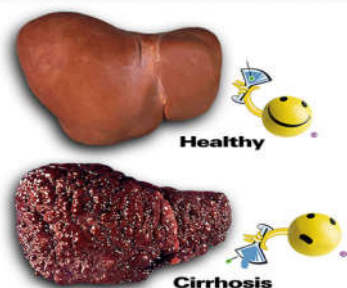




Medic Center

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

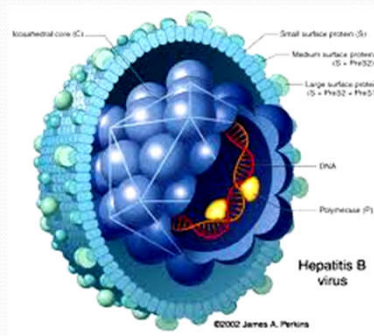


TS.BS. Phạm Thị Thu Thủy

Trung tâm MEDIC, TP. Hồ Chí Minh

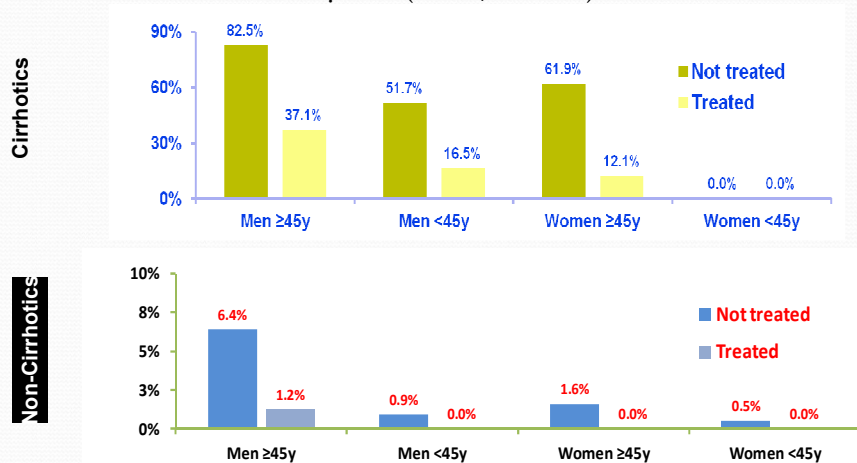
1. Mục tiêu và tầm quan trọng của điều trị
2. Điều trị cho đối tượng nào?
3. Lộ trình điều trị- công cụ theo dõi mới?
4. Hướng điều trị mới?
5. Trình cas lâm sàng?
6. Kết luận

1. MỤC TIÊU VÀ TẦM QUAN TRỌNG CỦA ĐIỀU TRỊ



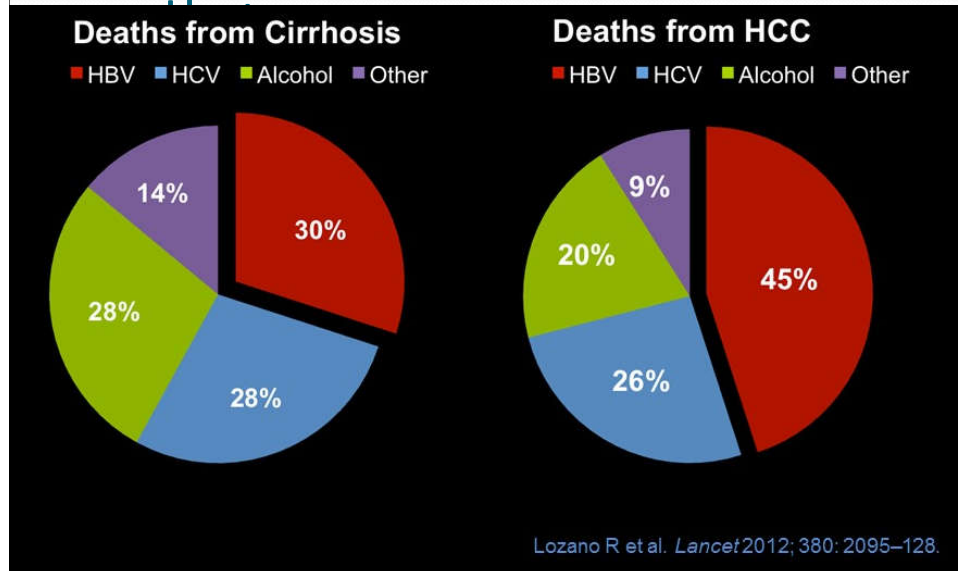
Tỉ lệ HCC trong quần thể bệnh nhân CHB tùy theo tuổi, phái tính, có xơ gan hay không? có điều trị hay không?

tỉ lệ HCC (số cas/ 1000 bn)



Lin D. et al, AASLD 2014

Ảnh hưởng HBV đối với xơ gan và



Diễn tiến viêm gan B mạn tính



Yếu tố liên quan diễn tiến nhiễm HBV

Viral

Tồn tại HBeAg kéo dài

HBV-DNA cao kéo dài

HBV genotype C > genotype B

Đột biến Core promoter và Pre-S deletion*

Ký chủ

Nam

ALT flare

ALT tăng kéo dài

Xơ gan*

Tiểu đường*

Môi trường

Rượu

Thuốc lá*

Aflatoxin*

Đồng nhiễm HCV, HDV, hay HIV

*Factors shown to be associated with an increases risk of HCC only Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HCC, hepatocellular carcinoma

Modified from Kwon and Lok. Nat. Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 275-284.

