

TỔNG QUAN ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

Ths-Đỗ Minh Hiến

Dựa theo AnaS.F.Lok and Brian J.McMahon

Bản hướng dẫn này đã được chấp thuận bởi Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan
`Hoa Kỳ

Lời nói đầu:

Những hướng dẫn này được viết ra để hỗ trợ thầy thuốc và nhân viên y tế sự hiểu biết, chẩn đoán và quản lý những bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính (HBV). Những yêu cầu này cung cấp cho bệnh nhân viêm gan B các bước tiến bộ được hỗ trợ bằng những dữ liệu. Chúng dựa trên những căn bản sau:

1. Ôn lại và phân tích những y văn đã xuất bản theo chủ đề – tìm trên Medline Feb 2006 và những tóm tắt từ Hội nghị 2003 – 2005.
2. Sổ tay thầy thuốc của trường Mỹ về những thực hành y tế và cẩm nang thực hành đang được phác thảo.
3. Chính sách về các cẩm nang gồm chính sách AASLD về phát triển và sử dụng những cẩm nang cho thực hành và những điều của AGA về những cẩm nang.
4. Kinh nghiệm của những tác giả về bệnh viêm gan B.

Những văn bản của Viện quốc gia năm 2000 và 2006 ở những Hội nghị y tế về “Quản lý bệnh viêm gan B”, Hội nghị quốc tế EASL 2002 về viêm gan B, Hội nghị thống nhất quốc tế EASL 2002 về viêm gan B và các văn bản thống nhất Châu á Thái Bình Dương về quản lý bệnh viêm gan B; cập nhật 2005, được coi như những phát triển của cẩm nang này. Những yêu cầu đề nghị những bước mới trong lĩnh vực chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa. Những yêu cầu đề nghị những bước mới trong lĩnh vực chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa. Chúng cũng rất uyển chuyển. Những yêu cầu đặc biệt dựa trên những thông tin đã phổ biến. Trong một cố gắng để chuyên biệt hoá chất lượng của chứng cứ hỗ trợ cho những yêu cầu này. Ủy ban soạn thảo những cẩm nang thực hành của AASLD đòi hỏi một cấp độ để được gửi đi và báo cáo. Những cẩm nang này phải được cập nhật từng thời kỳ như là thông tin mới trở nên hiệu lực.

Giới thiệu:

Trên thế giới, có khoảng 350 triệu người bệnh viêm gan B mạn tính. Tại Mỹ có khoảng 1.25 triệu người mang mầm bệnh viêm gan B, được xác định như người có HbsAg dương tính trong hơn 6 tháng. Người mang mầm HBV có nguy cơ phát triển thành xơ gan, viêm gan có bù và ung thư gan. (HCC hepatocellular carcinoma). Mặc dù đa số người mang mầm bệnh sẽ không có những biến chứng về gan từ viêm gan mạn, 15% - 40% sẽ có những hậu quả trầm trọng trong suốt cuộc đời. Những hướng dẫn sau đây là bản cập nhật từ những hướng dẫn của AASLD trước, có những kiến thức mới và những thuốc kháng virus mới trị HBV. Những khuyến cáo trong cẩm nang này có:

1. Đánh giá bệnh nhân viêm gan B mạn tính.
2. Phòng ngừa nhiễm HBV
3. Quản lý những bệnh nhân mạn tính
4. Điều trị viêm gan mạn.

Quản lý những bệnh nhân đang chờ được ghép gan và việc ngăn ngừa bệnh tái phát sau ghép gan đã được nói tới trong một tài liệu vừa qua và sẽ không được đề cập trong những hướng dẫn này.

Tầm soát dân số có nguy cơ cao để tìm ra người bị nhiễm HBV.

Tần suất nhiễm HBV toàn cầu thay đổi nhiều và những nước có thể được định ra như có tần suất nhiễm HBV cao, trung bình và thấp dựa trên tần suất những người mang mầm bệnh: 8%, 2% - 7% và < 2% theo thứ tự trên. Ở những nước phát triển, tần suất cao trong số người di cư đến từ những nước có tần suất cao hoặc trung bình và trong số này có người có nguy cơ cao.

HBV truyền qua cả chu sinh, qua da và tình dục cũng như tiếp xúc cận kề giữa người với người qua những vết cắt, xước da đặc biệt ở những trẻ trong vùng có dịch tễ cao. Virut B có thể sống bên ngoài cơ thể trong thời gian dài. Nguy cơ nhiễm bệnh HBV sau khi tiếp xúc từ 90% ở sơ sinh từ mẹ có HbeAg dương tính, 25% đến 30% ở trẻ con và trẻ em dưới 5 tuổi, ít hơn 5% ở người lớn. Những người có tính miễn dịch kém dễ bị nhiễm HBV mạn tính sau khi tiếp xúc. Ở những nước như Hoa Kỳ, nơi mà trẻ con, trẻ em và vị thanh niên đều được những ngừa HBV, nguy cơ truyền HBV ở những trung tâm chăm sóc ban ngày hay trường học rất thấp và những đứa có HbsAg dương tính không cần cách ly cũng không cần tránh những nơi có hoạt động thể thao chẳng hạn.

Bản 1: Giá trị của những chứng cứ mà một khuyến cáo dựa vào.

Cấp độ	Định nghĩa
I	Những nghiên cứu ngẫu nhiên có chứng
II – 1	Những nghiên cứu có chứng không ngẫu nhiên
II – 2	Những nghiên cứu phân tích quần thể hay kiểm chứng
II – 3	Những thử nghiệm không kiểm chứng nhiều thời gian.
III	Ý kiến của những nhà chức trách, dịch tễ học mô tả.

Bản 2: Trình bày dân số và nhóm có nguy cơ cao được tầm soát HBV và được chủng ngừa nếu huyết thanh âm tính. Những xét nghiệm được dùng để tầm soát HBV bao gồm HbsAg và anti – HBs. Một cách du di, anti – HBc có thể được thử ở những người dương tính với HbsAg và những người có anti – HBs dương để phân tích bị nhiễm hay đã chủng ngừa. Vài người có thể có anti – HBc dương tính nhưng âm tính HbsAg hoặc anti – HBs. Việc chỉ anti – HBc dương tính có thể xảy ra với nhiều lý do.

1. Anti – HBc có thể là một chỉ thị nhiễm HBV mạn tính; ở những bệnh nhân này, nồng độ HbsAg giảm thấp không phát hiện được nhưng HBV – DNA thường vẫn còn phát hiện được ở trong gan nhiều hơn trong huyết thanh. Những trường hợp này là không phổ biến trong số những người từ vùng có tần suất nhiễm HBV cao và ở những người có HIV hay HCV dương tính.

2. Anti – HBc có thể là dấu ấn được miễn giảm sau khi phục hồi từ lần nhiễm trước. Trong số những người này, anti – HBs đã giảm đến mức không phát hiện được nhưng đáp ứng có thấy thấy được sau khi tiêm 1 liều vaccine HBV.

3. Anti – HBc có thể dương tính giả đặc biệt ở những bệnh nhân trong vùng có tần số nhiễm thấp, không có nguy cơ nhiễm HBV. Những người này đáp ứng chủng ngừa HBV tương tự nhưng người không có bất kỳ dấu ấn nào về HBV.

4. Anti – HBc có thể chỉ là dấu ấn nhiễm HBV ở giai đoạn cửa sổ lúc nhiễm HBV cấp, những bệnh nhân này cho thử anti – HBc IgM dương tính.

Những khuyến cáo cho những người nên được thử HBV.

Nhóm người sau đây nên được thử HBV: Những người sinh ra từ những vùng có dịch bệnh cao (bản 2), những người đồng tính, người tiêm ma túy, bệnh nhân có thẩm trích, bệnh HIV, người có thai và thành viên trong gia đình, giao hợp với người nhiễm HIV.

Tham vấn và ngăn ngừa viêm gan B.

Những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính nên được tham vấn về những thay đổi trong cách sống, ngăn ngừa lây bệnh và điều quan trọng là phải theo dõi suốt đời. Không có biện pháp dinh dưỡng nào cho thấy có bất cứ hiệu quả nào trên sự tiến triển của bệnh viêm gan mạn. Tuy nhiên, dùng nhiều rượu (20g/ngày đối với phụ nữ, 30g/ngày đối với nam giới) là yếu tố nguy cơ làm phát triển xơ gan.

Những người mang mầm bệnh HBV nên được tham vấn về sự lây truyền bệnh cho người khác (xem bản 3). Thanh niên trong gia đình và bạn tình thường xuyên có nguy cơ nhiễm bệnh cao vì vậy nên được chủng ngừa nếu xét nghiệm là âm tính. Trường hợp chưa được làm xét nghiệm hay chưa được chủng ngừa đầy đủ nên dùng phương pháp bảo vệ. Phụ nữ có HbsAg dương, có thai nên được tham vấn để đứa bé mới sinh được chủng ngừa HBV và tiêm HBIG ngay sau sinh. HBIG và vaccine đã cho thấy 90% hiệu quả ngăn ngừa truyền HBV chu sinh, hiệu quả sẽ thấp ở những bà mẹ mang mầm có nồng độ HBV DNA cao (> 8 log 10IU/ml).

Sự lây truyền HBV từ nhân viên y tế mắc bệnh sang cho bệnh nhân đã thấy có xảy ra. Đối với người mang mầm HBV là nhân viên y tế, Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh khuyến cáo rằng những người mà HbeAg dương không nên thực hiện những thủ thuật dễ gây nhiễm mà không có tham vấn trước về lời khuyên từ chuyên gia liên quan đến tình huống mà họ được phép thực hiện những thủ thuật này.

Trong khi CDC không dùng nồng độ HBV DNA như tiêu chuẩn để hạn chế những thủ thuật y khoa, vài nước phương Tây dùng nồng độ ngưỡng thay đổi từ 200 – 20.000 IU/ml để xác định xem nhân viên y tế có HbsAg dương có được phép làm các thủ thuật dễ gây phơi nhiễm không.

Nguy cơ bị nhiễm sau truyền máu và ghép tạng phủ (thận, phổi, tim) từ những người có anti – HBc thì thấp: 0% - 13%. Nguy cơ nhiễm sau ghép gan từ người cho có HbsAg âm tính, anti – HBc ương tính được biết là cao 75% và nó có mối liên quan tới tình trạng miễn nhiễm với HBV ở người nhận. Nếu tạng phủ từ người cho có anti – HBc dương được ghép cho người nhận có HBV âm, nên dùng thuốc chống virus để ngừa bị nhiễm mới. Trong khi thời gian tốt nhất cho điều trị dự phòng không được xác định, một thời gian giới hạn từ 6 – 12 tháng có thể là đủ cho việc ghép tạng phủ (không phải gan). Trường hợp ghép gan, điều trị virus phải lâu dài, việc cần dùng thêm HBIg thì không rõ ràng lắm.

Chủng ngừa viêm gan B.

Khuyến cáo về chủng ngừa đã được phổ biến trong cẩm nang của CDC và Ủy ban cố vấn thực hành chủng ngừa. Những xét nghiệm dùng theo dõi được khuyến cáo cho những người vẫn còn có nguy cơ bị nhiễm như nhân viên y tế, trẻ sinh từ mẹ mắc bệnh và bạn tình có viêm gan mạn tính. Hơn nữa, những xét nghiệm làm hàng năm với người có thẩm tích máu cũng được khuyến cáo vì tính miễn dịch suy giảm nhanh ở những người có nguy cơ nhiễm cao vì thường xuyên tiếp xúc với bệnh viêm gan B.

Bản 2: Nhóm có nguy cơ nhiễm HBV có nên được xét nghiệm kiểm soát.

* Những người sinh ra từ vùng có tần suất bệnh HBV cao và trung bình gồm di dân và con nuôi.

- Nam á từ Sri Lanka
- Châu Phi
- Các đảo Nam Thái Bình Dương
- Trung đông trừ Cyprus
- Địa trung Hải Châu Âu: Hy Lạp, Ý, Malta, Bồ Đào Nha, Tây Ban Nha.
- Arctic (dân bản địa).
- Nam Mỹ: Argentina, Bolivia, Brazil, Ecuador, Guyana, Surinama, Venezuela và vùng Amazone.
- Những nước độc lập từ Liên Xô cũ.
- Đông Âu gồm Nga trừ Hungary.
- Vùng Caribe Antigua, Barbuda, Dominica, Granada Haiti, Jamaica, Puertoric, St Kitts và Nevis, St Lucia, St Vincent và Grenadine, Trinidad và Tobago và Turk, Calcos.

*** Nhóm có nguy cơ cao cần kiểm soát**

- Thành viên gia đình và bạn tình với người có HbsAg dương.
- Người đã từng tiêm ma túy
- Người có nhiều bạn tình hay đã từng nhiễm bệnh tình dục.
- Người đồng tính Nam.
- Bạn chung tù.
- Người có ALT hay AST cao mạn tính.
- Người bị nhiễm HCV hay HIV.
- Bệnh nhân đang chạy thận.
 - Tất cả thai phụ.

*** Nếu người thế hệ thứ nhất có HbsAg dương, thế hệ tiếp theo nên làm xét nghiệm.**

- Tần suất HbsAg > 8%
- Tần suất HbsAg từ 2% - 7%.
- Những người có huyết thanh âm tính nên chủng ngừa viêm gan.

Bản 3: Khuyến cáo cho những người mắc bệnh liên quan đến việc lây truyền bệnh cho người khác.

Những người có HbsAg dương nên:

- Chủng ngừa cho bạn tình.
- Dùng biện pháp phòng ngừa khi giao hợp nếu bạn tình không có chủng hay miễn nhiễm tự nhiên.
 - Không dùng chung bàn chải răng, dao cạo râu.
 - Che kín các vết thương hở.
 - Lau sạch máu dính với chất tẩy.
 - Không cho máu, tạng phủ hay tinh trùng.

Trẻ em và người lớn có HbsAg dương.

- Có thể tham gia các hoạt động thể thao.
- Không bị loại khỏi trường hay cách ly với trẻ khác.
- Có thể dùng chung thức ăn, dụng cụ hay hôn người khác.

Khuyến cáo về tham vấn và phòng ngừa việc lây truyền bệnh viêm gan B từ những người viêm gan mạn.

2. Người mang mầm bệnh nên được tham vấn về ngừa truyền bệnh viêm gan (bản 3)

3. Bạn tình và thành viên gia đình (có huyết thanh âm tính) của người mang mầm bệnh nên được chủng ngừa.

4. Trẻ sơ sinh từ người mẹ bị nhiễm nên được tiêm HBIg và Vaccine ngừa viêm gan B ngay lúc sinh và chủng tiếp đủ liều sau đó.

5. Những người vẫn có nguy cơ bị nhiễm như trẻ sinh từ mẹ bệnh, nhân viên chăm sóc y tế, bệnh nhân có thẩm trích và bạn tình của người mang mầm bệnh nên được thử nghiệm xem đáp ứng với chủng ngừa.

- Xét nghiệm sau khi chủng nên thực hiện ở trẻ có mẹ bệnh lúc 9 tháng tới 15 tháng và 1 – 2 tháng sau lần tiêm cuối đối với những người khác.

- Theo dõi xét nghiệm hàng năm xem đáp ứng sau chủng ở bệnh nhân có lợc mau

6. Kiêng hoặc hạn chế uống rượu đối với người mang mầm bệnh.

7. Những người chỉ dương tính với anti – HBc và người từ vùng bệnh thấp, không có yếu tố nguy cơ với HBV nên được chủng đầy đủ các liều.

HBV genotypes (kiểu gen)

Có tám genotype của HBV đã được định danh từ A đến H. Tần suất của genotype HBV thay đổi theo vùng địa lý. Những genotype HBV được biết ở Mỹ có tần suất của nhóm A, B, C, D và E – G là 35%, 22%, 31%, 10% và 2% theo thứ tự.

Những số liệu gần đây cho thấy HBV genotype đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh gan liên quan đến HBV cũng như đáp ứng với interferon điều trị. Nghiên cứu từ châu Á cho thấy HBV genotype B kết hợp với đảo huyết thanh HbeAg ở tuổi rất sớm thuyên giảm sau đảo huyết thanh HbeAg nhiều hơn, gan ít bị viêm hoại tử, chậm chuyển sang xơ gan cũng như chậm chuyển sang ung thư gan so với genotype C. Mối liên hệ giữa genotype HBV và sự tiến triển của bệnh gan thì chưa rõ.

Vài nghiên cứu điều trị với interferon alpha chuẩn (IFN –a) và một nghiên cứu với pegylated IFN – alpha cho thấy genotype A và B được kết hợp với tỷ lệ đảo huyết thanh HbeAg cao so với genotype C và D. Một nghiên cứu khác với Peg IFN – alpha báo cáo rằng genotype A, không B, kết hợp với tỷ lệ đảo huyết thanh HbeAg cao hơn. Những nghiên cứu điều trị bằng chất đồng vận nucleotide không cho thấy bất cứ liên quan nào giữa genotype và đáp ứng miễn dịch. Vì thế những dữ liệu bổ sung về mối tương quan giữa HBV genotype và đáp ứng điều trị là cần thiết trước khi thử nghiệm về HBV genotype trong thực tế lâm sàng.

Thuật ngữ và tư liệu t ự nhiên của bệnh viêm gan B mạn tính.

Những tiêu chuẩn thống nhất về định nghĩa và chẩn đoán về các từ liên quan đến bệnh HBV được thông qua ở Hội nghị của Viện y tế quốc gia về Quản lý bệnh viêm gan B năm 2000 và 2006 được tóm tắt trong bản 4.

Suốt trong giai đoạn đầu của bệnh HBV mạn, nồng độ HBV DNA trong huyết thanh cao và có HbeAg hiện diện. Đa số những người mang mầm bệnh sẽ mất HbeAg và phát triển anti HbeAg.

