho thấy 30 trên 39 (77%) bệnh nhân có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh có đáp ứng bền vững sau khi thời gian trung vị 37 tháng (trong khoảng 5-46 tháng) và 8 (20%) bệnh nhân có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh.¹⁸² Các nghiên cứu ở châu Á lại cho tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng bền vững thấp hơn (50%-60%), điều này có thể do thời gian điều trị ngắn hơn (8-9 tháng).^{183,184} Một số các yếu tố được phát hiện là có liên hệ với sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh bền vững khi điều trị bằng lamivudine bao gồm thời gian điều trị kết hợp dài hơn - được định nghĩa là khoảng thời gian điều trị ngoài thời gian sau khi có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh, người ít tuổi, nồng độ DNA HBV thấp sau khi kết thúc điều trị, kiểu gen B so với kiểu gen C.¹⁸³⁻¹⁸⁷ Mặc dù chưa có dữ liệu so sánh trực tiếp nào nhưng có vẻ như sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh khi điều trị bằng lamivudine thấp hơn khi điều trị bằng INF- α .¹⁸⁸

Trong những bệnh nhân HBeAg âm tính, thời gian duy trì khả năng ngăn chặn virus sau 1 năm điều trị bằng lamivudine <10%. Một cuộc nghiên cứu nhỏ cho thấy thời gian đáp ứng virus được cải thiện đến 50% ở những bệnh nhân được điều trị 2 năm và duy trì được nồng độ DNA HBV ở mức không xác định được bằng phương pháp PCR.¹⁸⁹

C. Đề kháng lamivudine

Sự xuất hiện chủng đột biến kháng lamivudine là yếu tố chính cần quan tâm trong điều trị bằng lamivudine. Phần lớn các chủng đề kháng thông thường có liên quan đến sự thay thế nhóm methionin trong chuỗi tyrosine-methionine-aspartate-aspartate

(YMDD) trong DNA HBV polymerase bằng valine hoặc isoleucin rtM204V/I.^{190,191} Sự đột biến này thường đi kèm theo sự thay thế methionin bằng leucine trong sao chép ngược (rtL108M). Đề kháng kiểu gen cũng được phát hiện ở 14% đến 32% sau 1 năm điều trị bằng lamivudine^{158,160} và tăng theo thời gian điều trị tới 60%-70% sau 5 năm điều trị.^{163,164} Các yếu tố có liên quan đến đề kháng lamivudine bao gồm: khoảng thời gian điều trị kéo dài, nồng độ DNA HBV cao trước khi điều trị và số lượng lớn virus còn lại trong lần điều trị ban đầu.^{164,192} Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ lệ kháng lamivudine cao hơn có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân có nồng độ DNA HBV vượt qua 200 IU/mL (1,000 copies/mL) sau 6 tháng điều trị so với những bệnh nhân có nồng độ DNA HBV thấp hơn (63% so với 13%).¹⁹² Các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân bị đề kháng lamivudine rất khác nhau, các nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng đột biến rtM204V/I làm giảm sự sao chép đúng của HBV nhưng bù lại trong quá trình điều trị liên tục có thể khôi phục lại sự sao chép đúng.^{127,193} Sự bùng phát về virus thường kéo theo sự bùng phát về sinh hóa (tăng ALT sau khi đã duy trì bình thường), trong một số bệnh nhân có thể có viêm gan nặng cấp, hiếm khi viêm gan mất bù và tử vong.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Sự trầm trọng hơn bệnh gan do sự xuất hiện đề kháng lamivudine cũng đã được báo cáo là có liên quan đến sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh có thể do cơ chế hoạt hóa miễn dịch.¹⁹⁴ Bệnh nặng đột ngột có thể xảy ra khi ngừng điều trị do sự phát triển nhanh quá mức của virus tự nhiên, tuy nhiên hai nghiên cứu ở châu á cho thấy sự xuất hiện viêm gan đột ngột và viêm gan mất bù cũng tương tự như bệnh nhân có bùng phát khi dùng lamivudin - những bệnh nhân đã dừng hoặc vẫn đang điều trị bằng lamivudine.^{197,198}

D.Hiệu quả lâu dài của Lamivudine: Theo dõi các bệnh nhân đang sử dụng lamivudine cho thấy tỷ lệ duy trì được đáp ứng virus và đáp ứng sinh hoá giảm theo thời gian do xuất hiện chủng đột biến đề kháng.^{164,175,176} Trong các bệnh nhân duy trì được khả năng kháng virus, có giảm viêm và giảm mức độ xơ hoá cũng như giảm sự tiến triển của xơ gan.¹⁹⁹ Tuy nhiên, lợi ích mô học chưa được thừa nhận ở những bệnh nhân có bùng phát nhiễm. Một vài nghiên cứu cho thấy bệnh nhân duy trì được khả năng kháng virus sẽ giảm được tỷ lệ viêm gan mất bù và tử vong.^{176,200}

E. Liều lượng

Liều dùng của lamivudine cho người trưởng thành có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin <50mL/phút) và không bị nhiễm HIV được khuyến cáo là uống 100 mg mỗi ngày. Liều khuyến cáo đối với trẻ em là 3 mg/kg/ngày và liều tối đa là 100 mg/ngày. Liều dùng cần giảm đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận (bảng 10a)

Tiêu chí chính đánh giá điều trị cho bệnh nhân HBeAg dương tính là sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Thông số đánh giá chức năng gan được kiểm tra 3 tháng, DNA HBV 3-6 tháng 1 lần trong quá trình điều trị, HBeAg và anti-HBe cần được kiểm tra cuối năm đầu của đợt điều trị và sau đó 3-6 tháng 1 lần. Việc điều trị có thể ngừng ở những bệnh nhân được xác định có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh (HBeAg mất, phát hiện anti-HBe khoảng 1-3 tháng 1 lần) và hoàn thành việc điều trị ít nhất 6 tháng sau khi xuất hiện anti-HBe. Thời gian đáp ứng được đánh giá sau điều trị là 70%-90%. Tái nhiễm virus và trầm trọng thêm viêm gan có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị.²⁰¹ bao gồm cả những bệnh nhân đã có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh, và có thể xuất hiện 1 năm sau khi ngừng điều trị. Do đó những bệnh nhân này cần được kiểm tra chặt chẽ sau khi ngừng điều trị (1-3 tháng 1 lần trong 6 tháng đầu tiên, 3-6 tháng 1 lần cho khoảng thời gian sau đó). Điều trị lamivudine lại thường có hiệu quả ở những bệnh nhân chưa bị đề kháng thuốc. Có thể cân nhắc điều trị bằng các phương pháp mới hơn cho những người đã bị đề kháng thuốc.

Tiếp tục điều trị ở những bệnh nhân chưa có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh và không có dấu hiệu của bùng phát nhiễm khi xảy ra sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh khi điều trị liên tục.¹⁶¹⁻¹⁶³ Tuy nhiên cần cân nhắc lợi ích điều trị với nguy cơ sẽ bị đề kháng thuốc. Cần cân nhắc sử dụng biện pháp điều trị mới ít nguy cơ kháng thuốc hơn, đặc biệt là những bệnh nhân đã sử dụng lamivudine hơn 2 năm.

Trong những bệnh nhân có bùng phát nhiễm, việc kiểm tra chủng đột biến kháng lamivudine là cần thiết. Một số lượng lớn những bệnh nhân đã được khẳng định là

kháng lamivudine nên được sử dụng các tác nhân kháng virus khác có hiệu quả trong ngăn chặn chủng đột biến kháng lamivudine. Một lượng nhỏ bệnh nhân cần xem xét việc ngừng điều trị, đặc biệt là những bệnh nhân có ALT bình thường, hoặc sinh thiết gan cho thấy là viêm nhẹ, không hoặc có tối thiểu triệu chứng xơ hoá trước khi bắt đầu điều trị.^{197,198}

Bảng 10. Điều chỉnh liều thuốc nhóm Nucleosid(t)e dựa theo độ thanh thải Creatinin

Độ thanh thải Creatinin (mL/phút)	Liều khuyến dùng	
a/ Lamivudine		
≥50	100mg, 1 lần/ ngày	
30-49	100mg liều đầu tiên, sau đó 50mg, 1 lần/ ngày	
15-29	35mg liều đầu tiên, sau đó 25mg, 1 lần/ ngày	
5-14	35mg liều đầu tiên, sau đó 15mg, 1 lần/ ngày	
<5	35 mg liều đầu tiên, sau đó 10mg, 1 lần/ ngày	
b/ Adefovir		
≥50	10mg mỗi ngày	
20-49	10mg liều cách ngày 1 lần	
10-19	10mg liều cách 2 ngày 1 lần	
Bệnh nhân thẩm tách máu	10mg mỗi tuần sau khi thẩm tách	
c/ Entecavir		
	Chưa có từng dùng thuốc trước đó	Kháng lamivudine
≥50	0.5mg/ngày	1mg/ngày
30-49	0.25mg/ngày hoặc 0.5mg/2 ngày	0.5mg/ngày hoặc 1mg/2 ngày
10-29	0.15mg/ngày hoặc 0.5mg/ 3 ngày	0.3mg/ngày hoặc 1mg/ 2 ngày
<10 hoặc Bệnh nhân thẩm tách máu* Hoặc thẩm phân màng bụng liên tục	0.05mg/ngày hoặc 0.5mg/tuần	0.1mg/ngày hoặc 1mg/tuần
d/ Telbivudine		
≥50	600mg 1 lần mỗi ngày	
30-49	600mg 1 lần mỗi 48 giờ	

<30	600mg 1 lần mỗi 72 giờ
bệnh thận giai đoạn cuối	600mg 1 lần mỗi 96 giờ*
e/ Tenofovir	
≥50	300mg/ ngày
30-49	300mg/ 2 ngày
10-29	300mg/ 3 ngày
<10 ở bệnh nhân có thâm tách	300mg 1 lần 1 tuần hoặc sau khoảng 12 giờ thâm tách
<10 không có thâm tách	Không có khuyến cáo

* Điều trị sau khi thâm tách

Hiện vẫn chưa chắc chắn về tiêu chí chính đánh giá điều trị viêm gan virus B mạn tính âm tính với HBeAg. Bệnh nhân có thể tái nhiễm virus sau điều trị kể cả ở những bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR. Do sự thiết yếu phải điều trị lâu dài, lamivudine không phải là liệu pháp đầu tiên tốt nhất đối với bệnh này.

E.Yếu tố dự đoán đáp ứng

Nồng độ ALT huyết thanh trước điều trị là yếu tố dự đoán chính xác nhất về mức độ đáp ứng ở bệnh nhân dương tính với HBeAg. Các dữ liệu thu thập từ 4 nghiên cứu với tổng thể bao gồm 406 bệnh nhân được điều trị với lamivudine trong vòng 1 năm cho thấy sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh tăng ở 2%, 9%, 21% và 47% tổng số bệnh nhân có mức ALT tương ứng từ bình thường, 1-2 lần bình thường, 2-5 lần bình thường và > 5 lần bình thường. Tỷ lệ này ở 196 bệnh nhân trong nhóm sử dụng giả dược lần lượt là 0%, 5%, 11% và 14%.

F.Tác dụng phụ

Nhìn chung, lamivudine được dung nạp rất tốt. Các phản ứng có hại bao gồm sự tăng từ 2 đến 3 lần mức độ ALT ở những bệnh nhân điều trị với lamivudine, tuy nhiên những trường hợp này có xác suất giống với nhóm đối chứng.

9. Adefovir Dipivoxil (bis-POM PME, Hepsera)

Adefovir dipivoxil là tiền thuốc đường uống của adefovir, là 1 chất tương tự nucleoside của adenosine monophosphate. Nó có thể ức chế cả transcriptase thuận nghịch và hoạt tính ADN polymerase và gắn vào ADN HBV gây gián đoạn quá trình tạo thành chuỗi. Các thử nghiệm *in vitro* và lâm sàng đã chỉ ra rằng adefovir hiệu quả trong việc ức chế HBV tự nhiên hoặc kháng lamivudine.

A. Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau

1. *Viêm gan virus B mạn tính dương tính với HB eAg (Bảng 8)*: Trong 1 thử nghiệm giai đoạn III, 515 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để được điều trị với 10 hoặc 30mg adefovir hoặc giả dược trong 48 tuần. Đáp ứng mô được quan sát thấy ở 25% các bệnh nhân điều trị với giả dược so với 53% và 59% số bệnh nhân điều trị với adefovir 10mg và 30mg ($P < 0.001$, adefovir 10mg hoặc 30mg so với giả dược). Các số liệu tương ứng về sự chuyển dịch HB eAg huyết thanh là 12% và 14% số bệnh nhân điều trị với Adefovir 10mg và 30mg so với 6% nhóm dùng giả dược. Nồng độ ADN HBV huyết thanh giảm trung bình 0.6, 3.5 và 4.8 log₁₀ copies/mL, và sự bình thường hóa nồng độ ALT được quan sát thấy ở lần lượt là 16%, 48% và 55% số bệnh nhân tương ứng điều trị với giả dược, adefovir 10mg và 30mg ($P < 0.001$, giả dược so với 1 trong 2 liều adefovir). Tác dụng phụ ở ba nhóm tương tự nhau nhưng có 8% số bệnh nhân điều trị với adefovir liều 30mg có độc tính trên thận (được xác định bằng mức tăng creatinine trong huyết thanh ≥ 0.5 mg/dL so với giá trị cơ bản trong 2 giai đoạn liên tiếp). Những dữ liệu này cho thấy dùng adefovir trong 1 năm sẽ rất có lợi cho những bệnh nhân viêm gan virus mạn tính dương tính với HBeAg và liều 10mg được tin dùng hơn do hiệu quả cao và nguy cơ tác dụng phụ thấp. Mức chuyển dịch HbeAg huyết thanh tích lũy được ước lượng khoảng 48% sau 5 năm điều trị.

2. *Viêm gan virus B mạn tính âm tính với HB eAg (Bảng 9)*: Trong một thử nghiệm giai đoạn III, 184 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:1 để được điều trị với adefovir 10mg hoặc giả dược. ở tuần thứ 48, nhóm điều trị thể hiện tỉ lệ đáp ứng cao

hơn rất nhiều so với nhóm giả dược: đáp ứng mô, 64% so với 33% ($P < 0.001$), bình thường hóa ALT, 72% so với 29% ($P < 0.001$), không phát hiện ADN HBV huyết thanh bằng phương pháp PCR, 51% so với 0% ($P < 0.001$). Trong năm thứ 2, bệnh nhân điều trị với adefovir trong năm thứ nhất được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục điều trị với adefovir 10mg hoặc với giả dược. ở tuần thứ 96, tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh tăng lên 71% trong nhóm tiếp tục điều trị với adefovir và giảm xuống 8% trong nhóm ngừng điều trị. Dữ liệu thu được từ 70 bệnh nhân hoàn thành 5 năm điều trị liên tục với adefovir cho thấy không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh ở 53% và ALT bình thường hóa ở 59% số bệnh nhân trong nhóm.

3. *Trẻ em*: Các thử nghiệm lâm sàng với adefovir ở trẻ em đang được tiến hành

4. *Xơ gan mất bù*: Adefovir chưa được đánh giá về chỉ định điều trị chính cho bệnh nhân bị xơ gan mất bù.

5. *Viêm gan virus B kháng lamivudine*

a/ Bệnh nhân xơ gan mất bù và cấy ghép gan - Trong một nghiên cứu gồm 128 bệnh nhân bị xơ gan mất bù và 196 bệnh nhân bị viêm gan B định kỳ sau khi cấy ghép gan, adefovir được thêm vào và cho thấy nồng độ ADN HBV huyết thanh giảm từ 3-4 log₁₀, duy trì trong suốt thời gian điều trị. Trong số những bệnh nhân hoàn thành 48 tuần điều trị có 81% bệnh nhân trước cấy ghép và 34% bệnh nhân sau cấy ghép không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR, 76% và 49% lần lượt thể hiện sự bình thường hóa ALT. Số điểm cũng được cải thiện ở hơn 90% bệnh nhân trước cấy ghép và số bệnh nhân sống sau 1 năm là 84% trước cấy ghép và 93% sau cấy ghép. Những dữ liệu thu được sau đó ở 226 bệnh nhân trước cấy ghép cho thấy 65% bệnh nhân có khả năng ức chế virus sau 96 tuần điều trị cùng với mức tăng số điểm Child – Turcotte – Pugh cũng như số điểm MELD (Model for End-stage Liver Disease).

b/Bệnh gan còn bù – Trong khi 1 nghiên cứu thí điểm ở các bệnh nhân viêm gan virus B có bù mạn tính và kháng lamivudine cho thấy không có sự khác biệt lớn về khả năng ức chế ADN HBV và bình thường hóa ALT ở những người được điều trị bằng liệu pháp kết hợp lamivudine với adefovir so với những người dùng đơn độc adefovir, những bệnh nhân ngừng điều trị với lamivudine dễ bị tăng đột phát ALT trong suốt 12 tháng đầu đơn trị liệu với adefovir. Thêm vào đó, các dữ liệu gần đây cũng chỉ ra rằng việc chuyển sang dùng adefovir ở các bệnh nhân viêm gan virus B kháng lamivudine thường đi kèm với nguy cơ kháng adefovir cao hơn so với dùng thêm adefovir.^{128,210,211}

c/ Mắc đồng thời HIV và HBV – Adefovir khi dùng thêm vào các phác đồ điều trị HIV hiện có bao gồm cả dùng lamivudin 150 mg x 2 lần/ngày tỏ ra hiệu quả trong việc làm giảm nồng độ ADN HBV huyết tương ở bệnh nhân mắc đồng thời HIV, HBV và kháng lamivudine.

B. Thời gian đáp ứng và hiệu quả lâu dài ở bệnh nhân điều trị với adefovir

Thời gian duy trì sự chuyển dịch HB eAg huyết thanh được đánh giá ở 45 bệnh nhân đã điều trị với thời gian trung vị là 150 tuần (từ 13 đến 252 tuần). Sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh này vẫn duy trì ở 41 bệnh nhân (91%). Thời gian duy trì sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh liên quan đến adefovir có thể là do bệnh nhân được điều trị lâu dài, và nhất là thời gian điều trị lâu dài sau khi có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh. Thời gian điều trị trung vị của điều trị kết hợp dài hơn ở bệnh nhân có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh lâu dài, 41 tuần so với 22 tuần trong số những bệnh nhân đã có biến sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh (P=0.03).

Trong số những bệnh nhân âm tính với HBeAg, sự ức chế virus được duy trì chỉ trên 8% số bệnh nhân ngừng dùng adefovir sau 1 năm điều trị. Phần lớn bệnh nhân tiếp tục điều trị đến 5 năm đều duy trì đáp ứng sau 5 năm. Sự mất HBsAg được quan sát thấy ở 5% số bệnh nhân sau 4-5 năm tiếp tục điều trị. Thêm vào đó, điều trị lâu dài thường đi kèm với sự giảm tỷ lệ xơ hóa. Tuy nhiên, 3% số bệnh nhân tăng HCC chỉ

ra rằng điều trị kháng virus lâu dài không hoàn toàn ngăn ngừa được HCC. Một báo cáo sơ bộ về 33 bệnh nhân đã từng điều trị với adefovir trong 4-5 năm và kết thúc điều trị được 5 năm cho thấy ban đầu tất cả số bệnh nhân này đều tái nhiễm virus (phát hiện trở lại ADN HBV trong huyết thanh), tuy nhiên 18 bệnh nhân (55%) vẫn duy trì được sự thoái chuyển virus/ sinh hóa và 9 trong số 18 bệnh nhân này sau đó đã hết HBsAg.

C.Kháng Adefovir

Sự kháng thuốc diễn ra trong thời gian điều trị với adefovir chậm hơn so với khi dùng lamivudine và không có các thể đột biến kháng thuốc ở bệnh nhân sau 1 năm điều trị trong thử nghiệm ở giai đoạn III ²¹⁵. Tuy nhiên, các thể đột biến mới đã tạo ra sự kháng thuốc với adefovir (thay thế asparagine bằng threonine N236T và alanine thành valine hoặc threonine A181V/T). Những dữ liệu tổng hợp từ 5 nghiên cứu bao gồm 3 nghiên cứu sử dụng liệu pháp điều trị kết hợp giữa lamivudine và adefovir ở bệnh nhân viêm gan virus B kháng thuốc lamivudine cho thấy, ước lượng tỷ lệ kháng adefovir tích lũy sau 192 tuần là 15%. Thử nghiệm giai đoạn III đối với bệnh nhân âm tính với HBeAg chỉ ra rằng xác suất tích lũy của sự kháng thuốc theo di truyền với adefovir ở năm thứ 1, 2, 3, 4 và 5 năm lần lượt là 0, 3%, 11%, 18% và 29%. Tỷ lệ kháng adefovir theo di truyền tích lũy trong thử nghiệm giai đoạn III ở bệnh nhân viêm gan virus B dương tính với HBeAg là khoảng 20% sau 5 năm điều trị. Những nghiên cứu gần đây sử dụng các phương pháp có độ nhạy hơn đã phát hiện các thể đột biến kháng adefovir sau 1 năm điều trị và tỷ lệ kháng adefovir theo di truyền cao hơn 20% sau 2 năm điều trị. Trong những nghiên cứu này, sự kháng thuốc với adefovir chủ yếu được thấy ở những bệnh nhân có tiền sử kháng lamivudine và chuyển sang sử dụng adefovir đơn trị liệu.

Các nghiên cứu in vitro cho thấy các thể đột biến kháng adefovir làm giảm khả năng nhạy cảm từ 3-15 lần. Tuy nhiên, những thử nghiệm lâm sàng lại cho thấy khả năng xảy ra sự tái nhiễm virus, tổn thương gan và thậm chí mất bù gan. Các tác nhân gây nguy cơ kháng adefovir được xác định bao gồm sự ức chế virus và đơn trị liệu liên

tiếp. Điều trị liên tục với lamivudine sau đó với adefovir có thể tạo ra các thể đột biến HBV kháng cả 2 loại thuốc này.

Các nghiên cứu in vitro và lâm sàng cho thấy các thể đột biến HBV kháng adefovir vẫn nhạy cảm với lamivudine và entecavir. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có tiền sử kháng lamivudine sau đó khi chuyển sang dùng adefovir đơn độc lại kháng adefovir thì sự phát triển trở lại của các thể đột biến kháng lamivudine sẽ bắt đầu rất nhanh sau khi bệnh nhân dùng lại lamivudine. Có một số trường hợp đặc biệt trong đó việc chuyển từ adefovir sang tenofovir đã làm giảm nồng độ ADN HBV trong huyết thanh. Điều này có thể liên quan dùng liều cao hơn của tenofovir 300mg thay vì sử dụng adefovir liều 10mg. Tuy nhiên, nồng độ ADN HBV trong huyết thanh vẫn có thể phát hiện được và các thể đột biến kháng adefovir vẫn tồn tại sau khi chuyển sang dùng tenofovir đơn độc, cho thấy hai thuốc này có kháng chéo. Ngược lại, giải pháp điều trị kết hợp lamivudine hoặc emtricitabine với tenofovir có thể làm nồng độ ADN HBV trong huyết thanh giảm xuống mức không thể phát hiện được. Một loạt trường hợp báo cáo rằng hai bệnh nhân viêm gan virus B kháng adefovir có đáp ứng với entecavir, thể hiện ở sự giảm nồng độ ADN HBV trong huyết thanh xuống mức không thể phát hiện.

D.Liều dùng

Liều khuyến cáo với adefovir dành cho người lớn có chức năng thận bình thường (Độ thanh thải creatinine 50mL/phút) là uống 10mg mỗi ngày. Cần tăng khoảng cách liều đối với những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (Bảng10b). Adefovir chưa được phép sử dụng cho trẻ em. Adefovir liều 10mg không có tác dụng ức chế sao chép HIV.