VGB genotypes (A to H) theo vùng địa lý

North Europe
& USA - A

Mediterranean
basin - D

Africa
E & D

India
A

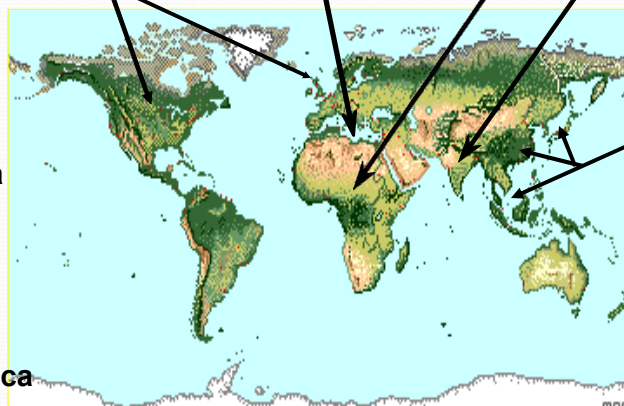
Rare types:

F – Latin
America

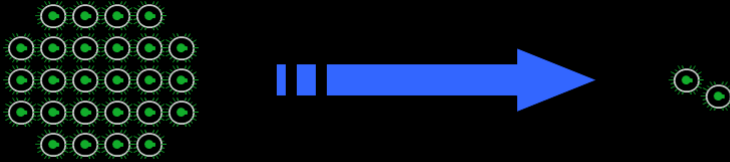
G –France,
USA

H –Mexico,
Latin America

Far East
B & C



Mục tiêu điều trị viêm gan B mạn: Ước chế siêu vi lâu dài

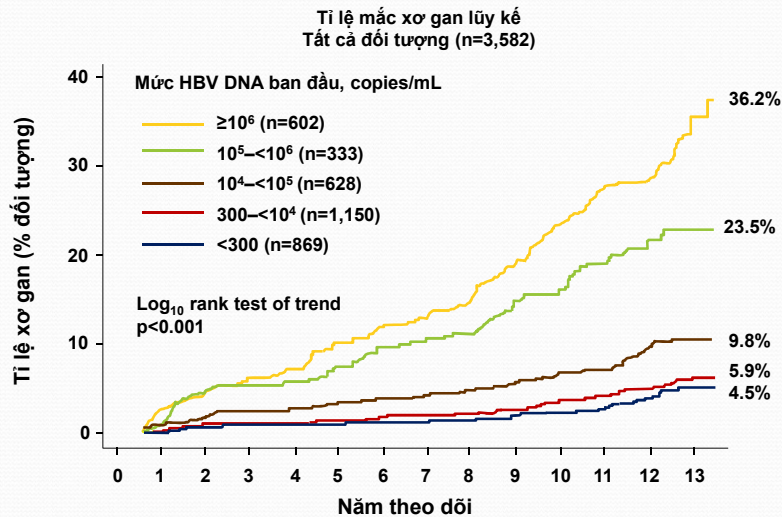


1. Giảm viêm hoại tử, xơ hóa, xơ gan
2. Giảm xơ gan mất bù
3. Giảm tỉ lệ ung thư gan
4. Giảm tử vong

2. ĐIỀU TRỊ CHO ĐỐI TƯỢNG NÀO?



R.E.V.E.A.L: Lượng virus ban đầu cao gắn liền với tăng tỉ lệ xơ gan



Adapted from Iloeje UH, et al. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.

ALT & Cirrhosis - HCC

AASLD 2008

3,233 bệnh nhân Châu Á

Theo Yuen et al. *Gut* 2005;
54: 1610-1614

⇒ Ngưỡng ALT bình thường
ở người Châu Á:

Nam : 30 U/L

Nữ : 19 U/L

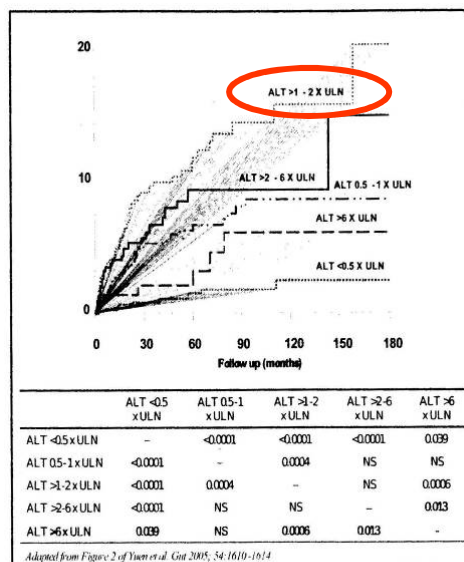
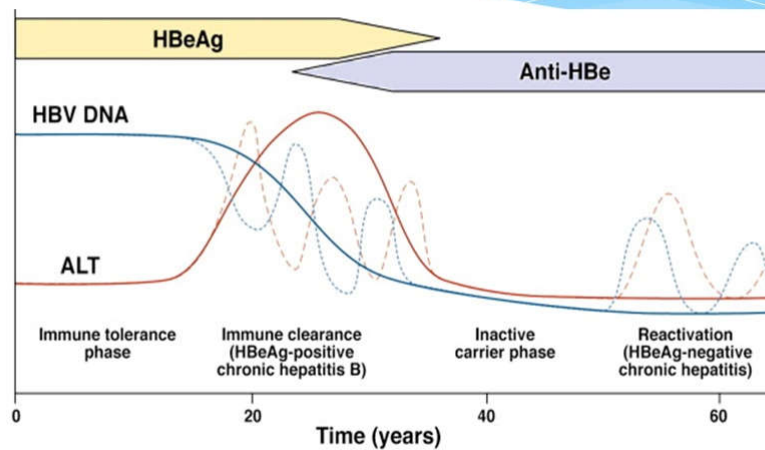


Figure 1. Cumulative risk of development of complications stratified according to alanine aminotransferase (ALT) levels on presentation. The table depicts p values for comparisons between different groups of patients. ULN, upper limit of normal.