Trong số những người bị nhiễm HBV chu sinh, tỷ lệ rất cao người với HbeAg dương có HBV DNA cao nhưng nồng độ ALT bình thường. Những bệnh nhân này được xem là đang trong giai đoạn “dung nạp miễn dịch”. Nhiều bệnh nhân viêm gan mạn với HbeAg dương có nồng độ ALT tăng ở giai đoạn sau. Ở những nước Sub – Saharan Châu Phi, Alaska và Địa Trung Hải, sự lan truyền bệnh viêm gan B thường xảy ra giữa người với người từ lúc nhỏ. Trong số dân này phần lớn trẻ em với HbeAg dương có nồng độ ALT tăng và việc đảo huyết thanh sang anti – Hbe thường xảy ra gần hay ngay sau khi bệnh phát lúc dậy thì. Ở những nước phát triển, thường nhiễm HBV ở tuổi thanh niên qua tình dục và tiêm ma túy. Rất ít số liệu nghiên cứu theo chiều dọc hiện đang có nhưng bệnh gan thường hiện diện ở những người có nồng độ HBV DNA cao. Trong số những người mang mầm có ALT cao, tỷ lệ mất dần HbeAg trung bình 8% - 12% mỗi năm nhưng thấp hơn nhiều ở người mang mầm bệnh đang trong giai đoạn dung nạp miễn dịch (Phần lớn trẻ em và vị thành niên Châu á với nồng độ ALT bình thường).

Sự thanh thải HbeAg có thể bệnh vẫn trầm trọng thêm, biểu lộ bởi nồng độ ALT tăng.

Lúc tuổi cao, ALT cao và HBV genotype B (vs.C) có một tỷ lệ cao việc thanh thải HbeAg tự nhiên. Sau khi có đảo huyết thanh HbeAg tự nhiên, 67% - 80% người mang mầm có nồng độ HBV DNA thấp hoặc không phát hiện được và nồng độ ALT bình thường với sinh thiết gan rất ít hoặc không viêm hoại tử – gọi là tình trạng mang mầm không hoạt động. Khoảng 4% - 20% người mang mầm không hoạt động, trở lại có HbeAg dương. Trong số những người có anti – Hbe dương thì 10% - 30% tiếp tục có ALT tăng và nồng độ HBV DNA cao sau khi có đảo huyết thanh HbeAg và khoảng 10% - 20% người mang mầm không hoạt động có HBV sao chép hoạt động lại và bệnh viêm gan trầm trọng trở lại sau thời gian nằm im. Vì thế, tiếp tục xét nghiệm là cần thiết để xác định nếu như người mang mầm có HbsAg dương, HbeAg âm thì thật sự là ở trong “tình trạng người mang mầm không hoạt động”. Việc thanh thải HbeAg dù do điều trị hay tự nhiên, cũng làm giảm đi nguy cơ gan mất bù và cải thiện sự sống.

Nồng độ trung bình hoặc cao của việc sao chép HBV dai dẳng hoặc việc sao chép HBV tái hiện tiếp sau một thời gian im lìm sau lần chuyển đảo huyết thanh HbeAg sẽ dẫn đến bệnh viêm gan mạn có HbeAg âm tính, đặc biệt là nếu nồng độ HBV DNA > 2.000IU/ml, gan tiếp tục bị viêm hoại tử. Phần lớn những bệnh nhân viêm gan mạn có HbeAg âm tính ẩn chứa những biến thể HBV trong vùng lõi hoặc cận lõi. Những bệnh nhân viêm gan mạn có HbeAg âm tính thường có nồng độ HBV DNA thấp hơn những người viêm gan mạn có HbeAg

đương (2.000 – 20 triệu vs 200.000 – 2 tỷ IU/ml) và thường thay đổi bất thường. Những bệnh nhân này thường là lớn tuổi và bệnh gan đang tiến triển vì rằng những người bệnh gan mạn có HbeAg âm tính thường ở giai đoạn trễ hơn của đợt viêm gan HBV mạn.

Khoảng 0,5% người mang HbsAg sẽ thải HbsAg ra hàng năm, phần lớn có anti – HBs. Tuy nhiên nồng độ HBV DNA thấp vẫn được phát hiện trong huyết thanh ở gần phân nửa số người này. Dự hậu sẽ tốt ở những người sạch HbsAg nhưng HCC cũng thấy có sau khi sạch HbsAg, đặc biệt ở những người lớn tuổi hay đã tiến sang xơ gan sau khi sạch HbsAg.

Những yếu tố kết hợp với bệnh gan liên quan đến HBV.

Bản thân ký chủ và yếu tố nguy cơ về virus kết hợp với tăng tỷ lệ xơ gan bao gồm tuổi cao (thời gian mắc bệnh dài), HBV genotype C, nồng độ HBV DNA cao, thường uống rượu và nhiễm cùng lúc với viêm gan C, viêm gan D hay HIV. Yếu tố môi trường cũng làm tăng nguy cơ xơ gan hay HCC gồm nghiện rượu nặng, chất gây ung thư như aflatoxin kể cả thuốc lá.

Bản thân ký chủ và những yếu tố nguy cơ HCC gồm nam giới, gia đình có HCC, lớn tuổi, có chuyển đổi từ anti – Hbe sang HbeAg trước đây, có xơ gan, HBV genotype C, tăng đột biến lỗi, nhiễm cùng lúc với HCV. Mặc dù xơ gan là yếu tố nguy cơ chính gây HCC, 30% - 50% HCC xảy ra mà không có xơ gan. Gần đây vài nghiên cứu tiên cứu trên quần thể người mang mầm là châu á phát hiện là sự hiện diện của HbeAg và nồng độ cao của HBV DNA độc lập với yếu tố nguy cơ gây phát triển sang xơ gan và HCC. Nhận xét rằng phần lớn người mang mầm trong nghiên cứu này đã nhiễm HBV thời chu sinh, tuổi trung bình nhóm này là 40, số liệu cho thấy nồng độ HBV sao chép cao tồn tại hơn 4 thập niên làm tăng nguy cơ HCC. Tuy nhiên, do tính thăng giáng của HBV mạn, sự chính xác của nồng độ HBV DNA cao ở chỉ một thời điểm sẽ hạn chế việc tiên lượng và tiên lượng nguy cơ của HCC ở người mang mầm trẻ tuổi hơn có HbeAg dương tính với chỉ một nồng độ HBV DNA cao sẽ chắc chắn là thấp hơn.

Bộ nhiễm với HCV, HDV hay HIV.

HCV:

HCV theo ước tính có khoảng 10% - 15% người viêm gan B mạn có nhiễm HCV và thường hơn ở người tiêm chích ma túy. Nhiễm HBV và HCV cùng lúc có thể làm ngắn đi thời gian mang HbsAg trong máu và làm giảm đi nồng độ men gan khi so với người chỉ nhiễm HBV cấp. Tuy nhiên, cùng nhiễm HBV và HCV cấp hay nhiễm HCV cấp trên người đã nhiễm HBV làm tăng nguy cơ viêm gan trầm trọng và bùng phát suy gan. Những bệnh nhân nhiễm cả hai HBV và HCV có tỷ lệ cao phát triển xơ gan và HCC so sánh với người chỉ nhiễm một loại.

HDV:

HDV là một virus vệ tinh, nó lệ thuộc vào HBV để sản xuất protein vỏ. Bộ nhiễm HBV/HDV phần lớn xảy ra ở vùng Địa trung hải và Nam Phi. Tính hữu hiệu của vaccine ngừa viêm gan và chương trình giáo dục y tế cộng đồng về việc phòng ngừa lây truyền bệnh viêm gan B đã làm giảm đi tần suất nhiễm HDV trong thập niên qua. HDV nhiễm theo 2 dạng: dạng đầu là bội nhiễm với HBV, dạng này thường đưa đến viêm gan cấp, nặng hơn với tỷ lệ chết cao hơn trường hợp chỉ với HBV đơn thuần ít khi chuyển sang viêm gan mạn. Dạng thứ 2 là nhiễm HDV trên người mang mầm HBV và có thể biểu lộ viêm gan cấp, trầm trọng trên người mang mầm HBV trước đây nhưng không có triệu chứng. Không giống với trường hợp nhiễm cùng lúc HBV và HDV, bội nhiễm HDV trên người nhiễm HBV thường đưa đến viêm mạn tính với cả 2 loại virus. Có một tỷ lệ cao người cao nhiễm HBV/HDV mạn tính phát triển sang xơ gan, gan mất bù, HCC, so với những người chỉ nhiễm HBV đơn thuần.

HIV:

Nghiên cứu cho thấy khoảng 6% - 13% người nhiễm HIV có nhiễm HBV. Bội nhiễm HBV/HIV thường thấy ở những vùng mà hai loại virus này phát triển như Sub-Saharan Africa. Những người bội nhiễm HBV/HIV khuynh hướng có nồng độ HBV DNA cao, tỷ lệ đảo huyết thanh HbeAg tự nhiên thấp, bệnh gan trầm trọng hơn, số người chết vì bệnh gan cao hơn. Bệnh gan phát nặng thường xảy ra ở bệnh nhân bội nhiễm với HIV có nồng độ CD4 thấp, những người có tái lập miễn dịch sau khi khởi điều trị chống retrovirus tích cực (HAART highly active antiretroviral therapy). Nồng độ men gan tăng ở bệnh nhân bội nhiễm HBV/HIV có thể xảy ra do những yếu tố khác ngoài HBV gồm HAART và nhiễm trùng cơ hội như cytomegalovirus và Mycobacterium Avium.

Những bệnh nhân nhiễm cùng với HIV có thể có nồng độ HBV DNA cao và gan bị viêm hoại tử với anti – Hbc nhưng không với HbsAg, thường gọi là “occult HBV”. Vì vậy cần thận làm xét nghiệm HbsAg và anti – Hbc cho tất cả người bệnh HIV, nếu dương bất cứ loại nào, làm thêm HBV DNA. Những bệnh nhân âm tính với tất cả dấu ấn về HBV nên được chủng ngừa HBV. Nếu có thể, chủng ngừa được thực hiện khi nồng độ CD4 > 200/ μ l vì đáp ứng với thuốc chủng sẽ yếu nếu nồng độ CD4 thấp hơn số này. Những người có nồng độ thấp hơn 200/ μ l nên điều trị HAART trước và chủng viêm gan B khi CD4 > 200/ μ l.

Bản 4: Danh sách thật ngữ y khoa dùng trong bệnh viêm gan B

Định nghĩa:

Viêm gan B mạn.

Bệnh gan bị viêm hoại tử mạn tính gây ra bởi nhiễm viruts B lâu ngày. Viêm gan mạn có thể chia thêm thành viêm gan có HbeAg dương và loại có HbeAg âm.

Tình trạng người mang mầm HbsAg không hoạt động.
Viêm gan B lâu ngày mà không có viêm hoại tử xảy ra.
Viêm gan đã hết.

Nhiễm viêm gan B từ trước, giờ không có chứng cứ gì về huyết thanh học, sinh hoá, tế bào về bệnh HBV hoạt động.

Bùng phát viêm gan B trầm trọng cấp tính.

Tăng hoạt men gan gấp 10 lần thường, gấp 2 lần trị số cơ bản.

Viêm gan B tái phát.

Tái xuất hiện viêm gan hoại tử hoạt động ở người đã mang mầm HbsAg không hoạt động hay bệnh viêm gan B đã hết.

Thanh thải HbeAg

Mất đi HbeAg ở người trước đây có HbeAg dương...

Đảo huyết thanh HbeAg

Mất HbeAg và xuất hiện anti – Hbe ở người trước đây có HbeAg dương và anti – Hbe âm.

Tái hiện HbsAg

Tái xuất hiện HbsAg ở người trước đây HbsAg âm, anti – Hbe dương.

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Viêm gan B mạn.

1. HbeAg \pm 6 tháng
2. HbeAg -, anti – Hbe +
3. HBV DNA huyết thanh < 2.000IU/ml.
4. Nồng độ ALT/AST bình thường thường xuyên.
5. Sinh thiết gan xác nhận không có viêm gan có ý nghĩa.

Viêm gan B đã dứt.

1. Tiền sử đã biết có viêm gan cấp hay mạn hoặc có anti – HBc, \pm anti – HBs.
2. HbsAg âm
3. Không phát hiện HBV DNA
4. Nồng độ ALT bình thường

Đánh giá và quản lý người bệnh viêm gan B mạn.

Đánh giá đầu tiên.

Đánh giá đầu tiên bệnh nhân viêm gan B mạn gồm bệnh sử, thể trạng, chú trọng vào những nguy cơ hội nhiễm, uống rượu, gia đình có bệnh HBV hay ung thư gan. Xét nghiệm đánh giá bệnh gan, dấu ấn sao chép HBV, xác xét nghiệm bội nhiễm với HCV, HDV hay HIV trong số các nguy cơ này. Tiêm chủng viêm

gan A nên thực hiện cho những người viêm gan B mạn theo khuyến cáo của CDC.

Bản 5. Đánh giá bệnh nhân viêm gan B mạn

Đánh giá đầu tiên.

1. Tiền sử và khám thể trạng.
2. Gia đình có bệnh gan, HCC?
3. Làm xét nghiệm để ấn định bệnh gan – công thức máu: Tiểu cầu, chức năng gan, prothrombin time.
4. Xét nghiệm tìm sao chép HBV HbeAg/anti- Hbe, HBV DNA.
5. Xét nghiệm để loại trừ cùng nhiễm với HCV, - anti –HCV, + anti – HDV (ở người từ các nước mà nhiễm HDV là thường xuyên, ở người tiêm chích ma tuý) và xét nghiệm anti – HIV ở người có nguy cơ nhiễm.
6. Xét nghiệm tầm soát HCC – AFP ở người có nguy cơ cao, siêu âm.
7. Sinh thiết gan, mức độ và giai đoạn của bệnh cho những người thoả mãn tiêu chuẩn về viêm gan mạn.

Đề nghị theo dõi những bệnh nhân chưa cần điều trị HbeAg +, HBV DNA > 20.000IU/ml và ALT bình thường.

- Xét nghiệm ALT mỗi 3 – 6 tháng, thường hơn nếu tăng.
- Nếu ALT cao hơn 1 – 2 lần bình thường, thử lại mỗi 3 tháng, sinh thiết gan nếu tuổi > 40, ALT tăng nhẹ hay hơi cao trong loạt thử... Nghĩ đến điều trị nếu sinh thiết gan cho thấy có viêm nhẹ hay xơ hoá.

- Nếu ALT > 2 lần bình thường, xét nghiệm mỗi 3 – 6 tháng và HbeAg+, HBV DNA > 20.000IU/ml, nghĩ đến sinh thiết gan và điều trị.

- Quan tâm đến việc tầm soát HCC trong cộng đồng liên quan.
- Tình trạng người mang mầm HbsAg không hoạt động.
- Thử ALT mỗi 3 tháng trong vòng 1 năm, nếu thường xuyên bình thường thì thử mỗi 6 – 12 tháng.
 - Nếu ALT > 2 lần bình thường, kiểm tra nồng độ HBV DNA và loại trừ những nguyên nhân khác gây viêm gan. Nghĩ đến việc sinh thiết gan nếu ALT mấp mé cao hay tăng nhẹ trong loạt xét nghiệm hay nếu HBV DNA thường xuyên > 20.000IU/ml. Nghĩ đến việc điều trị nếu sinh thiết gan cho thấy gan bị viêm nhẹ hoặc nặng hay có xơ hoá.

- Quan tâm đến việc tầm soát HCC trong cộng đồng liên quan.

Xét nghiệm HBV DNA:

Phần lớn những xét nghiệm HBV DNA được dùng trong lâm sàng dựa trên PCR (polymerase chain reaction) khuếch đại số lượng thấp hơn giới hạn 50 – 200IU/ml (250 -1000 copies/ml) và một giải động học giới hạn từ 4 – 5 log

10IU/ml. Gần đây, xét nghiệm HBV DNA sử dụng kỹ thuật real – time PCR với độ nhạy được cải tiến (5 – 10IU/ml) với giải động học rộng hơn (từ 8 – 9 log 10IU/ml) trở thành thông dụng. Việc xác định nồng độ của HBV DNA là thành phần quan trọng trong sự lượng giá bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính và việc ấn định tính hiệu quả của việc điều trị kháng virus. Một tình trạng không rõ ràng chính trong việc diễn đạt nồng độ HBV DNA là việc xác định giá trị ngưỡng (cut – off) dùng quy định chỉ thị điều trị và đáp ứng. Vì HBV DNA tồn tại ngay cả trong những người đã hồi phục về huyết thanh từ bệnh nhiễm HBV cấp. Nồng độ HBV DNA thấp có thể không kết hợp với bệnh gan tiến triển và việc loại bỏ viruts là một mục tiêu điều trị không thực tế. Một giá trị bất kỳ nào trong 20.000IU/ml (> 10⁵ copies/ml) được chọn như là một tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan B mạn theo Hội nghị NIH 2000. Tuy nhiên, viêm gan mạn, xơ gan và HCC đã được phát hiện ở những người có nồng độ HBV DNA thấp. Cũng vậy, vài bệnh nhân bệnh viêm gan mạn có nồng độ HBV DNA thay đổi nhiều từ không phát hiện được cho tới 2.000IU/ml. Vì thế việc theo dõi nồng độ HBV DNA nhiều lần là rất quan trọng hơn bất cứ giá trị ngưỡng cut – off nào trong việc tiên lượng và xác định nhu cầu điều trị. Hiện nay người ta biết rằng nồng độ HBV DNA thấp hơn (3 – 5log 10IU/ml) có thể liên kết với bệnh gan tiến triển và có thể bảo đảm việc điều trị, đặc biệt trong những người mà HbeAg âm tính hay đã có xơ gan tiến triển.