Với bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính dương tính với HBeAg, có thể ngừng điều trị khi được khẳng định có sự chuyển dịch HBeAg trong huyết thanh và hoàn thành ít nhất 6 tháng sau khi điều trị kết hợp. Với những bệnh nhân chưa đạt sự chuyển dịch

HBeAg huyết thanh thì có thể tiếp tục điều trị, nhưng những người này phải đạt được sự ức chế nồng độ ADN HBV.

Đối với bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính âm tính với HBeAg, nên tiếp tục điều trị (hơn 1 năm) để duy trì sự đáp ứng. Các nghiên cứu sâu hơn cũng cần được thực hiện để quyết định có nên ngừng điều trị với các bệnh nhân đã điều trị 4-5 năm và không phát hiện ADN HBV.

Với phần lớn những bệnh nhân có các thể đột biến kháng lamivudine, đặc biệt là những bệnh nhân xơ gan mất bù hoặc viêm gan virus B tái phát sau cấy ghép, cần điều trị lâu dài. Nên tiếp tục điều trị với lamivudine sau khi thêm adefovir để làm giảm nguy cơ kháng adefovir.

Có khoảng 30% bệnh nhân chưa có tiền sử điều trị với NAs ban đầu không đáp ứng với adefovir, cụ thể là chỉ giảm <2 log ADN HBV sau 6 tháng điều trị. Cần xem xét chỉ định liệu pháp thay thế cho những bệnh nhân này.

E.Yếu tố dự đoán đáp ứng

Các phân tích trước đây về dữ liệu của hai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III chỉ ra rằng sự giảm ADN HBV trong huyết thanh như nhau với 4 kiểu di truyền HBV A-D trong các nhóm điều trị với adefovir. Tài liệu ít ỏi cho rằng những bệnh nhân dương tính với HbeAg có nồng độ ALT trước điều trị cao sẽ dễ đạt sự chuyển dịch HBeAg trong huyết thanh hơn.

F.Phản ứng có hại

Adefovir liều 10mg rất dễ dung nạp và có kiểu tác dụng phụ tương tự như giả dược trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Độc tính trên thận được phát hiện trong 3% số bệnh nhân bị bệnh gan còn bù sau 4-5 năm tiếp tục điều trị với adefovir, và ở 6% số bệnh nhân đang chờ cấy ghép, 47% số bệnh nhân đã qua cấy ghép gan trong quá trình nghiên cứu và 21% bệnh nhân đã cấy ghép sau khoảng 39-99 tuần điều trị. Dù

tỷ lệ độc tính trên thận cao hơn trong 3 nhóm bệnh nhân sau có liên quan đến việc sử dụng đồng thời các thuốc độc với thận hay không, có liên quan tới sự phát triển của bệnh xơ gan mất bù (Hội chứng thận do gan) hoặc do tác dụng trực tiếp của adefovir đều chưa rõ ràng. Dù vậy, vẫn cần kiểm tra creatinine trong huyết thanh 3 tháng 1 lần đối với bệnh nhân đang dùng thuốc có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận và ở tất cả các bệnh nhân điều trị với adefovir trong hơn 1 năm. Cần kiểm tra thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân đã bị suy giảm chức năng thận trước khi điều trị.

10.Entecavir (Baraclude)

Entecavir, một carbocyclic tương tự 2'-deoxyguanosine, ngăn cản sự sao chép HBV tại 3 bước khác nhau: quá trình tạo ADN HBV polymerase, quá trình sao chép ngược của chuỗi ADN HBV âm từ tiền mã di truyền ARN, và cuối cùng là sự tổng hợp của sợi ADN HBV dương. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy entecavir hiệu quả hơn so với lamivudine và adefovir, có tác dụng chống lại các thể đột biến kháng lamivudine mặc dù hoạt tính này khá là chậm so với HBV tự nhiên.

A.Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau

1. *Bệnh nhân dương tính với HBeAg (Bảng 8)*: Trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 715 bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù được chọn ngẫu nhiên để điều trị với entecavir liều 0.5mg hoặc lamivudine 100mg mỗi ngày. ở tuần thứ 48, entecavir làm tăng tỷ lệ đáp ứng nhiều hơn so với lamivudine: đáp ứng mô (72% so với 62%), virus (không phát hiện ADN HBV bằng phương pháp PCR) (67% so với 36%) và sinh hóa (68% so với 60%). Tuy nhiên, tỷ lệ chuyển dịch HbeAg huyết thanh ở hai nhóm tương tự nhau: 21% so với 18%. Với những bệnh nhân đã ức chế được ADN HBV nhưng vẫn dương tính với HBeAg, tiếp tục điều trị trong năm thứ hai cho thấy sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh ở 11% số bệnh nhân điều trị với entecavir và 12% số bệnh nhân điều trị với lamivudine. Tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR ở nhóm bệnh nhân điều trị với entecavir và lamivudine

lần lượt là 74% và 37%, tỷ lệ bệnh nhân đạt bình thường hóa ALT ở 2 nhóm lần lượt là 79% và 68%. Một thí nghiệm nhỏ bao gồm 69 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để được điều trị với entecavir liều 0.5mg hoặc adefovir liều 10mg mỗi ngày cho thấy entecavir cho hiệu quả nhanh hơn và có khả năng ức chế virus hiệu quả hơn. Nồng độ ADN HBV giảm 6.23 log₁₀ so với 4.42 log₁₀ copies/mL ở tuần thứ 12 và 58% so với 19% bệnh nhân tương ứng với dùng entecavir và adefovir không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh ở tuần thứ 48 .

2. *Bệnh nhân âm tính với HBeAg (Bảng 9):* Trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 648 bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù được chọn ngẫu nhiên để điều trị với entecavir liều 0.5mg hoặc lamivudine liều 100mg/ngày. ở tuần thứ 48, entecavir có kết quả đáp ứng cao hơn rõ rệt so với lamivudine: đáp ứng mô (70% so với 61%), virus (90% so với 72%) và sinh hóa (78% so với 71%).
3. *Xơ gan mất bù và viêm gan virus B tái phát sau khi cấy ghép gan:* Các nghiên cứu về sự an toàn và hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân xơ gan mất bù đang được tiến hành.
4. *HBV kháng lamivudine:* Trong một thử nghiệm giai đoạn II để xác định liều, entecavir tỏ ra hiệu quả trong việc ức chế HBV kháng lamivudine nhưng cần điều trị với liều cao 1.0mg. Trong một nghiên cứu tiếp sau đó, 286 bệnh nhân dương tính với HB eAg liên tục có virus trong máu trong khi điều trị với lamivudine được chọn ngẫu nhiên để điều trị với entecavir liều 1.0mg hoặc lamivudine liều 100mg/ngày. Đến tuần thứ 48, entecavir có kết quả tăng tỷ lệ đáp ứng cao hơn rõ rệt so với lamivudine: đáp ứng mô (55% so với 28%), virus (21% so với 1%) và sinh hóa (75% so với 23%). 77 bệnh nhân được điều trị với entecavir vẫn dương tính với HBeAg và có nồng độ ADN <0.7 Meq/mL (~150,000 IU/mL) ở tuần thứ 52 tiếp tục điều trị đến tuần thứ 96. Từ tuần 48 đến hết thời gian điều trị, tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện AND HBV trong huyết thanh tăng từ 21% lên 40% và sự bình thường hóa ALT từ 65% lên 81%; sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh đạt 10% tổng số bệnh nhân. Hiện tượng

kháng entecavir xuất hiện ở 6 bệnh nhân trong năm thứ 2 (7.8%). Những số liệu này cho thấy mặc dù tiếp tục điều trị cho kết quả ức chế virus với tỷ lệ bệnh nhân cao hơn, entecavir không phải là liệu pháp tối ưu đối với HBV kháng lamivudine.

5. *HBV kháng adefovir*: Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy entecavir tỏ ra hiệu quả trong việc ức chế các thể đột biến HBV kháng adefovir. Có một trường hợp được báo cáo về hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân có HBV kháng adefovir.

B.Thời gian đáp ứng

74 bệnh nhân dương tính với HBeAg mất HBeAg và có nồng độ ADN HBV huyết thanh < 0.7 MEq/mL ($\sim 150,000$ IU/mL) ở tuần thứ 48 sau khi kết thúc điều trị. Sau 24 tuần kết thúc điều trị, sự ức chế ADN HBV trong huyết thanh xuống mức không phát hiện được, sự bình thường hóa ALT và sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh được duy trì ở mức lần lượt là 39%, 79% và 77%. Không có nghiên cứu điều trị kết hợp trong thử nghiệm giai đoạn III. Trong số 257 bệnh nhân âm tính với HBeAg có khả năng ức chế nồng độ ADN HBV xuống mức < 0.7 MEq/mL ($\sim 150,000$ IU/mL) ở tuần 48 và đã ngừng điều trị, chỉ có 7 bệnh nhân (3%) có thể duy trì ức chế ADN HBV trong huyết thanh xuống mức không phát hiện được trong 24 tuần sau khi ngừng điều trị.

C.Kháng entecavir

Hiếm khi có sự bùng phát virus ở những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleoside và chỉ được quan sát thấy ở 3.6% số bệnh nhân sau 96 tuần điều trị với entecavir trong thí nghiệm lâm sàng giai đoạn III với bệnh nhân dương tính với HBeAg. Các thể đột biến kháng lamivudine và entecavir được phát hiện chỉ ở 2 bệnh nhân ($< 1\%$) trong khi các thể đột biến kháng lamivudine được phát hiện ở 3 bệnh nhân. Các số liệu sơ bộ cho rằng tỉ lệ kháng entecavir duy trì ở mức 1.2% ở những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleoside sau 5 năm điều trị. Tuy nhiên, sự bùng phát virus được phát hiện ở 7% số bệnh nhân sau 48 tuần điều trị và 16%

sau 96 tuần trong thử nghiệm giai đoạn III với bệnh nhân đã kháng lamivudine. Các dữ liệu sơ bộ đã chỉ ra rằng mức độ kháng entecavir tăng tới 51% số bệnh nhân sau 5 năm điều trị với entecavir trên những bệnh nhân đã kháng lamivudine. Sự kháng entecavir dường như xuất hiện với cơ chế tấn công kép, bắt đầu với sự chọn lọc thể đột biến M204V/I và tiếp theo là sự thay thế amino acid ở rtT184, rtS202, hoặc rtM250. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bản thân các thể đột biến ở vị trí 184, 202 và 250 có rất ít ảnh hưởng đến mức độ nhạy cảm của entecavir nhưng sự nhạy cảm với entecavir giảm từ 10 đến 250 lần khi một trong các thể đột biến này đi kèm với thể đột biến M204V/I. Nên ngừng điều trị với lamivudine khi bệnh nhân chuyển sang entecavir để giảm nguy cơ kháng entecavir. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng các thể đột biến kháng entecavir vẫn nhạy cảm với adefovir và tenofovir nhưng hiện có rất ít số liệu lâm sàng chứng minh hiệu quả của adefovir và tenofovir ở bệnh nhân mang HBV kháng entecavir.

D.Liều dùng

Liều cho phép với entecavir dành cho bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside là 0.5mg/ngày, và cho bệnh nhân kháng lamivudine là 1.0mg/ngày, thuốc uống. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân có tốc độ thải trừ creatinine có thể <50 ml/phút (Bảng 10c).

E.Yếu tố dự đoán đáp ứng

Entecavir tỏ ra hiệu quả tương tự trong việc làm giảm nồng độ ADN HBV huyết thanh và cải thiện mô ở người châu á và người da trắng, và với các kiểu gen HBV A-D và khoảng nồng độ ADN HBV và ALT trước điều trị khá lớn. Tuy nhiên, tỷ lệ chuyển dịch HBeAg trong huyết thanh ở bệnh nhân có ALT bình thường thấp hơn, lần lượt là 12%, 23% và 39% ở bệnh nhân có nồng độ ALT trước điều trị <2, từ 2-5, và >5 lần bình thường.