Phases of Chronic Hepatitis B Infection

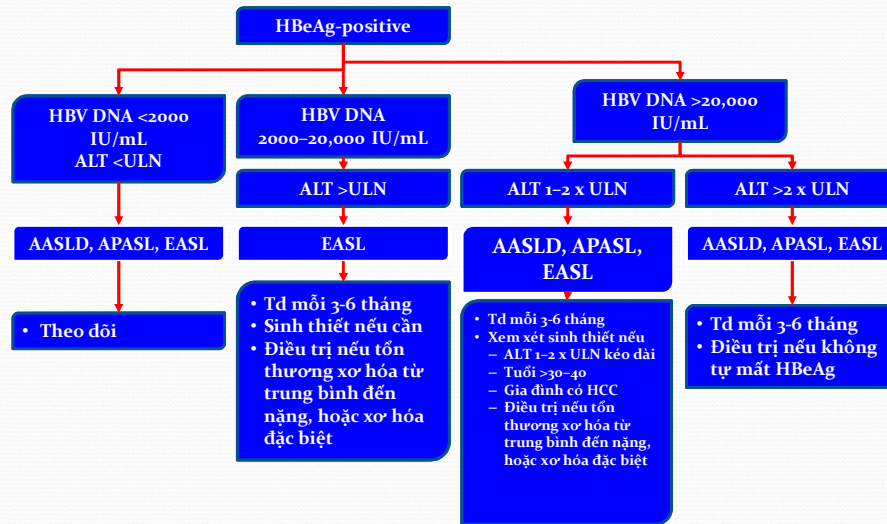


Courtesy of Anna Lok

Các giai đoạn của nhiễm virus viêm gan B mạn tính

	ALT	HBV DNA	HBeAg	Mô học
GĐ dung nạp miễn dịch	Bình thường	Tăng, >1 triệu IU/mL	Dương tính	Viêm và xơ hóa tối thiểu
GĐ hoạt động miễn dịch HBeAg(+)	tăng	Tăng >20.000 IU/mL	Dương tính	Viêm hay xơ hóa từ trung bình đến nặng
GĐ bất hoạt	Bình thường	Thấp hoặc không thể phát hiện <2.000 IU/mL	Âm tính	Viêm hoại tử tối thiểu nhưng xơ hóa thay đổi
GĐ tái hoạt miễn dịch HBeAg(-)	Tăng	Tăng >2.000 IU/mL	Âm tính	Viêm hay xơ hóa từ trung bình đến nặng

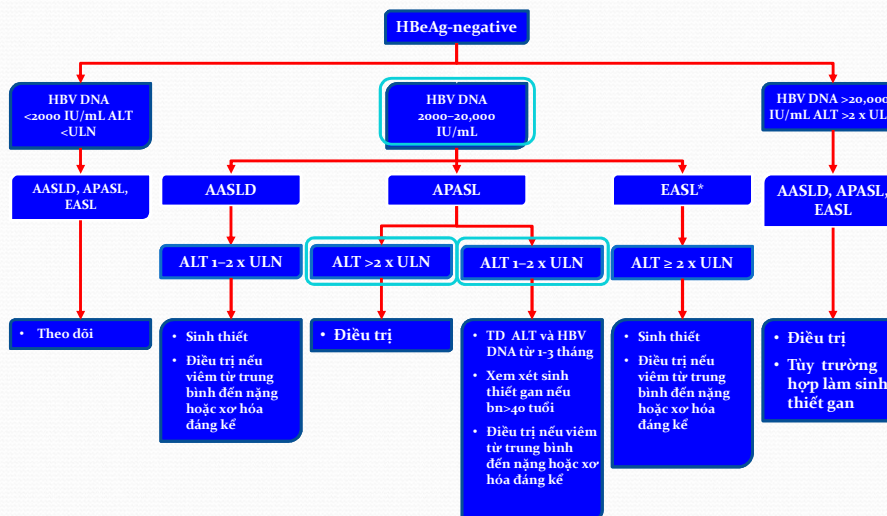
Hướng dẫn điều trị trong trường hợp HBeAg(+)



ALT cut offs = 40 U/L, except EASL (30 U/L men, 19 U/L women)
HCC = hepatocellular carcinoma; ULN = upper limit of normal
*APASL recommends monitoring every 1–3 months; *EASL: age >30 years, AASLD + APASL: age >40 years

Lok AS, et al. J Hepatol 2009;50:661–2
Liaw YF, et al. Hepatol Int 2012;6:531–61
EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2012;57:167–85

Hướng dẫn điều trị trong trường hợp HBeAg (-)



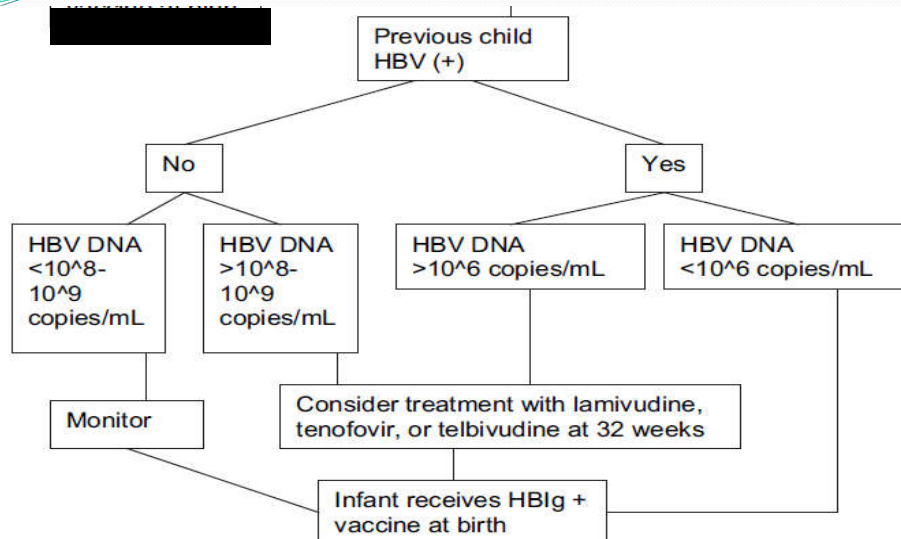
*EASL indicates treatment can be initiated in patients with normal ALT if biopsy shows moderate-severe inflammation or fibrosis

Lok AS, et al. J Hepatol 2009;50:661–2; Liaw YF, et al. Hepatol Int 2012;6:531–61
EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2012;57:167–85