Sinh thiết gan:

Mục đích của sinh thiết gan là ấn định mức độ tổn thương gan và loại ra những nguyên nhân khác của viêm gan. Tuy nhiên, cần phải biết rằng hình thể gan có thể cải thiện có ý nghĩa ở những bệnh nhân vẫn còn đáp ứng với việc điều trị kháng virus hay có đảo huyết thanh HbeAg tự nhiên. Hình thể gan có thể xấu đi nhanh ở bệnh nhân bệnh trầm trọng trở lại hay viêm gan tái hoạt động.

Sinh thiết gan rất hữu ích ở những bệnh nhân không thoả mãn rõ ràng những hướng dẫn cho điều trị ghi dưới đây. Những nghiên cứu gần đây cho thấy là giới hạn trên của trị số ALT và AST bình thường nên giảm xuống là 30U/l cho đàn ông và 19U/l cho đàn bà. Những người nhiễm HBV có ALT gần với giới hạn trên có thể có hình thể mô gan bất thường và có thể ở nguy cơ tử suất cao từ bệnh gan. Đặc biệt ở những người tuổi trên 40. Vì thế, những quyết định trên sinh thiết gan nên cân nhắc theo tuổi, giới hạn trên mới cập nhật cho ALT, tình hình HbeAg, nồng độ HBV DNA và những hình ảnh lâm sàng khác gợi đến bệnh viêm gan mạn và huyết áp động mạch cửa tăng.

Những khuyến cáo về lượng giá ban đầu ở người viêm gan mạn.

8. Lượng giá ban đầu một bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn tính nên gồm bệnh sử, khám thể trạng và các xét nghiệm ghi trong bản 5.

9. Tất cả những bệnh nhân viêm gan B mạn tính không có miễn dịch với HAV nên được chủng vaccine viêm gan A từ 6 – 18 tháng cách nhau.

Theo dõi những bệnh nhân lúc đầu không nghĩ đến điều trị.

Những bệnh nhân có HBV DNA cao nhưng ALT bình thường. Những bệnh nhân này nên được theo dõi cách 3 – 6 tháng (bản 5 hình 1). Theo dõi thường xuyên hơn nên được thực hiện khi nồng độ ALT tăng lên. Những bệnh nhân nào mà vẫn còn HbeAg dương kèm HBV DNA cao hơn 20.000IU/ml sau 1 thời gian 3 – 6 tháng có ALT cao gấp 2 lần giới hạn trên thì nên xem làm sinh thiết gan và điều trị kháng virus. Sinh thiết gan và điều trị nên được can nhắc ở những bệnh nhân có nồng độ ALT thường xuyên mấp mé hay tăng cao nhẹ đặc biệt nếu bệnh nhân trên 40 tuổi. Sinh thiết gan thường không cần thiết ở những bệnh nhân trẻ (dưới 30) có HbeAg dương và có ALT luôn bình thường.

Những bệnh nhân có HbeAg âm tính, anti – Hbe dương tính và HBV DNA < 2.000IU/ml (người mang mầm HbsAg không hoạt động).

Những bệnh nhân này nên được theo dõi nồng độ ALT mỗi 3 tháng trong suốt năm đầu cho tới khi xác minh những bệnh nhân này thật sự ở trong “tình trạng mang mầm bệnh không hoạt động” và sau đó mỗi 6 – 12 tháng. Nếu nồng độ ALT sau đó tăng lên, cần theo dõi thường xuyên hơn. Hơn nữa, việc đánh giá nguyên nhân làm tăng ALT, gồm xét nghiệm HBV DNA nên được tiến hành nếu nó vẫn cao và tái lại (bản 5, hình 1).

Những khuyến cáo về việc theo dõi bệnh nhân viêm gan B mạn (hình 1)

10. Những bệnh nhân có HbsAg dương và HbeAg âm thoả mãn tiêu chuẩn bệnh viêm gan B mạn nên được đánh giá cho điều trị (I).

11. Những bệnh nhân có HbeAg dương

- Những bệnh nhân HbeAg dương với nồng độ ALT luôn bình thường nên được thử ALT cách 3 – 6 tháng. ALT và HBV DNA nên được thử thường hơn khi nồng độ ALT tăng lên. Cũng nên kiểm tra tình hình HbeAg mỗi 6 – 12 tháng (III)

- Những bệnh nhân vẫn còn HbeAg dương và HBV DNA > 20.000IU/ml sau 1 thời gian 3 – 6 tháng mà ALT tăng 1 – 2 x ULN (upper limit normal), hay người vẫn còn HbeAg dương với HBV DNA > 20.000 IU/ml và > 40 tuổi nên được tính đến việc sinh thiết gan và việc điều trị nên nghĩ đến nếu sinh thiết cho thấy có viêm nhẹ hay trầm trọng hay xơ gan có ý nghĩa. (III) Những bệnh nhân vẫn còn HBV DNA > 20.000IU/ml sau 1 thời gian có ALT > 2 ULN nên nghĩ đến việc điều trị (III).

12. Những bệnh nhân HbeAg âm tính

- Những bệnh nhân HbeAg âm tính với nồng độ ALT bình thường và HBV DNA < 2.000IU/ml nên được thử ALT mỗi 3 tháng trong suốt năm đầu để xác

minh rằng họ thật sự trong “tình trạng mang mầm không hoạt động” và sau đó xét nghiệm mỗi 6 – 12 tháng (III).

- Xét nghiệm HBV DNA và theo dõi thường xuyên hơn nếu ALT hay AST tăng trên bình thường.

Tầm soát HCC từng đợt. Một cuốn cẩm nang thực hành về HCC của AASLD vừa được xuất bản. Một trong 2 xét nghiệm dùng tầm soát HCC, AFP và siêu âm, độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác trong chẩn đoán của siêu âm cao hơn của AFP. Cẩm nang này yêu cầu theo dõi người mang mầm có nguy cơ cao chuyển sang HCC bằng siêu âm mỗi 6 – 12 tháng và chỉ thử AFP khi nào siêu âm không thực hiện được hay vì chi phí cao. Vì sự diễn dịch kết quả siêu âm tùy thuộc người đọc, nên thầy thuốc có thể chọn cả 2 xét nghiệm AFP và siêu âm để theo dõi.

Những khuyến cáo cho việc tầm soát HCC.

13. Người mang mầm HBV có nguy cơ chuyển sang HCC như đàn ông Châu á trên 40 tuổi và phụ nữ châu á trên 50, những người bị xơ gan, những người trong gia đình có HCC, người châu Phi trên 40 tuổi có ALT cao thường xuyên hay từng lúc và/hay có nồng độ HBV DNA > 2.000IU/ml nên được tầm soát bằng siêu âm mỗi 6 – 12 tháng.

14. Đối với những người mang mầm HBV có nguy cơ HCC cao đang sống những nơi không có thực hiện siêu âm được thì xét nghiệm AFP nên được làm từng lúc.

Điều trị viêm gan B mạn tính

Mục đích của việc điều trị viêm gan mạn là đạt được ức chế HBV sao chép và bệnh tái trở lại. Mục đích chính là ngăn ngừa xơ gan, suy gan và HCC. Những thông số được dùng để ấn định đáp ứng điều trị gồm việc làm cho ALT bình thường, giảm nồng độ HBV DNA, làm mất đi HbeAg với có hay không anti – Hbe, và cải thiện được hình thể mô gan. Ở hội nghị NIH 2000 và 2006 về quản lý bệnh viêm gan B được xếp hạng như sau: biochemical response (sinh hoá BR) siêu vi (VR) mô học (HR) và đang điều trị hay ngưng điều trị. Những định nghĩa được chuẩn hoá về không đáp ứng ban đầu, hết bệnh hoặc tái phát cũng được đề cập tới. Hiện thời, có 6 loại thuốc đã được chấp thuận dùng điều trị cho người lớn bị viêm gan B mạn ở tại Mỹ. Trong khi INFs (Interferon) được dùng trong thời gian được xác định trước. Nas (nucleotide analogue) được dùng cho đến khi dứt bệnh. Sự khác biệt gần như liên quan tới hiệu quả điều hoà miễn dịch bổ sung của IFN. Đối với người HbeAg dương, việc ức chế virus bằng thuốc điều trị đã được chấp nhận có thể duy trì 50% - 90% ở bệnh nhân và ngưng điều trị sau khi có đảo huyết thanh HbeAg. Đối với DNA đã được áp chế đến mức không thể phát hiện được với PCR trong hơn 1 năm. Vì thế điểm dừng cho ngưng điều trị không rõ ràng.

Bản 6: Định nghĩa đáp ứng điều trị kháng virus viêm gan B mạn

Cấp độ đáp ứng:

Sinh hoá (BR)	Giảm ALT trong giới hạn bình thường
Siêu vi (VR)	Giảm HBV DNA tới mức không phát hiện được bằng PCR, mất HbeAg ở bệnh nhân trước đây có HbeAg dương. Không đáp ứng lúc ban đầu (không áp dụng cho interferon) Giảm HBV DNA < 2log 10IU/ml sau thời gian điều trị ít nhất 24 tuần.
Có virus trở lại	Tăng HBV DNA 1log10IU/ml sau khi ngưng điều trị ít nhất 2 lần cách nhau 4 tuần.
Mô gan (HR)	Giảm chỉ số hoạt động mô xuống ít nhất 2 điểm và chỉ số về xơ gan không xấu hơn so với sinh thiết gan trước điều trị.
Toàn bộ XN (CR)	Các tiêu chuẩn đầy đủ về sinh hoá, đáp ứng siêu vi và mất HbsAg

Thời gian quy định.

On – therapy	Trong khi điều trị
Maintained	Thường xuyên có trong suốt đợt điều trị
End of treatment	Ở lúc cuối của đợt điều trị đã xác định
Off – therapy	Sau khi chấm dứt đợt điều trị
Sustained (SR – 6)	6 tháng sau khi chấm dứt điều trị
Sustained (SR-12)	12 tháng sau khi chấm dứt đợt điều trị.

Sự kháng thuốc kháng virus.

Mối quan tâm hàng đầu của việc điều trị dài hạn bằng NA là tính chọn lọc của sự đột biến kháng virus. Vận tốc mà đột biến sinh đề kháng được chọn lọc có liên quan đến nồng độ HBV DNA trước điều trị, tốc độ ức chế virus và phơi nhiễm trước khi trị liệu bằng NA. Tỷ lệ đề kháng genotype cũng thay đổi theo độ nhạy của phương pháp được dùng để phát hiện sự đột biến đề kháng và dân số bệnh nhân được thử nghiệm. Bản 7 tóm tắt định nghĩa các thuật ngữ thường dùng trong mô tả sự đề kháng chống virus.

Trong số những biện pháp trị liệu viêm gan B bằng NA, lamivudine thì cao nhất và entecavir có tỷ lệ đề kháng thuốc thấp nhất ở những bệnh nhân dùng NA. Biểu lộ đầu tiên của sự đề kháng virus là HBV DNA tăng > 1 log₁₀ (10 lần) tính từ điểm thấp nhất trong lúc điều trị ở bệnh nhân đã có đáp ứng về virus lúc đầu. Cho đến 30% virus giảm quan sát được trong nghiên cứu lâm sàng có liên quan đến sự không phù hợp thuốc, vì thế sự phù hợp phải được chắc chắn trước khi thử nghiệm đề kháng genotype. Nồng độ HBV DNA có khuynh hướng thấp lúc đầu vì phần lớn đột biến sinh đề kháng làm giảm sự thích hợp sao chép so với HBV wild-type (HBV chưa đột biến). Tuy nhiên, sự đột biến có bù có thể tái

tạo sự thích hợp cho sao chép thường lộ diện trong khi tiếp tục điều trị dẫn đến việc HBV DNA tăng lên tục có thể vượt quá nồng độ trước khi điều trị. Việc chọc thủng virus thường theo sau việc chọc thủng thông số sinh hoá, điều này được xác định bằng việc gia tăng ALT trong suốt thời gian điều trị ở bệnh nhân đã hoàn tất đáp ứng ban đầu. Sự bùng phát đột biến sinh đề kháng virus có thể dẫn tới triệt tiêu đáp ứng ban đầu và trong vài trường hợp có viêm gan bùng phát và gan mất bù. Đề kháng kháng virus có thể được phát hiện nhiều tháng đôi khi vài năm trước khi chỉ số sinh hoá bị “chọc thủng”. Vì thế, việc phát hiện và can thiệp sớm có thể ngăn ngừa viêm gan bùng phát và gan mất bù và điều này là quan trọng ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch và ở những người đang xơ gan. Một hậu quả quan trọng của sự đột biến sinh đề kháng kháng virus là sự kháng chéo với những thuốc NA khác. Điều này làm hạn chế những việc lựa chọn điều trị trong tương lai. Mới đây, có những báo cáo về đột biến sinh đề kháng kháng virus ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng NA đơn liều.

Dùng hợp lý NA cho những bệnh nhân viêm gan B mạn là cách dự phòng hữu hiệu nhất chống lại sự phát triển HBV đột biến kháng virus. Vì vậy, những bệnh nhân bệnh nhẹ và những người không chắc chắn đạt được đáp ứng sẽ không nên được điều trị bằng NA, đặc biệt ở những người trẻ < 30 tuổi. Khi có thể, đa số những thuốc NA mạnh có tỷ lệ đề kháng genotype thấp nên được dùng và tăng cường thêm. Dù điều trị kết hợp điều trị không hoàn toàn như mong đợi. Một khi đột biến của HBV sinh đề kháng kháng virus đã được chọn lọc, chúng rất dai dẳng (vẫn tồn tại trong dân số virus) ngay cả nếu việc điều trị bị ngưng và những đột biến HBV đề kháng được phát hiện cho đến 4 năm sau khi ngưng dùng lamivudine.

Interferon.

Interferon (IFN) có hiệu quả kháng virus, chống sinh sản và điều hoà miễn nhiễm, IFN đã cho thấy rất hiệu quả trong việc ức chế sao chép HBV và ức chế gây bệnh trở lại. Tuy nhiên, tính hiệu nghiệm của nó bị hạn chế ở một tỷ lệ nhỏ trong số lớn những bệnh nhân được chọn.

Hiệu quả trong nhiều cấp độ bệnh nhân.

1. Viêm gan B mạn có HbeAg dương tính theo như sau (bản 8)

a. ALT tăng thường xuyên hay từng lúc.

Mẫu hình này thường được thấy ở những bệnh nhân viêm gan B mạn. Hậu phân tích các nghiên cứu ngẫu nhiên có chứng cho thấy một cách phân có ý nghĩa cao hơn những bệnh nhân điều trị với IFN - α có đáp ứng về mặt virus so với nhóm chứng không điều trị. Nồng độ ALT cao trước điều trị (gấp 2 lần giới hạn trên) và HBV DNA thấp hơn và những chỉ báo quan trọng có đáp ứng với IFN - α điều trị.

b. ALT bình thường.

Mô hình này thường thấy ở trẻ em hay người thanh niên đã bị nhiễm lúc chu sinh. Đảo huyết thanh HbeAg xảy ra thấp hơn 10% trong số những bệnh nhân này.

Bản 8: Đáp ứng với điều trị kháng virus được chấp nhận trong những bệnh nhân viêm gan B mạn có HbeAg dương tính.

**IFN - α chuẩn chứng lamivudine giả dược adefovir giả dược Entecavir
Telbivudine Peg IFN α PegIFN α +**

	5						MUqd	
Lamivudine	10Mutiw	100mgqd	10mgqd	0,5mgqd				
	600mgqd	180mcg	180mcg qw+					
	12 – 24wk	48 – 52wk	48wk	48wk				
	52wk	48wk	100mg48w					
Mất HBV DNA	37%	17%	40 – 44%	16%	21%	0	67%	60%
	29%	69%						
Mất HbeAg	33%	12%	17 – 32	6-11	24	11	22	26-
	30-34	27-28						
Đảo HbeAg	diffi.18	16-21	4-6	12	6	21	22	
	24-32	24-27						
Mất HbsAg	7.8	1.8	<1	0	0	0	2	0
	3	3						
ALT								
Bình thường	diff.23	41-75	7-24	48	16	68	77	
	39	46						
Cải thiện mô	na	na	49-56	23-25	53	25	72	65
Thời gian								
Có đáp ứng	80-90	50-80		~90		69	~80	
Na								

Kỹ thuật lai tạo hay thử nghiệm chuỗi DNA (giới hạn phát hiện thấp hơn 20.000 – 200.000IU/ml or 5 – 6 log copies/ml) trong nghiên cứu dùng IFN - α chuẩn và một vài nghiên cứu lamivudine và kỹ thuật PCR (giới hạn phát hiện thấp hơn khoảng 50IU/ml hay 250 copies/ml) trong những nghiên cứu khác.

na: không thực hiện

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

Lamivudine và entecavir – không có hay thời gian ngắn điều trị, Adenovir và telbivudine – phần lớn bệnh nhân đã được điều trị.

Sinh thiết sau điều trị ở tuần 72.

c. Bệnh nhân châu á.

Những nghiên cứu trên người châu á bệnh viêm gan mạn có HbeAg dương tính cho thấy đáp ứng thấp ở bệnh nhân có ALT bình thường nhưng đáp ứng trên bệnh nhân có ALT cao thì giống như ở người Caucase.

d. Trẻ em:

Hiệu quả của IFN - α tương tự ở người lớn. Tuy nhiên phần lớn trẻ em, đặc biệt những bệnh nhân nhiễm chu sinh có ALT bình thường và kém hơn 10% những trẻ này có nhận IFN - α để tẩy HbeAg.