F.Phản ứng có hại

Entecavir có mức độ an toàn tương tự như lamivudine trong các thử nghiệm lâm sàng. Các nghiên cứu ở động vật gặm nhấm với liều từ 3 đến 40 lần ở người cho thấy nguy cơ u tuyến phổi, u thần kinh đệm ở não và HCC tăng. Cho đến nay, vẫn chưa quan sát thấy sự tăng HCC và những khối u khác ở bệnh nhân điều trị với entecavir hay lamivudine.

11.L-deoxythymidine (Telbivudine/LdT, Tyzeka)

Telbivudine là một chất tương tự L-nucleoside có hoạt tính kháng virus HBV. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy telbivudine tỏ ra hiệu quả hơn so với lamivudine trong việc ức chế sao chép HBV. Tuy nhiên, telbivudine cũng thường đi kèm với tỷ lệ kháng thuốc cao và các thể đột biến kháng telbivudine cũng liên quan đến các thể đột biến kháng lamivudine. Vì vậy, telbivudine đơn độc thường ít được sử dụng trong điều trị viêm gan virus B.

A.Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau.

1. *Bệnh nhân dương tính với HBeAg (Bảng 8)*: Trong một thí nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 921 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ bệnh nhân điều trị với telbivudine không phát hiện ADN HBV bằng phương pháp PCR cao hơn rõ rệt so với nhóm điều trị với lamivudine: tỉ lệ lần lượt là 60% so với 40% và 56% so với 39% sau 1 và 2 năm điều trị. Telbivudine cũng có tỷ lệ bệnh nhân có mức ALT bình thường hóa cao hơn so với lamivudine: tỷ lệ lần lượt là 77% so với 75% (NS) và 70% so với 62% ($P<0.05$) sau 1 và 2 năm điều trị. Tuy nhiên, không có sự khác biệt lớn về tỷ lệ mất HBeAg sau năm thứ nhất và năm thứ 2 điều trị: tỷ lệ lần lượt là 26% so với 23% và 35% so với 29% bệnh nhân điều trị với telbivudine và lamivudine.
2. *Bệnh nhân âm tính với HBeAg (Bảng 9)*: Trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 446 bệnh nhân âm tính với HBeAg cho thấy tỷ lệ bệnh nhân điều trị với telbivudine không phát hiện ADN HBV bằng phương pháp PCR cao hơn rõ rệt so với lamivudine: tỷ lệ này lần lượt là 88% so với 71% và 82% so với

57% sau 1 và 2 tuần điều trị. Mức bình thường hóa ALT được quan sát lần lượt là 74% so với 79% và 78% so với 70% sau 1 và 2 năm điều trị với telbivudine và lamivudine.

B.Kháng telbivudine

Telbivudine chọn lọc các thể đột biến trong loại hình YMDD. Cho tới nay chỉ mới phát hiện M204I (không phải M204V). Mặc dù telbivudine thường đi kèm với tỷ lệ kháng thuốc thấp hơn lamivudine, tỷ lệ kháng thuốc có thể tăng đột biến sau 1 năm đầu điều trị. Trong thử nghiệm giai đoạn III, sự kháng kiểu gen sau 1 và 2 năm điều trị được quan sát thấy ở 5% và 25.1% số bệnh nhân dương tính với HBeAg và 2.3% và 10.8% số bệnh nhân âm tính với HB eAg điều trị với telbivudine so với 11% và 39.5% các bệnh nhân dương tính với HBeAg và 10.7% và 25.9% số bệnh nhân âm tính với HBeAg điều trị bằng lamivudine.

C.Liều dùng

Liều được phê duyệt với telbivudine là 600mg/ngày. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân có tốc độ thải trừ creatinine có thể <50 ml/phút (Bảng 10d).

D.Yếu tố dự đoán đáp ứng

Các số liệu sơ bộ cho thấy đáp ứng virus ở tuần thứ 24 là yếu tố dự đoán quan trọng nhất cho đáp ứng virus và sinh hóa cũng như sự kháng thuốc ở tuần thứ 96. Tuy nhiên, thậm chí ở những bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR ở tuần 24, sự kháng telbivudine vẫn thấy có ở 4% số bệnh nhân này ở tuần thứ 96.

E.Phản ứng có hại

Telbivudine rất dễ dung nạp khi được dùng đơn trị liệu và có mức độ an toàn tương tự lamivudine. Tuy nhiên, vẫn xuất hiện những trường hợp bệnh cơ và thần

kinh ngoại biên. Bệnh thần kinh ngoại biên phổ biến hơn khi telbivudine được sử dụng kết hợp với pegIFN, dẫn đến việc ngừng thử nghiệm lâm sàng đó.

12. Tenofovir (Viread)

Tenofovir disoproxil fumarate là một chất tương tự nucleoside lần đầu tiên được cho phép sử dụng trong điều trị bệnh nhân nhiễm HIV với tên Viread (đơn trị liệu tenofovir) hay Truvada (tenofovir kết hợp với emtricitabine trong 1 viên) và được cho phép trong điều trị viêm gan virus B năm 2008. Tenofovir có cấu trúc tương tự như adefovir. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tenofovir và adefovir có tác dụng như nhau. Do tenofovir ít có tính độc hại thận hơn, liều cho phép với tenofovir cao hơn rất nhiều so với adefovir, 300mg so với 10mg/ngày. Điều này có thể giải thích tại sao tenofovir lại có tác dụng kháng virus mạnh hơn trong các thử nghiệm lâm sàng.

A. Hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân khác nhau.

1. *Bệnh nhân dương tính với HBeAg (Bảng 8)*: Trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 266 bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù được chọn ngẫu nhiên để điều trị với tenofovir liều 300mg hoặc adefovir 10mg/ngày theo tỷ lệ 2:1. ở tuần thứ 48, tenofovir cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR cao hơn rõ rệt so với adefovir: tỷ lệ lần lượt là 76% và 13%, tỷ lệ bệnh nhân đạt bình thường hóa ALT ở 2 nhóm lần lượt là 68% và 54%, và tỷ lệ mất HBeAg là 3% và 0%, tỷ lệ đáp ứng mô là 74% và 68%, và tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh là 21% và 18%.

Đến tuần thứ 48, bệnh nhân trong nhóm điều trị với adefovir được chuyển sang tenofovir, bệnh nhân ở cả hai nhóm đã phát hiện nồng độ ADN HBV huyết thanh bằng phương pháp PCR ở tuần 72 đã được chỉ định điều trị thêm với emtricitabine. Đối với những bệnh nhân trước đó đã điều trị với adefovir, tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết tương vẫn tiếp tục giảm đến tuần thứ 96, tỷ lệ bệnh nhân trong cả hai nhóm còn ADN HBV huyết

tương (78% so với 78%), tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh (26% so với 24%) và tỷ lệ mất HBsAg (4% so với 5%).

2. *Bệnh nhân âm tính với HBeAg (Bảng 9)*: Trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 375 bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù được chọn ngẫu nhiên để điều trị với tenofovir liều 300mg hoặc adefovir liều 10mg/ngày theo tỷ lệ 2:1. ở tuần thứ 48, tenofovir cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR cao hơn rõ rệt so với adefovir: tỷ lệ lần lượt là 93% và 63%, tỷ lệ bệnh nhân đạt bình thường hóa ALT ở 2 nhóm lần lượt là 76% và 77% và tỷ lệ đáp ứng mô là tương tự nhau (72% và 69%). Không có bệnh nhân nào mất HBsAg.

Đến tuần thứ 48, bệnh nhân trong nhóm điều trị với adefovir được chuyển sang tenofovir, bệnh nhân ở cả hai nhóm còn nồng độ ADN HBV huyết thanh bằng phương pháp PCR ở tuần 72 cũng được chỉ định điều trị thêm với emtricitabine. Theo như quan sát trong nhóm bệnh nhân dương tính với HbeAg, chuyển sang tenofovir làm tăng khả năng kháng virus trong tuần thứ 96 ở những bệnh nhân trước đó đã điều trị với adefovir, tỷ lệ bệnh nhân trong cả hai nhóm còn ADN HBV huyết tương (91% so với 89%) là như nhau. Tuy nhiên, không bệnh nhân nào mất HBsAg.

3. *HBV kháng lamivudine*: Một số nghiên cứu đã được tiến hành trên các bệnh nhân mắc đồng thời HIV và HBV, trong đó có một nghiên cứu chọn ngẫu nhiên 52 bệnh nhân, cho thấy tenofovir có khả năng làm giảm nồng độ ADN HBV trong huyết thanh nhiều hơn so với adefovir. Những kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trên bệnh nhân âm tính với HIV và nhiễm HBV kháng lamivudine.
4. *HBV kháng adefovir*: Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy các thể đột biến HBV kháng adefovir như N236T và A181V/I thường đi kèm với sự giảm từ 3 -4 lần đáp ứng với tenofovir. Các số liệu lâm sàng về hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân nhiễm HBV kháng adefovir còn rất hạn chế. Những dữ liệu hiện có chỉ ra

rằng tenofovir tỏ ra hiệu quả trong việc ức chế AND HBV trong huyết thanh nhưng các thể đột biến kháng adefovir vẫn tồn tại và vẫn phát hiện ADN HBV huyết thanh. Những số liệu này chỉ ra rằng các thể đột biến kháng adefovir cũng kháng chéo với tenofovir.

B.Kháng tenofovir

Một nghiên cứu với 2 bệnh nhân mắc đồng thời HIV và HBV cho thấy sự thay thế alanine thành threonine ở vị trí 194 (rtA194T) thường kèm theo sự kháng tenofovir. Mối liên quan giữa rtA194T và sự kháng tenofovir vẫn chưa hoàn toàn chắc chắn. Một nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra rằng rtA194T thường làm giảm khả năng sao chép đúng trong các nghiên cứu *in vitro*, nhưng sự sao chép vẫn hồi phục khi có sự xuất hiện của precore G1896A chặn thể đột biến codon, điều đó cho thấy thể đột biến rtA194T rất có thể được tìm thấy ở bệnh nhân âm tính tới HBeAg. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, 7 bệnh nhân có phát hiện bùng phát virus trong 96 tuần điều trị nhưng không phát hiện các thể đột biến HBV kháng tenofovir. Cần nhấn mạnh rằng 17 bệnh nhân vẫn còn ADN HBV huyết thanh ở tuần thứ 72 và có nguy cơ kháng tenofovir cao nhất đã được chỉ định điều trị thêm với emtricitabine. Vì vậy, không thể xác định những số liệu về sự kháng tenofovir trong đơn trị liệu quá 72 tuần trong 2 thử nghiệm chính này.

C.Liều dùng

Liều được phê duyệt với tenofovir là 300mg/ngày, và cho bệnh nhân kháng lamivudine là 1.0mg/ngày, thuốc uống. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân có tốc độ thải trừ creatinine có thể < 50ml/phút (Bảng 10e).

D.Phản ứng có hại

Tenofovir được xác nhận là có thể gây hội chứng Fanconi, suy giảm chức năng thận cũng như nhuyễn xương và giảm mật độ xương.

VI. Các thuốc khác

1. Emtricitabine (Emtriva, FTC)

Emtricitabine là một chất ức chế hiệu quả với virus HIV và HBV. FTC đã được cho phép sử dụng trong điều trị HIV như Emtriva (chỉ có FTC) và Truvada (FTC kết hợp với tenofovir trong cùng 1 viên nén). Do FTC có cấu trúc tương tự với lamivudine (3TC), người ta cũng chọn liệu pháp điều trị với FTC cho cùng loại thể đột biến kháng thuốc.

