

Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) 2017 về xử trí nhiễm virus viêm gan B

I. Tóm tắt

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) vẫn còn là vấn đề y tế công cộng toàn cầu với thay đổi dịch tễ học do một số yếu tố bao gồm chính sách tiêm chủng và sự di cư. Hướng dẫn thực hành lâm sàng này đưa ra các khuyến cáo cập nhật về xử trí tối ưu nhiễm HBV. Nhiễm HBV mạn tính có thể được phân thành 5 giai đoạn: (I) Nhiễm HBV mạn tính có HbeAg (kháng nguyên vỏ virus viêm gan B) dương tính, (II) Viêm gan mạn tính có HbeAg dương tính, (III) Nhiễm HBV mạn tính có HbeAg âm tính, (IV) Viêm gan mạn tính có HbeAg âm tính và (V) Giai đoạn HBsAg âm tính. Tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính đều có nguy cơ tiến triển đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), tùy thuộc vào yếu tố vật chủ và virus. Mục tiêu chính của điều trị là cải thiện sự sống còn và chất lượng cuộc sống bằng cách ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh và do đó ngăn ngừa sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan. Sự cảm ứng ức chế sao chép HBV dài hạn đại diện cho tiêu chí chính của các chiến lược điều trị hiện tại, trong khi sự mất HBsAg (kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B) là một tiêu chí tối ưu. Chỉ định điều trị điển hình yêu cầu HBV DNA > 2000 IU/ml, tăng ALT và/hoặc ít nhất là tổn thương mô học trung bình, trong khi tất cả các bệnh nhân xơ gan có HBV DNA phát hiện được cần được điều trị. Các chỉ định bổ sung bao gồm phòng ngừa lây truyền từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai có tải lượng virus trong máu cao và phòng ngừa tái hoạt HBV ở những bệnh nhân cần điều trị ức chế miễn dịch hoặc hóa trị liệu. Việc sử dụng dài hạn một chất tương tự nucleoside/nucleotide có rào cản cao đối với sự đề kháng, tức là entecavir, tenofovir disoproxil hoặc tenofovir alafenamide, đại diện cho điều trị lựa chọn. Cũng có thể xem xét điều trị bằng pegylated interferon-alfa ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính từ nhẹ đến trung bình. Các liệu pháp kết hợp thường không được khuyến cáo. Cần theo dõi tất cả các bệnh nhân về nguy cơ tiến triển bệnh và ung thư biểu mô tế bào gan. Cần theo dõi những bệnh nhân được điều trị về đáp ứng và tuân thủ điều trị. Ung thư biểu mô tế bào gan vẫn là mối quan tâm chính đối với những bệnh nhân viêm gan B mạn tính được điều trị. Một số phân nhóm bệnh nhân nhiễm HBV cần được tập trung đặc biệt. Các chiến lược điều trị trong tương lai để đạt được ‘sự chữa khỏi’ bệnh và các chỉ điểm sinh học mới được thảo luận.

II. Mở đầu

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) vẫn là vấn đề sức khỏe cộng đồng toàn cầu quan trọng với tỷ lệ bệnh tật và tử vong đáng kể. Thông tin mới về sinh bệnh học và xử trí nhiễm HBV đã có sẵn kể từ Hướng dẫn thực hành lâm sàng (CPG) của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) trước đây đã được chuẩn bị vào năm 2011 và công bố vào năm 2012. Mục tiêu của bản thảo này là cập nhật các khuyến cáo cho việc xử trí tối ưu nhiễm HBV. Để giữ bản thảo và đặc biệt là danh mục tài liệu tham khảo trong một độ dài hợp lý, chỉ những tài liệu tham khảo được công bố sau năm 2012 mới được xem xét, vì người đọc có thể tìm thấy các tài liệu tham khảo hỗ trợ cũ hơn trong các Hướng dẫn thực hành lâm sàng về HBV năm 2012 của EASL. Các Hướng dẫn thực hành lâm sàng không đề cập đầy đủ việc phòng ngừa bao gồm tiêm chủng. Ngoài ra, mặc dù sự hiểu biết ngày càng tăng, vẫn còn tồn tại những lĩnh vực không chắc chắn và do đó các bác sĩ lâm sàng, bệnh nhân và các cơ quan y tế công cộng phải tiếp tục đưa ra các lựa chọn dựa trên chứng cứ đang phát triển.

III. Cơ sở

1. Dịch tễ học và gánh nặng y tế công cộng

Khoảng 240 triệu người là người mang HBV mạn tính (HBsAg), với sự khác biệt lớn theo vùng về các bệnh nhân có HBsAg dương tính giữa các mức độ bệnh dịch địa phương thấp (< 2%) và cao (> 8%). Tỷ lệ hiện mắc đang giảm dần ở một số nước có bệnh dịch địa phương cao do sự cải thiện tình trạng kinh tế xã hội, các chương trình tiêm chủng phổ cập và có lẽ là các biện pháp điều trị kháng virus có hiệu quả. Tuy nhiên, sự di dân và di cư hiện đang làm thay đổi tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ mắc mới tại một số nước có bệnh dịch địa phương thấp ở châu Âu (ví dụ Ý, Đức), do tỷ lệ hiện mắc HBsAg cao hơn ở người di cư và người tị nạn từ châu Âu so với dân bản xứ. Ngay cả với các chương trình tiêm chủng phổ cập, không thể phòng ngừa đáng kể các trường hợp nhiễm HBV cấp tính, đặc biệt là ở các nhóm dân số có nguy cơ cao. Số trường hợp tử vong liên quan đến HBV do xơ gan và/hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) tăng 33% từ năm 1990-2013, liên quan đến > 686.000 trường hợp năm 2013 trên toàn thế giới.

2. Virus học và sinh bệnh học miễn dịch

Chu kỳ sống của virus

Virus viêm gan B ở người thuộc họ *Hepadnaviridae* gồm các virus DNA nhỏ, có vỏ bọc, chủ yếu hướng gan. Ở vật chủ, virus sao chép và lắp ráp hoàn toàn trong tế bào gan, và các virion được phóng thích không gây bệnh tế bào thông qua con đường bài tiết của tế bào gan. Genome của virus cho thấy một tổ chức cực kỳ chặt. DNA nhỏ (3,2 kb), chuỗi đôi một phần, vòng tháo xoắn (rc) có đặc điểm 4 khung đọc mở mã hóa 7 protein: HBeAg (kháng nguyên vỏ HBV, protein dimer tiết), HBcAg (kháng nguyên lõi HBV, protein capsid của virus), HBV Pol/RT (polymerase, hoạt tính của enzym phiên mã ngược), PreS1/PreS2/HBsAg (glycoprotein lớp vỏ bề mặt lớn, trung bình và nhỏ), và HBx (kháng nguyên x HBV, điều hòa sự phiên mã cần thiết cho việc bắt đầu nhiễm virus). Sau khi virus xâm nhập vào tế bào gan, nucleocapsid HBV được vận chuyển đến nhân để phóng thích rcDNA genome. Trong nhân tương rcDNA được chuyển đổi thành một DNA đóng vòng cộng hóa trị (cccDNA), được bao bọc bởi histone để tạo thành một cấu trúc episome chromatin. Sau đó nó đóng vai trò như một mẫu phiên mã cho tất cả các bản phiên mã của virus được dịch mã thành các protein virus khác nhau. Bên cạnh việc mã hóa protein capsid và polymerase của virus, RNA pregenome (tiền genome) được chuyển mã ngược lại thành rcDNA mới bên trong capsid của virus. DNA chứa các nucleocapsid trong tế bào chất được quay vòng vào nhân để duy trì kho chứa cccDNA, hoặc được bao bọc và tiết ra thông qua lưới nội bào tương. Ngoài các virion truyền nhiễm hoàn chỉnh (đường kính 42 nm), các tế bào bị nhiễm tạo ra một lượng lớn các hạt virus con cỡ 22 nm hình cầu hoặc hình sợi, không genome, không lây nhiễm. Sự tích hợp genome của virus vào genome của vật chủ có thể xảy ra ngẫu nhiên, không đòi hỏi sự sao chép của virus nhưng nó là một trong những cơ chế quan trọng liên quan đến sự chuyển đổi tế bào gan.