2. Bệnh nhân viêm gan B có HbeAg âm tính:

Kết quả của 4 nghiên cứu ngẫu nhiên có chứng với IFN - α cho thấy đáp ứng lúc cuối điều trị thay đổi từ 38 – 90% ở những bệnh nhân có điều trị so với chỉ 0% - 37% nhóm chứng. Tuy nhiên, gần nửa số người có đáp ứng có bệnh trở lại khi ngưng điều trị và việc trở bệnh có thể xảy ra ở 5 năm sau khi ngưng điều trị. Thời gian điều trị dài hơn 24 tháng so với 6 – 12 tháng, có thể làm tăng vận tốc đáp ứng liên tục.

3. Những người không đáp ứng với IFN - α .

Phần lớn những nghiên cứu cho thấy rằng điều trị trở lại những người không cho đáp ứng với IFN - α bằng IFN - α đơn thuần cho tỷ lệ đáp ứng rất thấp. Những số liệu hạn chế cho biết là 20 - 30% bệnh nhân có HbeAg âm tính trở bệnh lại hay không có đáp ứng trong đợt điều trị IFN - α trước có đáp ứng duy trì sau đợt điều trị bằng IFN - α lần 2.

4. Xơ gan mất bù:

Khoảng 20 – 40% bệnh nhân có HbeAg dương bộc phát ALT tăng trong khi điều trị bằng IFN - α . Ở những bệnh nhân có xơ gan, việc tăng này có thể làm gan mất bù hai nghiên cứu về IFN - α trên bệnh nhân xơ gan nhóm Child's B và C cho đáp ứng không lợi ích gì. Thêm nữa, những phản ứng phụ cơ ý nghĩa do nhiễm trùng và bệnh gan trầm trọng thêm xảy ra ngay cả với liều thấp IFN - α (3 NU cách ngày). Tuy nhiên nghiên cứu lâm sàng ở người có HbeAg dương tính bao gồm những người xơ gan có bù – lâm sàng và hoá sinh – thấy rằng đáp ứng được so sánh với những người tiền xơ gan và với người thấp hơn 1% phát triển xơ gan mất bù.

Bản 9: Đáp ứng với điều trị kháng virus được chấp thuận trong số người viêm gan mạn có HbeAg âm tính.

Chuẩn chứng lamivudine giả dược adefovir giả dược entecavir tebivudine

FegIFN α PegIFN α

IFN α

180mcgqw+

5Mu qd or

100mg qd

10mg qd

0,5mg qd

600mgqd

180mcgqw Lamivudin

10NU

wk

100mgqd

6 – 12mo

48 – 52wk

48wk

48wkj

52wk

48wk

48wk

Mất	60 – 70%	10 – 20%	60 – 72%	na	51%	0	90%
	88%	63%	87%				

HBVDNA

ALTB

Thường	60 – 70	10 – 20	60-79	na	72%	29%	78%
	74%	38%	49%				

Cải thiện

Mô gan	na	na	60-66	na	64	33	70
	67	48	38				

Thời gian

Đ.ứng	10 – 20	< 10		~5			na
-------	---------	------	--	----	--	--	----

Na

Lai tạo hay thử nghiệm chuỗi DNA (giới hạn thấp hơn phát hiện 20.000 – 200.000IU/ml or 5 – 6 log copies/ml) trong nghiên cứu IFN α chuẩn và vài nghiên cứu Lamivudine và XN PCR (giới hạn phát hiện thấp hơn khoảng 50IU/ml hay 250 copies/ml) trong những nghiên cứu khác.

Na: Không thực hiện

Sinh thiết sau điều trị có được ở tuần 72

Tính bền của đáp ứng và kết quả ở bệnh nhân điều trị lâu dài với IFN α

Việc mất HbeAg do điều trị bằng IFN - α đã được báo cáo là lâu bền trong 80% - 90% số bệnh nhân sau thời gian theo dõi 4 – 8 năm. Tuy nhiên HBV DNA còn được phát hiện trong huyết thanh của phần lớn những bệnh nhân này sau khi thử bằng PCR. Những nghiên cứu ở châu Âu và Mỹ báo cáo rằng việc chậm mất HbsAg xảy ra ở 12 – 65% bệnh nhân trong vòng 5 năm sau khi mất HbeAg, nhưng việc chậm mất HbsAg không thấy có ở các nghiên cứu ở bệnh nhân Trung Quốc. Đăc một báo cáo so sánh kết quả ở bệnh nhân được điều tra

và nhóm chứng. Một nghiên cứu theo dõi 101 bệnh nhân nam trong 8 năm, những người này có tham gia vào nghiên cứu co chứng dùng IFN - α tại Taiwan cho thấy là những bệnh nhân được điều trị có tần suất bệnh HCC thấp hơn (1.5% vs 12% p = 0.04) và một tỷ lệ sống cao hơn (98% vs 75% p = .02). Tuy nhiên những lợi tích lâm sàng lâu dài của IFN - α không quan sát thấy ở nghiên cứu trên bệnh nhân châu á khác và tần suất bệnh HCC ở người châu Âu và Mỹ không giảm. Những nghiên cứu so sánh kết quả của những người có đáp ứng với người không có đáp ứng thấy rằng bệnh nhân nào đã mất HbeAg có sự sống tốt hơn và sống không có gan mất bù, lợi ích thấy rõ ràng ở 73 những bệnh nhân xơ gan. Trái với những bệnh nhân có HbeAg dương, việc bệnh trở lại sau khi ngưng điều trị bằng IFN - α thường hơn bệnh nhân có HbeAg âm, với tỷ lệ còn đáp ứng chỉ 15 – 30%. Trong số những người có đáp ứng lâu dài, khoảng 20% mất HbsAg sau 5 năm theo dõi và nguy cơ chuyển sang xơ gan, HCC hoặc chết do bệnh gan cũng giảm.

Liều dùng: IFN - α dùng tiêm dưới da. Liều yêu cầu cho là 5MU mỗi ngày hay 10MU 3 lần mỗi tuần và cho trẻ em 6MU/m², 3 lần mỗi tuần với liều tối đa là 10MU. Thời gian điều trị cho bệnh nhân có HbeAg dương được khuyến cáo là 16 – 24 tuần. Các s liệu hiện nay cho thấy bệnh nhân viêm gan mạn có HbeAg âm tính nên được điều trị ít nhất 12 tháng và 1 nghiên cứu cho thấy thời gian 24 tháng điều trị có thể làm tăng tỷ lệ đáp ứng lâu bền.

Pegylated Interferon alpha (peg IFN - α).

PegIFN - α có nhiều lợi điểm là dùng thuốc tiện lợi hơn và ức chế virus lâu bền hơn. Những nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả của pegIFN - α tương tự hay tốt hơn đôi chút so với IFN - α chuẩn.

Hiệu quả trên nhiều cấp độ bệnh nhân.

1. Viêm gan mạn có HbeAg dương tính: (bản 8) Trong một nghiên cứu giai đoạn II, một tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng pegIFN - α có đảo huyết thanh HbeAg cao hơn so với những bệnh nhân dùng IFN - α chuẩn. Trong nghiên cứu Phase III tiếp theo, 814 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho dùng pegIFN - α 2a, 180mcg mỗi tuần, pegIFN - α , 180mcg mỗi tuần + lamivudine 100mg mỗi ngày trong 48 tuần. Ở cuối đợt điều trị, sự ức chế virus ghi nhận nhiều nhất trong nhóm dùng điều trị phối hợp. Mặc dù có sự khác biệt trong cấp độ ức chế virus, việc đảo huyết thanh HbeAg tương tự trong 3 nhóm ở cuối đợt điều trị: 27%, 24% và 20% theo thứ tự, nhưng cao hơn ở 2 nhóm dùng pegIFN - α khi đáp ứng được quy định ở tuần 24 sau khi ngưng điều trị 32%, 27% và 19% theo thứ tự. Những số liệu này cho thấy pegIFN - α đơn thuần cao hơn lamivudine đơn thuần trong việc gây ra đảo huyết thanh HbeAg lâu bền và so với điều trị kết hợp pegIFN - α 2a với lamivudine.

Kết quả tương tự được báo cáo trong 2 nghiên cứu dùng pegIFN - α 2b. Nung điều trị sau 24 tuần, một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ giống nhau 29% về đảo huyết thanh ở bệnh nhân dùng HbeAg - α 2b có hoặc kèm lamivudine, trong khi có một nghiên cứu khác báo cáo rằng một tỷ lệ đảo huyết thanh HbeAg cao hơn một cách có ý nghĩa ở những người điều trị kết hợp pegIFN - α 2b và lamivudine so với những người chỉ dùng lamivudine đơn thuần 36% vs 16%.

2. Viêm gan mạn có HbeAg âm tính: (bản 9): Chỉ trong một báo cáo đã xuất bản về sử dụng pegIFN - α cho người có HbeAg âm tính, 552 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, trong 48 tuần, lamivudine 100mg mỗi ngày, nhóm dùng lamivudine 100mg mỗi ngày. Việc ức chế virus đáng ghi nhận nhất ở nhóm dùng kết hợp điều trị. Tuy nhiên, đáp ứng lâu bền (HBV DNA không phát hiện được bằng PCR và ALT bình thường lại ở tuần 72) so sánh trong các nhóm: Nhóm dùng pegIFN - α 2a đơn thuần hay nhóm kết hợp với lamivudine và cao hơn nhiều so với nhóm chỉ dùng lamivudine đơn thuần: 15%, 16% và 6% theo thứ tự.

Liều dùng: PegIFN - α 2a chỉ là interferon pegyl hoá được chấp thuận dùng điều trị viêm gan B mạn ở Mỹ. Liều yêu cầu là 180mcg trong nghiên cứu phase II và giữa 24 tuần điều trị và 48 tuần điều trị trong những nghiên cứu phase II và phase III, có thể rằng là liều thấp hơn và thời gian ngắn hơn có thể là đủ cho những bệnh nhân có HbeAg dương. Dù vậy, thời gian điều trị dài hơn (>48 tuần) sẽ cho tỷ lệ đáp ứng bền hơn ở bệnh nhân có HbeAg âm tính còn cần phải được xác định.

Yếu tố tiên lượng đáp ứng với pegIFN - α và chuẩn IFN - α .

Trong những bệnh nhân có HbeAg dương tính, yếu tố tiên lượng mạnh nhất về có đảo huyết thanh HbeAg khi dùng pegIFN - α và IFN chuẩn là nồng độ ALT trước điều trị. Những yếu tố khác gồm chỉ số hoạt động của hình thể mô gan, nồng độ HBV DNA thấp và nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy là những bệnh nhân nhiễm với HBV genotype A và B đáp ứng tốt hơn với những người thuộc genotype C và D. Không có yếu tố tiên lượng chắc chắn nào về đáp ứng lâu bền giữa những bệnh nhân có HbeAg âm tính.

Những phản ứng phụ.

IFN chuẩn và pegIFN - α có hình ảnh các phản ứng phụ giống nhau. Phản ứng phụ thường thấy nhất là bệnh cảnh giống như nhiễm influenza: sốt, lạnh run, nhức đầu, khó ở và đau cơ. Những phản ứng phụ khác như mệt mỏi, biếng ăn, sụt cân và rụng tóc ít. IFN - α có hiệu ứng ức chế trên tuỷ nhưng làm giảm bạch cầu có ý nghĩa (<1000) hay giảm tiểu cầu (< 50.000/mm³) không thường xuyên lắm ở những bệnh nhân có tế bào máu giảm trước khi điều trị. Điều trị bằng IFN - α theo sau bởi sự tăng nhanh ALT trong 30- 40% bệnh nhân. Tăng nhanh trong viêm gan được coi là một chỉ thị có đáp ứng thích hợp nhưng nó dẫn đến gan mất

bù, đặc biệt ở bệnh nhân đang cơ gan. Phản ứng phụ khó chịu nhất của IFN - α là yếu đuối cảm xúc: lo lắng, bức rức, trầm cảm và có khuynh hướng muốn tự tử. IFN - α được báo cáo là gây ra sự phát triển nhiều loại kháng thể tự miễn. Trong nhiều trường hợp, không thấy có sự việc này về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, cả hai cường giáp và nhược giáp cần điều trị đã được báo cáo. Hiếm thấy, vông mạc thay đổi và ngay cả rối loạn thị giác được báo cáo.

Lamivudine (Epivir – HBV, 3TC)

Lamivudine là phiên bản (-) của 2' – 3' dideoxy – 3' – thiacytidine. Kết hợp của triphosphate hoạt động (3TC – TP) vào chuỗi DNA đang tăng trưởng, tạo ra phần cuối nhánh chưa hoàn tất, bằng cách đó ngăn cản sự tổng hợp HBV DNA.

Hiệu quả trên nhiều cấp độ bệnh nhân:

Lamivudine trị đơn thuần có hiệu quả ức chế HBV sao chép và giảm nhẹ bệnh gan. Đảo huyết thanh HbeAg sau 1 năm điều trị bằng lamivudine tương tự như sau 16 tuần điều trị với IFN - α chuẩn nhưng thấp hơn với pegIFN - α sau 1 năm điều trị.

1. Viêm gan mạn có HbeAg dương như sau:

a. ALT tăng thường xuyên hoặc từng lúc:

Ba nghiên cứu lâm sàng gồm 731 bệnh nhân cho dùng lamivudine trong 1 năm, báo cáo đảo huyết thanh HbeAg xảy ra trong 16% tới 18% số bệnh nhân so với 4% tới 6% nhóm không điều trị. Cải thiện về mô học được xác định bằng chỉ số viêm hoại tử ≥ 2 điểm quan sát thấy được trong 49% đến 56% người bệnh được điều trị và 23% đến 25% trong số chứng. Tỷ lệ đảo huyết thanh tăng theo thời gian điều trị tới 50% sau 5 năm điều trị.

b. Nồng độ ALT bình thường

ở bệnh nhân có nồng độ ALT trước điều trị thấp hơn 2 lần bình thường, tỷ lệ đảo huyết thanh dưới 10% sau 1 năm và 19% sau 3 năm điều trị.

c. Người châu á

Bệnh nhân Châu á có đáp ứng với lamivudine tương tự như người Caucase.

d. Trẻ em:

Một nghiên cứu trẻ em ngẫu nhiên có chứng trong 52 tuần, đảo huyết thanh HbeAg thấy được ở 22% số trẻ điều trị với lamivudine so với 13% nhóm dùng placebo ($p = 0.06$). Đảo huyết thanh tăng 34% sau 2 năm điều trị tiếp tục. HBV đột biến kháng lamivudine được phát hiện trong 19%, 49% và 64% bệnh nhân sau 1 năm, 2 năm, 3 năm điều trị, theo thứ tự. Những số liệu này cho thấy lamivudine thì an toàn và hữu hiệu ở trẻ em nhưng lợi ích phải được cân nhắc với nguy cơ gây đột biến kháng thuốc chọn lọc.

2. Viêm gan mạn có HbeAg âm tính (bản 9).

Lamivudine đã cho thấy có lợi cho bệnh nhân có HbeAg âm tính. Vài nghiên cứu báo cáo là nồng độ HBV DNA bị ức chế xuống mức không phát hiện được bằng PCR trong 60% - 70% bệnh nhân sau 1 năm điều trị. Tuy nhiên, đại đa số (~90%) bệnh nhân trở bệnh lại sau ngưng điều trị. Kéo dài thời gian điều trị sẽ đưa đến một tỷ lệ đáp ứng thấp hơn do có đột biến sinh đề kháng lamivudine. Trong một nghiên cứu với 201 bệnh nhân, giảm lượng virus (HBV DNA không phát hiện được với PCR) từ 73% ở tháng thứ 12 xuống còn 34% ở tháng 48 trong khi nồng độ hoá sinh giảm từ 84% xuống còn 36%.

3. Những người không đáp ứng với điều trị bằng IFN - α

Một nghiên cứu đa trung tâm những người không đáp ứng với IFN - α cho thấy bệnh nhân có một tỷ lệ đảo huyết thanh HbeAg tương tự với khi dùng lamivudine đơn thuần (18%) với kết hợp lamivudine và IFN - α (12%) điều này cho thấy là đáp ứng với lamivudine của người không đáp ứng IFN - α thì giống như ở người không biết có điều trị và chỉ với lamivudine đơn thuần.

4. Cầu nối xơ hoá và xơ gan có bù

Trong 1 nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có chứng ở 651 người châu á có HbeAg dương hay HBV DNA > 105IU/ml (tương đương >700.000 genome/ml) và cầu nối giữa xơ hoá và xơ gan thấy trên sinh thiết, một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, quan sát sự tiến triển của bệnh giữa những người dùng lamivudine so với người dùng giả dược (tăng điểm số Child – Turcotte – Pug, gan mất bù hay HCC) (7.8% vs. 17.7% p = 0.001) và sự phát triển HCC (3.9% vs 7,4% p = 0.047) (77) lợi điểm lâm sàng được quan sát giữa 51% bệnh nhân không có nhiễm nặng thêm. Những số liệu này cho thấy việc điều trị kháng viruts có thể cải thiện kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân đang xơ hoá, những người vẫn còn có ức chế virus.

5. Xơ gan mất bù

Nghiên cứu dùng lamivudine ở bệnh nhân có xơ gan mất bù cho thấy lamivudine dung nạp tốt và có thể làm bền hay cải thiện chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan mất bù, qua đó không cần hay làm chậm nhu cầu thay gan. Tuy nhiên những nghiên cứu này cho thấy lợi ích lâm sàng cần 3 – 6 tháng và HCC có thể xảy ra ngay cả ở số người có cải thiện về mặt lâm sàng. Vì thế, khởi đầu điều trị đúng và tiếp tục theo dõi HCC được cảnh báo.