Trong một nghiên cứu với 248 bệnh nhân (trong đó có 63% dương tính với HBeAg), các bệnh nhân được điều trị với FTC liều 200mg/ngày. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao hơn rõ rệt trong tuần thứ 48 khi so sánh với nhóm giả dược: đáp ứng mô (62% so với 25%), đáp ứng virus (ADN của HBV không bị phát hiện khi phương pháp PCR) (54% so với 2%) và đáp ứng hóa sinh (65% so với 25%). Tuy nhiên, tỷ lệ chuyển dịch HbeAg huyết thanh đã tăng đáng kể - 12% trong cả 2 nhóm. Các thể đột biến kháng FTC trong loại hình YMDD được tìm thấy trong 13% số bệnh nhân nghiên cứu.

2. Clevudine (LFMAU, 2-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyl uracil)

Clevudine là chất tương tự như pyrimidine nucleoside, có tác dụng ức chế sao chép HBV trên *in vitro* và trong thử nghiệm trên động vật. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy clevudine liều 30mg/ngày trong 24 tuần được dung nạp tốt. ADN HBV huyết đạt mức không phát hiện được bằng phương pháp PCR sau điều trị ở 59% bệnh nhân HbeAg dương tính và 92% bệnh nhân HBeAg âm tính.

Một đặc trưng duy chỉ có ở Clevudine là khả năng ngừa virus lâu dài, có thể kéo dài 24 tuần sau điều trị ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, vẫn chưa thấy làm tăng tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh so với nhóm đối chứng dùng giả dược. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy nó có thể chọn lọc các thể đột biến trong loại hình YMDD. Thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng thể đột biến rtA181T, cùng với khả năng kháng

lamivudine và adefovir, có thể được chọn chỉ sau 24 tuần điều trị với clevudine. Có báo cáo cho rằng clevudine có liên quan đến bệnh cơ ở một số bệnh nhân điều trị hơn 24 tuần, hội chứng này thường bắt đầu xuất hiện sau 8 tháng và độc tính trên ty lạp thể cũng gặp ở một số bệnh nhân. Các báo cáo này đã dẫn đến sự đình chỉ các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III với Clevudine trên toàn thế giới.

3.Thymosin

Các peptide có nguồn gốc thymic có thể kích thích chức năng của tế bào T. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng thymosin được dung nạp tốt nhưng chưa có dữ liệu đầy đủ về hiệu quả của nó.

VII.Các liệu pháp kết hợp

Các liệu pháp kết hợp đã tỏ ra hiệu quả hơn so với đơn trị liệu trong điều trị nhiễm HIV và HCV. Ưu thế của các liệu pháp kết hợp có thể là tác dụng kháng vir us cộng hợp hoặc hiệp đồng và làm giảm hoặc làm chậm sự kháng thuốc. Những nhược điểm của liệu pháp kết hợp có thể là chi phí cao, tăng độc tính và tương tác thuốc. Nhiều liệu pháp kết hợp đã được đánh giá nhưng cho đến nay chưa có liệu pháp nào tỏ ra vượt trội hơn so với đơn trị liệu trong tăng đáp ứng duy trì. Mặc dù một vài liệu pháp kết hợp đã được chứng minh là có khả năng làm giảm tỷ lệ kháng lamivudine nhiều hơn so với đơn trị liệu với lamivudine, vẫn chưa có tài liệu nào có thể khẳng định hiệu quả của các liệu pháp kết hợp này trong việc làm giảm tỷ lệ kháng so với các thành phần mà có nguy cơ kháng thuốc thấp khi được sử dụng riêng rẽ.

1.PegIFN - α hoặc IFN- α chuẩn và Lamivudine

a.Bệnh nhân điều trị lần đầu: 5 thử nghiệm lớn (1 sử dụng IFN - α chuẩn và 4 sử dụng pegIFN - α , 4 trong số các bệnh nhân HB eAg dương tính và 1 trong số bệnh nhân HBeAg âm tính) được tiến hành để so sánh về kết hợp IFN- α với Lamivudine với Lamivudine và/hoặc IFN- α riêng rẽ. Tất cả các nghiên cứu đều cho thấy liệu pháp kết hợp này có tác dụng ngừa virus trong điều trị và tỷ lệ đáp ứng duy trì sau

điều trị lớn hơn so với khi chỉ dùng Lamivudine, nhưng không có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ đáp ứng virus sau điều trị so với IFN- α riêng rẽ. Mặc dù liệu pháp kết hợp có tỷ lệ kháng lamivudine thấp hơn so với dùng lamivudine đơn trị liệu, nhưng có tỷ lệ kháng lamivudine thấp tương tự với nhóm điều trị với IFN- α riêng rẽ.

b.Những người không đáp ứng với IFN- α

Liệu pháp kết hợp IFN- α chuẩn và lamivudine không hiệu quả hơn so với liệu pháp lamivudine thông thường trong việc tái điều trị đối với những người không đáp ứng với IFN- α .

2.Lamivudine và Adefovir

Bệnh nhân chưa từng dùng Nucleoside: Một thử nghiệm bao gồm 115 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với liệu pháp kết hợp lamivudine và adefovir hoặc với lamivudine đơn độc. ở tuần thứ 52, vẫn không có sự khác biệt lớn trong việc ngừa ADN HBV, bình thường hóa ALT và làm mất HBeAg. Kết quả ở tuần thứ 104 đã có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Mức ADN HBV huyết thanh không phát hiện được (26% so với 14%), bình thường hóa ALT (45% so với 34%) và tỷ lệ chuyển dịch HBeAg huyết thanh (13% so với 20%) tương ứng ở nhóm dùng liệu pháp kết hợp và đơn trị liệu. Mặc dù sự kháng kiểu gen ít gặp hơn trong nhóm dùng liệu pháp kết hợp, một phần khá lớn trong số đó có thể đột biến trong loại hình YMDD (15% so với 43% trong nhóm dùng liệu pháp lamivudine đơn độc). Những dữ liệu này cho thấy sự kết hợp giữa lamivudine và adefovir trong liệu pháp điều trị mới không đạt tác dụng kháng virus cộng hợp hoặc hiệp đồng và không hoàn toàn ngăn chặn được sự kháng lamivudine.

Bệnh nhân viêm gan virus B kháng Lamivudine: Một thử nghiệm nhỏ trên những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù cho thấy sự kết hợp adefovir và lamivudine không vượt trội hơn so với adefovir đơn độc trong việc giảm mức ADN HBV huyết thanh. Tuy nhiên, tần xuất viêm gan bùng phát thấp hơn trong thời gian chuyển sang điều trị kết hợp. Ngoài ra, những dữ liệu gần đây chỉ ra rằng điều trị lamivudine liên tục làm

giảm tỷ lệ kháng adefovir. Do đó, thêm adefovir sẽ tốt hơn dùng adefovir đơn trị liệu đối với những bệnh nhân viêm gan virus B kháng Lamivudine.

Bảng 11. So sánh các thuốc được phê duyệt để điều trị viêm gan virus B

	IFN- α	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir
Chỉ định						
HBeAg+, ALT bình thường	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định
HBeAg+ Viêm gan mãn tính	Chỉ định	Chỉ định@	Chỉ định	Chỉ định	Chỉ định@	Chỉ định
HbeAg- Viêm gan mãn tính	Chỉ định	Chỉ định@	Chỉ định	Chỉ định	Chỉ định@	Chỉ định
Thời gian điều trị						
HBeAg+ Viêm gan mãn tính	4-12 tháng#	≥ 1 năm**	≥ 1 năm**	≥ 1 năm**	≥ 1 năm**	≥ 1 năm**
HbeAg- Viêm gan mãn tính	1 năm	>1 năm	>1 năm	>1 năm	>1 năm	>1 năm
Đường dùng	Tiêm dưới da	Uống	Uống	Uống	Uống	Uống
Tác dụng phụ	Nhiều	Không đáng kể	Có độc tính trên thận	Không đáng kể	Không đáng kể	Có độc tính trên thận
Tính kháng thuốc	-	~20%, năm 1 ~70%, năm 5	Không, năm 1 29%, năm 5	~1%, 5 năm đầu++	~25%, 2 năm đầu	Không, năm 1 Không, hơn 1 năm
Chi phí*	Cao	Thấp	Vừa phải	Cao	Vừa phải	Vừa phải

Chú thích:

*Dựa trên thời gian điều trị 1 năm

** Điều trị tối thiểu 12 tháng liên tục, ít nhất 6 tháng sau khi tăng kháng thể anti- Hbe

@Không dùng thuốc do tỉ lệ kháng thuốc cao

PegIFN được cho phép trong 12 tháng

++Tính kháng entecavir được phát hiện trong vòng 1 năm với bệnh nhân có tiền sử kháng lamivudine

3.Lamivudine và Telbivudine

Một thử nghiệm được thực hiện đối với những bệnh nhân dương tính với HBeAg điều trị lần đầu cho thấy sự kết hợp giữa Lamivudine và Telbivudine không tốt bằng Telbivudine đơn trị liệu trên tất cả các thông số đáp ứng.

VIII.Khuyến cáo trong điều trị Viêm gan B mạn tính:

Đối tượng nào điều trị và liệu pháp gì điều trị? (Bảng 11 và 12): Liệu pháp điều trị hiện thời cho viêm gan B mạn tính không triệt tiêu được virus viêm gan B và thời gian hiệu quả có hạn. Do đó, trước tiên phải cân nhắc kỹ về tuổi của bệnh nhân, mức độ

ng nghiêm trọng của bệnh, khả năng đáp ứng và các tác dụng phụ có thể xảy ra trước khi điều trị. Bệnh nhân được chỉ định điều trị nếu nguy cơ bệnh gan và tử vong do gan trong tương lai gần (5 -10 năm) và khả năng ngừa virus trong quá trình điều trị cao. Bệnh nhân cũng được chỉ định điều trị nếu có nguy cơ cao về bệnh gan và tử vong do gan trong 10 – 20 năm và có thể ngừa virus sau một khoảng thời gian điều u trị nhất định cao. Bệnh nhân sẽ không được chỉ định điều trị nếu nguy cơ bệnh gan và tử vong trong vòng 20 năm sau và khả năng ngừa virus sau một khoảng thời gian điều trị nhất định là thấp. Do sự thất thường của bệnh viêm gan virus B mạn tính, nguy cơ bệnh tật và tử vong liên quan tới gan và khả năng đáp ứng có thể thay đổi trong quá trình nhiễm bệnh. Do đó, cần kiểm soát liên tục để đánh giá nguy cơ. Sự đình chỉ các thử nghiệm clevudine giai đoạn III trên toàn cầu do độc tính nghiêm trọng là một cảnh báo nghiêm túc rằng khi các liệu pháp điều trị HBV trong các thử nghiệm lâm sàng tỏ ra an toàn trung bình khoảng 1 đến 5 năm, những dữ liệu về mức độ an toàn lâu dài của các thuốc này còn rất hạn chế và cần rất cẩn thận trong khi tiến hành điều trị trong những khoảng thời gian dài hơn thời gian thử nghiệm lâm sàng.

Trong khi xem xét lựa chọn thuốc kháng virus nào để điều trị chọn đầu tay, cần cân nhắc mức độ an toàn và hiệu quả điều trị, nguy cơ kháng thuốc, chi phí điều trị (thuốc men, kiểm tra giám sát, và khám bệnh) cũng như bệnh nhân và nhà cung cấp, và cho phụ nữ - khi nào và liệu họ đã có dự định xây dựng gia đình hay chưa. Những ưu và nhược điểm của các thuốc đã được phê duyệt được tổng hợp trong bảng 11. Mặc dù hiệu lực điều trị không khác nhau rõ rệt, pegIFN- α tỏ ra vượt trội hơn so với IFN- α chuẩn vì khoảng cách liều thuận tiện hơn. Khi xét đến tỷ lệ kháng thuốc cao trong quá trình điều trị lâu dài, lamivudine và telbivudine không được ưa chuộng lắm trừ khi có kế hoạch điều trị ngắn hạn. Do adefovir không hiệu quả bằng các NA khác và thường đi kèm với tỷ lệ kháng kháng thể cao sau năm đầu điều trị, nó là lựa chọn thứ hai để điều trị cho bệnh nhân điều trị lần đầu. Lựa chọn đầu tay cho bệnh viêm gan virus B được khuyến cáo là pegIFN, entecavir hoặc tenofovir. Liệu pháp điều trị kết hợp mới tỏ ra là một cách tiếp cận hợp lý, nhưng cho đến nay vẫn chưa có sự kết hợp nào được khẳng định là có tác dụng vượt trội và nó cần phải được chứng tỏ rằng liệu

có sự giảm tỷ lệ kháng thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng trong liệu pháp kết hợp so sánh với đơn trị liệu entecavir và tenofovir hay không.