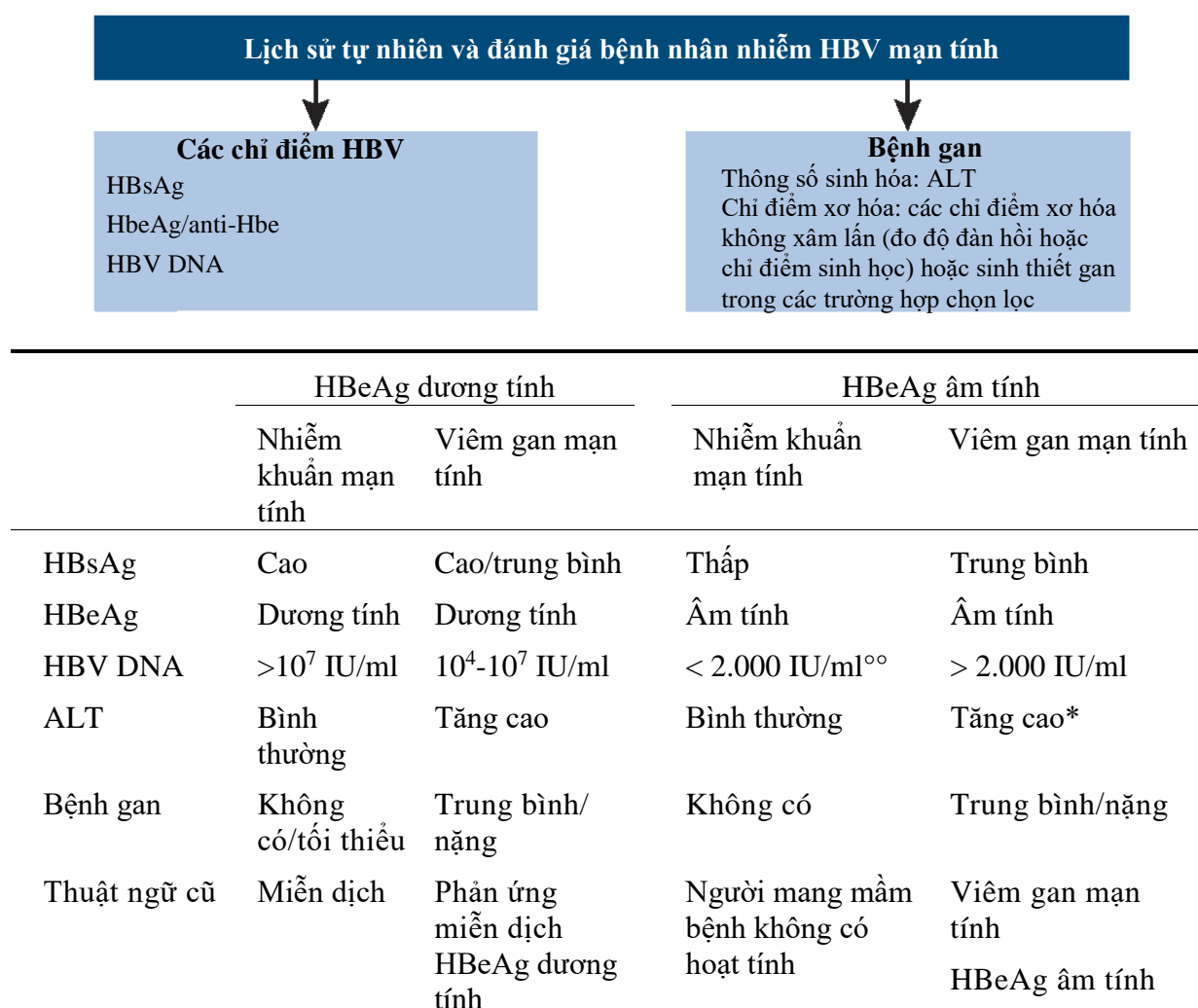
Biến đổi di truyền của virus viêm gan B (HBV)

Việc thiếu hoạt động đọc và sửa enzym phiên mã ngược dẫn đến các đột biến thường gặp của genome virus.

Sinh bệnh học miễn dịch

Trong các trường hợp nhiễm khuẩn cấp tính, đáp ứng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thích nghi với HBV là hiệu quả và kịp thời. Sự làm sạch virus liên quan đến sự cảm ứng phản ứng tế bào T thích nghi mạnh mẽ tạo ra tác dụng kháng virus cả phụ thuộc và không phụ thuộc vào sự phân giải tế bào thông qua biểu hiện của các cytokine kháng virus cũng như sự cảm ứng tế bào B tạo ra kháng thể trung hòa ngăn ngừa sự lây lan của virus. Sự luân chuyển tế bào gan do chết tế bào bị nhiễm virus dẫn đến làm giảm cccDNA.

Lịch sử tự nhiên và danh pháp mới cho các tình trạng mạn tính



Hình 1. Lịch sử tự nhiên và đánh giá bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính dựa trên HBV và các chỉ điểm bệnh gan. * Liên tục hoặc cách quãng. ^{oo}Nồng độ HBV DNA có thể từ 2.000-20.000 IU/ml ở một số bệnh nhân mà không có dấu hiệu viêm gan mạn tính.

4.Đánh giá ban đầu các đối tượng nhiễm HBV mạn tính

- (1) Việc đánh giá mức độ nặng của bệnh gan là điều quan trọng để xác định bệnh nhân nhằm điều trị và giám sát ung thư biểu mô tế bào gan. Điều này dựa trên khám thực thể và các thông số sinh hóa (aspartate aminotransferase [AST] và ALT, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], phosphatase kiềm, bilirubin, albumin và gamma globulin huyết thanh, công thức máu toàn phần và thời gian prothrombin). Khuyến cáo siêu âm gan qua đường bụng ở tất cả các bệnh nhân. Nên thực hiện sinh thiết gan hoặc một xét nghiệm không xâm lấn để xác định hoạt động của bệnh trong trường hợp các chỉ điểm sinh hóa và HBV cho thấy kết quả không đi đến kết luận. Trong số các phương pháp không xâm lấn, bao gồm đo độ cứng của gan và các chỉ điểm sinh học trong huyết thanh về xơ hóa gan, việc sử dụng kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua hầu hết đã được nghiên cứu và dường như mang lại độ chính xác chẩn đoán cao hơn trong việc phát hiện xơ gan. Độ chính xác chẩn đoán của tất cả các phương pháp không xâm lấn là tốt hơn ngoại trừ khẳng định xơ hóa tiến triển hoặc xơ gan. Các kết quả của đo độ đàn hồi thoáng qua có thể bị nhiễu do viêm nặng có liên quan đến nồng độ ALT cao.
- (2) Việc phát hiện HBeAg và anti-HBe (kháng thể kháng HBe) là cần thiết để xác định giai đoạn nhiễm HBV mạn tính.
- (3) Đo nồng độ HBV DNA trong huyết thanh là cần thiết để chẩn đoán, xác định giai đoạn nhiễm khuẩn, quyết định điều trị và theo dõi bệnh nhân sau đó.
- (4) Định lượng HBsAg trong huyết thanh có thể hữu ích, đặc biệt là ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg âm tính và ở bệnh nhân được điều trị bằng interferon-alfa (IFN α).
- (5) HBV genotype là không cần thiết trong việc đánh giá ban đầu mặc dù có thể hữu ích trong việc lựa chọn bệnh nhân được điều trị bằng IFN α cung cấp thông tin tiên lượng về xác suất đáp ứng với liệu pháp IFN α và nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan.
- (6) Cần loại trừ một cách có hệ thống các bệnh đi kèm, bao gồm nghiện rượu, bệnh tự miễn, bệnh gan chuyển hóa do gan nhiễm mỡ hoặc viêm gan nhiễm mỡ và các nguyên nhân khác của bệnh gan mạn tính, bao gồm cả đồng nhiễm virus viêm gan D (HDV), virus viêm gan C (HCV) và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).
- (7) Cần thực hiện xét nghiệm kháng thể kháng virus viêm gan A (anti-HAV) và cần khuyến những bệnh nhân có anti-HAV âm tính nên tiêm chủng phòng HAV.

IV. Hướng dẫn điều trị

1. Mục tiêu của điều trị

Mục tiêu chính của điều trị cho bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính là cải thiện sự sống còn và chất lượng cuộc sống bằng cách phòng ngừa sự tiến triển của bệnh và do đó là phát triển ung thư biểu mô tế bào gan. Các mục tiêu bổ sung của liệu pháp kháng virus là phòng ngừa lây truyền từ mẹ sang con, tái hoạt virus viêm gan B, phòng ngừa và điều trị các biểu hiện ngoài gan có liên quan đến HBV.