Độ bền của đáp ứng. Nghiên cứu theo dõi trong những nước ngoài châu á cho thấy 30 – 39 (77%) bệnh nhân có đảo huyết thanh có đáp ứng lâu bền sau một thời gian theo dõi trung bình là 37 tháng (khoảng 5 – 46 tháng) và 8 bệnh nhân (20%) có đảo huyết thanh HbsAg. Những nghiên cứu từ nước châu á báo cáo tỷ lệ bền thấp hơn (50% - 60%), điều này có thể phần nào liên quan tới thời gian điều trị ngắn hơn (trung bình 8 – 9 tháng). Vài yếu tố được thấy có liên hệ với tính bền của đảo huyết thanh gây ra bởi lamivudine tăng như thời gian điều

trị tích cực dài hơn - được định nghĩa như thời gian điều trị ngoài thời gian sau đảo huyết thanh HbeAg, tuổi trẻ, nồng độ HBV DNA thấp hơn lúc ngưng điều trị và là genotype B vs C. Dù không có những số liệu so sánh tốt, hình như là độ bền của đảo huyết thanh HbeAg gây bởi lamivudine không bằng bởi IFN - α . Trong số những bệnh nhân có HbeAg âm tính độ bền của ức chế virus sau 1 năm dùng lamivudine kém hơn 10%. Một nghiên cứu nhỏ cho thấy độ bền của đáp ứng với virus được cải thiện 50% ở bệnh nhân hoàn tất 2 năm điều trị và có nồng độ HBV DNA 5 không phát hiện được bằng PCR dài suốt trong 2 năm.

Đề kháng lamivudine: Những đột biến đề kháng chọn lọc với lamivudine là mối quan tâm chính trong việc điều trị bằng lamivudine. Đột biến thông thường nhất liên quan đến sự thay thế nhóm methionine nằm trong motif tyosine – methionine – aspartate (YMDD) của HBV DNA trùng hợp bằng valine hay isoleucine rtM204V/I. Sự đột biến này thường theo sau bởi sự thay thế nhóm leucine bằng methionine trong 1 vùng đối nghịch. (rtL 180M). Đề kháng genotype có thể được phát hiện trong 14% - 32% sau 1 năm điều trị. Những yếu tố kết hợp với tỷ lệ gia tăng sự đề kháng với lamivudine gồm thời gian điều trị kéo dài, nồng độ HBV DNA trước điều trị cao, và nồng độ cao của virus tồn tại sau đợt khởi đầu trị liệu. Một nghiên cứu báo cáo là tỷ lệ đề kháng lamivudine cao hơn có ý nghĩa trong bệnh nhân có nồng độ HBV DNA vượt hơn ~ 200 IU/ml (100 copis/ml) sau 6 tháng điều trị so với những người có nồng độ HBV DNA thấp hơn (63% vs 13%). Diễn biến lâm sàng của những bệnh nhân có đột biến đề kháng lamivudine có nhiều dạng. Trong thí nghiệm, đột biến rtM204V/I làm giảm sự thích hợp để sao chép của HBV nhưng đột biến có bù được chọn ta trong thời gian điều trị có thể phục hồi sự thích hợp để sao chép.

Sự phá huỷ virus thường theo sau bởi sự chọc thủng sinh hoá (làm tăng ALT sau giai đoạn bình thường lúc khởi đầu) trong vài bệnh nhân, nó có thể kết hợp với bệnh trầm trọng thêm, đôi khi gan mất bù và chết. Bệnh gan trầm trọng hơn kết hợp với xuất hiện đề kháng lamivudine cũng được báo cáo là có kết hợp với đảo huyết thanh HbeAg, khả năng là thông qua cơ chế điều hoà miễn dịch. Viêm gan bùng phát có thể xảy ra sau khi ngưng điều trị do vượt tăng trưởng nhanh loại virus wild tipe (chưa đề kháng), nhưng 2 nghiên cứu ở châu Á cho thấy sự xuất hiện bùng phát viêm gan và gan mất bù thì giống với số bệnh nhân kháng lamivudine, những bệnh nhân này ngưng hay tiếp tục điều trị.

Kết quả dài hạn của những bệnh nhân điều trị với lamivudine. Theo dõi những bệnh nhân tiếp tục dùng lamivudine cho thấy tỷ lệ virus tồn tại và đáp ứng hoá sinh bị giảm theo thời gian do sự chọn lọc đột biến kháng thuốc. Trong những bệnh nhân có ức chế virus lâu bền, viêm hoại tử giảm và giảm điểm số xơ cũng như ức chế xơ gan được thấy. Tuy nhiên, lợi ích về môn học không có trong số những bệnh nhân không còn viêm. Vài nghiên cứu cho thấy những

bệnh nhân, có ức chế virút duy trì, có tỷ lệ thấp gan mất bù hơn cũng như tử suất do gan thấp hơn.

Liều dùng: Liều yêu cầu của lamivudine do người lớn với chức năng bình thường (thanh lọc creatinine > 50ml/mn) và không bội nhiễm với HIV là 100mg uống mỗi ngày. Liều yêu cầu cho trẻ em là 3mg/kg/ngày với liều tối đa là 100mg/ngày. Việc giảm liều cũng cần thiết cho những bệnh nhân suy thận (bản 10a). Điểm chấm dứt điều trị cho những bệnh nhân có HbeAg dương tính là sự đảo huyết thanh HbeAg. Các xét nghiệm sinh hoá về gan cần được thực hiện mỗi 3 tháng và nồng độ HBV DNA mỗi 3 – 6 tháng sau đó. Việc điều trị có thể ngưng ở những bệnh nhân được xác nhận có đảo huyết thanh HbeAg (mất HbeAg và xuất hiện anti – Hbe trong 2 lần cách 1-3 tháng) và đã hoàn toàn điều trị tích cực ít nhất 6 tháng sau khi có xuất hiện anti – Hbe. Tính bền của đáp ứng sau khi ngưng điều trị phải là 70-90% mong đợi. Virut tái hiện và bệnh trầm trọng lại có thể xảy ra sau khi ngưng dùng lamivudine, gồm những người phát triển đảo huyết thanh HbeAg và có thể chậm sau 1 năm ngưng điều trị.

Bản 10. Điều chỉnh liều dùng NA cho người lớn cho phù hợp với độ thanh thải creatinine.

Thanh thải creatinine (ml/mn)	Liều yêu cầu	
a. Lamivudine		
≥ 50	100mg mỗi ngày	
30-49	100mg liều đầu tiên, sau đó 50mg mỗi ngày	
15-29	35mg liều đầu tiên, sau đó 25mg mỗi ngày	
5-14	35mg liều đầu tiên, sau đó 15mg mỗi ngày	
<5	35mg liều đầu tiên, sau đó 10mg mỗi ngày	
b. Adefovir		
≥ 50	10mg mỗi ngày	
20-49	10mg cách 1 ngày	
10-19	10mg mỗi 3 ngày	
Bệnh nhân thẩm trích	10mg mỗi tuần theo sau thẩm trích	
c. Entecavir		
	NA nạ ven	Lamivudine dai đẳng/kháng
≥ 50	0,5mg mỗi ngày	1mg mỗi ngày
30-39	0.25mg mỗi ngày	0.5mg mỗi ngày

10-29	0.15mg mỗi ngày	0.3mg mỗi ngày
< 10 hay thâm tích		
Hay thâm tích phúc mạc	0.05mg mỗi ngày	0.1mg mỗi ngày
d. Telbivudine		
≥ 50	600mg mỗi ngày	
30-49	400mg mỗi ngày	
< 30	200mg mỗi ngày	
Bệnh nhân thâm tích	200mg mỗi ngày	theo sau thâm tích

Vì thế, tất cả bệnh nhân phải được theo dõi thật sát sau khi ngưng điều trị (mỗi 1-3 tháng trong 6 tháng đầu và mỗi 3-6 tháng sau đó). Tái lập điều trị với lamivudine thường cũng hiệu quả ở những bệnh nhân không phát triển đề kháng. Thay đổi, điều trị với liệu pháp mới hơn cho nguy cơ kháng thuốc thấp hơn có thể xem xét đến. Việc điều trị có thể tiếp tục ở những bệnh nhân không đạt đảo huyết thanh HbeAg và không có chứng cứ xâm nhiễm như đảo huyết thanh HbeAg có thể xảy ra khi điều trị tiếp tục. Với tính hữu hiệu của liệu pháp mới hơn với nguy cơ kháng thuốc thấp hơn, sự chuyển đổi cách điều trị có thể được quan tâm đặc biệt ở những bệnh nhân đã dùng lamivudine trong hơn 2 năm. Ở bệnh nhân có xâm nhiễm, thử nghiệm đột biến đề kháng lamivudine nên được điều trị cứu vớt với thuốc kháng viruts hiệu nghiệm chống đột biến HBV sinh đề kháng lamivudine. Đa số bệnh nhân có thể được xem xét cho ngưng điều trị, đặc biệt những người có ALT bình thường, hay nếu sinh thiết cho thấy có viêm nhẹ và không có hoặc có xơ hoá nhẹ trước khi khởi đầu điều trị. Những bệnh nhân nào có nồng độ ALT và HBV DNA vẫn thấp hơn nồng độ trước điều trị có thể cho duy trì lamivudine tạm thời mà không dùng đến liệu pháp cứu vớt nhưng phải nhận là đột biến có bù sẽ được chọn trong khi tiếp tục điều trị sẽ dẫn đến virus hồi phục và khả năng có viêm gan bùng phát theo sau. Điểm chấm dứt điều trị cho những bệnh nhân viêm gan mạn có HbeAg dương tính thì chưa biết. Việc trở bệnh sau điều trị có thể xảy ra ngay cả ở những bệnh nhân có nồng độ HBV DNA hiện thời gian dài không phát được bằng PCR. Do nhu cầu điều trị lâu dài, lamivudine không là thuốc điều trị hàng đầu cho những người viêm gan mạn có HbeAg âm tính.

Những yếu tố tiên lượng đáp ứng: Nồng độ ALT trước điều trị là yếu tố tiên lượng đáp ứng tốt nhất ở bệnh nhân có HbeAg dương tính. Những số liệu thu gom từ 4 nghiên cứu với tổng số 406 bệnh nhân dùng lamivudine trong 1 năm cho thấy đảo huyết thanh HbeAg xảy ra là 2%, 9%, 21% và 47% ở những bệnh nhân có nồng độ ALT trong giới hạn bình thường, 1-2 lần bình thường, 1-5 lần

bình thường và > 5 lần bình thường theo thứ tự trên, tỷ lệ đảo huyết thanh tương ứng trong 196 bệnh nhân thuộc nhóm dùng giả dược là 0%, 5%, 11% và % theo thứ tự trên.

Phản ứng phụ: Nói chung lamivudine rất dễ dung nạp. Phản ứng phụ như nồng độ ALT tăng nhẹ (2-3 lần) nhưng phản ứng này cũng thấy có cùng tần suất với nhóm chứng.

Adefovir Dipivoxil (bis – POM PME A, Hepsera): Adefovir dipivoxil là một thứ phẩm của adefovir có sinh khả dụng, dùng uống, một đồng vận nucleotide của adenosine monophosphate. Nó có thể ức chế sự sao chép ngược và hoạt tính tổng hợp của DNA và kết hợp vào HBV DNA tạo ra chuỗi cuối. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và lâm sàng cho thấy adefovir hiệu nghiệm trong ức chế virus loại wild type cũng như HBV kháng lamivudine.

Tính hiệu quả trong nhiều cấp độ bệnh:

1. Viêm gan B mạn có HbeAg dương tính (bảng 8) trong 1 nghiên cứu phase III, 515 bệnh nhân, chọn ngẫu nhiên, cho dùng 10mg hay 30 mg adefovir hay giả dược trong 48 tuần. Đáp ứng về mô học được quan sát trong 25% nhóm dùng giả dược so với 53% nhóm dùng adefovir 10mg và 30mg ($p < 0.001$, adefovir 10mg hay 30mg vs giả dược). Những hình ảnh đảo huyết thanh tương ứng như sau 12% và 14% cho nhóm adefovir 10mg và 30mg so với 6% cho nhóm giả dược ($p = 0.49$ và $p = 0.011$) Nồng độ HBV DNA giảm trung bình 0.6; 3.5, và 4.8 log₁₀ copies/ml và bình thường hoá nồng độ ALT thấy là 16%, 48% và 55% bệnh nhân dùng giả dược, adefovir 10mg và 30mg theo thứ tự trên ($p < 0.001$ giả dược vs adefovir bất cứ liều nào). Hình ảnh những phản ứng phụ trong 3 nhóm giống nhau nhưng 8% bệnh nhân nhóm dùng 30mg adefovir có nhiễm độc thận (xác định bằng creatinine trong máu tăng ≥ 0.5 mg/dl trên trị số cơ bản trong 2 lần đo tiếp theo). Những số liệu này cho thấy adefovir dùng 1 năm có lợi ích cho những bệnh nhân mạn có HbeAg dương tính và liều dùng 10mg thích hợp hơn. Tỷ lệ đảo huyết thanh tích lũy hình như có tăng trong năm thứ 2 và năm thứ 3, nhưng số lượng chính xác bệnh nhân hoàn tất việc đảo huyết thanh HbeAg thì không rõ. Vài nghiên cứu cho thấy 20%-50% bệnh nhân dùng 10mg adefovir có đáp ứng ban đầu nghĩa là liều chấp nhận của adefovir có thể dưới mức tối đa.

2. Viêm gan mạn có HbeAg âm tính (bảng 9): Trong nghiên cứu phase III, 184 bệnh nhân chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 cho dùng adefovir 10mg và giả dược. ở tuần lễ 48, nhóm có điều trị có tỷ lệ đáp ứng có ý nghĩa cao hơn nhóm giả dược như sau: đáp ứng về mô học, 64% so với 33% ($p < 0.001$); bình thường hoá ALT 72% so với 29% ($p < 0.001$); nồng độ HBV DNA không phát hiện được bằng PCR, 51% so với 0% ($p < 0.001$). Trong năm thứ 2. Những bệnh nhân có

dùng adefovir trong 1 năm được chọn ngẫu nhiên cho dùng adefovir 10mg hay giả dược. ở tuần thứ 96, tỷ lệ bệnh nhân có HBV DNA không phát hiện được tăng 71% trong nhóm tiếp tục điều trị adefovir, và giảm 8% trong nhóm ngưng điều trị. Số liệu ban đầu từ 55 bệnh nhân hoàn tất 4 năm điều trị và 70 bệnh nhân hoàn tất 5 năm điều trị tiếp bằng adefovir cho thấy nồng độ HBV DNA không phát hiện được là 65% và 67% và ALT bình thường hoá 70% và 69% theo thứ tự trong nhóm 4 và 5 năm.

3. Trẻ em: Nghiên cứu dùng adefovir dùng cho trẻ em đang thực hiện.

4. Xơ gan mất bù: Với bệnh nhân có xơ gan mất bù, không có đánh giá adefovir trong lần đầu điều trị.

5. Viêm gan B kháng lamivudine:

a. Xơ gan mất bù và người ghép gan: Trong một nghiên cứu tình nguyện 128 bệnh nhân có xơ gan mất bù và 196 bệnh nhân tái phát bệnh sau ghép gan cho dùng adefovir có nồng độ HBV DNA giảm 3-4log₁₀, suốt trong đợt điều trị. Trong số những bệnh nhân hoàn tất xong 48 tuần điều trị, 81% trước và 34% sau ghép gan có nồng độ HBV DNA không phát hiện được và 76%, 49% có ALT về bình thường theo thứ tự trên. Điểm số Child – Turcotte – Pugh được cải thiện trong hơn 90% bệnh nhân trước ghép gan, sống thêm 1 năm là 84% với bệnh nhân trước ghép gan và 93% bệnh nhân sau ghép gan. Những số liệu theo dõi 226 bệnh nhân trước ghép gan cho thấy ức chế virus được duy trì 65% bệnh nhân sau 96 tuần điều trị với việc cải thiện điểm số child – Turcotte – Pugh cũng như điểm số mô thức bệnh gan ở cuối giai đoạn Model for End stage Liver Disease (MELD).

b. Bệnh gièm gan còn bù: Trong một nghiên cứu mẫu với bệnh nhân viêm gan có bù và đề kháng lamivudine cho thấy có sự khác biệt về ức chế HBV DNA và việc bình thường hoá ALT ở bệnh nhân được điều trị kết hợp lamivudine và adefovir so với những nhóm chỉ dùng adefovir đơn thuần, những bệnh nhân ngưng dùng lamivudine có ALT tăng vọt trong 12 tuần đầu điều trị adefovir đơn thuần. Hơn nữa, những số liệu cho thấy việc chuyển sang dùng adefovir ở những bệnh nhân có HBV kháng lamivudine có nguy cơ cao kháng adefovir so với dùng adefovir phối hợp.

c. Bội nhiễm HIV và HIV: Khi thêm adefovir vào những bệnh nhân đang điều trị HIV với lamivudine 150 2 lần/ngày cho thấy hiệu quả làm giảm nồng độ HBV DNA ở bệnh nhân bội nhiễm HIV và HIV có HBV kháng lamivudine.

Độ bền của đáp ứng và kết quả lâu dài ở bệnh nhân dùng adefovir;

Độ bền của đảo huyết thanh HbeAg được thử nghiệm ở 76 bệnh nhân dùng adefovir trong trung bình 80 tuần (30-193) và được theo dõi trung bình 52 tuần (5-125) sau khi ngưng điều trị. Đảo huyết thanh được duy trì ở 69 (92%) bệnh nhân. Tỷ lệ độ bền cao của đảo huyết thanh HbeAg có liên quan tới adefovir có thể do thời gian điều trị kéo dài (trung bình 80 tuần) và quan trọng hơn, thời gian điều trị kéo dài sau khi đảo huyết thanh (trung bình 41 tuần). Trong số những bệnh nhân có HbeAg âm tính, việc ức chế virus được duy trì chỉ 8% số bệnh nhân ngưng dùng adefovir sau 1 năm điều trị. Đại đa số bệnh nhân tiếp tục điều trị cho tới 5 năm còn duy trì đáp ứng nhưng có 1 đáp ứng tăng nhẹ sau năm đầu. Mất HbeAg được thấy ở 5% bệnh nhân sau 4-5 năm tiếp tục điều trị. Hơn nữa, điều trị lâu dài thường kết hợp với điểm số xơ hoá giảm. Song có 2% bệnh nhân phát triển HCC cho thấy điều trị kháng virus lâu dài không ngăn hoàn toàn HCC.