Bệnh nhân mang thai



Sơ đồ đề xuất cho quản lý HBV trong thai kỳ



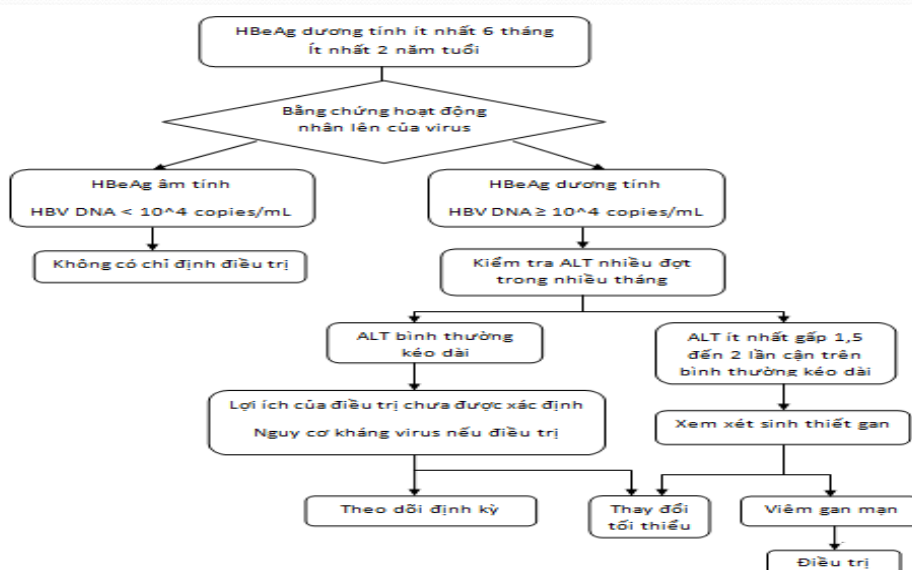
Buchanan C, Tran TT. Clin Liver Dis 2010;14:495-504

Thuốc kháng virus và nguy cơ thai kỳ

Thuốc	Phân loại FDA
Lamivudine	C
Telbivudine	B
Tenofovir	B
Entecavir	C
Adefovir	C
Interferon-alfa và pegylated interferon-alfa	C

1. Viread® [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences; 2012.
2. Tyzeka™ (telbivudine) [prescribing information]. Cambridge, MA: Idenix Pharmaceuticals, Inc.; 2011.
3. Epivir-HBV® (lamivudine) [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GSK; 2011.
4. Baraclude® (entecavir) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2010.
5. Hepsera® (adefovir dipivoxil) [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences; 2012.

Phác đồ hướng dẫn điều trị cho trẻ em



Maureen M.Jonas 2013

ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B TRẺ EM (AASLD 2015)

-ALT>1,3 lần ULN ít nhất 6 tháng
-HBV DNA >10⁴ IU/mL

Thuốc điều trị viêm gan B mạn cho trẻ em

Thuốc	Tuổi	Liều	Thời gian điều trị
IFN alfa	≥ 12 tháng	5-10M U/m ² sc 3×/tuần	6 tháng
Lamivudine	≥ 2 tuổi	3mg/kg/ngày	≥1 năm
Adefovir	≥12 tuổi	10mg/ngày	≥1 năm
Entecavir	≥2 tuổi	0,5mg/ngày (1mg cho kháng Lam)	≥1 năm
PegIFN	Phase III (2-18)	180mcg/tuần	6 tháng
Telbivudine	Phase II (2-18)	600mg/ngày	≥1 năm
Tenofovir	≥12 tuổi	300mg/ngày	≥ 1 năm

AASLD 2015

Cách tiếp cận được đề nghị để quản lý những người nhiễm HBV được điều trị ức chế miễn dịch nhằm phòng ngừa HBV tái hoạt động

Kohrt et al- Viral Liver Disease-2011

Cách tiếp cận được đề nghị để quản lý những người nhiễm HBV được điều trị ức chế miễn dịch nhằm phòng ngừa HBV tái hoạt động

Hóa liệu pháp, rituximab, BMT & PSCT

Sàng lọc HBV ở tất cả bệnh nhân
(HBsAg, Anti HBc, Anti HBs)

Đã khỏi HBV

HBs âm tính, Anti HBc dương tính ± anti HBs

Đánh giá nguy cơ tái hoạt động

HBsAg dương tính

Người mang HBV dạng hoạt hóa hoặc bất hoạt

Khuyến cáo trị liệu kháng virus dự phòng

Không có chỉ điểm HBV trong huyết thanh

Tiếp tục với hóa trị liệu/PSCT

Marc G. Ghany: Can Hepatitis B be Cured. Hepatitis Annual Update 2008, p 5 – 26
BMT: Bone marrow transplantation; PSCT: peripheral stem cell transplantation

Cách tiếp cận được đề nghị để quản lý những người nhiễm HBV được điều trị ức chế miễn dịch nhằm phòng ngừa HBV tái hoạt động

Đánh giá nguy cơ tái hoạt động

Chế độ điều trị bằng thuốc không steroid thấp, HBV DNA âm tính, người hiến tặng có Anti HBs

Steroid cao hoặc kháng thể tế bào B/tế bào T đơn dòng, HBV DNA > 10^3 U/mL

Theo dõi HBV DNA bằng thử nghiệm PCR mỗi tháng trong 12 tháng, sau đó mỗi 6 tháng vô thời hạn sau khi ngừng hóa liệu pháp

Xem xét trị liệu kháng virus dự phòng

Marc G. Ghany: Can Hepatitis B be Cured. Hepatitis Annual Update 2008, p 5 – 26
BMT: Bone marrow transplantation; PSCT: peripheral stem cell transplantation

Cách tiếp cận được đề nghị để quản lý những người nhiễm HBV được điều trị ức chế miễn dịch nhằm phòng ngừa HBV tái hoạt động

Khuyến cáo trị liệu kháng virus dự phòng

HBV DNA < 2000 IU/mL

HBV DNA ≥ 2000 IU/mL

Bắt đầu liệu pháp Lamivudine hoặc Telbivudine trước hóa liệu pháp 1 tháng và ngừng 6 tháng sau khi hoàn tất

Bắt đầu liệu pháp Entecavir hoặc Adefovir trước hóa trị liệu 1 tháng và tiếp tục cho đến khi đạt được kết quả điều trị

