

# CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS B MẠN

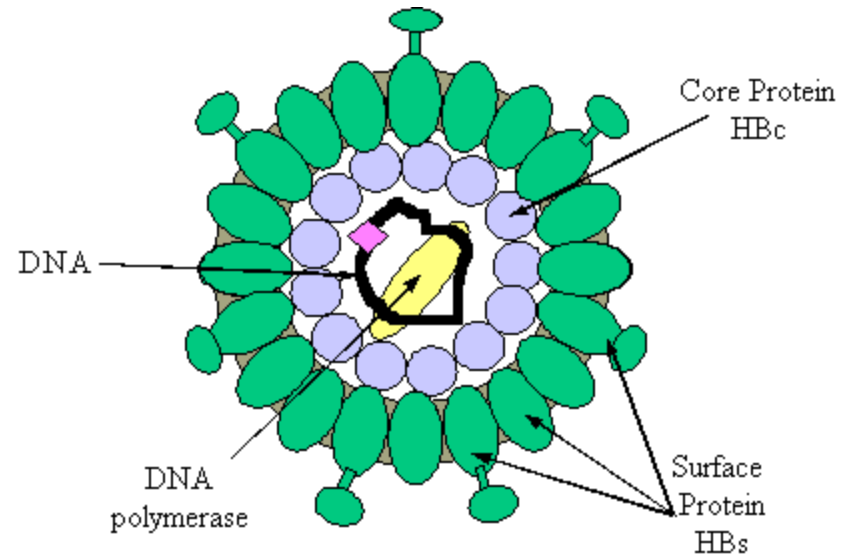
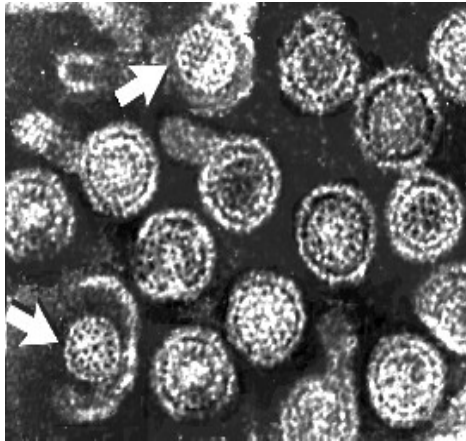
TS. BSCK2. Trần Thị Khánh Tường  
PCN.BM Nội - ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

# NHẮC LẠI





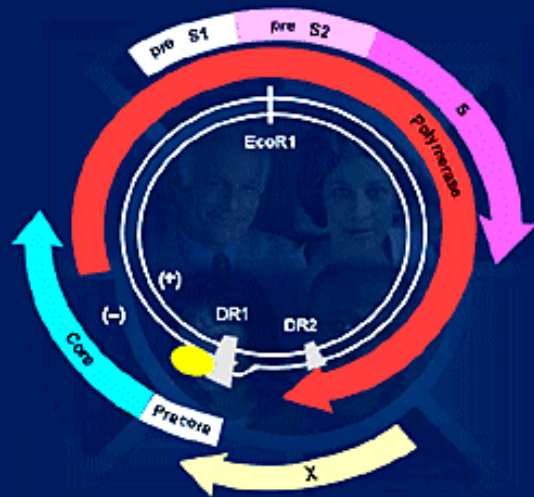
# CẤU TRÚC HBV



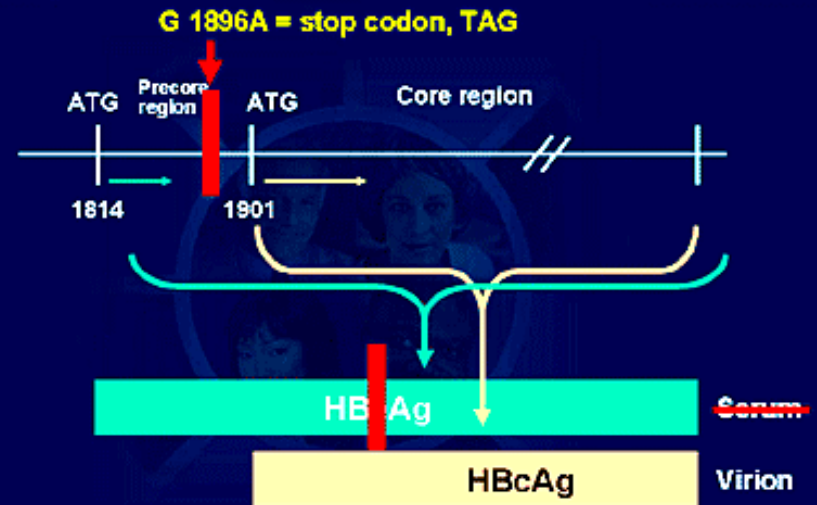
- **HBsAg** → **Anti HBs**
- ~~**HBcAg**~~ → **Anti HBc**  
(IgM, IgG)
- **HBeAg** → **Anti HBe**
- **HBV DNA**