2. Tiêu chí của điều trị

Khuyến cáo

- Sự ức chế nồng độ HBV DNA dài hạn đại diện cho tiêu chí chính của tất cả các chiến lược điều trị hiện tại
- Sự mất HBeAg, có hoặc không có sự chuyển đổi huyết thanh anti-HBe, ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính (CHB) có HBeAg dương tính là một tiêu chí có giá trị, vì nó thường đại diện cho sự kiểm soát miễn dịch một phần về nhiễm HBV mạn tính
- Đáp ứng sinh hóa được xác định khi ALT trở về bình thường nên được xem như là một tiêu chí bổ sung, đạt được ở hầu hết các bệnh nhân có sự ức chế sao chép HBV dài hạn
- Mất HBsAg, có hoặc không có sự chuyển đổi huyết thanh anti-HBs, là tiêu chí tối ưu vì nó cho thấy sự ức chế mạnh sự sao chép HBV và biểu hiện protein của virus.

Bảng 1. Phân độ chứng cứ và khuyến cáo (phỏng theo hệ thống GRADE).

Cấp độ chứng cứ

- I** Các nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng
- II-1** Các thử nghiệm có đối chứng, không ngẫu nhiên
- II-2** Các nghiên cứu đoàn hệ hoặc phân tích bệnh-chứng
- II-3** Các thử nghiệm hàng loạt nhiều lần, gây ấn tượng mạnh, không đối chứng
- III** Ý kiến của các cơ quan có thẩm quyền, dịch tễ học mô tả

Cấp độ khuyến cáo

- 1** Khuyến cáo mạnh: Các yếu tố ảnh hưởng đến sức mạnh của khuyến cáo bao gồm chất lượng của chứng cứ, các kết quả quan trọng đối với bệnh nhân được giả định và chi phí
 - 2** Khuyến cáo yếu hơn: Biến động trong sự ưu tiên và giá trị, hoặc ít chắc chắn hơn: nhiều khả năng một khuyến cáo yếu được bảo đảm
Khuyến cáo được thực hiện với sự chắc chắn ít hơn: chi phí cao hơn hoặc tiêu thụ nguồn lực nhiều hơn
-

3. Chỉ định điều trị

Khuyến cáo

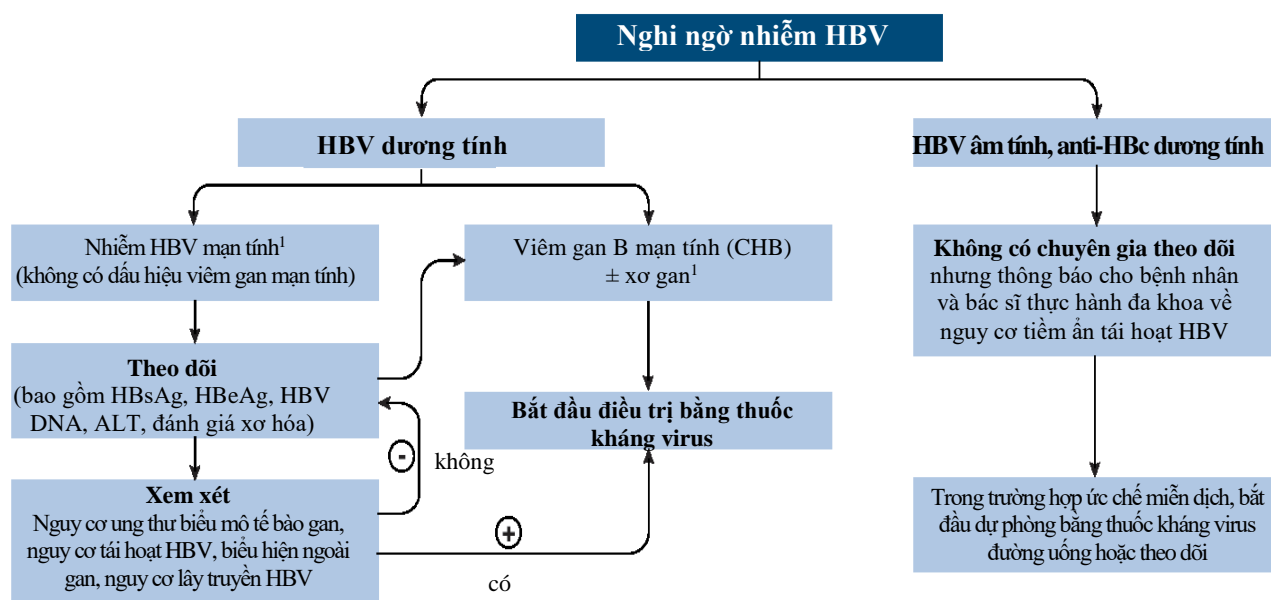
- Tất cả các bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính hoặc âm tính, được xác định bởi HBV DNA (> 2000 IU/ml, ALT $>$ giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và/hoặc ít nhất là hoại tử gan hoặc xơ hóa gan trung bình nên được điều trị (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân bị xơ gan còn bù hoặc mất bù cần có sự điều trị, với bất kỳ nồng độ HBV DNA nào phát hiện được và bất kể nồng độ ALT (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân có HBV DNA > 20.000 IU/ml và ALT > 2 lần ULN nên bắt đầu điều trị bất kể mức độ xơ hóa (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

- Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính, được xác định bởi nồng độ ALT bình thường liên tục và nồng độ HBV DNA cao, có thể được điều trị nếu họ trên 30 tuổi bất kể mức độ nặng của tổn thương gan về mô học (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 2).
- Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg dương tính hoặc HBeAg âm tính và tiền sử gia đình về ung thư biểu mô tế bào gan hoặc xơ gan và có biểu hiện ngoài gan có thể được điều trị ngay cả khi các chỉ định điều trị điển hình không được đáp ứng (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 2).

4.Theo dõi bệnh nhân hiện không điều trị

Khuyến cáo

- Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg dương tính dưới 30 tuổi và không đáp ứng bất kỳ chỉ định điều trị nào ở trên nên được theo dõi ít nhất mỗi 3-6 tháng (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg âm tính và HBV DNA trong huyết thanh < 2.000 IU/ml không đáp ứng bất kỳ chỉ định điều trị nào ở trên nên được theo dõi 6-12 tháng một lần (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg âm tính và HBV DNA trong huyết thanh ≥ 2000 IU/ml không đáp ứng bất kỳ chỉ định điều trị nào ở trên nên được theo dõi 3 tháng một lần trong năm đầu tiên và 6 tháng một lần sau đó (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 1).



5.Định nghĩa về đáp ứng

Đáp ứng có thể được chia thành đáp ứng virus, huyết thanh, sinh hóa và mô học. Tất cả các đáp ứng có thể được ước tính ở nhiều thời điểm trong và sau khi điều trị. Các định nghĩa về đáp ứng virus thay đổi theo thời gian (trong hoặc sau khi điều trị) và loại điều trị.¹

Đáp ứng virus

(1) Liệu pháp điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (NA)

- Đáp ứng virus trong khi điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (NA) được định nghĩa là HBV DNA không phát hiện được bằng xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase (PCR) nhạy với giới hạn phát hiện là 10 IU/ml. Không đáp ứng ban đầu được định nghĩa là giảm ít hơn 1 log₁₀ về HBV DNA trong huyết thanh sau 3 tháng điều trị. Đáp ứng virus một phần được định nghĩa là giảm HBV DNA hơn 1 log₁₀ IU/ml nhưng có thể phát hiện được HBV DNA sau ít nhất 12 tháng điều trị ở những bệnh nhân tuân thủ. Con bùng phát virus được định nghĩa là tăng nồng độ HBV DNA đã xác định hơn 1 log₁₀ IU/ml so với nồng độ DNA HBV thấp nhất (giá trị thấp nhất) trong khi điều trị; nó có thể đi trước bùng phát về sinh hóa, được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ ALT. Sự kháng của HBV với chất tương tự nucleoside/nucleotide được đặc trưng bởi sự lựa chọn các biến thể HBV với các đột biến thay thế acid amin mang lại giảm tính nhạy cảm với chất tương tự nucleoside/nucleotide được dùng.
- Ở những bệnh nhân ngừng điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide, đáp ứng virus kéo dài khi không điều trị có thể được định nghĩa là nồng độ HBV DNA trong huyết thanh < 2.000 IU/ml trong ít nhất 12 tháng sau khi kết thúc điều trị.