Theo dõi ALT và HBV DNA vô thời hạn; bắt đầu lại liệu pháp trước đây nếu tăng HBV DNA > 1 log₁₀

Theo dõi ALT và HBV DNA về sự đề kháng; tiến hành điều trị cứu hộ lập tức khi tăng HBV DNA > 1 log₁₀

Marc G. Ghany: Can Hepatitis B be Cured. Hepatitis Annual Update 2008, p 5 – 26
BMT: Bone marrow transplantation; PSCT: peripheral stem cell transplantation

Điều trị viêm gan B cấp nặng

- *Viêm gan B cấp nặng: có 2 trong 3 tiêu chí: bệnh não gan, Bilirubin > 10mg/dL, INR > 1,6.
- *Thuốc sử dụng: Lamivudine hay Telbivudine nếu thời gian dự kiến ngắn; nếu dài Entecavir
- *Dùng đến khi thải trừ HBsAg
- *Chống chỉ định IFN

AASLD 2009

Xơ gan

- Dùng thuốc kháng virus cho bệnh nhân xơ gan có nồng độ virus thấp (< 2000 IU/mL) không kể nồng độ ALT
- Điều trị bệnh nhân xơ gan mất bù HBsAg(+) bằng thuốc kháng virus vô thời hạn, không kể nồng độ HBV DNA, HBeAg, ALT

3. Lộ trình điều trị-công cụ theo dõi mới?



Thuốc điều trị viêm gan B

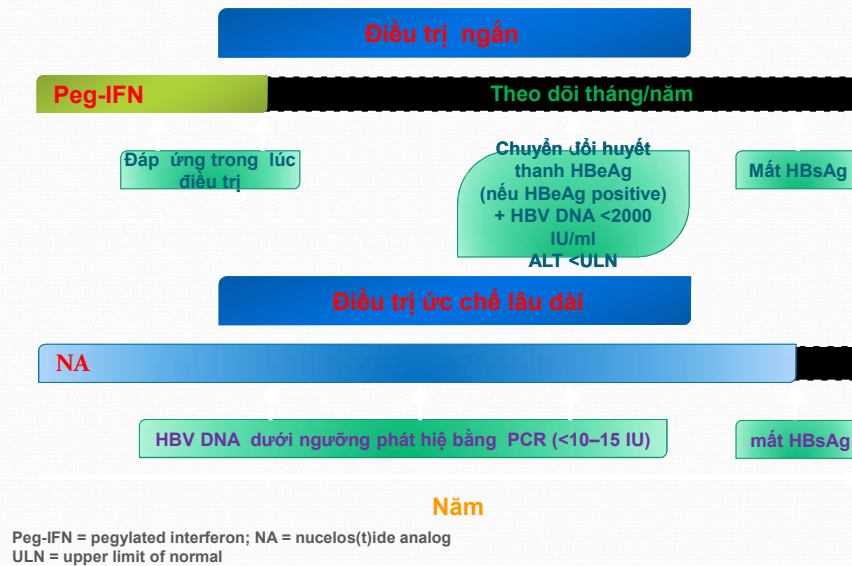
***Được FDA công nhận:**

- IFN alfa 2b
- Peg IFN alfa 2a
- Lamivudine
- Entecavir
- Telbivudine
- Tenofovir

***Hiện có nhưng chưa được FDA công nhận:**

- Emtricitabine (FTC)
- Truvada (Tenofovir+Emtricitabine)

Chiến lược điều trị viêm gan B mạn



Chúng ta nên khởi đầu bằng thuốc nào?

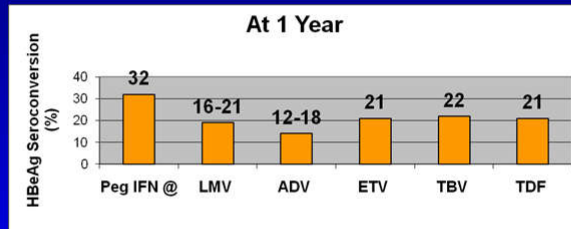
- Thuốc điều trị nên là:
 - An toàn và hiệu quả
 - Không kháng thuốc
 - Giá thành điều trị
 - Tình hình bệnh nhân

IFN	Peg-IFN	NAs
- Hoạt động kháng virus và điều hòa miễn dịch - Thời gian điều trị có giới hạn - Mất HBsAg & Chuyển đổi huyết thanh HBsAg sau điều trị tăng^{1,2}		- Hoạt động kháng virus - Điều trị kéo dài³ - Mất HBsAg thì rất hiếm

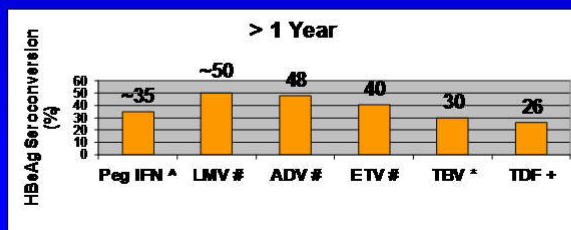
IFN = interferon
NA = nucleos(t)ide analog

et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; doi:10.1016/j.cgh.2013.04.036
1. Perillo RP, et al. Hepatology 2013;77:88–97; 3. Reijnders JGP, et al. Gastroenterology 2010;139:491–8
4. Perillo RP, et al. Hepatology 2009;49:1063–5; 5. Lok AS, et al. J Hepatol 2009;50:661–2
6. Liaw YF, et al. Hepatol Int 2012;6:531–61; 7. EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2012;57:167–85