# ĐỘT BIẾN TIỀN LỖI

## Hepatitis B virus genome

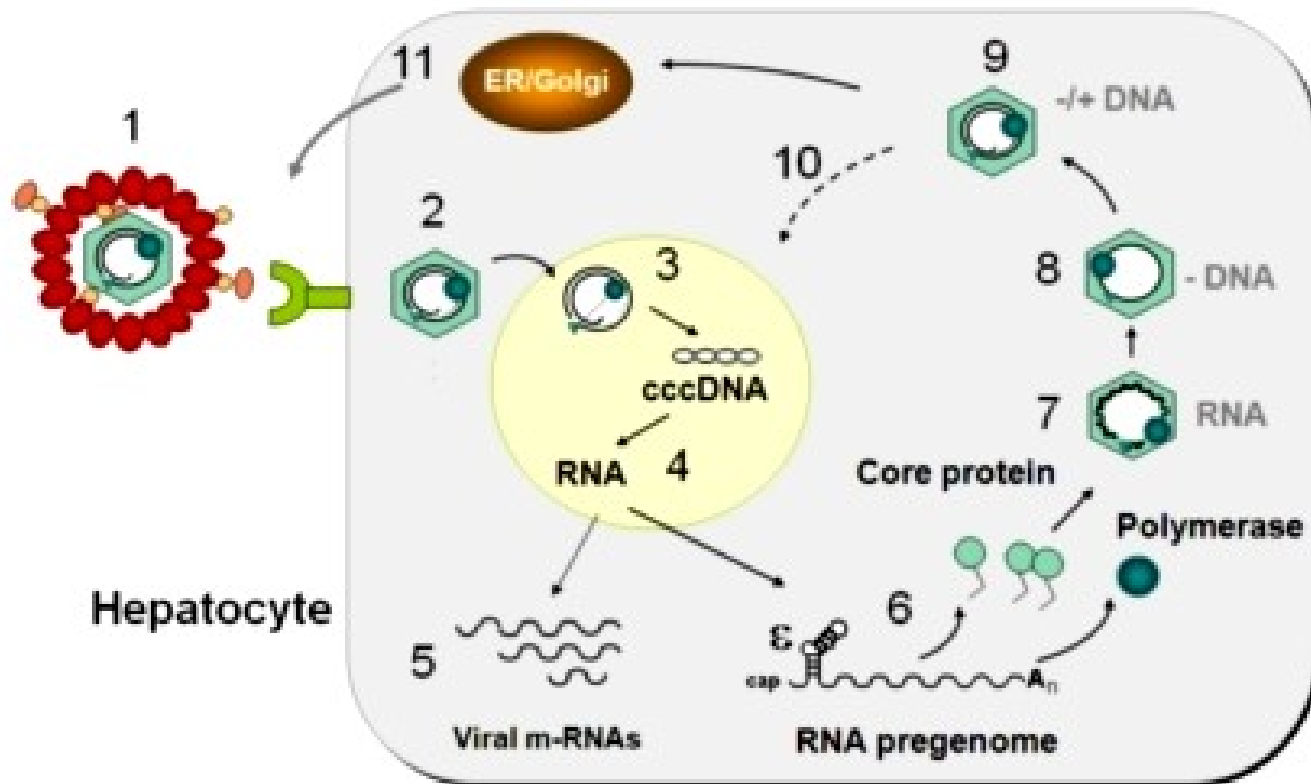


## HBeAg and precore mutation



Nhiễm HBV (e<sup>-</sup>) : HBeAg (-), HBV DNA (+)