(2) Liệu pháp PegIFN α

- Đáp ứng virus được định nghĩa là nồng độ HBV DNA trong huyết thanh < 2.000 IU/ml. Điều này thường được đánh giá lúc 6 tháng và khi kết thúc điều trị.
- Đáp ứng virus kéo dài khi không điều trị được định nghĩa là nồng độ HBV huyết thanh trong huyết thanh < 2.000 IU/ml trong ít nhất 12 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Đáp ứng về huyết thanh đối với HBeAg là mất HBeAg và có sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg, tức là mất HBeAg và phát triển anti-HBe (chỉ đối với những bệnh nhân có HBeAg dương tính).

Đáp ứng về huyết thanh đối với HBsAg là mất HBsAg và có sự chuyển đổi huyết thanh HBsAg, tức là mất HBsAg và phát triển anti-HBs (đối với tất cả các bệnh nhân).

Đáp ứng sinh hóa được định nghĩa là nồng độ ALT trở về bình thường dựa trên giới hạn trên của mức bình thường (ULN) truyền thống (~40 IU/lít). Vì hoạt tính của ALT thường dao động theo thời gian, cần phải theo dõi ít nhất 1 năm sau khi điều trị cùng với xác định ALT ít nhất 3 tháng một lần để xác nhận đáp ứng sinh hóa kéo dài khi không điều trị. Cần lưu ý rằng tỷ lệ đáp ứng sinh hóa kéo dài khi không điều trị đôi khi có thể rất khó đánh giá vì tăng ALT thoáng qua trước khi sự thuyên giảm về sinh hóa kéo dài có thể xảy ra ở một số bệnh nhân viêm gan B mạn tính trong năm đầu tiên sau khi ngừng điều trị. Trong những trường hợp như vậy, tiếp tục theo dõi chặt chẽ ALT ít nhất 2 năm sau khi tăng ALT dường như là hợp lý để xác nhận sự thuyên giảm sinh hóa kéo dài khi không điều trị.

Đáp ứng về mô học được định nghĩa là giảm hoạt động viêm hoại tử (≥ 2 điểm về chỉ số hoạt động mô học hoặc hệ thống của Ishak) mà không làm trầm trọng thêm sự xơ hóa so với các kết quả mô học trước điều trị.

6.Điều trị nucleoside/nucleotide đối với bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính (CHB) chưa từng được điều trị

Hiệu quả

Khuyến cáo

Việc sử dụng dài hạn chất tương tự nucleoside/nucleotide mạnh có rào cản cao đối với sự đề kháng là lựa chọn điều trị bất kể mức độ nặng của bệnh gan (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).

- _ Phác đồ điều trị ưu tiên là ETV, TDF và ATA dưới dạng đơn trị liệu (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- _ Không khuyến cáo dùng LAM, ADV và TBV trong điều trị viêm gan B mạn tính (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).

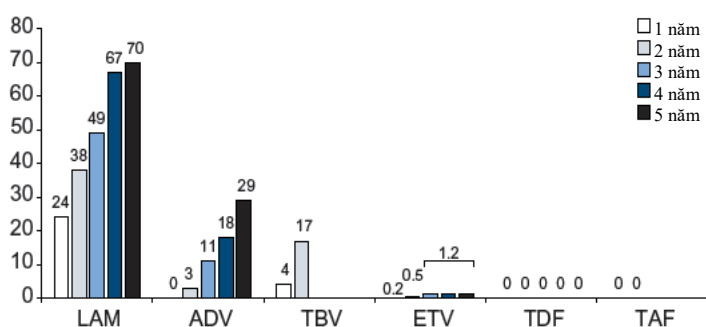
Bảng 2. Các khái niệm và đặc điểm chính của các chiến lược điều trị viêm gan B mạn tính hiện tại.

Đặc điểm	PegIFNα	ETV, TDF, TAF
Đường dùng	Tiêm dưới da	Dùng đường uống
Thời gian điều trị	48 tuần	Dài hạn cho đến khi mất HBsAg (có thể xem xét ngừng chất tương tự nucleoside/nucleotide sau vài năm trong các trường hợp được lựa chọn) ¹
Khả năng dung nạp	Thấp	Cao
Mối quan tâm về độ an toàn dài hạn	Sự dai dẳng của các phản ứng bất lợi rất hiếm gặp trong khi điều trị (tâm thần, thần kinh, nội tiết)	Có thể không (không chắc chắn về chức năng thận, các bệnh về xương đối với một số chất tương tự nucleoside/nucleotide)
Chống chỉ định	Nhiều (tức là bệnh mất bù, những bệnh đi kèm, v.v...)	Không có (điều chỉnh liều theo tốc độ lọc của cầu thận ước tính (eGFR) ²)
Chiến lược	Cảm ứng sự kiểm soát miễn dịch dài hạn bằng điều trị hữu hạn	Ngừng viêm gan và sự tiến triển bệnh bằng cách ức chế sự sao chép của virus
Mức độ ức chế virus	Trung bình (mô hình đáp ứng biến đổi)	Cao phổ biến
Ảnh hưởng đến sự mất HBeAg	Trung bình, tùy thuộc vào đặc điểm ban đầu	Thấp trong năm đầu tiên, tăng lên đến trung bình trong quá trình điều trị dài hạn

Ảnh hưởng đến nồng độ HBsAg	Thay đổi, tùy thuộc vào đặc điểm ban đầu (về tổng thể cao hơn so với chất tương tự nucleoside/nucleotide)	Thấp: tăng dần theo thời gian điều trị ở bệnh nhân có HBsAg dương tính ³ ; thường rất thấp ở bệnh nhân có HBsAg âm tính
Nguy cơ tái phát sau khi ngừng điều trị	Thấp đối với những bệnh nhân có đáp ứng kéo dài lúc 6-12 tháng sau khi điều trị	Trung bình nếu điều trị cũng cố được cung cấp sau khi chuyển đổi huyết thanh HBsAg. Cao đối với bệnh nhân có HBsAg âm tính
Quy tắc ngừng điều trị sớm	Có	Không
Nguy cơ phát triển kháng virus	Không	Từ tối thiểu cho đến không có ⁴

PegIFN α : pegylated interferon alfa; ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; TAF: tenofovir alafenamide; NA: chất tương tự nucleoside/nucleotide (nucleoside/chất tương tự nucleotide); eGFR: tốc độ lọc của cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate).

- 1 Xem phần ‘Các chiến lược điều trị’.
- 2 Điều chỉnh liều ở bệnh nhân có eGFR <50 ml/phút đối với tất cả chất tương tự nucleoside/nucleotide, ngoại trừ TAF (không có khuyến cáo về liều cho TAF ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) <15 ml/phút không được thăm phân máu).
- 3 Một trạng thái ổn định về đáp ứng huyết thanh học đã được quan sát vượt quá năm điều trị thứ 4.
- 4 Cho đến nay không phát hiện sự phát triển kháng TDF hoặc TAF.



Hình 3. Tỷ lệ tích lũy về sự kháng của HBV với lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (TBV), tenofovir (TDF) và tenofovir alafenamide (TAF) trong các thử nghiệm then chốt ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính chưa từng được điều trị bằng nucleoside/nucleotide (So sánh dữ liệu hiện có - không phải từ các nghiên cứu so sánh đối đầu). Không có chứng cứ về sự kháng thuốc đã được cho thấy sau 8 năm điều trị bằng TDF.⁶⁹

***Theo dõi bệnh nhân được điều trị bằng entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) hoặc tenofovir alafenamide (TAF)**

Khuyến cáo

- Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide nên được theo dõi bằng các đánh giá định kỳ bao gồm ALT và HBV DNA huyết thanh (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh thận được điều trị bằng bất kỳ chất tương tự nucleoside/nucleotide nào và tất cả bệnh nhân bất kể nguy cơ về thận được điều trị bằng TDF nên được theo dõi thận định kỳ, bao gồm ít nhất là tốc độ lọc của cầu thận ước tính (eGFR) và nồng độ phosphate huyết thanh (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân đang dùng TDF có nguy cơ phát triển và/hoặc có bệnh thận hoặc xương từ trước nên được xem xét chuyển sang dùng ETV hoặc TAF, tùy thuộc vào lần sử dụng LAM trước đó (Bằng chứng cấp độ II-2/I, khuyến cáo cấp độ 1).

***Kết quả dài hạn trong khi điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide**

Khuyến cáo

- Những bệnh nhân được điều trị dài hạn có hiệu quả bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide cần được giám sát ung thư biểu mô tế bào gan (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Giám sát ung thư biểu mô tế bào gan là bắt buộc đối với tất cả các bệnh nhân xơ gan cũng như những bệnh nhân có điểm số nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan ở mức độ trung bình hoặc cao khi bắt đầu điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

Bảng 3. Kết quả các nghiên cứu chính về điều trị viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính lúc 6 tháng sau 48 hoặc 52 tuần điều trị bằng pegylated interferon alfa (PegIFN α) và lúc 48 tuần hoặc 52 tuần điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide.