HBeAg Seroconversion



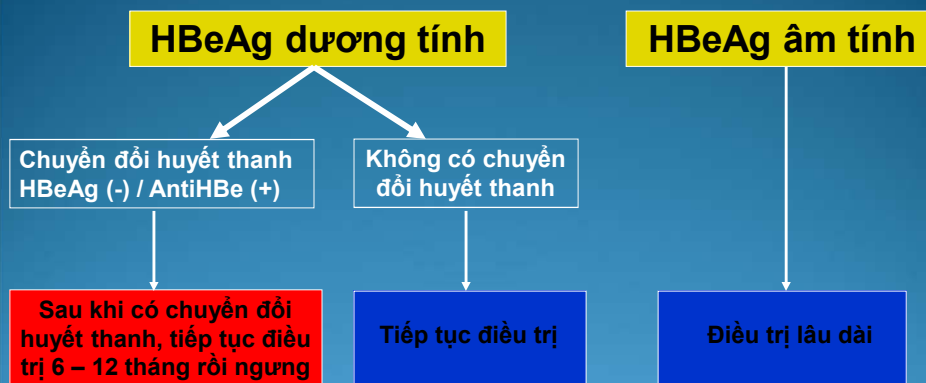
Peg = peginterferon
 LMV = lamivudine
 ADV = adefovir
 ETV = entecavir
 TBV = telbivudine
 TDF = tenofovir



@ 6 months off Rx
 ^ 3 years off Rx
 # 5 years on Rx
 * 2 years on Rx
 + 3 years on Rx

Dienstag J, NEJM 2008; 359:1486, Heathcote J, Hepatology 2009; 50:533A
 Lian Y, Gastro 2009; 136:486, Chang T, Hepatology 2010; 51:422

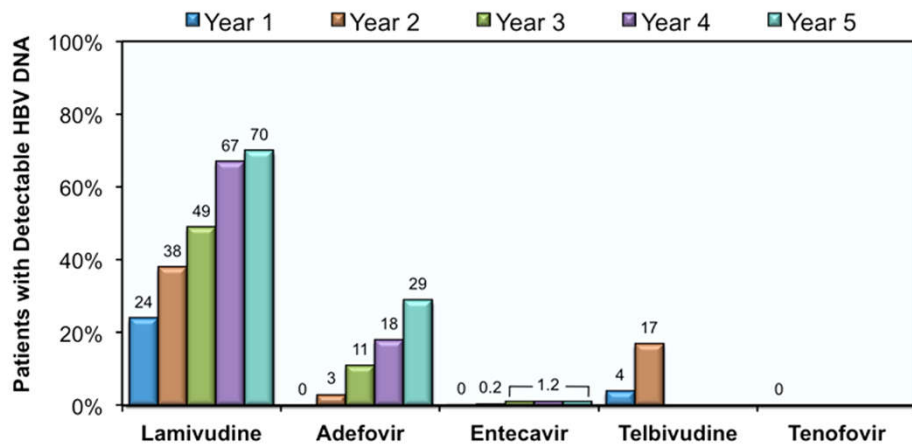
Điều trị viêm gan B mạn bằng thuốc uống có điểm ngừng không ?



**Ngừng điều trị khi có chuyển đổi huyết thanh HBsAg
 (HBsAg âm tính, Anti HBs > 100 IU/L)**

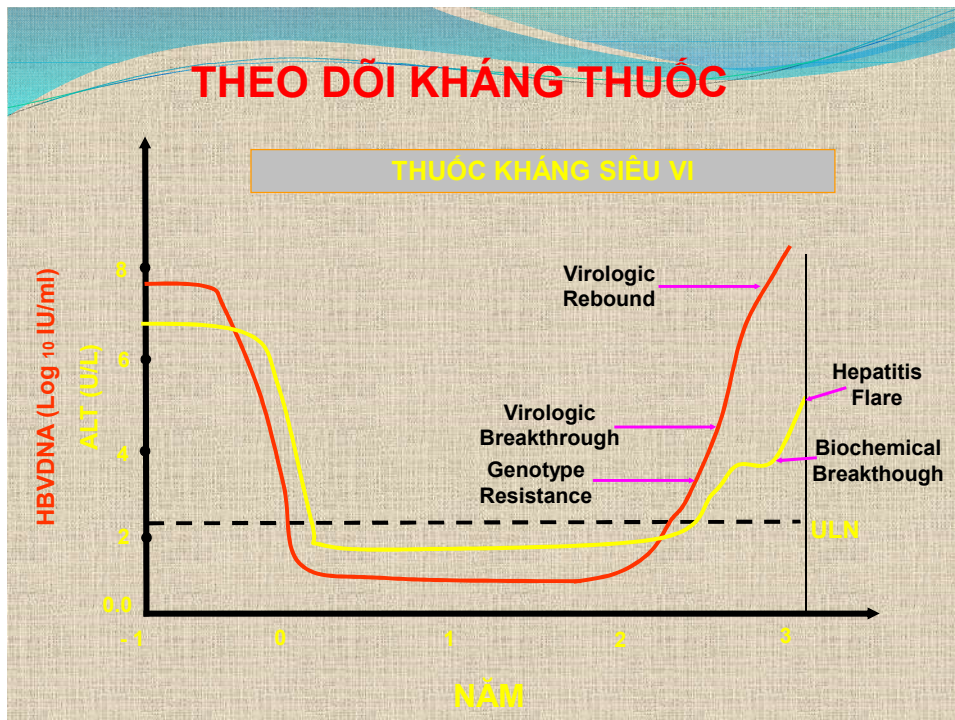
Hepatology, A clinical Textbook. Stefan Mauss et al., 7th Edition 2016

TỈ LỆ KHÁNG THUỐC THEO THỜI GIẠN ĐIỀU TRỊ



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B.
J Hepatol. 2009; 50: 227-42.