Bệnh nhân điều trị với IFN- α phải được kiểm tra máu và gan sau mỗi 4 tuần, kiểm tra hormon kích thích tuyến giáp (TSH) và mức ADN HBV sau mỗi 12 tuần, và nếu lúc đầu dương tính với HBeAg thì phải kiểm tra HbeAg/ anti- Hbe sau mỗi 12 tuần trong 24 tuần đầu sau khi điều trị. Những bệnh nhân điều trị NA phải được kiểm tra gan mỗi 12 tuần và kiểm tra mức ADN HBV mỗi 12-24 tuần, và nếu ban đầu dương tính với HBeAg thì phải kiểm tra HBeAg/ anti- HBe mỗi 24 tuần trong khi điều trị. Ngoài ra, creatinine huyết thanh cũng phải được kiểm tra 12 tuần 1 lần cho người bệnh nhận được adefovir hoặc tenofovir. HBeAg nên được kiểm tra lại 6-12 tháng 1 lần đối với những có HBeAg âm tính mà vẫn phát hiện được ADN HBV bằng phương pháp PCR.

Bảng 12. Khuyến cáo điều trị Viêm gan virus B mạn tính

HbeAg	ADN HBV	ALT	Liệu pháp điều trị
+	>20.000IU/mL	$\leq 2 \times$ ULN	<p>Liệu pháp điều trị hiện tại có hiệu quả thấp theo dõi, chỉ định điều trị khi ALT tăng</p> <p>Chỉ định sinh thiết ở bệnh nhân trên 40 tuổi, ALT cao gấp 2x ULT lần bình thường hoặc tiền sử gia đình có HCC</p> <p>Chỉ định điều trị nếu ADN HBV >20.000IU/mL và sinh thiết cho thấy bị viêm vừa/nặng hoặc bị xơ hóa rõ rệt</p>
+	>20.000IU/mL	>2 x ULN	<p>Theo dõi trong vòng 3-6 tháng và điều trị nếu không hết HbeAg nhanh</p> <p>Cân nhắc sinh thiết gan trước khi điều trị nếu còn bù</p> <p>Điều trị ngay nếu bị vàng da hoặc mất bù trên lâm sàng</p> <p>IFN- α/pegIFN- α , LAM, ADV, ETV, TDF, hoặc LdT có thể dùng như liệu pháp ban đầu</p> <p>ADV không được tin dùng do hoạt tính kháng virus yếu và tỷ lệ kháng thuốc cao sau 1 năm</p> <p>LAM và LdT không được tin dùng do tỷ lệ kháng thuốc cao</p> <p>Tiêu chí chính đánh giá điều trị – Sự chuyển đổi từ HBeAg thành anti-HBe trong huyết thanh</p> <p>Thời gian điều trị:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IFN- α: 16 tuần ● Peg IFN- α: 48 tuần

- LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: Tối thiểu 1 năm, tiếp tục trong ít nhất 6 tháng sau khi chuyển dịch HBeAg huyết thanh.

Không đáp ứng thuốc IFN- α / Chống chỉ định với IFN- α \rightarrow TDF/ETV

- >2.000IU/mL >2xULN

IFN- α /pegIFN- α , LAM, ADV, ETV, TDF, hoặc LdT có thể dùng trong liệu pháp ban đầu

ADV không được tin dùng do khả năng kháng virus yếu và tỉ lệ kháng thuốc cao sau 1 năm

LAM và LdT không được tin dùng do tỷ lệ kháng thuốc cao

Kết thúc điều trị – Chưa rõ

Thời gian điều trị:

- IFN- α / Peg IFN- α : 1 năm
- LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: >1 năm

Không đáp ứng thuốc IFN- α / Chống chỉ định với IFN- α \rightarrow TDF/ETV

- >2.000IU/mL 1 \rightarrow 2xULN

Cân nhắc sinh thiết gan và điều trị nếu sinh thiết cho thấy viêm vừa/ nặng hoặc xơ hóa rõ rệt

- \leq 2.000IU/mL \leq ULN

Theo dõi, điều trị nếu ADN HBV hoặc ALT tăng

+/- Có thể phát hiện Xơ gan

Còn bù:

ADN HBV >2.000IU/mL - Điều trị ban đầu với LAM/ADV/ETV/LdT/TDF

LAM và LdT không được tin dùng do tỷ lệ kháng thuốc cao

ADV không được tin dùng do khả năng kháng virus yếu và tỉ lệ kháng thuốc cao sau 1 năm

ADN HBV <2.000IU/mL – Chỉ định điều trị nếu ALT tăng

Mất bù:

Kết hợp điều trị với trung tâm cấy ghép, LAM (hoặc LdT) + ADV, TDF hoặc ETV, nên cấy ghép gan

+/- Không phát hiện Xơ gan được

Còn bù: theo dõi

Mất bù: Cấy ghép

Kí hiệu viết tắt: ALT, Alanine Aminotransferase, ULN, Upper Limit of Normal, IFN- α , Inteferon alpha, Peg IFN- α , pegylated IFN- alpha, LAM, Lamivudine, ADV, Adefovir, ETV, Entecavir, LdT, Telbivudine, TDF, Tenofovir disoproxil fumarate.

Khuyến cáo về Đối tượng nào cần điều trị và với kháng virus nào (Bảng 12)

15. Bệnh nhân Viêm gan virus B mạn tính HBeAg dương tính

a. ALT lớn hơn 2 lần bình thường và viêm gan vừa/nặng trong sinh thiết gan, ADN HBV > 20,000IU/mL. Bệnh nhân cần được chỉ định điều trị. (I)

- Quá trình điều trị có thể hoãn lại từ 3 đến 6 tháng với những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù để theo dõi xem liệu sự chuyển dịch HB eAg huyết thanh có xảy ra không. (II-2)
- Bệnh nhân bùng phát ALT vàng da cần được khẩn trương điều trị. (III)
- Quá trình điều trị có thể bắt đầu với 1 trong 7 thuốc kháng virus được phép sử dụng, nhưng pegIFN- α , tenofovir và entecavir thường được sử dụng nhiều hơn. (I)

b. ALT duy trì mức bình thường và tăng nhẹ (<2 lần bình thường). Bệnh nhân thường không cần bắt đầu điều trị.

- Sinh thiết gan có thể được cân nhắc đối với những bệnh nhân có mức tăng ALT nhỏ hoặc biến động, đặc biệt là những người trên 40 tuổi (II-3)
- Bệnh nhân cần được chỉ định điều trị trước nếu có triệu chứng viêm vừa/nặng hoặc xơ hóa rõ rệt trong sinh thiết gan. (I)

c. Trẻ em có ALT tăng lớn hơn 2 lần bình thường. Bệnh nhân cần được chỉ định điều trị nếu ALT duy trì ở mức tăng đó hơn 6 tháng (I)

- Bệnh nhân cần điều trị với IFN- α hoặc lamivudine (I)

16. Bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có HBeAg âm tính (ADN HBV > 20,000 IU/mL, ALT tăng > 2 lần bình thường) có thể được xem xét chỉ định điều trị (I)

- Sinh thiết gan có thể được xem xét đối với bệnh nhân âm tính với HbeAg có ADN HBV từ 2,000 đến 20,000 IU/mL và sát giới hạn ALT bình thường hoặc tăng nhẹ. (II-2)
- Quá trình điều trị cần được tiến hành nếu có triệu chứng viêm vừa/nặng hoặc xơ hóa rõ rệt trong sinh thiết gan. (I)
- Quá trình điều trị cần được tiến hành với 1 trong 7 loại thuốc kháng virus được phép sử dụng, nhưng pegIFN- α , tenofovir và entecavir thường được sử

dùng nhiều hơn khi cần điều trị lâu dài. (I cho pegIFN- α , tenofovir hoặc entecavir và II-1 cho IFN- α , adefovir, telbivudine và lamivudine).

17. Bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp IFN- α trước đó (chuẩn hoặc pegylated) có thể được tái điều trị với các chất tương tự nucleoside (NA) nếu đáp ứng đủ các tiêu chí nêu trên. (I)

18. Bệnh nhân ban đầu không có đáp ứng với thuốc, thể hiện bởi sự giảm <2 log nồng độ ADN HBV huyết thanh sau 6 tháng điều trị NA cần được chuyển sang liệu pháp điều trị thay thế hoặc phải điều trị kết hợp. (III)

19. Bệnh nhân bị bùng phát nhiễm trong khi đang điều trị NA (Bảng 13)

- Nên tuân thủ trị liệu và tiếp tục điều trị cho những bệnh nhân không tuân thủ trong thời gian dùng thuốc. (III)
- Cần thực hiện kiểm tra xác nhận đối với các thể đột biến kháng thuốc nếu có thể để phân biệt sự bùng phát nhiễm do không đáp ứng và xem liệu có phải là do kháng đa thuốc hay không (bệnh nhân dùng > 1 NA) (III)
- Tất cả các bệnh nhân có bùng phát virus cần phải có liệu pháp điều trị thích hợp (II-2)
- Đối với những bệnh nhân không có chỉ định rõ ràng để điều trị viêm gan virus B và bệnh gan còn bù, có thể xem xét ngừng điều trị nhưng phải được kiểm soát chặt chẽ và điều trị kịp thời nếu bệnh gan bùng phát nặng. (III)

Bảng 13. Điều trị HBV kháng thuốc

Phòng ngừa

- Tránh các việc điều trị không cần thiết
- Điều trị ban đầu với thuốc kháng virus có tỉ lệ kháng thuốc thấp hoặc với liệu pháp kết hợp.
- Chuyển sang liệu pháp thay thế ở các bệnh nhân không đáp ứng ban đầu

Theo dõi

- Kiểm tra nồng độ AND HBV trong huyết thanh bằng phương pháp PCR sau mỗi 3-6 tháng trong suốt quá trình điều trị
- Kiểm tra mức sự tuân thủ trị liệu của bệnh nhân có bùng phát virus
- Xác định mức độ kháng thuốc bằng kiểm tra cấu trúc di truyền

Điều trị

Kháng lamivudine:	Thêm adefovir hoặc tenofovir Ngừng lamivudine, chuyển sang Truvada* [^]
Kháng adefovir:	Thêm lamivudine# Ngừng adefovir, chuyển sang Truvada* [^] Chuyển sang hoặc thêm Entevavir# [^]
Kháng Entecavir:	Chuyển sang tenofovir hoặc Truvada [^]
Kháng Telbivudine +	Thêm adefovir hoặc tenofovir Ngừng telbivudine, chuyển sang Truvada

*Truvada: Viên kết hợp với emtricitabine 200mg và tenofovir 300mg

Thời gian ức chế virus chưa xác định, đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử kháng lamivudine

[^] ở bệnh nhân đồng thời mắc HIV, ít có dữ liệu nghiên cứu ở người đối với những bệnh nhân không mắc HIV

+ Chưa có dữ liệu lâm sàng

20. Điều trị bệnh nhân HBV kháng lamivudine (hoặc telbivudine)

a. Nếu sử dụng adefovir, lamivudine (hoặc telbivudine) vẫn phải được duy trì để làm giảm nguy cơ bùng phát viêm gan trong giai đoạn chuyển đổi và giảm nguy cơ kháng adefovir sau đó. (II-3 cho HBV kháng lamivudine và III cho HBV kháng telbivudine)

b. Nếu sử dụng tenofovir, khuyến cáo tiếp tục sử dụng lamivudine (hoặc telbivudine) nhằm giảm nguy cơ kháng thuốc sau đó, (III)

c. Nếu sử dụng entecavir, nên ngừng dùng lamivudine và telbivudine vì sự xuất hiện của các thể đột biến kháng lamivudine (hoặc telbivudine) sẽ làm tăng nguy cơ kháng entecavir. (II-3 cho HBV kháng Lamivudine, III cho HBV kháng Telbivudine). Entecavir không phải liệu pháp tối ưu vì nguy cơ kháng thuốc đối với entecavir sẽ tăng dần theo thời gian. (II-2)

21. Điều trị bệnh nhân viêm gan B kháng adefovir

a/ Với những bệnh nhân chưa từng dùng các NA khác, lamivudine, telbivudine hoặc entecavir có thể được bổ sung. Lựa chọn khác, ngừng điều trị với adefovir và thay bằng tenofovir kết hợp với lamivudine hoặc emtricitabine. (III)

b/ Với những bệnh nhân có tiền sử kháng lamivudine khi ngừng dùng lamivudine để chuyển sang điều trị với adefovir, ngừng dùng adefovir và chuyển sang tenofovir kết hợp với lamivudine, emtricitabine hoặc entecavir (III) nhưng thời gian đáp ứng với liệu pháp kết hợp này vẫn chưa được biết.

