

## **GUIDELINE ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B THEO HIỆP HỘI GAN MẬT CHÂU Á THÁI BÌNH DƯƠNG - TẠI HONG KONG THÁNG 02/2009**

**Thạc sỹ: Đỗ Minh Hiến**

**Khuyến cáo 1:** Đánh giá tổng thể và xem xét kỹ lưỡng trước khi cân nhắc điều trị.

**Khuyến cáo 2:** Bệnh nhân có bằng chứng sao chép virus nhưng ALT luôn luôn bình thường hoặc chỉ hơi cao hơn bình thường một chút không nên điều trị, trừ khi bệnh nhân có dấu hiệu tiến xơ gan hoặc xơ gan, những bệnh nhân này cần theo dõi và kiểm tra ung thư gan 3-6 tháng/ lần(I).

**Khuyến cáo 3:** Trước khi điều trị, bệnh nhân nên được sinh thiết gan; nếu có dấu hiệu nhân nên của virus, ALT tăng, hoặc những người ALT cao hơn mức bt nhưng có tuổi trên 40 nên điều trị(II).

### **Khuyến cáo 4:**

Bn viêm gan B mãn tính có HBeAg(+) ALT > 2 giá trị bt, và HBV-DNA>2.10<sup>4</sup> UI/ml, hoặc 2.10<sup>3</sup> UI/ml nếu bn có HBeAg (-) nên được điều trị(I). Điều trị nên được tiến hành càng sớm càng tốt nếu có dấu hiệu xơ gan(II), các trường hợp khác nên được theo dõi sát 3- 6 tháng(II).

### **Khuyến cáo 5:**

Bn có thể điều trị với INF 5- 10 tr đv 3 lần/tuần hoặc peg IFN 90 -180 tuần/lần(I). Adefovir 10mg hàng ngày, telbivudin 600mg hàng ngày, hoặc lavumidin 100mg hàng ngày(I). lavumidin được khuyến cáo hơn trong trường hợp chức năng gan không đảm bảo, hoặc có xơ gan mất bù, Entercavir và telbivudin có thể được dùng thay thế(IV).

### **Khuyến cáo 6:**

Trong quá trình điều trị ALT, HBeAg, HBV-DNA nên được theo dõi ít nhất 3 tháng /lần(I). Chức năng thận nên được theo dõi nếu dùng adefovir(I), trong khi điều trị interferon phải theo dõi sát các tác dụng phụ.

### **Khuyến cáo 7:**

Sau khi kết thúc điều trị :

- Với những bn đáp ứng tốt: ALT và HBV-DNA nên được theo dõi hàng tháng trong 3 tháng đầu để phát hiện sự bùng phát lại sớm và sau đó cứ 3 tháng /lần(với bn xơ gan và những bn vẫn còn HBsAg, HBV-DNA dương tính); đến 6 tháng
- Với những Bn không đáp ứng, cần theo dõi các marker HBV và có kế hoạch tái điều trị khi có chỉ định.

### **Khuyến cáo 8:**

IFN được khuyến cáo điều trị 4 đến 6 tháng với HBeAg (+), và ít nhất 1 năm với HBeAg (-). Với peg\_IFN khuyến cáo 6 tháng với HBeAg (+) và 12 tháng HBeAg(-)

### **Khuyến cáo 9:**

Với các thuốc chống virus đường uống:

+ Với HBeAg(+) bn có thể dừng điều trị khi có chuyển đảo huyết thanh với HbeAg và không phát hiện thấy HBV-DNA trong 2 lần XN độc lập sau khi đã điều trị thêm 6 tháng .

+ Với HBeAg (-) chưa rõ thời gian dừng điều trị, nhưng có thể cân nhắc dừng khi không tìm thấy HBV-DNA trong 3 lần khác nhau, và kéo dài thêm 6 tháng nữa.

**Khuyến cáo 10:** ở phụ nữ đang độ tuổi mang thai, IFN không khuyến cáo dùng cho PN đang mang thai. Những phụ nữ đang dùng thuốc kháng virus đường uống có thể tiếp tục điều trị với nguy cơ độ B(IV).

**Khuyến cáo 11:** Adefovir, telbivudine, hoặc interferon (nếu CD4 >500) được dùng cho những bn nhiễm HIV không cần điều trị. Với bn nhiễm HIV cần

điều trị thì tenofovir hoặc lamivudin/tenofovir phối hợp nên được dùng cùng với liệu pháp kháng virus.