THEO DÕI KHÁNG THUỐC



NÊN CAN THIỆP LÚC NÀO KHI KHÁNG THUỐC



Các lựa chọn thuốc kháng virus để xử trí kháng thuốc chống virus

Kháng thuốc chống virus	Chiến lược chuyển đổi	Chiến lược cộng thêm 2 thuốc không có kháng chéo
Kháng Lamivudine	Tenofovir	Tiếp tục Lam , cộng thêm Tenofovir
Kháng Telbivudine	Tenofovir	Tiếp tục Telbivudine , cộng thêm Tenofovir
Kháng Adefovir	Entecavir	Tiếp tục Adefovir , cộng thêm Entecavir
Kháng Entecavir	Tenofovir	Tiếp tục Entecavir , cộng thêm Tenofovir
Kháng nhiều thuốc	Tenofovir	Kết hợp Tenofovir và Entecavir

AASLD 2015

HBsAg

Định tính: Có bệnh hoặc không

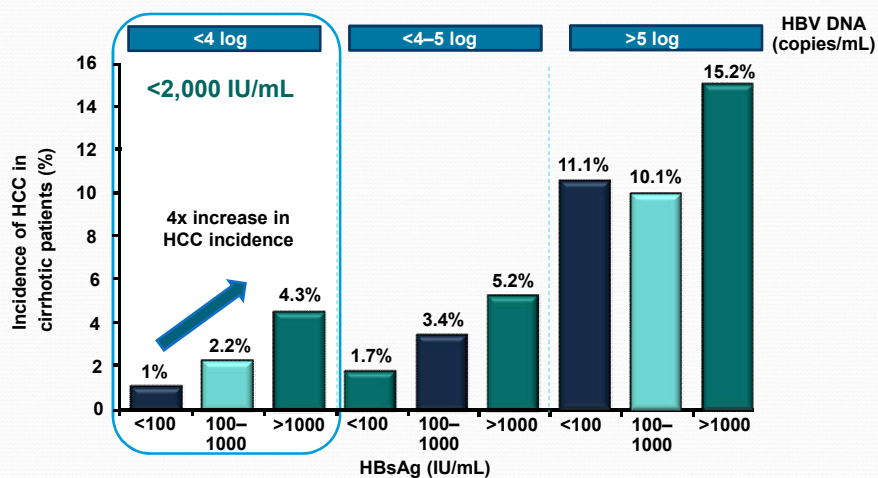
Định lượng: Theo dõi điều trị bệnh

Tiên lượng điều trị bệnh

Tiên lượng bệnh



REVEAL-HBV: HBsAg independently predicts HCC risk when HBV DNA < 2,000 IU/mL



HBsAg is a recognized independent predictor of HCC in low viral loads

Chen CJ, et al. AASLD 2011 abstract 1095 (poster).

HBeAg

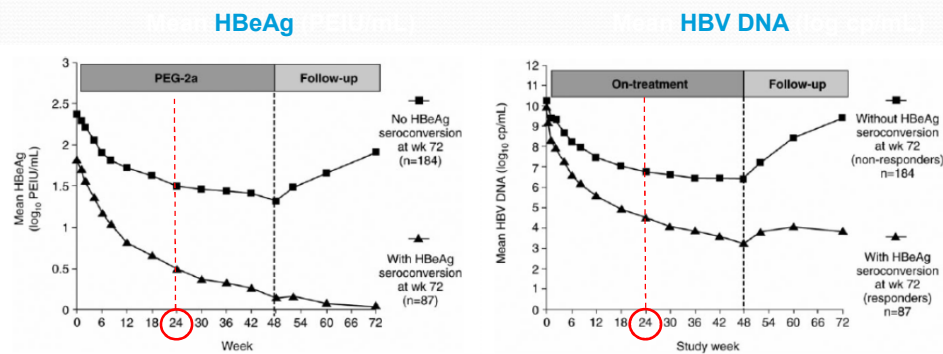


Định tính: Tình trạng nhân đôi của siêu vi B

Định lượng: Theo dõi và tiên lượng điều trị bệnh



Prediction of response to PEGASYS: HBeAg vs. HBV DNA



HBeAg is a better negative predictor of response than HBV DNA

HBeAg dương tính điều trị với PegIFN

- Yếu tố tiên đoán điều trị thành công:
 - Genotype A
 - ALT Cao
 - qHBsAg thấp
 - HBVDNA thấp
- Yếu tố không ảnh hưởng hiệu quả điều trị:
 - tuổi

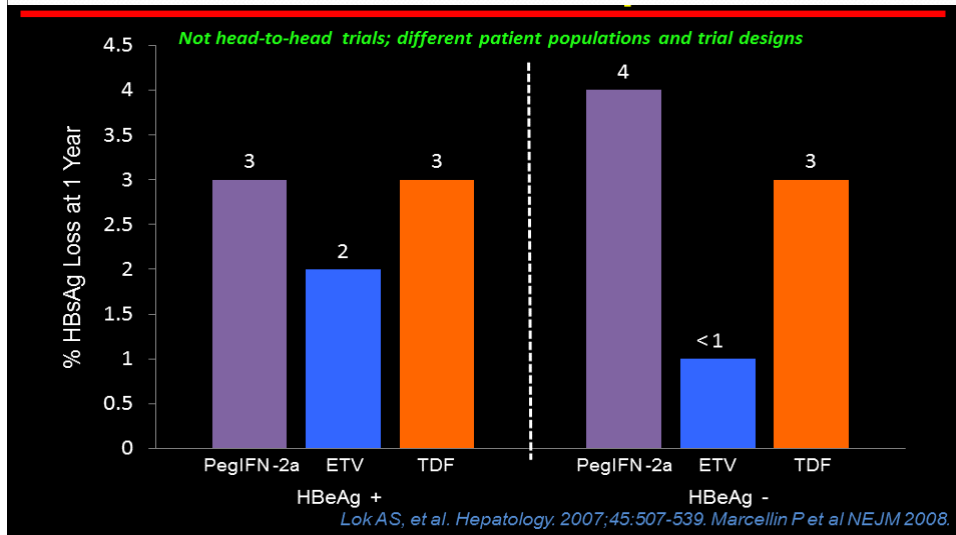
Chan et al AASLD,2014

HBeAg âm tính điều trị với PegIFN

- Yếu tố tiên đoán điều trị thành công:
 - Genotype C
 - Bệnh nhân trẻ
 - qHBsAg thấp
 - ALT cao
- Yếu tố không ảnh hưởng hiệu quả điều trị:
 - phái tính
 - HBV DNA

Lampertico et al AASLD,2014

Tỉ lệ mất HBsAg sau 1 năm điều trị



Areas for further study noted in the current guidelines (EASL, APASL, AASLD)

Role of quantitative HBsAg in treatment individualisation

Safety and efficacy of Peg-IFN plus NA (combination/sequential therapy) to increase seroconversion

Development of new drugs and strategies

Sonneveld MJ et al. Hepatology 2013; [ePub] doi:10.1002/hep.26436

Rijckborst V et al. J Hepatol 2012;56:1006-11

Marcellin P et al. Hepatol Int 2012;7:88-97

Lok AS, et al. J Hepatol 2009;50:661-2
Liaw YF, et al. Hepatol Int 2012;6:531-61
EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2012;57:167-85

Liệu pháp điều trị phối hợp cho viêm gan B mạn ?