22. Điều trị bệnh nhân viêm gan B kháng thuốc entecavir

a/ Adefovir hoặc tenofovir có thể được sử dụng khi HBV đã kháng entecavir vì có hiệu quả trong thử nghiệm in vitro nhưng vẫn chưa có đầy đủ chứng cứ lâm sàng về tác dụng này. (II-3)

23. Điều trị bệnh nhân xơ gan có bù - Cần xem xét chỉ định điều trị cho bệnh nhân có ALT >2 lần bình thường và với những bệnh nhân có ALT bình thường hoặc thấp nếu mức ADN HBV huyết thanh cao (>2,000 IU/mL). (II-2)

a/ Bệnh nhân bị xơ gan còn bù sẽ được điều trị tốt nhất với các NA do nguy cơ mất bù trong gan và bùng phát viêm gan liên quan đến IFN- α . Khi cần điều trị lâu dài, tenofovir hoặc entecavir hay được dùng hơn. (II-3)

24. Bệnh nhân bị xơ gan mất bù - Cần bắt đầu điều trị với 1 loại NA có tác dụng ức chế virus nhanh và ít có nguy cơ gây kháng thuốc. (II-1)

a/ Lamivudine hoặc Telbivudine có thể được sử dụng trong điều trị ban đầu kết hợp với adefovir hoặc tenofovir để giảm nguy cơ kháng thuốc. (II-2)

b/ Entecavir hoặc tenofovir đơn trị liệu có thể phù hợp trong trường hợp này, tuy nhiên, các dữ liệu lâm sàng về mức độ an toàn và hiệu quả điều trị của 2 thuốc này trên bệnh nhân xơ gan mất bù vẫn chưa đầy đủ. (III)

c/ Trong điều trị cần phối hợp với các trung tâm cấy ghép (III)

d/ Không nên sử dụng IFN- α / pegIFN α cho bệnh nhân xơ gan mất bù. (II-3)

25. Những người lành mang HBeAg không được chỉ định điều trị kháng virus, nhưng những bệnh nhân này cần được kiểm tra thường xuyên (xem khuyến cáo 12) (II-2)

Liều khuyến dùng

26. IFN- α và pegIFN- α phải tiêm dưới da

a/ Liều khuyến dùng với IFN- α chuẩn cho người lớn là 5MU/ngày hoặc 10 MU/lần và 3 lần 1 tuần. Liều khuyến dùng cho pegIFN- α 2a là 180mcg/tuần. (I)

b/ Liều khuyến dùng với IFN- α cho trẻ em là 6MU/m², 3 lần 1 tuần. (I) PegIFN- α 2a chưa được chỉ định cho điều trị viêm gan virus B mạn tính ở trẻ em.

c/ Thời gian điều trị khuyến cáo với bệnh nhân viêm gan B mạn tính là 16 tuần với IFN- α chuẩn và 48 tuần với pegIFN- α . (I)

d/ Thời gian điều trị khuyên cáo với bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính là 48 tuần với cả pegIFN α - và IFN- α chuẩn (II-3)

27. Lamivudine dùng đường uống

a/ Liều khuyên dùng với lamivudine cho người lớn có chức năng thận bình thường và không nhiễm HIV là 100mg/ngày (I). Cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận có thể < 50 mL/phút (Bảng 10a). (I)

b/ Liều khuyên dùng với lamivudine cho trẻ em là 3mg/kg/ngày và tối đa là 100mg/ngày

c/ Liều khuyên dùng với lamivudine cho người nhiễm đồng thời HIV là 150mg x 2 lần 1 ngày. Lamivudine cần được dùng kết hợp với các thuốc kháng virus khác. (I)

28. Adefovir dùng đường uống

a/ Liều khuyên dùng với adefovir cho người lớn có chức năng thận bình thường là 10mg/ngày.(I). Cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận có thể < 50 mL/phút (Bảng 10b).

29. Entecavir dùng đường uống

a/ Liều khuyên dùng với entecavir cho người lớn có chức năng thận bình thường là 0.5mg/ngày cho bệnh nhân chưa từng điều trị với lamivudine và 1.0mg/ngày cho bệnh nhân có dùng lâu/ kháng lamivudine. (I). Cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận có thể <50 mL/phút (Bảng 10c).

30. Telbivudine dùng đường uống

a/ Liều khuyên dùng với Telbivudine cho người lớn có chức năng thận bình thường là 600mg/ngày.(I). Cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận có thể <50 mL/phút (Bảng 10d).

31. Tenofovir dùng đường uống

a/ Liều khuyên dùng với Tenofovir cho người lớn có chức năng thận bình thường là 300mg/ngày.(I). Cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận có thể < 50 mL/phút (Bảng 10e).

32. Thời gian điều trị với các hóa chất tương tự nucleoside

a/ Viêm gan virus B mạn tính dương tính với H BeAg- Cần tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh nhân đạt sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh và mức ADN HBV không phát hiện được, hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị bổ sung sau khi xuất hiện anti-HBe. (I)

- Kiểm tra chặt chẽ để phòng trường hợp tái phát sau khi chấm dứt điều trị. (I)

b/ Viêm gan virus B mạn tính âm tính với HBeAg- Tiếp tục điều trị cho tới khi bệnh nhân đào thải hoàn toàn HBeAg. (I)

c/ Xơ gan òn bù - Những bệnh nhân này cần điều trị lâu dài. Tuy nhiên, có thể ngừng điều trị với bệnh nhân viêm gan virus B dương tính với HBeAg nếu khẳng định có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh và bệnh nhân hoàn thành ít nhất 6 tháng trị liệu kết hợp và ngừng điều trị với bệnh nhân viêm gan virus B âm tính với HBeAg và được xác nhận đã hết HBsAg. (II-3)

- Buộc phải theo dõi chặt chẽ để phòng tái nhiễm virus và viêm gan bùng phát nếu ngừng điều trị. (II-3)

d/ Xơ gan mất bù và viêm gan B tái phát sau cấy ghép gan - Khuyến cáo điều trị lâu dài. (II-3)

IX.Các đối tượng đặc biệt

1.Nhiễm đồng thời viêm gan virus B và C

Hiện có rất ít tài liệu về điều trị cho bệnh nhân mắc virus B/C và chưa có khuyến cáo về điều trị nào đưa ra tại thời điểm này. Hai nghiên cứu về IFN- α chuẩn và ribavirin cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về đáp ứng virus duy trì đối với khi nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan virus B và C so với bệnh nhân chỉ nhiễm virus viêm gan C. Tuy nhiên, có nhiều báo về sự tăng trở lại nồng độ ADN HBV huyết thanh sau khi giảm ở giai đoạn đầu và sự hoạt hóa sao chép của virus viêm gan B ở các bệnh nhân không phát hiện ADN HBV trước điều trị. Một nghiên cứu nữa cũng cho thấy liệu pháp điều trị kết hợp với pegIFN và ribavirin có hiệu quả tương tự ở các bệnh nhân chỉ mắc viêm gan virus C và ở các bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan B và C.

2.Nhiễm đồng thời viêm gan virus B và D

Tiêu chí chính của điều trị là ức chế sao chép HDV, thường đi kèm với việc bình thường hóa nồng độ ALT và giảm viêm trên sinh thiết gan. Thuốc duy nhất được cho phép sử dụng để điều trị viêm gan virus D mãn tính là IFN- α . Một nghiên cứu cho thấy sử dụng IFN- α liều cao (9MU/3 lần/1 tuần) cho tỷ lệ đáp ứng virus và hóa sinh cũng như đáp ứng mô cao hơn ở những bệnh nhân dùng IFN- α liều 3MU/3 lần/1 tuần hoặc giả dược. Mặc dù hầu hết các bệnh nhân đều tái nhiễm virus, sự cải thiện về mô gan vẫn duy trì 10 năm sau cấy ghép ở các bệnh nhân dùng IFN- α liều cao. Hai thử nghiệm gần đây cho thấy ưu thế của pegIFN- α trong điều trị viêm gan virus D mạn tính, một nghiên cứu đã chỉ ra rằng thêm ribavirin cũng không cho kết quả tốt hơn.

Lamivudine được đánh giá trên một số lượng nhỏ bệnh nhân và tỏ ra không hiệu quả trong việc ngăn ngừa sao chép HDV. Lamivudine kết hợp với IFN cũng không cho kết quả tốt hơn so với interferon đơn độc.

Dựa trên các dữ liệu sẵn có, dùng IFN- α liều cao (9MU/3 lần/1 tuần) hoặc pegIFN- α trong 1 năm có thể đem lại lợi ích lâu dài ở bệnh nhân viêm gan virus D.

3. Nhiễm đồng thời viêm gan virus B và HIV

Các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan virus B và HIV cho thấy tỷ lệ đáp ứng thấp trong điều trị với IFN- α chuẩn so với bệnh nhân chỉ mắc HBV. Những bệnh nhân đáp ứng thường có số lượng tế bào CD4 trung bình cao hơn so với những bệnh nhân không phản ứng. Dự đoán rằng pegIFN- α sẽ có hiệu quả tương tự hoặc cao hơn so với IFN- α chuẩn.

Lamivudine, emtricitabine và tenofovir là các NA có **kh**áng cả HIV và HBV. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng HBV của lamivudine trên bệnh nhân mắc đồng thời cả HBV và HIV **ở** ra cao hơn, lên đến 90% trong 4 năm. Tenofovir kết hợp với lamivudine hoặc emtricitabine thường được kê trong đơn của HAART cho bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan virus B và HIV. Ngoài ra, tenofovir có **h**ệu quả ở những bệnh nhân viêm gan B kháng lamivudine và có thể làm giảm tỷ lệ kháng lamivudine khi kết hợp trong điều trị.

Asefovir ở liều cho phép điều trị HBV (10mg) có tác dụng kháng HIV không đáng kể. Cho tới thời điểm hiện tại, chưa phát hiện thấy sự kháng HIV nào sau 144 tuần nghiên cứu ở quy mô nhỏ. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy entecavir có hiệu quả kháng HIV trong điều kiện virus được làm yếu. Entecavir cũng đã được chứng minh rằng có thể làm giảm nồng độ RNA HIV huyết thanh ở cả bệnh nhân có và chưa từng điều trị với lamivudine và dẫn tới được thể đột biến M184V. Do đó, chỉ nên sử dụng entecavir phối hợp với HAART trong điều trị bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan virus B và HIV. Telbivudine **ũ**ng có hiệu quả kháng HIV như **ng** cũng không nên dùng để điều trị bệnh nhân mắc đồng thời HBV và HIV do có nguy cơ đột biến M204I trong loại hình YMDD.