	PegIFN		Chất tương tự nucleoside			Chất tương tự nucleotide		
	PegIFN α 2a	PegIFN α 2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Liều*	180 μ g	100 μ g	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Chuyển đổi huyết thanh anti-HBe	32%	29%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
HBV DNA < 60-80 IU/ml	14%	7%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
ALT trở về bình thường#	41%	32%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
Mất HBsAg	3%	7%	0-1%	0,5%	2%	0%	3%	1%

Tài liệu tham khảo: xem Hướng dẫn thực hành lâm sàng (CPG) của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) năm 2012¹ đối với tất cả các loại thuốc ngoại trừ TAF.⁷⁶

PegIFN α : pegylated interferon alfa; ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; TAF: tenofovir alafenamide; LAM: lamivudine; TBV: telbivudine; ADV: adefovir; ALT: alanine aminotransferase.

* PegIFN α được dùng tiêm dưới da 1 lần/tuần và các chất tương tự nucleoside/nucleotide dưới dạng viên nén uống 1 lần/ngày.

Định nghĩa ALT trở về bình thường thay đổi giữa các thử nghiệm khác nhau (tức là giảm ALT xuống $\leq 1,25$ lần giới hạn trên của mức bình thường (xULN) trong thử nghiệm về ETV hoặc $\leq 1,3$ lần ULN trong thử nghiệm về TBV). Giới hạn định lượng dưới của xét nghiệm HBV DNA khác nhau giữa các nghiên cứu: < 29 IU/ml đối với các nghiên cứu về TAF.

Bảng 4. Kết quả của các nghiên cứu chính về điều trị viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính lúc 6 tháng sau 48 tuần điều trị bằng pegylated interferon alfa (PegIFN α) và lúc 48 tuần hoặc 52 tuần điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide.

	PegIFN PegIFN α 2a	Chất tương tự nucleoside			Chất tương tự nucleotide		
		TBV	ETV	ETV	ADV	TDF	TAF
Liều *	180 μ g	100 μ g	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV DNA $<60-80$ IU/ml	19%	72-73%	88%	90%	51-63%	93%	94%
ALT trở về bình thường #	59%	71-79%	74%	78%	72-77%	76%	83%
Mất HBsAg	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tài liệu tham khảo: xem Hướng dẫn thực hành lâm sàng (CPG) của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) năm 2012¹ đối với tất cả các loại thuốc ngoại trừ TAF.⁷⁴

PegIFN α : pegylated interferon alfa; ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; TAF: tenofovir alafenamide; LAM: lamivudine; TBV: telbivudine; ADV: adefovir; ALT: alanine aminotransferase.

* PegIFN α được dùng tiêm dưới da 1 lần/tuần và các chất tương tự nucleoside/nucleotide dưới dạng viên nén uống 1 lần/ngày.

Định nghĩa ALT trở về bình thường thay đổi giữa các thử nghiệm khác nhau (tức là giảm ALT xuống $\leq 1,25$ lần giới hạn trên của mức bình thường (xULN) trong thử nghiệm về ETV hoặc $\leq 1,3$ lần ULN trong thử nghiệm về TBV). Giới hạn định lượng dưới của xét nghiệm HBV DNA khác nhau giữa các nghiên cứu: < 29 IU/ml đối với các nghiên cứu về TAF.

***Ngừng điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide**

Khuyến cáo

- _ Không nên ngừng điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide sau khi sự mất HBsAg được xác định, có hoặc không có sự chuyển đổi huyết thanh anti-HBs (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- _ Có thể ngừng điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide ở bệnh nhân có HBeAg dương tính không xơ gan đạt được sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg ổn định và HBV DNA không phát hiện được và những người đã hoàn thành ít nhất 12 tháng điều trị. Theo

đôi chặt chẽ sau khi điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide được đảm bảo (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).

- Có thể xem xét ngừng điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính không xơ gan được chọn đã đạt được sự ức chế virus dài hạn (≥ 3 năm) khi dùng chất tương tự nucleoside/nucleotide nếu có thể đảm bảo theo dõi chặt chẽ sau khi điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).

Bảng 5. Các chỉ định lựa chọn ETV hoặc TAF so với TDF.*

1. Tuổi > 60

2. Bệnh về xương

Dùng steroid mạn tính hoặc sử dụng các thuốc khác làm mật độ xương xấu đi

Tiền sử xương dễ gãy

Loãng xương

3. Thay đổi về thận

eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²

Albumin niệu > 30 mg/24 giờ hoặc protein niệu trung bình với xét nghiệm que nhúng nước tiểu

Phosphate thấp (< 2,5 mg/dl)

Thăm phân máu

* TAF nên được ưu tiên hơn ETV ở những bệnh nhân trước đây sử dụng chất tương tự nucleoside.

** Cần điều chỉnh liều ETV nếu eGFR < 50 ml/phút; không cần điều chỉnh liều TAF ở người lớn hoặc thiếu niên (ít nhất là 12 tuổi và thể trọng ít nhất là 35 kg) với độ thanh thải creatinin ước tính ≥ 15 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút được thăm phân máu.

7. Xử trí bệnh nhân thất bại điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide

Khuyến cáo

- Phòng ngừa kháng thuốc nên dựa vào việc sử dụng điều trị đầu tay có rào cản cao đối với sự đề kháng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Nên kiểm tra sự tuân thủ điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide trong tất cả các trường hợp thất bại điều trị (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 1).
- Xử trí thất bại điều trị nên dựa trên dữ liệu đề kháng chéo của chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

- Nên thực hiện điều chỉnh điều trị ngay khi có sự thất bại về virus học khi điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide được xác định (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 1).

8. Đơn trị liệu bằng PegIFN α đối với bệnh nhân viêm gan B mạn tính

Hiệu quả

Khuyến cáo

- PegIFN α có thể được xem là một lựa chọn điều trị đầu tay cho bệnh nhân viêm gan B mạn tính mức độ nhẹ đến trung bình có HBeAg dương tính hoặc âm tính (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 2).
- Thời gian điều trị chuẩn của liệu pháp PegIFN α là 48 tuần (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Việc kéo dài thời gian điều trị bằng PegIFN α vượt quá tuần thứ 48 có thể có lợi ở một số bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính được chọn (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 2).

***Theo dõi bệnh nhân điều trị bằng PegIFN α**

Khuyến cáo

- Tất cả những bệnh nhân viêm gan B mạn tính điều trị bằng PegIFN α nên được theo dõi bằng đánh giá định kỳ ít nhất là công thức máu toàn phần, ALT, TSH, nồng độ HBV DNA và HBsAg trong huyết thanh (Chứng cứ cấp độ I/II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính điều trị bằng PegIFN α cũng nên được theo dõi bằng đánh giá định kỳ về HBeAg và anti-HBe (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có đáp ứng virus sau khi điều trị bằng PegIFN α nên được theo dõi dài hạn do nguy cơ tái phát (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

***Các yếu tố dự đoán đáp ứng với PegIFN α và quy tắc ngừng điều trị**

Khuyến cáo

- Ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính, nồng độ HBsAg trong huyết thanh > 20.000 IU/ml đối với genotype B và C hoặc không giảm nồng độ HBsAg đối với genotype A và D, ở tuần thứ 12 của liệu pháp PegIFN α có liên quan đến xác suất rất thấp về chuyển đổi huyết thanh HBeAg sau đó và có thể được sử dụng làm quy tắc ngừng điều trị bằng PegIFN α (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).
- Ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính và genotype A-D, nồng độ HBsAg > 20.000 IU/ml lúc 24 tuần của liệu pháp PegIFN α có liên quan đến xác suất

rất thấp về chuyển đổi huyết thanh HBeAg và có thể được sử dụng làm quy tắc ngừng điều trị bằng PegIFN α (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).

- Ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính và genotype D, sự kết hợp giữa không giảm nồng độ HBsAg và giảm $< 2 \log_{10}$ IU/ml về nồng độ HBV DNA trong huyết thanh lúc 12 tuần sau khi điều trị bằng PegIFN α dự đoán không đáp ứng và nên được sử dụng làm quy tắc ngừng điều trị bằng PegIFN α (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

Bảng 6. Dữ liệu đề kháng chéo với các biến thể kháng HBV thường gặp nhất.