Kháng adefovir: Sự kháng xảy ra ở tỷ lệ thấp hơn trong điều trị bằng adefovir so với lamivudine và không có đột biến kháng adefovir được thấy sau 1 năm điều trị ở những bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu phase III. Tuy nhiên, đột biến mới đưa đến đề kháng với adefovir (asparagines thành threonine thay thế N236T và alanine thành threonine thay thế A1 V/T) đã được báo cáo. Những số liệu tập hợp từ 5 nghiên cứu bao gồm 3 nghiên cứu dùng kết hợp lamivudine với adefovir ở bệnh nhân có kháng lamivudine, ước tính tỷ lệ tích lũy kháng adefovir là 15% trong 192 tuần điều trị. Nghiên cứu phase III ở bệnh nhân HbeAg âm tính cho thấy xác suất kháng genotype tích lũy với adefovir là 1, 2, 3, 4 và 5 năm là 0.3%, 11%, 18% và 29% theo thứ tự trên. Những nghiên cứu gần đây sử dụng phương pháp nhạy hơn cho thấy việc phát hiện đột biến sinh kháng adefovir sau 1 năm điều trị và tỷ lệ kháng genotype vượt 20% sau 2 năm điều trị. Trong những nghiên cứu này, kháng adefovir thấy nhiều nhất ở bệnh nhân đã kháng lamivudine trước khi chuyển sang dùng adefovir đơn thuần.

Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm (in vitro) cho thấy đột biến kháng adefovir làm giảm tính nhạy cảm chỉ 3-15 lần. Song nghiên cứu lâm sàng cho thấy là virus hồi phục, bùng phát viêm gan và ngay cả viêm gan mất bù có thể xảy ra. Yếu tố nguy cơ sinh đề kháng adefovir đã được xác định gồm ức chế virus dưới mức và trị liệu đơn liều tiếp theo. Trị liệu lamivudine sau đó là adefovir tiếp theo được báo cáo là có đột biến HBV kháng kép (cả 2 loại thuốc). Trong lâm sàng, in vitro, nghiên cứu cho thấy HBV đột biến kháng adefovir nhạy với lamivudine và entecavir. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có kháng lamivudine trước, những người phát triển đề kháng adefovir sau khi chuyển sang dùng adefovir đơn thuần, tái xuất hiện đột biến kháng lamivudine ngay sau khi dùng lamivudine trở lại. Có những trường hợp khi chuyển từ adefovir sang

tenofovir lại làm giảm nồng độ HBV DNA. Điều này có thể do là liều dùng tenofovir 300mg cao hơn với adefovir 10mg. Một chuỗi các trường hợp báo cáo rằng 2 bệnh nhân kháng adefovir có đáp ứng với entecavir có nồng độ HBV DNA giảm tới mức không phát hiện được.

Liều dùng: Liều yêu cầu adefovir cho người lớn có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinine > 50ml/mn) là 10mg uống mỗi ngày.

Độ thanh thải creatine > 50ml/phút) là 10mg/ngày đường uống. Nếu kéo dài thời gian giữa 2 đợt dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận (bảng 10b). Adefovir chưa được chấp thuận sử dụng ở trẻ em. Adefovir ở liều 10mg thì không hiệu quả trong ức chế sự sao chép của HIV.

Đối với những bệnh nhân viêm gan B mãn có HbeAg dương tính, nên ngưng điều trị ở những người được xác định có chuyển đổi huyết thanh HbeAg và đã hoàn tất 6 tháng điều trị củng cố thêm. Có thể tiếp tục điều trị cho các bệnh nhân không có chuyển đổi huyết thanh HbeAg nhưng ở những người có mức HBV DNA vẫn còn bị ức chế.

Đối với những bệnh nhân viêm gan B mãn có HbeAg âm tính, cần tiếp tục điều trị (hơn 10 năm) nhằm duy trì đáp ứng²⁰⁰.

Đối với hầu hết bệnh nhân có đột biến đề kháng lamivudine, đặc biệt những người có xơ gan mất bù hoặc tái phát viêm gan sau khi ghép, sẽ cần điều trị dài hạn. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy nên tiếp tục dùng lamivudine vô hạn định sau khi thêm adefovir/efovir/fovir nhằm làm giảm nguy cơ kháng adefovir.

Khoảng 30% bệnh nhân chưa được điều trị thuốc trước đó với các đồng đẳng của nucleoside không có đáp ứng nguyên phát với adefovir, được định nghĩa là mức HBV DNA giảm < 2log sau 6 tháng điều trị²¹³. Nên xem xét các phương pháp điều trị khác cho những bệnh nhân này. Các yếu tố tiên lượng đáp ứng: Các phân tích hồi cứu từ các dự kiến của 2 nghiên cứu lâm sàng pha III cho thấy rằng HBV DNA huyết thanh giảm tương đương nhau giữa 4 tuýp HBV chính A-D ở nhóm dùng adefovir²¹⁴. Các dữ liệu hạn chế gợi ý rằng những bệnh nhân có HBeAg dương tính với mức ALT trước điều trị cao dường như sẽ có chuyển đổi huyết thanh HBeAg.

Tác dụng phụ: adefovir liều 10mg được dung nạp tốt các dữ kiện tác dụng ngoại ý tương tự như placebo ở các nghiên cứu lâm sàng pha III. Độc tính trên thận đã được báo cáo ở 3% bệnh nhân gan còn bù sau 4-5 năm điều trị liên tục với adefovir, và ở 12% những người nhận ghép và ở 28% bệnh nhân có xơ gan mất bù trong suốt năm điều trị đầu tiên^{201, 202}. Liều tử lệ độc tính trên thận cao hơn ở 2 nhóm bệnh nhân sau này có liên hệ đến việc dùng đồng thời các thuốc

gây độc trên thận, tiến triển của xơ gan mất bù (hội chứng gan-thận) hoặc 1 tác dụng trực tiếp của adefovir thì không rõ. Mặc cho các vấn đề đó, cần phải theo dõi creatine mỗi 3 tháng ở những bệnh nhân có các bệnh nội khoa khác dễ dẫn đến suy thận và ở tất cả các bệnh nhân điều trị với adefovir hơn 1 năm. Nên theo dõi thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận trước đó.

Entecavirecarvir (Baraclude)

Entecavirecavir là 1 đồng đẳng carboxyl của 2' deoxyguanosine, ức chế sự nhân đôi của HBV ở 3 bước như sau: giai đoạn môi HBV DNA polymerase, sao chép ngược nhánh HBV DNA âm từ RNA tiền gen, và sự tổng hợp chuỗi HBV DNA dương. Các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng entecavir mạnh hơn lamivudine và adefovir và có hiệu quả trên các chủng HBV đột biến kháng lamivudine mặc dù có hoạt tính thấp hơn so với trên HBV dạng nguyên thủy²¹⁵.

Hiệu quả trên các nhóm HBV khác nhau.

Những bệnh nhân có HBeAg dương tính (bảng 8).

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng pha III, 715 bệnh nhân gan còn bù được chia ngẫu nhiên dùng lamivudine 100mg/ngày, ở tuần 48, entecavir cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn đáng kể về mô học (72% so với 62%), về virus (90% so với 72%) và về sinh hoá (78% so với 71%) so với lamivudine. Tuy nhiên tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg ở 11% bệnh nhân nhóm entecavir và lamivudine có HBV DNA huyết thanh không phát hiện được bằng PCR lần lượt là 8% và 39% và ALT trở về bình thường lần lượt là 79% và 68%²¹⁷.

Các bệnh nhân có HBeAg âm tính (bảng 9).

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng pha III trên 648 bệnh nhân gan còn bù được chia ngẫu nhiên dùng entecavir 0.5mg hoặc lamivudine 100mg/ngày. ở tuần 48, nhóm entecavir có tỷ lệ đáp ứng cao hơn đáng kể về mô học (70% so với 61%) về virus (90% so với 72%) và về sinh hoá (78% so với 71%) so với lamivudine²¹⁸.

Xơ gan mất bù/viêm gan B tái phát sau ghép gan.

Các nghiên cứu về an toàn và hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân xơ gan mất bù hiện đang được tiến hành.

HBV kháng lamivudine.

Trong 1 nghiên cứu pha II xác định liều, entecavir cho thấy có hiệu quả ức chế HBV kháng lamivudine nhưng cần dùng liều cao hơn (1,0mg)²¹⁹. Trong 1 nghiên cứu sau đó, 286 bệnh nhân có HBeAg dương tính với tình trạng virus máu mãn khi dùng lamivudine được chia ngẫu nhiên dùng entecavir 1,0mg hoặc lamivudine 100mg/ngày. ở tuần 48, nhóm entecavir có tỉ lệ đáp ứng cao hơn

đáng kể về mô học (55% so với 28%), về virus (21% so với 1%) và về sinh hoá (75% so với 23%) so với nhóm lamivudine ²²⁰.

HBV kháng Adefovir.

Các thử nghiệm in vitro cho thấy rằng entecavir có hiệu quả ức chế các chủng HBV đề kháng Adefovir ²⁰⁹ có 1 trường hợp báo cáo về hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân nhiễm HBV kháng Adefovir ²¹³.

Thời gian đáp ứng. Trong số bệnh nhân có HBeAg dương tính có chuyển đổi huyết thanh HBeAg trong năm đầu tiên và ngưng điều trị ở tuần 48, khoảng 70% bệnh nhân vẫn duy trì HBeAg âm tính ^{216,217} Nghiên cứu pha III này không bao gồm điều trị củng cố. Các dữ kiện về thời gian đáp ứng ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính thì không có nhưng dường như rằng phần lớn bệnh nhân sẽ bị tái phát nếu ngưng điều trị sau 1 năm.

Kháng entecavir. Hiếm khi có tái bùng phát virus ở bệnh nhân chưa được điều trị với nucleoside, và chỉ quan sát được ở 3% bệnh nhân vào tuần 96 khi điều trị với entecavir ở 2 nghiên cứu lâm sàng pha III. Các đột biến gây đề kháng lamivudine chỉ được phát hiện ở 2 bệnh nhân (<1%) trong khi các đột biến gây đề kháng lamivudine chỉ được tìm thấy ở 3 bệnh nhân ²²¹. Tuy nhiên, sự tái bùng phát virus được phát hiện ở 7% bệnh nhân sau 48 tuần và ở 16% bệnh nhân sau 96 tuần điều trị ở 1 nghiên cứu pha III trên những bệnh nhân kháng lamivudine ^{220, 221}. Đề kháng với entecavir dường như xảy ra thông qua cơ chế “tác động 2 lần” với sự lựa chọn bước đầu của đột biến M204V/I, theo sau bởi sự thay thế amino acid ở rtI196, rtT184, rtS202, hoặc rtM250 ²²². Các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng các đột biến ở vị trí 169, 184, 202 hoặc 250 tự chúng có ảnh hưởng tối thiểu trên sự nhạy cảm với entecavir, nhưng sự nhạy cảm với entecavir giảm 10-250 lần khi 1 trong các đột biến này xuất hiện với các đột biến gây kháng lamivudine và > 500 lần khi có 2 hoặc hơn 2 đột biến gây kháng lamivudine. Entecavir hiện diện với các đột biến gây kháng entecavir. Các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng các đột biến gây kháng entecavir thì nhạy cảm với Adefovir, nhưng vẫn còn rất ít dữ kiện lâm sàng về hiệu quả của Adefovir ở những bệnh nhân có HBV đề kháng entecavir.

Liều dùng.

Liều của entecavir được chấp thuận cho các bệnh nhân chưa điều trị nucleoside là 0,5mg/ngày được uống và cho những bệnh nhân kháng với lamivudine là 1,0mg/ngày đường uống. Nên điều chỉnh liều cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatine theo ước tính < 50ml/phút (bảng 10c).

Các yếu tố tiên lượng đáp ứng

Entecavir dường như có hiệu quả tương tự trong làm giảm mức HBV DNA huyết thanh và cải thiện mô học ở người châu á và người da trắng, và trong tít HBV A-D và 1 dãy biến thiên rộng của mức ALT và HBV DNA trước điều trị. Tuy nhiên, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg thấp hơn ở những bệnh nhân có ALT bình thường lần lượt là 12%, 23% và 39% trong số những bệnh nhân có mức ALT trước điều trị < 2, 2-5 và >5 lần bình thường²²³.

Tác dụng phụ

Entecavir có dữ liệu an toàn tương tự như lamivudine trong các thử nghiệm lâm sàng^{216, 128}. Các nghiên cứu trên chuột dùng liều cao 3-40 lần so với liều ở người có tăng tần xuất Adenoma phổi, u thần kinh đệm não và ung thư gan²²⁴. Cho tới nay, không có sự khác biệt về tần suất mắc ung thư gan hoặc các ung thư khác đã được quan sát ở những bệnh nhân dùng entecavir so với bệnh nhân dùng lamivudine.

L-deoxythymidine (Telbivudine/LdT, Tyzeka).

Telbivudine là 1 đồng đẳng L-nucleoside với hoạt tính kháng HBV mạnh. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng telbivudine mạnh hơn lamivudine trong ức chế sự nhân đôi của HBV²²⁵⁻²²⁸. Tuy nhiên, telbivudine có tỉ lệ đề kháng cao và chủng đột biến kháng telbivudine thì đề kháng cao với lamivudine. Do đó, điều trị với telbivudine đơn độc có vai trò hạn chế trong điều trị viêm gan B.

Hiệu quả ở các nhóm bệnh nhân khác.

Bệnh nhân có HBeAg dương tính (bảng 8)

1 nghiên cứu lâm sàng pha III trên 921 bệnh cho thấy rằng % bệnh nhân dùng telbivudine không phát hiện được HBV DNA bằng PCR định lượng cao hơn đáng kể so với bệnh nhân ở nhóm lamivudine sau 1 và 2 năm điều trị lần lượt là 60% so với 40% và 54% so với 38%^{227,228}. Telbivudine cũng có % bệnh nhân có ALT trở về bình thường cao hơn so với lamivudine sau 1 năm và 2 năm điều trị lần lượt là 26% so với 23%, và 34% so với 29%.

Bệnh nhân có HBeAg âm tính (bảng 9)

Nghiên cứu lâm sàng pha III trên 446 bệnh nhân có HBeAg âm tính cho thấy rằng % bệnh nhân dùng telbivudine có HBV DNA không phát hiện được bằng PCR định lượng so với bệnh nhân dùng lamivudine sau 1 và 2 năm điều trị lần lượt là 88% so với 71% và 79% so với 53%^{227,228}. ALT trở về bình thường được quan sát sau 1 và 2 năm điều trị với telbivudine và lamivudine lần lượt là 74% so với 79% (không đáng kể) và 75% so với 67% (P<0,05)

Đề kháng telbivudine.

Telbivudine chọn lọc các đột biến YMDD. Cho đến nay, chỉ có M204I (nhưng không phải M204V) được quan sát ²²⁵. Mặc dù telbivudine có tỉ lệ kháng thuốc thấp hơn so với lamivudine, tỉ lệ đề kháng đáng kể và tăng theo hàm số mũ sau năm điều trị đầu tiên. Trong nghiên cứu lâm sàng pha III, đề kháng genotyp sau 1 và 2 năm điều trị được quan sát ở 4,4% và 21,6% bệnh nhân có HBeAg dương tính và ở 2,7% và 8,6% bệnh nhân có HBeAg âm tính dùng telbivudine so với 9,1% và 35% ở bệnh nhân có HBeAg dương tính và 9,8% và 21,9% ở bệnh nhân có HBeAg âm tính dùng lamivudine. Tỉ lệ đề kháng thấp hơn ở nhóm lamivudine so với các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo trước đó trên lamivudine ¹⁶⁰ có thể do rằng chỉ những bệnh nhân có tái bùng phát virus được kiểm tra và phương pháp kém nhạy hơn được dùng để phát hiện các đột biến gây đề kháng bằng PCR định lượng lúc kết thúc điều trị đạt được ở 59% bệnh nhân có HBeAg dương tính và ở 92% bệnh nhân có HBeAg âm tính ^{239,240}. Đặc tính duy nhất của clevudine là thời gian ức chế virus kéo dài, duy trì được tới 24 tuần sau khi ngưng điều trị ở 1 vài bệnh nhân ²²⁶. Tuy nhiên, clevudine chưa cho thấy làm tăng tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg so với nhóm placebo và các nghiên cứu trên in vitro gợi ý rằng nó có thể chọn lọc các đột biến ở YMDD. Thymosin

Các peptide của tuyến ức có thể kích thích chức năng của tế bào T. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng thymosin được dung nạp tốt nhưng các dữ kiện về hiệu quả thì trái ngược nhau ^{241, 245}.