Vì các phác đồ điều trị kháng virus có thể bao gồm những thuốc kháng HBV, việc điều trị HBV dựa trên việc điều trị HIV đang hoặc dự định tiến hành là cần thiết. Với các bệnh nhân dương tính với HBeAg mà không **àn** HAART, hoặc đã được kiểm soát tốt với HAART không cần dùng thêm thuốc kháng HBV, pegIFN- α có thể là

một lựa chọn đầu tay do thời gian điều trị ít, nhưng adefovir cũng có thể được sử dụng trong trường hợp này. Bệnh nhân trị liệu với IFN- α được khuyến cáo là phải có số lượng tế bào CD4 >500 tế bào/uL. Bệnh nhân có số tế bào CD4 thấp hơn hoặc âm tính với HBeAg có thể phù hợp hơn với adefovir. Cuối cùng, ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg có thể cần điều trị HIV trong tương lai thì có thể xem xét khởi đầu điều trị sớm hơn với HAART.

Với những bệnh nhân có kế hoạch khởi đầu điều trị HAART, tốt nhất nên phác đồ với 1/ nhiều thuốc kháng HBV. Hầu hết các chuyên gia đều khuyến cáo sử dụng 2 thuốc. Các liệu pháp kết hợp có thể sử dụng tenofovir kết hợp với lamivudine hoặc tenofovir với emtricitabine (Truvada). Với những bệnh nhân xác định có sự kháng lamivudine khi điều trị HAART, thường dùng thêm adefovir.

Viêm gan bùng phát thường xuất hiện sau khi ngừng điều trị, đặc biệt là khi không có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh. Do đó, khi thay đổi phác đồ HAART, không nên ngừng sử dụng thuốc kháng HBV mà không thay bằng một loại thuốc kháng HBV khác, trừ khi bệnh nhân có sự chuyển dịch HBeAg huyết thanh và hoàn thành đầy đủ quá trình điều trị kết hợp.

Khuyến cáo điều trị dành cho bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan B và HIV

33. Bệnh nhân có đủ tiêu chí kết luận nhiễm virus viêm gan B cần được điều trị. (III)

- Có thể kiểm tra sinh thiết gan ở các bệnh nhân có nồng độ ALT thất thường hoặc tăng nhẹ (từ 1-2 lần bình thường). (II-3)*

34. Bệnh nhân không trong quá trình điều trị HAART và không được chẩn đoán cần điều trị HAART trong tương lai gần nên được điều trị với liệu pháp kháng virus không nhằm vào HIV, như là peg IFN- α hoặc adefovir. Mặc dù không kháng HIV, telbivudine cũng không được sử dụng trong trường hợp này. (II-3)

35. Bệnh nhân được chỉ định điều trị cả HBV và HIV cần áp dụng các liệu pháp hiệu quả kháng cả hai loại virus như lamivudine kết hợp với tenofovir hoặc emtricitabine kết hợp với tenofovir. (II-3)

36. Bệnh nhân đang điều trị hiệu quả với HAART không có thuốc kháng HBV có thể được điều trị bằng peg IFN- α hoặc adefovir. (II-3)

37. Bệnh nhân kháng thuốc lamivudine trong quá trình điều trị có thể thêm tenofovir. (III)

38. Khi các phác đồ điều trị HAART thay đổi, vẫn không nên ngừng điều trị với các thuốc kháng HBV mà không thay bằng thuốc khác cũng có khả năng kháng HBV, trừ khi bệnh nhân có sự chuyển dịch HbeAg huyết thanh hoặc đã hoàn thành đầy đủ quá trình trị liệu kết hợp. (II-3)

X. Dự phòng kháng virus ở bệnh nhân có virus viêm gan B có dùng hóa trị liệu ức chế miễn dịch và độc tính tế bào

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự tái sao chép của virus viêm gan B cùng với sự tăng nồng độ ADN HBV và nồng độ ALT ở 20-50% số người mang virus viêm gan B đang sử dụng hóa trị liệu ức chế miễn dịch và ung thư. Trong hầu hết các trường hợp, viêm gan bùng phát đều không biểu hiện thành các triệu chứng, nhưng có xuất hiện vàng da, thậm chí mất bù gan và tử vong. Sự tái sao chép HBV thường gặp hơn khi áp dụng chế độ hóa trị liệu có dùng corticosteroids hoặc rituximab. Thêm vào đó, sự tái hoạt hóa xuất hiện trên các bệnh nhân có HBsAg dương tính sau khi truyền hóa chất động mạch đối với HCC và các liệu pháp ức chế miễn dịch khác như infliximab hoặc sử dụng tác nhân chống khối u khác đối với bệnh thấp khớp hay viêm ruột. Các nghiên cứu lâm sàng trong đó có 2 thử nghiệm có đối chứng cho thấy liệu pháp dự phòng với lamivudine có thể làm giảm tỷ lệ tái hoạt hóa của HBV, mức độ nghiêm trọng của viêm gan bùng phát đi kèm và tỷ lệ tử vong. Việc kiểm tra HBsAg và anti-HBc nên được tiến hành ở những người có nguy cơ nhiễm HBV cao (xem bảng 2)

trước khi dùng hóa trị liệu hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch. Nên điều trị kháng virus dự phòng cho bệnh nhân mang virus viêm gan B (với bất kì mức nồng độ ADN HBV trong huyết thanh nào) vào thời điểm bắt đầu hóa trị liệu ung thư hoặc điều trị ức chế miễn dịch, và kéo dài 6 tháng sau đó. Báo cáo cho thấy những bệnh nhân có nồng độ ADN HBV cao trước hóa trị liệu cao thường có nguy cơ tái nhiễm virus sau khi chấm dứt điều trị với lamivudine, những người dương tính với HBsAg có nồng độ ADN HBV trong huyết thanh >2.000IU/mL trước khi dùng hóa trị liệu gây độc tế bào cần tiếp tục điều trị kháng virus cho tới khi đạt được tiêu chí điều trị viêm gan virus B mãn tính.

Trong phẫu thuật cấy ghép thận, một nghiên cứu nhỏ đã chỉ ra rằng hầu hết những bệnh nhân dương tính với HBsAg đều có dấu hiệu tăng nồng độ ADN HBV trong huyết thanh và cần phải điều trị với lamivudine. Trong khi các nghiên cứu gần đây thường tập trung vào lamivudine thì adefovir, tenofovir hoặc entecavir có thể sử dụng như những liệu pháp thay thế, cụ thể là ở bệnh nhân được chẩn đoán điều trị hơn 12 tháng và có nguy cơ kháng lamivudine cao. Nói chung, entecavir từng được tin dùng hơn do phát huy tác dụng nhanh và không có tính độc tính trên thận. Không nên sử dụng IFN- α trong trường hợp này do nó có tác dụng ức chế tùy xương và nguy cơ bùng phát viêm gan.

Tuy HBV có thể tái hoạt hóa ở những người âm tính với HBsAg nhưng anti-HBc và AntiHBs dương tính, điều này không thường xuyên xảy ra và cũng không có đủ dữ liệu để khuyến cáo liệu pháp dự phòng cho những cá thể này. Những bệnh nhân này cần được theo dõi và dùng liệu pháp kháng virus khi phát hiện ADN HBV trong huyết thanh.

Khuyến cáo điều trị cho người mang virus viêm gan B cần điều trị ức chế miễn dịch và độc tố tế bào:

39. Cần kiểm tra HBsAg và anti-HBc ở bệnh nhân có nguy cơ mắc HBV cao (Xem khuyến cáo 1) trước khi sử dụng hóa trị liệu hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch. (II-3)

40. Liệu pháp dự phòng kháng virus được khuyên dùng với những người mang HBV trước khi bắt đầu hóa trị liệu ung thư hoặc điều trị ức chế miễn dịch.

a/ Bệnh nhân có mức ADN HBV ban đầu < 2.000IU/mL nên tiếp tục điều trị trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc hóa trị liệu hoặc ức chế miễn dịch. (III)

b/ Bệnh nhân có mức ADN HBV cao (>2.000IU/mL) nên tiếp tục điều trị cho tới khi đạt được tiêu chí điều trị khi bệnh nhân có đủ khả năng miễn dịch. (III)

c/ Lamivudine hoặc telbivudine có thể được sử dụng nếu thời gian điều trị dự kiến ngắn (ít hơn 12 tháng) và không phát hiện ADN HBV ban đầu trong huyết thanh (I cho lamivudine và III cho telbivudine)

d/ Tenofovir hoặc entecavir thường được dùng hơn nếu dự kiến điều trị lâu dài hơn. (III)

e/ Nên tránh dùng IFN- α do tác dụng ức chế tủy xương của thuốc. (II-3)

***Viêm gan virus B cấp tính có triệu chứng**

Thông thường liệu pháp kháng virus là không cần thiết với những bệnh nhân viêm gan virus B cấp tính do 95% người lớn có khả năng miễn dịch đều có bình phục nhanh chóng sau khi bị viêm gan virus B cấp tính. Khá nhiều trường hợp có hay không có so sánh với nhóm chứng không điều trị trước đó, cho thấy lamivudine có thể làm tăng thời gian sống ở bệnh nhân bị viêm gan B nghiêm trọng hoặc cấp tính. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về tác dụng của lamivudine so với giả dược được tiến hành ở 71 bệnh nhân. Hơn một nửa số bệnh nhân bị viêm gan virus B cấp tính nghiêm trọng trước đó được xác định theo 2 trong 3 tiêu chí: bệnh não liên quan tới gan, bilirubin huyết thanh >10.0mg/dL hoặc INR > 1.6. Trong khi nhóm điều trị với lamivudine cho thấy giảm mạnh của nồng độ AND HBV ở tuần thứ 4, không có sự khác biệt ở tỷ lệ cải thiện sinh hóa. Kết quả này đúng với tất cả các bệnh nhân và nhóm bệnh nhân bị viêm gan nặng. Tương tự, cũng không có sự thay đổi lớn về sự

thải trừ HBsAg: 93.5% và 96.7% trong tháng thứ 12 ở nhóm điều trị lamivudine và giả dược. Một thí nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát sau đó về IFN- α cũng cho thấy liệu pháp kháng virus không làm giảm tỷ lệ nhiễm mãn tính vì tất cả các đối tượng nghiên cứu đều có hết bệnh. Mặc dù các thử nghiệm nhỏ có đối chứng không tạo ra nhiều lợi ích, nhưng có một vấn đề tranh cãi có thể nảy sinh về việc điều trị cho tất cả các bệnh nhân viêm gan virus B cấp tính đang sử dụng NA do tính an toàn của nó và thực tế là rất nhiều bệnh nhân cuối cùng phải cấy ghép gan và sự giảm nồng độ ADN HBV sẽ làm giảm nguy cơ tái nhiễm virus viêm gan B sau khi cấy ghép. Trong Hội thảo NIH về HBV năm 2006 cho rằng những bệnh nhân bị viêm gan virus B cấp tính nghiêm trọng và kéo dài (tăng IRN và bị chứng vàng da kéo dài hơn 4 tuần) cần phải được điều trị. Lamivudine và telbivudine có thể là một lựa chọn hợp lý vì lý do an toàn và tác dụng nhanh, thời gian điều trị dự kiến ngắn, trừ các bệnh nhân chuẩn bị cấy ghép. Entecavir cũng có thể được sử dụng nhưng tenofovir thì không phải lựa chọn tốt nhất vì tính độc hại thận. Adefovir thường không được dùng do khả năng kháng virus thấp và có tính độc với thận. Chống chỉ định với IFN- α do nguy cơ làm nặng thêm tình trạng viêm gan và tần xuất của các tác dụng phụ.

Khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân viêm gan virus B triệu chứng cấp tính

41. Chỉ điều trị cho những bệnh nhân bệnh nặng, cấp tính mới. (III)

42. Lamivudine hoặc telbivudine có thể được sử dụng khi thời gian điều trị dự kiến ngắn, nếu không, nên dùng entecavir. (II-3)

a/ Cần tiếp tục điều trị cho tới khi bệnh nhân có thể thải trừ toàn bộ HBsAg hoặc dùng không thời hạn sau khi cấy ghép. (II-1)

b/ chống chỉ định với IFN- α (III)