Biến thể HBV	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF/TAF*
Thể hoang dại	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/1 \pm I169T \pm R V173L \pm M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I \pm T184G \pm R S202I/G	R	R	R	S	S

Dữ liệu các thể đột biến acid amin được trình bày ở cột bên trái và mức nhạy cảm được cho đối với mỗi loại thuốc: S (nhạy cảm, sensitive), I (nhạy cảm trung gian/giảm nhạy cảm), R (đề kháng).

ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; TAF: tenofovir alafenamide; LAM: lamivudine; ADV: adefovir.

* Dữ liệu *in vitro* đối với tenofovir, dữ liệu *in vitro* đối với TDF, không có dữ liệu lâm sàng đối với TAF.

Bảng 7. Xử trí bệnh nhân phát triển kháng chất tương tự nucleoside/nucleotide.

Mô hình kháng	Chiến lược cứu nguy được khuyến cáo
Kháng LAM	Chuyển sang TDF hoặc TAF
Kháng TBV	Chuyển sang TDF hoặc TAF
Kháng ETV	Chuyển sang TDF hoặc TAF
Kháng ADV	Nếu chưa từng điều trị bằng LAM: chuyển sang ETV hoặc TDF hoặc TAF Nếu kháng LAM: chuyển sang TDF hoặc TAF Nếu HBV DNA ổn định: thêm vào ETV*** hoặc chuyển sang ETV
Kháng TDF hoặc TAF **	Nếu chưa từng điều trị bằng LAM: chuyển sang ETV Nếu kháng LAM: thêm vào ETV*
Kháng nhiều thuốc	Chuyển sang kết hợp ETV cộng với TDF hoặc TAF

ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; TAF: tenofovir alafenamide; LAM: lamivudine; ADV: adefovir; TBV: telbivudine.

* Độ an toàn dài hạn của những kết hợp này chưa được biết.

** Cho đến nay chưa thấy trên lâm sàng; thực hiện xác định genotype và phenotype trong phòng xét nghiệm chuyên nghiệp để xác định dữ liệu kháng chéo.

*** Đặc biệt ở những bệnh nhân có đột biến kháng ADV (rA181T/V và/hoặc rN236T) và tải lượng virus cao, đáp ứng với TDF (TAF) có thể kéo dài.

***Kết quả dài hạn sau điều trị bằng PegIFN α**

Khuyến cáo

_ Những bệnh nhân có đáp ứng kéo dài sau khi điều trị bằng PegIFN α và nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan ban đầu cao vẫn nên được giám sát về ung thư biểu mô tế bào gan ngay cả khi họ đã đạt được mất HBsAg (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 1).

Liệu pháp phối hợp đối với viêm gan B mạn tính

Chất tương tự nucleoside/nucleotide cộng với chất tương tự nucleoside/nucleotide

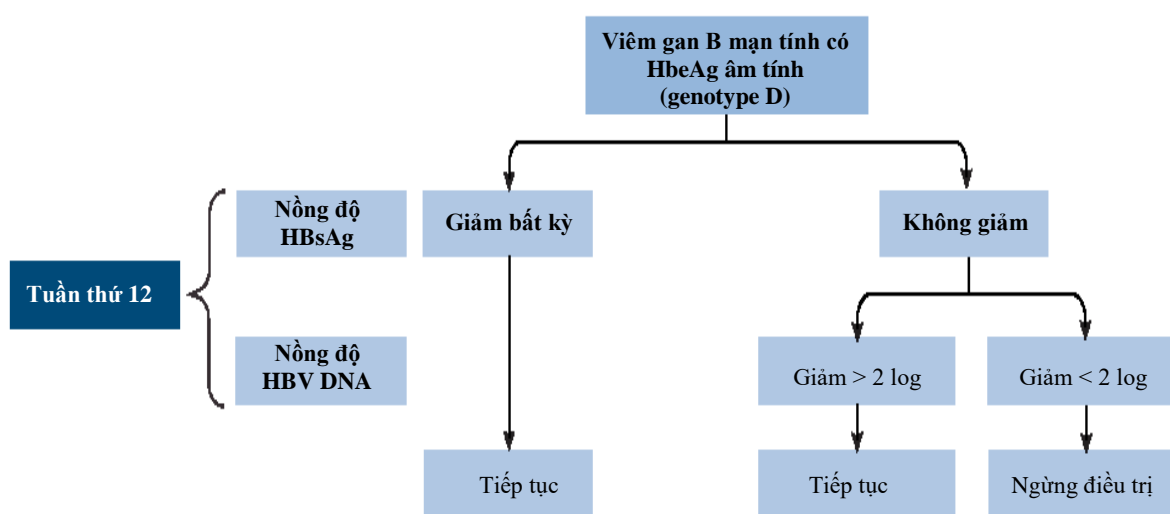
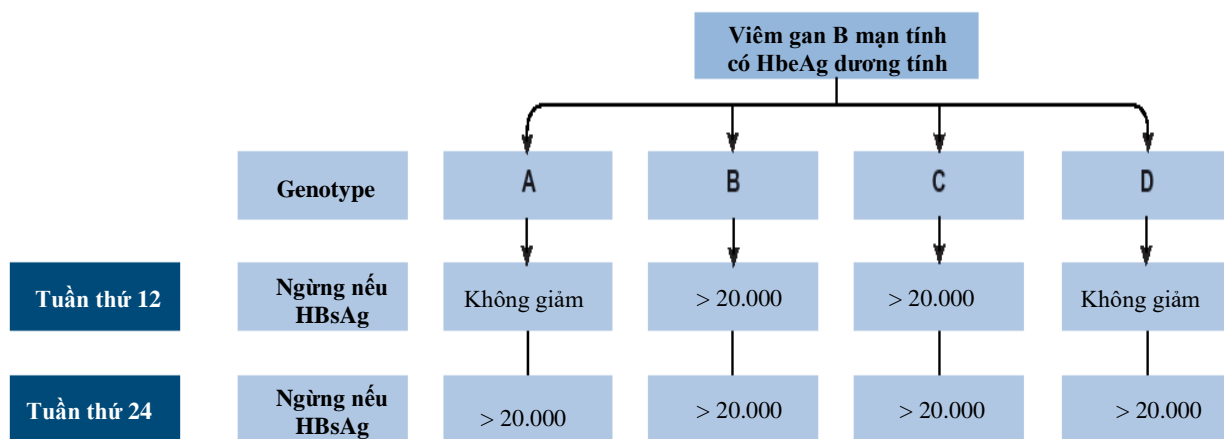
Khuyến cáo

- _ Không khuyến cáo điều trị phối hợp mới bằng 2 chất tương tự nucleoside/nucleotide có rào cản cao đối với sự đề kháng (ETV, TDF, TAF) (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- _ Ở những bệnh nhân tuân thủ điều trị có sự ức chế sao chép HBV không hoàn toàn đạt đến ổn định trong khi điều trị dài hạn bằng ETV hoặc TDF/TAF, có thể xem xét chuyển sang dùng loại thuốc khác hoặc kết hợp cả hai loại thuốc (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 2).

9.Chất tương tự nucleoside/nucleotide cộng với PegIFN α

Khuyến cáo

- _ Không khuyến cáo điều trị phối hợp mới bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide và PegIFN α (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- _ Ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính chưa từng được điều trị, không khuyến cáo điều trị trước trong thời gian ngắn bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide trước khi dùng PegIFN α (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- _ Ở những bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính bị ức chế bởi chất tương tự nucleoside/nucleotide dài hạn, không khuyến cáo cộng thêm PegIFN α hoặc chuyển sang PegIFN α (Chứng cứ cấp độ II, khuyến cáo cấp độ 1).



Hình 4. Các quy tắc ngừng điều trị lúc tuần thứ 12 và tuần thứ 24 đối với những bệnh nhân có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính được điều trị bằng PegIFN α . Các quy tắc này dựa trên genotype của virus, nồng độ HBsAg và HBV.