Liệu pháp kết hợp đã được chứng minh có hiệu quả hơn các liệu pháp đơn trị trong điều trị nhiễm đồng thời HIV và HCV. Các ưu điểm tiềm năng của liệu pháp kết hợp là tác dụng kháng virus cộng thêm hoặc hiệp đồng và làm giảm hoặc trì hoãn sự đề kháng. Các bất lợi tiềm năng của liệu pháp kết hợp này là chi phí tăng, độc tính tăng và tương tác thuốc. Nhiều liệu pháp kết hợp khác nhau đã được đánh giá. Cho tới nay, không có liệu pháp kết hợp nào được chứng minh là có ưu thế hơn liệu pháp đơn trị về tỉ lệ đáp ứng kéo dài hơn. Mặc dù nhiều liệu pháp kết hợp cho thấy làm giảm tỉ lệ đề kháng lamivudine so với lamivudine đơn trị, chưa có dữ kiện ủng hộ rằng liệu pháp kết hợp sẽ làm giảm tỉ lệ đề kháng của các thuốc kháng virus có nguy cơ kháng thuốc thấp khi dùng đơn độc.

Điều trị chuẩn hay pegIFN- α và lamivudine.

Điều trị bệnh nhân mới: Có 5 nghiên cứu lớn (1 dùng IFN - α chuẩn và 4 dùng pegIFN - α , 4 trên bệnh nhân có HBeAg dương tính và 1 trên bệnh nhân có HBeAg âm tính) được tiến hành nhằm so sánh điều trị kết hợp IFN - α với lamivudine so với lamivudine đơn trị và / hoặc IFN - α đơn trị ^{51, 52, 152, 153, 156}. Tất cả các nghiên cứu cho thấy rằng liệu pháp kết hợp có tác dụng ức chế virus đang điều trị mạnh hơn và tỉ lệ đáp ứng được duy trì khi không còn điều trị cao hơn so

với lamivudine đơn độc. Nhưng không có sự khác biệt về đáp ứng virus được duy trì khi không còn điều trị so với IFN - α đơn độc. Mặc dù liệu pháp kết hợp có tỉ lệ kháng lamivudine thấp hơn so với lamivudine đơn độc, người ta cũng ghi nhận được tỉ lệ kháng lamivudine thấp so với không có đề kháng ở bệnh nhân dùng IFN - α đơn độc.

Những người không đáp ứng với IFN - α

Liệu pháp kết hợp IFN - α chuẩn với lamivudine thì không có hiệu quả so với lamivudine đơn độc khi tiến hành điều trị lại những người không có đáp ứng với IFN- α ¹⁷³.

Lamivudine và Adefovir

Bệnh nhân chưa dùng nucleoside: 1 nghiên cứu trên 115 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên dùng kết hợp lamivudine với Adefovir hoặc dùng lamivudine đơn độc. ở tuần 52, không có sự khác biệt về sự ức chế HBV DNA, bình thường hoá ALT hoặc mất HBeAg ²⁴⁶. Các kết quả ở tuần 104 cũng tương đương nhau giữa 2 nhóm. HBV DNA không phát hiện được là 14T so với 26%, bình thường hoá ALT là 41% so với 47% và chuyển đổi huyết thanh HBeAg là 20% so với 13% ở nhóm dùng liệu pháp kết hợp so với nhóm dùng lamivudine đơn độc ²⁴⁷. Mặc dù sự đề kháng genotyp thì ít gặp hơn ở nhóm dùng liệu pháp kết hợp, có 1 tỉ lệ đáng kể đột biến YMDD (15% so với 43% ở nhóm lamivudine đơn trị). Các dữ kiện này cho thấy rằng kết hợp lamivudine và Adefovir như là liệu pháp mới không có tác dụng kháng virus cộng thêm hoặc hiệp đồng và sự đề kháng với lamivudine không được ngăn ngừa triệt để.

Bệnh nhân bị HBV kháng lamivudine. 1 thử nghiệm nhỏ ở các bệnh nhân gan còn bù cho thấy rằng kết hợp Adefovir với lamivudine không có ưu thế hơn so với Adefovir đơn độc trong làm giảm mức HBV DNA huyết thanh ²⁴⁸. Tuy nhiên, sự bùng phát viêm gan ít gặp hơn trong giai đoạn chuyển ở nhóm dùng liệu pháp kết hợp. Hơn thế nữa, ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ rằng thêm Adefovir thì tốt hơn là chuyển sang Adefovir đơn trị cho bệnh nhân HBV kháng lamivudine.

Lamivudine và telbivudine: 1 nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân có HBeAg dương tính chưa được điều trị với nucleoside đã chứng minh rằng kết hợp lamivudine với telbivudine thì kém hơn trên tất cả các thông số đáp ứng so với telbivudine đơn độc ²²⁵.

Các khuyến cáo trong điều trị viêm gan B mãn: Điều trị cho ai và điều trị bằng cách gì? (bảng 11 và f12): Liệu pháp điều trị viêm gan B mãn hiện nay không loại trừ hoàn toàn được HBV và hiệu quả lâu dài còn hạn chế. Do đó, cần

xem xét cẩn thận độ tuổi của bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh gan, khả năng đáp ứng và các tác dụng phụ tiềm năng trước khi bắt đầu điều trị. Điều trị được chỉ định nếu nguy cơ mắc bệnh và nguy cơ tử vong do gan trong tương lai gần (5-10 năm) và khả năng duy trì được sự ức chế virus trong khi tiếp tục điều trị cao. Điều trị cũng được chỉ định nếu nguy cơ mắc bệnh và nguy cơ tử vong do gan trong tương lai dài hạn (10-20 năm) và khả năng duy trì được sự ức chế virus kéo dài sau 1 khoá điều trị nhất định cao. Điều trị không được chỉ định nếu nguy cơ mắc bệnh và nguy cơ tử vong do gan trong 20 năm tới và khả năng duy trì được sự ức chế virus sau 1 khoá điều trị nhất định thấp. Do bản chất biến thiên khi nhiễm HBV, nguy cơ mắc bệnh và tử vong do gan và khả năng đáp ứng có thể khác nhau do bệnh nhân tiến triển trong quá trình nhiễm HBV mãn. Do đó, cần thiết phải tiếp tục theo dõi để đánh giá nguy cơ.

Khi lựa chọn thuốc kháng virus để điều trị bước đầu, cần xem xét đến độ an toàn và hiệu quả của điều trị, nguy cơ đề kháng thuốc, chi phí điều trị (thuốc, kiểm tra theo dõi và các đợt thăm khám tại phòng khám) cũng như sự lựa chọn của bệnh nhân và bác sỹ điều trị, cho phụ nữ - khi nào và liệu họ có dự định lập gia đình hay không. Cái lợi và hại của các phương pháp điều trị được tóm tắt trong bảng 11. Mặc dù hiệu quả không khác biệt đáng kể, pegIFN- α có thể có ưu thế hơn IFN - α chuẩn do cách dùng thuốc của nó thuận tiện hơn. Xét về khía cạnh kháng thuốc cao trong điều trị dài hạn, lamivudine và telbivudine không được ưa chuộng trừ khi nếu có dự định điều trị ngắn hạn. Trong khi tenofovir không được chấp thuận trong điều trị viêm gan B, các dữ kiện mới đây gợi ý rằng dữ liệu an toàn của nó tương tự như của Adefovir và hiệu quả kháng virus của nó ở các chủng nguyên thủy cũng như trên HBV kháng lamivudine là tương đương hoặc ưu thế hơn Adefovir. Cuối cùng, trong khi liệu pháp kết hợp dường như là 1 phương pháp hợp lý hơn, không có 1 phát đồ kết hợp nào được chứng minh cho tới nay là có ưu thế rõ rệt. Những bệnh nhân dùng liệu pháp IFN - α nên được kiểm tra máu và chức năng gan mỗi 4 tuần, TSH và HBV DNA mỗi 12 tuần và nếu lúc đầu có HBeAg dương tính, HBeAg/antiHBe mỗi 24 tuần trong suốt quá trình điều trị. Công thức máu, chức năng gan, TSH và HBV DNA và nếu lúc đầu có HBeAg dương tính. HBeAg/antiHBe nên được kiểm tra mỗi 12 tuần trong 24 tuần tiền sau khi kết thúc điều trị. Bệnh nhân được điều trị với đồng đẳng của nucleoside nên được theo dõi chức năng gan mỗi 12 tuần và HBV DNA mỗi 12-24 tuần, và nếu lúc đầu có HBeAg dương tính HBeAg/antiHBe mỗi 24 tuần trong suốt quá trình điều trị. Ngoài ra, nên kiểm tra creatine huyết thanh mỗi 12 tuần ở bệnh nhân dùng Adefovir hoặc tenofovir. Nên kiểm tra HBeAg mỗi 6-12 tuần ở những người có HBeAg âm tính với HBV DNA huyết thanh không phát hiện được bằng PCR định lượng.

Các khuyến cáo về điều trị bệnh nhân và thuốc điều trị (bảng 12).

15 những bệnh nhân viêm gan B mãn có HBeAg dương tính

ALT cao hơn 2 lần giới hạn bình thường hoặc trên sinh thiết có viêm gan vừa hoặc nặng, và HBV DNA > 20.000 IU/ml. Những bệnh nhân này nên được xem xét điều trị (I).

Nên trì hoãn điều trị trong vòng 3-6 tháng ở những người bệnh gan còn bù nhằm xác định xem liệu chuyển đổi huyết thanh HBeAg tự phát có xảy ra không (II.2).

Những bệnh nhân có vàng da có ALT cao nên được điều trị ngay (III).

Nên bắt đầu điều trị với bất kỳ thuốc nào trong 6 thuốc kháng virus được chấp thuận, nhưng pegIFN - α Adefovir hoặc entecavir được ưa chuộng hơn (I).

ALT bình thường kéo dài hoặc tăng tối thiểu (< 2 lần bình thường). Thông thường không nên bắt đầu điều trị cho các bệnh nhân này (I).

Sinh thiết gan có thể được xem xét ở những bệnh nhân có mức ALT tăng tối thiểu hoặc biến thiên, đặc biệt ở những người > 40 tuổi (II.3)

Có thể bắt đầu điều trị nếu có viêm hoại tử vừa hoặc nặng hoặc có xơ hoá đáng kể trong sinh thiết gan (I).

Trẻ em có ALT tăng > 2 lần bình thường. Những bệnh nhân này nên được xem xét điều trị nếu mức ALT tăng vẫn còn duy trì > 6 tháng (I).

Nên bắt đầu điều trị với IFN - α hoặc lamivudine (I).

Những bệnh nhân viêm gan B mãn có HBeAg âm tính (HBV DNA huyết thanh > 20.000 IU/ml và ALT tăng > 2 lần bình thường) nên được xem xét điều trị (I).

Nên xem xét sinh thiết gan ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính với mức HBV DNA thấp (2.000-20.000IU/ml) và mức ALT tăng tối thiểu hoặc gần bình thường (II-2)

Nên bắt đầu điều trị nếu có viêm nhẹ hoặc nặng hoặc có xơ hoá nhiều trên sinh thiết (I).

Nên bắt đầu điều trị với bất kỳ thuốc nào trong 6 thuốc kháng virus được chấp thuận nhưng pegIFN- α , Adefovir hoặc entecavir được ưa chuộng hơn khi điều trị dài hạn (I cho pegIFN- α , Adefovir, entecavir và telbivudine và II-1 cho IFN - α và lamivudine).

Bảng 12. Các khuyến cáo điều trị viêm gan B mãn tính

HbeAg	HBV DNA (PCRR)	ALT	Chiến lược điều trị
+	> 20.000 IU/ml	≤ ULN	<p>Hiệu quả thấp với điều trị hiện nay.</p> <p>Theo dõi; cân nhắc điều trị khi ALT tăng.</p> <p>Cân nhắc làm sinh thiết ở người > 40 tuổi, ALT cao hơn 2 lần giới hạn trên kéo dài, hoặc tiền sử gia đình bị ung thư gan.</p> <p>Xem xét điều trị nếu HBV DNA > 20.000IU/ml và sinh thiết cho thấy có viêm trung bình hoặc nặng hoặc có xơ hoá đáng kể.</p>
2	> 20.000 IU/ml	> 2 x ULN	<p>Theo dõi 3-6 tháng nếu không có mất HbeAg tự phát.</p> <p>Cân nhắc làm sinh thiết gan trước khi điều trị nếu còn bù.</p> <p>Điều trị ngay nếu mất bù trên lâm sàng hoặc vàng da</p> <p>IFN -α/pegIFN - α, LAM, ADE, ETV hoặc LdT có thể được dùng điều trị bước đầu.</p> <p>LAM và LdT không được ưa chuộng do tỉ lệ kháng thuốc cao.</p> <p>Tiêu chí điều trị – chuyển đổi huyết thanh từ HbeAg thành anti-Hbe.</p> <p>Thời gian điều trị:</p> <p>+ IFN - α: 16 tuần</p> <p>+ pegIFN - α: 48 tuần</p> <p>LAM/ADE/ETV/LdT: ít nhất 1 năm, tiếp tục ít nhất 6 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HbeAg.</p> <p>Người không đáp ứng với IFN - α, chống chỉ định với IFN - α - ADV/ETV.</p>

			IFN - α /pegIFN - α LAM, ADV, ETV hoặc LdT có thể được dùng điều trị bước đầu, LAM và LdT không được ưa chuộng do tỉ lệ kháng thuốc cao.
-	> 20.000 IU/ml	> 2 x ULN	Tiêu chí của điều trị: không xác định Thời gian điều trị: + IFN - α /pegIFN- α : 1 năm + LAM/ADV/ETV/LdT: > 1 năm Người không đáp ứng với IFN - α chống chỉ định với IFN - α - ADV/ETV.
-	> 20.000 IU/ml	1->2 x ULN	Cân nhắc sinh thiết gan và điều trị nếu sinh thiết gan cho thấy có viêm hoại tử vừa hoặc nặng hoặc xơ hoá đáng kể.
-	\leq 2.000 IU/ml	\leq ULN	Theo dõi, điều trị nếu HBV DNA hoặc ALT cao hơn
+/-	Không phát hiện được	Xơ hoá	Còn bù: HBV DNA > 2.000IU/ml- điều trị, LAM/ADV/ETV/LdT có thể được dùng điều trị bước đầu. LAM và LdT không được ưa chuộng do tỉ lệ kháng thuốc cao. HBV DNA < 2.000 IU/ml – cân nhắc điều trị nếu ALT tăng. Mất bù: kết hợp điều trị với trung tâm ghép, LAM (hoặc LdT). + ADV hoặc ETV được ưa chuộng, chuyển sang ghép gan.
+/-	Không phát hiện được	Xơ hoá	Còn bù: theo dõi Mất bù: chuyển sang ghép gan.

Viết tắt:

ALT: alanine amino transferase;

ULN: giới hạn trên.

Lam: Lamivudine

ADV: Adefovir

ETV: Entecavir

LdT: Telbivudine

Bảng 11. So sánh các liệu pháp điều trị viêm gan B mãn

	IFN- α	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine
Chỉ định					
HbeAg +, ALT bình thường	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định	Không chỉ định
HbeAg + biêm gan mãn	Chỉ định	Chỉ định+	Chỉ định	Chỉ định	Chỉ định+
HbeAg- viêm gan B mãn	Chỉ định	Chỉ định+	Chỉ định	Chỉ định	Chỉ định+
Thời gian điều trị					
HbeAg+ viêm gan mãn	4-12 tháng	≥ 1 năm **	≥ 1 năm **	≥ 1 năm **	≥ 1 năm **
HbeAg - viêm gan mãn	1 năm	1 năm	1 năm	1 năm	1 năm
Đường dùng	Dưới da	Đường uống	Đường uống	Đường uống	Đường uống
Tác dụng phụ	Nhiều	Không đáng kể	Có thể gây độc thận	Không đáng kể	Không đáng kể
Kháng thuốc	-	Năm 1: ~ 20% Năm 5: ~ 70%	Năm 1: 0 Năm 5: 29%	< 1% ở 2 năm ^	~ 25% lúc 2 năm

Chi phí *	Cao	Thấp	Trung bình	Cao	Trung bình
-----------	-----	------	------------	-----	------------

* Dựa trên thời gian điều trị trong 1 năm.

** Điều trị trong vòng ít nhất 12 tháng và tiếp tục ít nhất 6 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh anti-Hbe.

^ Kháng entecavir được báo cáo trong 1 năm ở bệnh nhân có đề kháng lamivudine trước đó.

+ Thuốc không được ưa chuộng do tỉ lệ đề kháng cao.

Những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị IFN - α trước đó (chuẩn hoặc gắn với peg) có thể được điều trị lại với đồng đẳng của nucleoside nếu chúng thoả mãn các tiêu chí được liệt kê ở trên (I).

Những bệnh nhân không đáp ứng nguyên phát được biểu hiện bởi mức HBV DNA huyết thanh $< 2 \log$ sau ít nhất 6 tháng điều trị với đồng đẳng của nucleoside nên được chuyển sang 1 phương pháp điều trị khác. (III).

Những bệnh nhân có tái bùng phát virus khi đang điều trị với đồng đẳng của nucleoside (bảng 13).

Cần đảm bảo chắc chắn việc tuân thủ điều trị, và bắt đầu điều trị lại ở bệnh nhân có nhầm lẫn trong cách dùng thuốc kéo dài (III).

Cần tiến hành kiểm tra kháng định xem có đột biến để đề kháng thuốc virus hay không, nếu có thể, nhằm phân biệt giữa không đáp ứng ban đầu so với tái bùng phát virus và nhằm xác định nếu có đa đề kháng thuốc (ở bệnh nhân được điều trị nhiều hơn 1 phát đồ điều trị với đồng đẳng của nucleoside) (III).

Tất cả các bệnh nhân có tái bùng phát virus nên được xem xét điều trị cứu vớt (II-2).

ở những bệnh nhân không có chỉ định rõ ràng cho điều trị viêm gan B và bệnh nhân vẫn còn bệnh gan còn bù, nên ngưng điều trị nhưng cần theo dõi sát những bệnh nhân này và nên bắt đầu điều trị lại nếu họ có bùng phát viêm gan nặng (III).