### **Khuyến cáo 12:**

Với Bn đồng thời nhiễm viêm gan C hoặc viêm gan D quyết định điều trị theo virus chính và điều trị như bình thường.

### **Khuyến cáo 13:**

Lamivudine là thuốc được chọn cho bn có dấu hiệu của xơ gan mất bù, entecavir và telbivudine có thể được sử dụng thay thế.

### **Khuyến cáo 14:**

Trước khi điều trị ức chế miễn dịch hoặc hoá chất bn nên được sàng lọc HBsAg. Nếu HBsAg(+), điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus trước khi bắt đầu và kéo dài ít nhất 12 tuần sau khi kết thúc liệu trình điều trị ức chế miễn dịch hoặc hoá chất.

### **Khuyến cáo 15:**

BN có dấu hiệu kháng khi đang dùng lamivudine , adefovir nên được kết hợp thêm, hoặc chuyển sang entecavir 1mg/ngày. Với những Bn bị kháng thuốc khi đang dùng adefovir, thì kết hợp hoặc chuyển sang lamivudine, telbivudine, hoặc entecavir được chỉ định thay thế. Với bn kháng telbivudine thì phối hợp thêm adefovir, hoặc chuyển hẳn sang dùng IFN

### **Khuyến cáo 16.1**

Kháng virus dạng uống được chỉ định cho tất cả các bn viêm gan B có suy gan đang chờ ghép gan có HBV-DNA. Lamivudine kết hợp với liều thấp HBIg(400- 600UI mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó dùng 400-800UI /tháng và dùng trong thời gian dài) đây là liệu pháp dự phòng an toàn và hiệu quả chống tái nhiễm virus, lựa chọn khác có thể dùng lamivudin+adefovir dự phòng có thể được cân nhắc.

### **Khuyến cáo 16-2**

Giai đoạn muộn (ít nhất 12 tháng sau ghép gan)

HBIg sau đó là adefovir dự phòng vừa rẻ tiền và hiệu quả, trong giai đoạn này có thể dùng đơn trị liệu lamivudine ở những bn nguy cơ thấp.

**Khuyến cáo 16-3:** với những bn HBV âm tính nhưng nhận gan từ người mang anti HBc(+) nên được dự phòng lâu dài với lamivudin hoặc HBIg.

# **2008 APASL guidelines for HBV management**

Yun-Fan Liaw

Liver Research Unit, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University,  
Taipei, Taiwan

ince the third version of Asian-Pacific consensus on the management of

# S

hepatitis B was published in June 2005, Pegylated interferon a2a, entecavir and telbivudine have been approved globally and several updated guidelines

on chronic hepatitis B have been published. In addition, large volume of new data on the natural history and treatment of chronic hepatitis B have become available. These include long-term follow-up studies in large community-based cohorts or asymptomatic subjects with chronic hepatitis B virus (HBV) infection, further studies on the role of HBV genotype/naturally occurring HBV mutations, treatment of drug resistance and new therapies. We have since monitored the progress and held a 2-day expert meeting to review and assess relevant new data. The significance of the reported findings were discussed and debated. The earlier APASL "consensus statement on the management of chronic hepatitis B" (Liver Int 2005;25:472-489) was revised accordingly. The key terms used in the statement were also defined. The new APASL guidelines are:

- Recommendation 1.** Thorough evaluation and counselling are mandatory before considering drug therapy (II).
- Recommendation 2.** Patients with viral replication but persistently normal or minimally elevated ALT levels should not be treated, except in patients with advanced fibrosis or cirrhosis. They need adequate follow-up and HCC surveillance every 3-6 months (I).
- Recommendation 3.** Prior to therapy, liver biopsy is recommended in patients with HBV replication and raised ALT level, or those with high normal ALT and age over 40 (II).
- Recommendation 4.** Chronic hepatitis B patients with ALT > 2x ULN and HBV-DNA > 2.0x10<sup>4</sup> IU/ml (105 copies/ml) if HBeAg positive, or > 2.0x10<sup>3</sup> IU/ml (104 copies/ml) if HBeAg-negative, should be considered for treatment (I). Treatment should be started as early as possible in case of impending or overt hepatic decompensation (II). Otherwise, 3-6 months observation is recommended (II).
- Recommendation 5.** Patients can be treated with conventional IFN 5-10 mu 3x/week or Pegylated IFN - a2a 90-180~g weekly (I), entecavir 0.5 mg daily (I), adefovir 10 mg daily (I), telbivudine 600 mg daily (I), or lamivudine 100 mg daily (I). Thymosin-a 1.6 mg 2x/week can also be used (I). Lamivudine is recommended if there is a concern regarding ensuing or overt hepatic decompensation (II). Entecavir and telbivudine may also be used in this situation (IV).