10. Điều trị bệnh nhân bị xơ gan mất bù

Khuyến cáo

- Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù cần phải được điều trị ngay lập tức bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide có rào cản cao đối với sự đề kháng, bất kể mức độ sao chép của HBV và cần được đánh giá để ghép gan (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 1).
- Chống chỉ định dùng PegIFN α ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 1).
- Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về khả năng dung nạp thuốc và sự phát triển các tác dụng phụ hiểm gặp như nhiễm acid lactic hoặc rối loạn chức năng thận (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

11. Phòng ngừa tái phát HBV sau khi ghép gan

Khuyến cáo

- Tất cả các bệnh nhân trong danh sách chờ ghép gan bị bệnh gan liên quan đến HBV cần phải được điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II, khuyến cáo cấp độ 1).
- Khuyến cáo kết hợp immunoglobulin kháng viêm gan B (hepatitis B immunoglobulin , HBIG) và một chất tương tự nucleoside/nucleotide mạnh sau khi ghép gan để dự phòng tái phát HBV (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp có thể ngừng dùng HBIG nhưng cần được dự phòng bằng một thuốc với chất tương tự nucleoside/nucleotide mạnh (Chứng cứ cấp độ II-1, khuyến cáo cấp độ 2).
- Những bệnh nhân có HBsAg âm tính nhận gan từ người cho có dấu hiệu nhiễm HBV trong quá khứ (anti-HBc dương tính) có nguy cơ tái phát HBV và nên được dự phòng bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

12. Điều trị ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt bị nhiễm HBV

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV

Khuyến cáo

- Tất cả các bệnh nhân đồng nhiễm HBV có HIV dương tính nên bắt đầu liệu pháp kháng retrovirus (ART) bất kể số lượng tế bào CD (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HBV nên được điều trị bằng phác đồ ART dựa trên TDF hoặc TAF (Chứng cứ cấp độ I đối với TDF, II-1 đối với TAF, khuyến cáo cấp độ 1).

Bệnh nhân đồng nhiễm HDV

Khuyến cáo

- PegIFN α trong ít nhất 48 tuần là sự lựa chọn điều trị hiện tại đối với bệnh nhân đồng nhiễm HDV-HBV có bệnh gan còn bù (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Ở những bệnh nhân đồng nhiễm HDV-HBV có sự sao chép DNA HBV đang tiếp tục, nên xem xét điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Điều trị bằng PegIFN α có thể được tiếp tục cho đến tuần thứ 48 bất kể mô hình đáp ứng trong khi điều trị nếu được dung nạp tốt (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).

Bệnh nhân đồng nhiễm HCV

Khuyến cáo

- Điều trị HCV bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) có thể gây tái hoạt HBV. Những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn điều trị HBV nên được điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân có HBsAg dương tính đang được điều trị bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) nên được xem xét dự phòng bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide cho đến tuần thứ 12 sau khi dùng DAA và theo dõi chặt chẽ (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).
- Nên theo dõi những bệnh nhân có HBsAg âm tính, anti-HBc dương tính đang được điều trị bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp và kiểm tra về sự tái hoạt HBV trong trường hợp tăng ALT (Chứng cứ cấp độ II, khuyến cáo cấp độ 1).

Viêm gan B cấp tính

Khuyến cáo

- Hơn 95% người lớn bị viêm gan virus B cấp tính không cần điều trị đặc hiệu bởi vì họ sẽ hồi phục hoàn toàn tự nhiên (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Chỉ những bệnh nhân bị viêm gan B cấp tính nặng được đặc trưng bởi bệnh đông máu hoặc diễn tiến kéo dài nên được điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide và xem xét để ghép gan (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

Trẻ em

Khuyến cáo

- Ở trẻ em, diễn tiến của bệnh thường nhẹ và hầu hết trẻ em không đáp ứng các chỉ định điều trị chuẩn. Do đó cần thận trọng khi điều trị (Chứng cứ cấp độ II-3, khuyến cáo cấp độ 1).
- Ở trẻ em và thiếu niên đáp ứng tiêu chuẩn điều trị, có thể sử dụng ETV, TDF, TAF và PegIFN α ở các nhóm đối tượng này (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).

Nhân viên y tế

Khuyến cáo

- Nhiễm HBV đơn độc không nên loại trừ người bị nhiễm HBV từ việc thực hành hoặc nghiên cứu về phẫu thuật, nha khoa, y khoa hoặc các lĩnh vực y tế liên quan (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những nhân viên y tế thực hiện các thủ thuật dễ bị phơi nhiễm với HBV DNA trong huyết thanh > 200 IU/ml có thể được điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide để giảm nguy cơ lây truyền (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).

Phụ nữ có thai

Khuyến cáo

- Đặc biệt khuyến cáo nên sàng lọc HBsAg trong 3 tháng đầu của thai kỳ (Chứng cứ cấp độ 1, khuyến cáo cấp độ 1).
- Ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không bị xơ hóa nặng có dự định mang thai trong tương lai gần thì có thể trì hoãn điều trị cho đến khi đứa trẻ được sinh ra (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 2).
- Khuyến cáo điều trị bằng TDF cho phụ nữ mang thai bị viêm gan B mạn tính, xơ hóa hoặc xơ gan tiến triển (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Ở phụ nữ có thai đã điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide, nên tiếp tục dùng TDF trong khi nên chuyển ETV hoặc chất tương tự nucleoside/nucleotide khác sang TDF (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Ở tất cả phụ nữ mang thai có nồng độ HBV DNA cao (> 200.000 IU/ml) hoặc nồng độ HBsAg [$4 \log_{10}$ IU/ml, dự phòng bằng TDF nên bắt đầu ở tuần thứ 24-28 của thai kỳ và tiếp tục đến 12 tuần sau khi sinh (Chứng cứ cấp độ 1, khuyến cáo cấp độ 1).
- Không chống chỉ định cho con bú sữa mẹ ở những phụ nữ có HBsAg dương tính không được điều trị hoặc đang điều trị hoặc dự phòng dựa trên TDF (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 2).

Bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch hoặc hóa trị liệu

Khuyến cáo

- Tất cả các đối tượng cho hóa trị liệu và liệu pháp ức chế miễn dịch cần được kiểm tra về các chỉ điểm HBV trước khi ức chế miễn dịch (Chứng cứ cấp độ I, khuyến cáo cấp độ 1).
- Tất cả bệnh nhân có HBsAg dương tính cần phải được điều trị hoặc dự phòng bằng ETV hoặc TDF hoặc TAF (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những đối tượng có HBsAg âm tính, anti-HBc dương tính nên được dự phòng kháng HBV nếu họ có nguy cơ tái hoạt HBV cao (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

Bệnh nhân thâm phân và ghép thận

Khuyến cáo

- Tất cả những bệnh nhân đang thâm phân và được ghép thận cần phải được sàng lọc về các chỉ điểm của HBV (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Những bệnh nhân thâm phân có HBsAg dương tính nên được điều trị bằng ETV hoặc TAF (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Tất cả những bệnh nhân được ghép thận có HBsAg dương tính nên được dự phòng hoặc điều trị bằng ETV hoặc TAF (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).

- Cần theo dõi những đối tượng có HBsAg âm tính, HBc dương tính về nhiễm HBV sau khi ghép thận (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 1).

Biểu hiện ngoài gan

Khuyến cáo

- Những bệnh nhân bị nhiễm HBV tái phát và biểu hiện ngoài gan cần được điều trị kháng virus bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide (Chứng cứ cấp độ II-2, khuyến cáo cấp độ 1).
- Không nên dùng PegIFN α ở những bệnh nhân có biểu hiện ngoài gan liên quan đến miễn dịch (Chứng cứ cấp độ III, khuyến cáo cấp độ 1).

V. Các chỉ điểm mới về nhiễm HBV

cccDNA của virus là một dạng genome chính chịu trách nhiệm cho sự tồn tại dai dẳng của nhiễm virus và đã cho thấy sự tồn tại dai dẳng ở gan của bệnh nhân bị nhiễm virus ngay cả sau khi điều trị dài hạn bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide và thậm chí sau khi mất HBsAg và chuyển đổi huyết thanh HBsAg. Sự điều hòa kho chứa cccDNA trong gan liên quan đến một số yếu tố bao gồm động học của nhiễm virus trong gan và đáp ứng miễn dịch kháng virus trong gan. Hơn nữa, hoạt động phiên mã của cccDNA được kiểm soát bởi sự điều hòa biểu sinh tốt có thể liên quan đến các yếu tố virus và vật chủ. Ngoài sự cần thiết phải có các xét nghiệm chuẩn hóa, giới hạn chính của nghiên cứu cccDNA là yêu cầu sinh thiết gan; do đó các chỉ điểm sinh học thay thế đang được đánh giá (xem bên dưới). Đáng chú ý là không phải tất cả các bản phiên mã được biểu hiện từ cccDNA mà cũng có thể được biểu hiện từ các trình tự virus được tích hợp trong genome của vật chủ. Sự sao chép genome của virus không thể xảy ra từ các mảnh này, nhưng biểu hiện HBsAg có thể xảy ra từ gene vỏ bọc trong cccDNA và/hoặc trong các mảnh của virus, giải thích ít nhất một phần lý do tại sao việc định lượng HbsAg không phải là một chỉ điểm sinh học hoàn hảo về cccDNA trong gan. Việc định lượng nồng độ cccDNA và hoạt động phiên mã của nó sẽ là quan trọng trong các thử nghiệm lâm sàng đánh giá các khái niệm điều trị mới để chữa khỏi nhiễm HBV.