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

Nếu dùng Adefovir lamivudine (hoặc telbivudine) nên được tiếp tục vô hạn định nhằm làm giảm nguy cơ bùng phát viêm gan trong giai đoạn chuyển và giảm nguy cơ kháng Adefovir theo sau đó (II-3 đối với HBV kháng lamivudine và III cho HBV kháng telbivudine).

Bệnh nhân có đề kháng lamivudine trước đó và đã ngưng lamivudine khi chuyển sang Adefovir, nên thêm vào lamivudine nhưng thời gian đáp ứng thì

không được biết và sự tái xuất hiện các đột biến kháng lamivudine đã được báo cáo (II-2).

Điều trị cho bệnh nhân kháng entecavir.

Có thể dùng Adefovir do nó cho thấy có hoạt tính chống lại HBV kháng entecavir trên các nghiên cứu in vitro, nhưng vẫn còn thiếu các dữ kiện lâm sàng (II-3).

Bệnh nhân xơ gan còn bù – nên xem xét điều trị cho những bệnh nhân có ALT > 2 lần bình thường, và cho bệnh nhân có ALT tăng tối thiểu hoặc bình thường nếu mức HBV DNA huyết thanh (>2.000IU/ml) (II-2).

Những bệnh nhân xơ gan còn bù được điều trị tốt nhất với các đồng đẳng của nucleoside do nguy cơ mất bù gan do các đợt bùng phát viêm gan liên hệ đến IFN- α . Xét đến khía cạnh điều trị lâu dài, Adefovir và entecavir được ưa chuộng hơn (II-3).

Những bệnh nhân xơ gan mất bù – Nên bắt đầu trị ngay với đồng đẳng của nucleoside, giúp ức chế virus nhanh với nguy cơ đề kháng thấp (II-1).

Lamivudine hoặc Adefovir có thể được dùng điều trị bước đầu và người ta ưa chuộng điều trị kết hợp nhằm làm giảm nguy cơ kháng thuốc và đạt được sự ức chế nhanh. (II-2) telbivudine có thể thay thế cho lamivudine nhưng các dữ kiện lâm sàng về độ an toàn và hiệu quả của telbivudine trên bệnh nhân xơ gan mất bù vẫn còn thiếu.

Entecavir sẽ là liệu pháp thích hợp trong trường hợp này, nhưng vẫn chưa có các dữ liệu lâm sàng về an toàn và hiệu quả của nó trên bệnh nhân xơ gan mất bù (III).

Việc điều trị nên được phối hợp với 1 trung tâm cấp giấy (III).

Không nên dùng IFN - α /pegIFN- α trên bệnh nhân xơ gan mất bù (II-3)

Không chỉ định điều trị kháng virus ở bệnh nhân mang HBeAg không hoạt động, nhưng cần theo dõi sát những bệnh nhân này (xem khuyến cáo 12) (II-2).

Liều dùng

IFN - α và pegIFN - α được chỉ định tiêm dưới da.

Liều khuyến cáo của IFN- α chuẩn cho người lớn là 5 MU/ngày hoặc 10 MU 3 lần/tuần. Liều khuyến cáo của pegIFN - α là 180 mcg/tuần (I).

Liều khuyến cáo của IFN - α chuẩn cho trẻ em là 6 MU/m² 3 lần/tuần và tối đa 10 MU (I)

Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ lọc cầu thận theo ước tính < 50ml/phút (bảng 10b)

29 entecavir dùng đường uống.

Liều khuyến cáo của entecavir cho người lớn với chức năng thận bình thường là 0,5 mg/ngày cho bệnh nhân chưa được điều trị với lamivudine trước đó, và 1 mg/ngày cho bệnh nhân kháng với lamivudine (I) cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ lọc cầu thận theo ước tính < 50 ml/phút (bảng 10d).

30. telbivudine dùng đường uống

Viêm gan B mãn có HBeAg dương tính – Nên tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg và hoàn tất ít nhất 6 tháng điều trị thêm sau khi xuất hiện antiHBe (I).

Cần theo dõi sát tái phát sau khi ngưng điều trị (I).

Viêm gan B mãn có HBeAg âm tính – nên tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh nhân thải trừ được HbsAg (I).

Xơ gan còn bù – Những bệnh nhân này nên được điều trị dài hạn. Tuy nhiên, có thể ngưng điều trị ở bệnh nhân có HBeAg dương tính nếu bệnh nhân được khẳng định có chuyển đổi huyết thanh HBeAg và đã hoàn tất ít nhất 6 tháng điều trị củng cố và ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính nếu bệnh nhân được xác thải trừ HBeAg (II.3).

Phải theo dõi sát tái phát virus và bùng phát viêm gan nếu ngừng điều trị (II-3).

Xơ gan mất bù và viêm gan B tái phát sau ghép gan – Khuyến cáo điều trị kéo dài suốt đời. (II-3).

Các dân số đặc biệt

Nhiễm đồng thời HBV và HCV

Có rất ít thông tin trong điều trị bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV/HCV và các khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân này hiện nay chưa có ^{249, 251}. Có 2 nghiên cứu trên IFN - α chuẩn và ribavirin cho thấy không có sự khác biệt về đáp ứng virus kéo dài cho HCV ở bệnh nhân có nhiễm đồng thời HBV/HCV so với bệnh nhân chỉ nhiễm HCV. Tuy nhiên, hiện tượng dội ngược HBV DNA huyết thanh sau khi giảm lúc đầu tái hoạt hoá sao chép HBV ở bệnh nhân có HBV DNA không phát hiện được trước điều trị đã được báo cáo.

Nhiễm đồng thời HBV và HDV

Tiêu chí đầu tiên của điều trị là ức chế HBV sao chép thường đi kèm với ALT trở về bình thường và giảm viêm hoại tử nên sinh thiết gan. Liệu pháp duy nhất được chấp thuận cho điều trị viêm gan D mãn là IFN - α . 1 nghiên cứu thấy rằng IFN - α liều cao (9 MU 3 lần /tuần có tỉ lệ đáp ứng virút, hoá sinh cũng như mô học cao hơn so với người dùng IFN - α liều 3 MU 3 lần/tuần hoặc placebo²⁵². Mặc dù hầu hết bệnh nhân có tái phát virút, cải thiện mô học của gan được duy trì 10 năm sau điều trị trong số những bệnh nhân dùng IFN - α liều cao 253 2 nghiên cứu gần đây ủng hộ việc dùng pegIFN- α trong viêm gan D mãn, 1 nghiên cứu cho thấy rằng thêm ribavirin không cải thiện đáp ứng^{252, 255}.

Lamivudine đã được đánh giá trên một số lượng nhỏ bệnh nhân và cho thấy không có hiệu quả ức chế sao chép của HBV²⁵⁶.

Dựa trên các dữ liệu hiện có, IFN - α liều cao (9PU 3 lần/tuần) hoặc pegIFN- α dường như mang lại lợi ích dài hạn ở bệnh nhân viêm gan D mãn.

Nhiễm đồng thời HIV và HBV.

Các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV/HIV được báo cáo là có đáp ứng thấp hơn với điều trị bằng IFN - α chuẩn so với chỉ nhiễm HBV²⁵⁷. Những người đáp ứng thường có số tế bào CD4 trung bình cao hơn so với những người không đáp ứng. Người ta mong đợi rằng pegIFN - α sẽ có hiệu quả tương tự hoặc tốt hơn so với IFN- α chuẩn.

Lamivudine, emtricitabine và tenofovir là các đồng đẳng nucleoside có tác dụng chống lại cả HIV và HBV^{234, 258, 259}. Tuy nhiên, tỉ lệ HBV kháng lamivudine ở bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV lên tới 90% lúc 4 năm²⁵⁹. tenofovir + lamivudine hoặc emtricitabine thường được kê đơn như là các thành phần của HAART ở bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV. Hơn thế nữa, tenofovir có hiệu quả kháng HBV đã đề kháng với lamivudine²³² và dường như làm giảm tỉ lệ kháng lamivudine khi dùng kết hợp²⁶⁰.

Adefovir ở liều được chấp thuận cho điều trị HBV (10mg) có tác dụng kháng HIV rất kém. Cho tới nay, không phát hiện đề kháng HIV được theo dõi lên đến 144 tuần ở các nghiên cứu nhỏ²⁶¹. entecavir không có tác dụng kháng HIV. Telbivudine cũng không có tác dụng kháng cơ chọn lọc đột biến M204I ở YMDD.

Do các phát đồ kháng virút sao chép ngược có thể gồm các thuốc có hoạt tính kháng HBV, sẽ là hợp lý khi đặt các quyết định điều trị HBV trên liệu có hay không điều trị HIV đang tiến triển hoặc được lên kế hoạch. Trên những bệnh nhân có HBeAg dương tính không cần điều trị với HAART, hoặc được kiểm soát

tốt với HAART, không bao gồm các thuốc có tác dụng kháng HBV, pegIFN- α có thể được xem như là 1 lựa chọn.

Bùng phát viêm gan có thể xảy ra khi ngưng điều trị HBV, đặc biệt khi không có chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Do đó, khi thay đổi các phát đồ HAART, không nên ngưng các thuốc có hiệu quả kháng HBV mà không có thay thế 1 thuốc khác có hoạt tính kháng HBV, trừ khi bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg và đã hoàn tất đầy đủ liệu pháp củng cố.

Các khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV/HIV.

32 Bệnh nhân thoả các tiêu chí viêm gan B mãn nên được điều trị (III).

Nên xem xét làm sinh thiết gan ở những bệnh nhân có ALT dao động hoặc tăng nhẹ (1-2 lần bình thường) (II.3).

33. Những bệnh nhân không dùng HAART và dự đoán dùng HAART trong tương lai gần nên được điều trị với thuốc kháng virus mà không nhắm đến HIV như pegIFN- α , Adefovir, entecavir. Mặc dù telbivudine không nhắm đến HIV, không nên dùng nó trong trường hợp này (II-3).

34. Bệnh nhân dự định điều trị cả HIV và HBV nên dùng các liệu pháp kết hợp có hiệu quả trên cả 2 virus: lamivudine + tenofovir hoặc emtricitabine + tenofovir được ưa chuộng (II-3).

35. Bệnh nhân đang điều trị có hiệu quả với HAART không bao gồm các thuốc có tác dụng kháng HBV có thể được điều trị với pegIFN- α , Adefovir hoặc entecavir (III).

36. Những bệnh nhân kháng lamivudine thì nên thêm vào tenofovir hoặc Adefovir (III).

37. Khi thay đổi các phát đồ HAART, không nên ngưng các thuốc có hiệu quả kháng HBV mà không có thay thế 1 thuốc khác có hoạt tính kháng HBV, trừ khi bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg và đã hoàn tất đầy đủ liệu pháp củng cố (II-3).

Phòng ngừa bằng các thuốc kháng virus ở bệnh nhân viêm gan B có dùng thuốc ức chế miễn dịch hoặc hoá trị gây độc tế bào.

Tái hoạt hoá sao chép của HBV với mức HBV DNA huyết thanh và ALT tăng đã được báo cáo trên 20%-50% những bệnh nhân viêm gan có dùng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc hoá trị ung thư. ở hầu hết các trường hợp, bùng phát viêm gan thường không có triệu chứng như vàng da nặng và thậm chí mất bù gan và tử vong đã được ghi nhận²⁶²⁻²⁶⁴. Tái hoạt hoá sao chép của HBV thì phổ biến hơn khi các phát đồ hoá trị có dùng corticosteroid²⁶⁵. Ngoài ra, tái hoạt hoá cũng

được báo cáo ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính sau thuyên tắc do hoá trị trong động mạch trong bệnh ung thư gan và các liệu pháp ức chế miễn dịch khác như rituximab trong điều trị lymphoma cũng như infliximab và thuốc chống yếu tố loại tử khối u khác trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp và bệnh viêm ruột^{264, 266, 267}. Các nghiên cứu lâm sàng bao gồm 1 nghiên cứu có kiểm soát cho thấy rằng điều trị phòng ngừa với lamivudine có thể làm giảm tỉ lệ tái hoạt hoá HBV, độ nặng của các đợt bùng phát viêm gan và tử vong do tái hoạt hoá^{264, 268-271}. Nên tiến hành kiểm tra HBeAg ở những người có nguy cơ nhiễm HBV cao (xem bảng 2) trước khi bắt đầu liệu pháp hoá trị hoặc ức chế miễn dịch. Nên dùng thuốc kháng virus phòng ngừa cho bệnh nhân viêm gan B lúc bắt đầu hoá trị hoặc 1 đợt điều trị ức chế miễn dịch nhất định, và duy trì trong 6 tháng sau đó. Tái phát virus sau khi ngưng lamivudine đã được báo cáo ở những bệnh nhân có mức DNA trước hoá trị cao²⁷², những người có HBeAg dương tính với mức HBV DNA huyết thanh > 2.000 IU/ml trước khi dùng hoá trị gây độc tế bào nên tiếp tục điều trị kháng virus cho đến khi họ đạt được các tiêu chí trị liệu của viêm gan B mãn.

Trong trường hợp ghép thận, 1 nghiên cứu nhỏ thấy rằng hầu hết bệnh nhân có HBeAg dương tính ở mức HBV DNA huyết thanh tăng cần điều trị với lamivudine²⁷¹. Trong khi các nghiên cứu cho tới nay đều tập trung vào lamivudine, Adefovir hoặc entecavir có thể được dùng luân phiên, đặc biệt ở những người được dự đoán cần điều trị hơn 12 tháng do nguy cơ kháng lamivudine cao hơn. Nhìn chung, lamivudine và entecavir có thể được chuộng hơn do tác dụng nhanh và không có độc tính trên thận. Không nên dùng IFN - α trong trường hợp này do tác dụng ức chế tuỷ xương và nguy cơ bùng phát viêm gan của nó.

Trong khi tái hoạt hoá HBV có thể xảy ra ở những người có HbsAg âm tính nhưng anti - HBc và anti - HBs dương tính và ở những người với anti - HBc đơn độc, điều này ít gặp và không có đầy đủ thông tin để khuyến cáo phòng ngừa thường quy cho những bệnh nhân này^{263,264}.

Khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân viêm gan B cần dùng hoá trị hoặc các thuốc ức chế miễn dịch.

38. Nên tiến hành kiểm tra HbsAg ở những người có nguy cơ nhiễm HBV cao (xem phần khuyến cáo số 1) trước khi bắt đầu hoá trị ung thư hoặc thuốc ức chế miễn dịch (II - 3).

39. Liệu pháp kháng virus phòng ngừa được khuyến cáo cho người mang viêm gan B lúc bắt đầu hoá trị ung thư hoặc 1 khoá điều trị ức chế miễn dịch.

Những bệnh nhân có HBV DNA ban đầu < 2.000 IU/ml nên tiếp tục điều trị trong 6 tháng sau khi hoàn tất hoá trị hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch (III).

Những bệnh nhân có HBV DNA ban đầu cao (> 2.000IU/ml) nên tiếp tục điều trị cho đến khi họ đạt được các tiêu chí điều trị như ở bệnh nhân có miễn dịch bình thường (III).

Lamivudine hoặc telbivudine có thể được dùng nếu thời gian điều trị ngắn (\leq 12 tháng) (I cho lamivudine và III cho telbivudine).

Adefovir và entecavir được chuộng hơn nếu cần điều trị kéo dài hơn. Entecavir có tác dụng nhanh hơn Adefovir và có thể phù hợp hơn trong trường hợp này (III).

Nên tránh dùng IFN - α do gây ức chế tuỷ xương (II – 3).

Viêm gan B có triệu chứng.

Điều trị kháng virus thường không cần thiết ở bệnh nhân viêm gan B cấp có triệu chứng do > 95% người lớn với miễn dịch bình thường thì tự phục hồi. 1 vài trường hợp có hoặc không có còn ở bệnh nhân có viêm gan B nặng hoặc dùng phát ^{273, 274}.

Các dữ kiện hạn chế bao gồm một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên có kiểm soát trên IFN - α cho thấy rằng liệu pháp kháng virus không làm giảm tỉ lệ tiến triển thành nhiễm mãn do tất cả các đối tượng nghiên cứu đều lui bệnh ²⁷⁵.

Mặc dù thiếu các nghiên cứu được thiết kế tốt, có thể điều trị tất cả bệnh nhân viêm gan B bùng phát (fulminant) bằng đồng đẳng của nucleoside do nó an toàn và do rằng rất nhiều trong số những bệnh nhân này cuối cùng sẽ cần ghép gan. Ở hội nghị NIH HBV 2006, nó cũng được đề xuất cho bệnh nhân có viêm gan B cấp, nặng, kéo dài (INR tăng và vàng da sâu kéo dài > 4 tuần) được điều trị. (4) lamivudine và telbivudine sẽ là lựa chọn hợp lý do tính an toàn và tác dụng nhanh và thời gian điều trị ngắn ngoại trừ ở bệnh nhân cần ghép gan. Cũng có thể dùng entecavir nhưng Adefovir có thể không phải là tốt nhất do tác dụng chậm và khả năng gây độc trên thận. IFN - α bị chống chỉ định do nguy cơ làm viêm gan nặng hơn và tác dụng phụ nhiều. Khuyến cáo điều trị cho những bệnh nhân viêm gan B cấp có triệu chứng.

40. Chỉ điều trị cho bệnh nhân có viêm gan B bùng phát và những người có viêm gan B cấp, nặng và kéo dài (III).

41. Lamivudine, telbivudine hoặc entecavir được ưa chuộng hơn (II – 3).

Nên tiếp tục điều trị đến khi thải trừ HbsAg được xác nhận hoặc vô hạn định ở những người ghép gan (II – 1)

IFN - α bị chống chỉ định (III).