AASLD 2014

Điều trị viêm gan B mạn chưa từng điều trị:

***Điều trị trước khi bệnh hoạt động(ALT bình thường)**

*Kết hợp nhiều NUC

* Kết hợp NUC và PegIFN

Kết hợp PegIFN và TDF

740 Treatment naïve CHB HBeAg +/-

	End of Rx			24 Wks post Rx		
	HBeAg SC	HBV DNA <15 IU/ml	HBsAg loss	HBeAg SC	HBV DNA <15 IU/ml	HBsAg loss
Peg2a & TDF x 48 wk (n=186)	23	69	7	25	7	9
Peg2a & TDF x 16 wk -> TDF x 32 Wk (n=184)	19	71	3	24	3	3
TDF x 120 wk (n=185)	8	61	0	13	72	0
Peg2a x 48 wk (n=185)	12	21	3	25	3	3

Primary endpoint: HBsAg loss at week 72

Marcellin P et al AASLD 2014; Abstract 193

Liệu pháp mới đối với đối tượng đã điều trị NUC lâu dài

- *Thêm PegIFN
- Ngưng NUC và dùng PegIFN
- Ngưng hẳn

AASLD 2014

Thêm PegIFN khi đang dùng NUC

		End of Rx		24-48 Wks post Rx	
		HBeAg SC	HBV DNA <200 IU/ml	HBeAg SC	HBsAg SC
Brouwer HBeAg +	ETV x 24 wk-> ETV&Peg2a x 24 wk n=85	19	84	26	1
	ETV x 48 wk n=90	10	71	13	0
Li HBeAg +	Nuc x 24 mth-> Nuc&Peg2a x 48wk n=83	60		36	27
	Nuc x 36 mths n=109	14		14	0

Brouwer W Hepatology 2015; 61:1512-22; Li G et al J Hepatol 2014;60:S49

Đang dùng NUC, thêm PegIFN, sau đó ngưng NUC

200 subjects with HBeAg+ CHB and baseline HBV DNA <1000 IU/mL

		End of Rx		
		HBeAg SC	HBV DNA <1000 IU/ml	HBsAg loss
Ning HBeAg +	ETV x 9-36 mth-> Peg2a&ETVx 8 wk -> Peg x 40wk n=97	15	72	9
	ETV x 9-36 mth-> ETV x 48 wk n=100	6	98	0

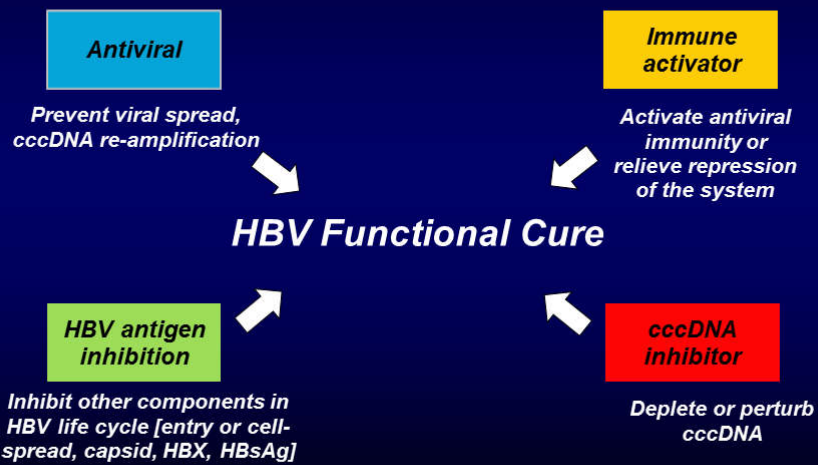
Primary endpoint: HBeAg seroconversion at week 48

Ning Q et al J Hepatol 2014;61:777-84

4. Hướng điều trị mới



HBV Curative Regimen?



Điều trị bằng cơ chế miễn dịch

- **Therapeutic cytokines:**
 - e.g. IL-21
- **Stimulation of innate immunity:**
 - TLR Agonists: e.g. TLR-7
- **Restoration of HBV specific T-cell immunity:**
 - HBV specific T-cell receptor
 - HBV specific chimeric antigen receptors
- **Therapeutic vaccination:**
 - Protein, DNA, peptide, yeast, dendritic cell
- **Inhibition of T-cell Inhibitory receptors**
 - PD-1, PD-L1, CTLA-4

6. Kết luận

HBV Là bệnh thường gặp, nguy hiểm, diễn tiến khó lường

Mục đích điều trị tối ưu là mất HBsAg

Tỉ lệ điều trị lành bệnh với những phương pháp hiện nay rất thấp

Kết hợp điều trị hay điều trị bệnh ở giai đoạn chưa phát bệnh là những ý tưởng cần xem xét

Hy vọng các thuốc điều trị mới ra đời

Phòng ngừa là quan trọng



www.hasld.org



HỘI THẢO QUỐC TẾ CÙNG HÀNH ĐỘNG VÌ MỤC TIÊU LOẠI TRỪ VIÊM GAN SIÊU VI B - C

Ngày 30 - 31 tháng 7 năm 2016
Tại: Trung tâm hội nghị 272
272 Võ Thị Sáu, Q.3, Tp. HCM

Báo cáo viên khách mời:

Robert R. Gish, MD, FAASLD - William M. Lee, MD, FACP, FAASLD
Timothy Block, PhD - Nguyễn Hữu Chí, MD
Phạm Thị Thu Thủy, MD, PhD - Nguyễn Tấn Bình, MD, PhD
Phan Xuân Trung, MD - Phan Thanh Hải, MD

Đăng ký qua mạng: <http://bit.ly/2SkQh3d>
Phí tham dự 500.000 đồng/giới