- Recommendation 6.** During therapy, ALT HBeAg and/or HBV-DNA should be monitored at least every 3 months (1). Renal function should be monitored if adefovir is used (1). During interferon therapy, monitoring of adverse effects is mandatory (1).
- Recommendation 7.** After the end of therapy, levels of ALT and HBV-DNA should be monitored monthly for the first 3 months to detect early relapse, and then every three months (for cirrhotic patients and those who remain HBeAg/HBV-DNA positive) to six months (for responders) (II). For non-responders, further monitoring of HBV markers is required to recognize a delayed response and to plan retreatment when indicated (II).
- Recommendation 8.** For conventional IFN, the current recommended duration of therapy is 4-6 months for HBeAg positive patients(II) and at least a year for HBeAg negative patients (1). For Peg-IPN, the recommended duration is at least 6 month for HBeAg positive patients (II), 12 months for HBeAg negative patients (1). For thymosin *a* 1, the recommended duration of therapy is 6 months for both HBeAg positive (1) and negative patients (II).
- Recommendation 9.** For oral antiviral agents: In HBeAg positive patients, treatment can be stopped when HBeAg seroconversion with undetectable HBV-DNA has been documented on two separate occasions at least 6 months apart (II). In HBeAg negative patients, it is not clear how long treatment should be continued, but treatment discontinuation can be considered if undetectable HBV-DNA has been documented on three separate occasions 6 months apart. (II).

**Recommendation 10.** For female patients of child-bearing age, IPN-based therapy is preferred for nonpregnant women and pregnancy is discouraged during IPN-therapy. Women who become pregnant while on oral antiviral drug(s) can continue treatment with category B drug(s) (VI).

**Recommendation 11.** Adefovir, telbivudine or interferon (if CD4 >500) is preferred if patient's HIV infection does not require treatment. If patient's HIV infection requires treatment, tenofovir or lamivudine/tenofovir combination should be included in the active antiretroviral therapy (II).

**Recommendation 12.** In patients with concurrent HCV or HDV infection, determine which virus is dominant and treat the patients accordingly (III)

**Recommendation 13.** Lamivudine is the agents of choice for treatment naïve patients with obvious or impending hepatic decompensation (II). Entecavir and telbivudine can also be used (III).

**Recommendation 14.** Before receiving immunosuppression or chemotherapy, patients should be screened for HBsAg (III). If HBsAg is positive, prophylactic therapy with a direct acting anti viral agent is recommended before the start and up to at least 12 weeks after the end of immunosuppression or chemotherapy is recommended (I).

- Recommendation 15.** For patients who developed drug resistance while on lamivudine, add-on adefovir therapy is indicated (I), switching to entecavir (1mg/day) is an option (I). For lamivudine naive patients who developed drug resistance while on adefovir, add-on or switching to lamivudine, telbivudine or entecavir is indicated (III). For patients who developed drug resistance while on telbivudine, add-on adefovir therapy is indicated (IV). Switching to IFN based therapy is an option (III)
- Recommendation 16-1.** Nucleos(t)ide analogue(s) should be commenced in all patients with HBV-associated liver failure who are listed for transplantation and have detectable HBV-DNA. Lamivudine plus low dose HBIG (400-800 U, i.m. daily for 1 week, followed by 400-800 U monthly long term) provide safe and effective prophylaxis against HBV reinfection of the allograft (II). Alternatively, lamivudine + adefovir prophylaxis can be considered (II)
- Recommendation 16-2.** Late conversion (at least 12 months post-transplant) HBIG substitution by adefovir provides safe and cost-effective prophylaxis (II). Late conversion to lamivudine mono-therapy may be considered in "low-risk" patients (I).
- Recommendation 16-3.** HBV-naive patient receiving a liver from anti-HBc (+) donor should receive long-term prophylaxis with either Lamivudine or HBIG (III).