Kháng nguyên liên quan đến lõi của virus viêm gan B (HBcrAg) là một chỉ điểm sinh học kết hợp chứa một số kháng nguyên biểu hiện từ gene precore/core: HBcAg, HBeAg và protein tiền chất prec22. Các protein liên quan đến HBcrAg cũng có thể được phát hiện trong các virion của virus viêm gan B tuần hoàn (hạt Dane) cũng như trong các hạt Dane HBV DNA âm tính có chứa protein precore 22 kDa, vượt quá các hạt Dane ~ 100 lần và có thể cũng có trong RNA pregenome chứa virion. Chỉ điểm này không chồng lấn với việc định lượng HBsAg, và trái ngược với HBsAg, việc định lượng HBcrAg có thể không bị ảnh hưởng bởi sự dịch mã từ các trình tự virus tích hợp. Do đó, việc định lượng HBcrAg có thể cung cấp thêm thông tin liên quan đến hoạt động dịch mã của sự nhiễm HBV ngoài định lượng HBsAg. Làm thế nào để sử dụng tốt nhất xét nghiệm mới này trong việc xử trí bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính vẫn còn là vấn đề tranh luận. Người ta đã chứng minh rằng nồng độ HbcrAg trong huyết thanh có thể phản ánh một phần lượng DNA trong gan và cccDNA ở tế bào gan, đặc biệt ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính.^{228,229} Điều này cũng có thể hữu ích trong việc xác định giai đoạn của nhiễm HBV mạn tính, đặc biệt ở bệnh nhân có Hbe âm tính, cũng như dự đoán nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan lâu dài.^{228,230-232} Một số nghiên cứu gợi ý rằng chỉ điểm sinh học này cũng có thể được sử dụng để theo dõi các phương pháp điều trị dựa trên chất tương tự nucleoside/nucleotide hoặc PegIFN α và dự đoán

hiệu quả điều trị bao gồm nguy cơ tái phát sau khi ngừng chất tương tự nucleoside/nucleotide. Hầu hết các nghiên cứu này được thực hiện ở Nhật và các nghiên cứu tương quan lớn có nguồn gốc từ các bệnh nhân da trắng vẫn đang thiếu. Do đó, các nghiên cứu vẫn tiếp tục chờ đợi được cung cấp bằng chứng rõ ràng cho sự vượt trội của chỉ điểm này trong việc ra quyết định lâm sàng trên các chỉ điểm HBV được xác định giống như việc định lượng HBsAg và HBV DNA.

HBV RNA tuần hoàn lần đầu tiên được mô tả vào năm 1996 trong huyết thanh của bệnh nhân nhiễm HBV và sau đó như là một chỉ điểm tiềm năng mới để theo dõi việc điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide. HBV RNA có thể được phóng thích ra trong huyết thanh dưới dạng RNA pregenome có vỏ bọc chứa virion,²³⁶ nhưng sự mô tả đặc điểm đầy đủ của các RNA tuần hoàn này đang được tiến hành. Do sự tương quan mạnh mẽ với cccDNA trong gan, HBV RNA trong huyết thanh là một chỉ điểm đáng lưu ý để nghiên cứu hoạt động phiên mã của cccDNA.²³⁶⁻²³⁸ Sự tương quan mạnh mẽ giữa động học của HBV RNA trong huyết thanh về định lượng và mất HBeAg ở cả những bệnh nhân được điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide và PegIFN α đã được chứng minh gần đây bằng cách sử dụng quy trình nhằm khuếch đại nhanh và mới của các cDNA-end với phản ứng chuỗi polymerase (RACE-PCR). Việc định lượng RNA HBV cũng có thể hữu ích trong việc dự đoán sự phục hồi của virus sau khi ngừng chất tương tự nucleoside/nucleotide. Cần tiếp tục nghiên cứu thêm liệu thử nghiệm đồng thời các chỉ điểm sinh học của HBV sao chép, phiên mã và dịch mã khác nhau sẽ cho phép xác định rõ hơn về “hoạt động” riêng rẽ của sự nhiễm HBV mạn tính giúp dự đoán tốt hơn các kết quả điều trị dài hạn hay không.

VI. Các lựa chọn điều trị trong tương lai

Các lựa chọn điều trị đối với HBV

Nhiều chương trình nghiên cứu đang được tiến hành để phát triển các khái niệm điều trị mới tập trung vào việc làm sạch HBsAg ở một tỷ lệ bệnh nhân đáng kể, với mục đích chính là: i) ngừng điều trị mà không có nguy cơ tái phát virus và không có nguy cơ tiến triển bệnh gan, và ii.) để làm giảm thêm nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan.

Một số định nghĩa về chữa khỏi đã được đề xuất sau một số cuộc hội thảo quốc tế. Một phương pháp chữa khỏi thực sự có thể không khả thi vì HBV DNA được tích hợp vào genome của vật chủ. Hơn nữa, trong số những người đã khỏi viêm gan B cấp tính, việc cccDNA của virus vẫn có thể được phát hiện trong gan đã giải thích sự tái hoạt sao chép HBV khi những người ‘đã hồi phục’ này bị ức chế miễn dịch trầm trọng. Khả năng ‘chữa khỏi’ HBV ở những giai đoạn đầu của bệnh gan về mặt lý thuyết sẽ có tác động lớn hơn đến việc giảm nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan.

Các lựa chọn điều trị mới được đánh giá tiền lâm sàng và giai đoạn đầu lâm sàng có thể được phân loại thành các thuốc kháng virus trực tiếp và các thuốc miễn dịch trị liệu.

Thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp bao gồm các thuốc ức chế sự xâm nhập của HBV, các thuốc nhằm phá hủy hoặc làm im lặng cccDNA, các cách tiếp cận đến các bản phiên mã của virus bằng siRNA hoặc các anti-sense oligonucleotide, các chất điều biến lắp ráp nucleocapsid, các cách tiếp cận để giảm sự phóng thích HBsAg trong huyết thanh. Danh sách này không có nghĩa là toàn diện vì nhiều đích virus hiện đang được sàng lọc để phát hiện thuốc. Các thử nghiệm lâm sàng pha đầu tiên đang được tiến hành đối với một số thuốc này.

Các lựa chọn điều trị đối với HDV

Hiện tại, những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HDV phải được điều trị bằng PegIFN α . Tỷ lệ thành công của các điều trị này là thấp. Một số đối tượng đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng chủ yếu kết hợp với PegIFN α và/hoặc chất tương tự nucleoside/nucleotide bao gồm các chất ức chế xâm nhập HBV/HDV (Myrcludex-B), thuốc ức chế phóng thích HBsAg (acid nucleic) và các thuốc ức chế prenyl hóa kháng nguyên HDV lớn. Bất cứ khi nào có thể, nên xem xét việc đưa vào các thử nghiệm lâm sàng mới này, dưới dạng thuốc cứu nguy sự thất bại của PegIFN α hoặc để cải thiện tỷ lệ điều trị thành công ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị.

VII. Các vấn đề chưa được giải quyết và nhu cầu chưa được đáp ứng

- Khi nào thì bắt đầu điều trị kháng virus ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HBeAg dương tính
- Các quy tắc ngừng điều trị đối với những bệnh nhân điều trị bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide có HBeAg âm tính
- Các tiêu chuẩn tái điều trị sau khi ngừng chất tương tự nucleoside/nucleotide
- Làm thế nào để đẩy nhanh sự giảm HBsAg đối với những bệnh nhân được điều trị dài hạn bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide?
- Các yếu tố dự đoán điều trị kéo dài ban đầu hoặc trong khi điều trị tốt hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng PegIFN α
- Xác định nguy cơ tồn dư về ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân được điều trị dài hạn bằng chất tương tự nucleoside/nucleotide và ảnh hưởng đến sự giám sát
- Nhu cầu không được đáp ứng: các biện pháp điều trị mới với thời gian hữu hạn và tỷ lệ chữa khỏi cao
- Làm thế nào để xác định một phương pháp chữa khỏi HBV? Định nghĩa các tiêu chí mới
- Các chỉ điểm sinh học để chữa khỏi nhiễm virus và để chữa khỏi bệnh gan