# CHU TRÌNH SỐNG CỦA HBV





# MỘT SỐ THUẬT NGỮ

## ● Viêm gan B mạn (chronic hepatitis B)

- HBsAg > 6 tháng
- HBV DNA > 20.000 IU/ml với e (+)  
> 2.000 IU/ml với e (-)
- ALT/AST tăng
- ST gan: điểm hoạt động TB trở lên  
(A2 trở lên)

## ● Mang HBsAg không hoạt động (inactive HBsAg carrier)

- HBsAg > 6 tháng
- HBV DNA < 2.000 IU/ml
- ALT/AST bình thường
- ST gan: điểm hoạt động nhẹ  
hay không có



# MỘT SỐ THUẬT NGỮ

## ● VG B đã hồi phục (resolved hepatitis B)

- Tiền sử VGB cấp/mạn hay anti HBc (+) ± anti HBs
- HBsAg (-)
- ALT bình thường

## ● VG B tái hoạt động (reactive of hepatitis B)

- VGB đã hồi phục (HBsAg âm)
  - Mang HBsAg không hoạt động
- **HBV hoạt động trở lại**

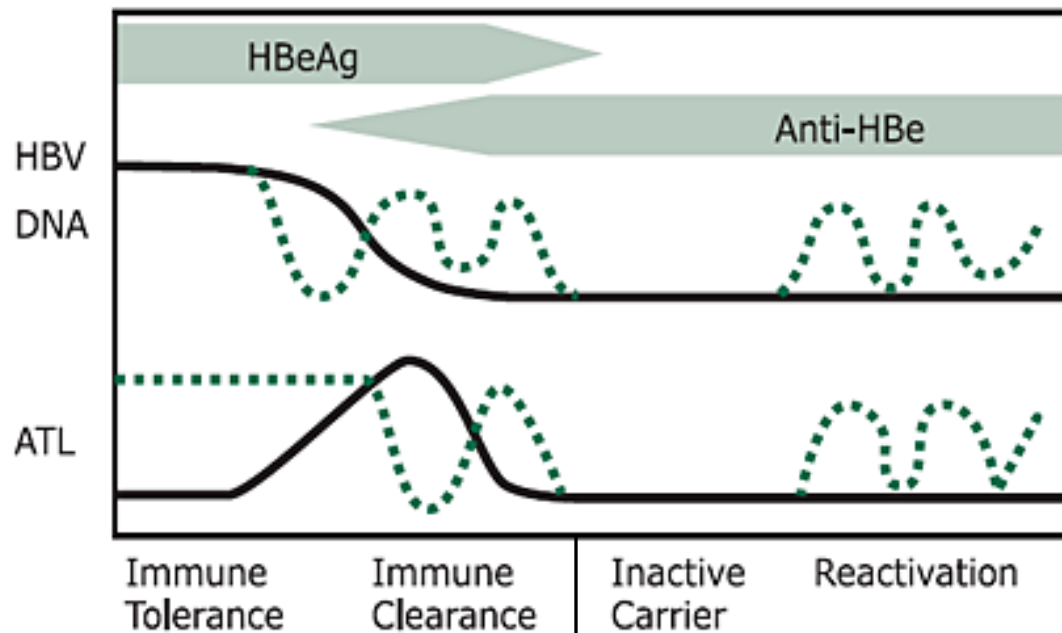
## ● Đợt kịch phát cấp

(acute exacerbation or hepatitis flare )

- ALT > 5 x ULN hay > x 2 giá trị cơ bản của BN

# DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN NHIỄM HBV MẠN

## Natural course of chronic HBV infection.



HBeAg positive

HBeAg negative

Chronic infection

Chronic hepatitis

Chronic infection

Chronic hepatitis

HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	$10^4$ - $10^7$ IU/ml	$<2,000$ IU/ml <sup>o</sup>	$>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

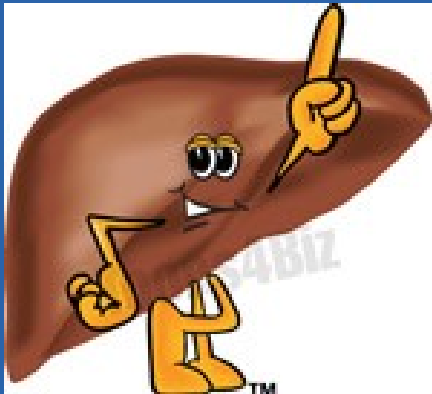


AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



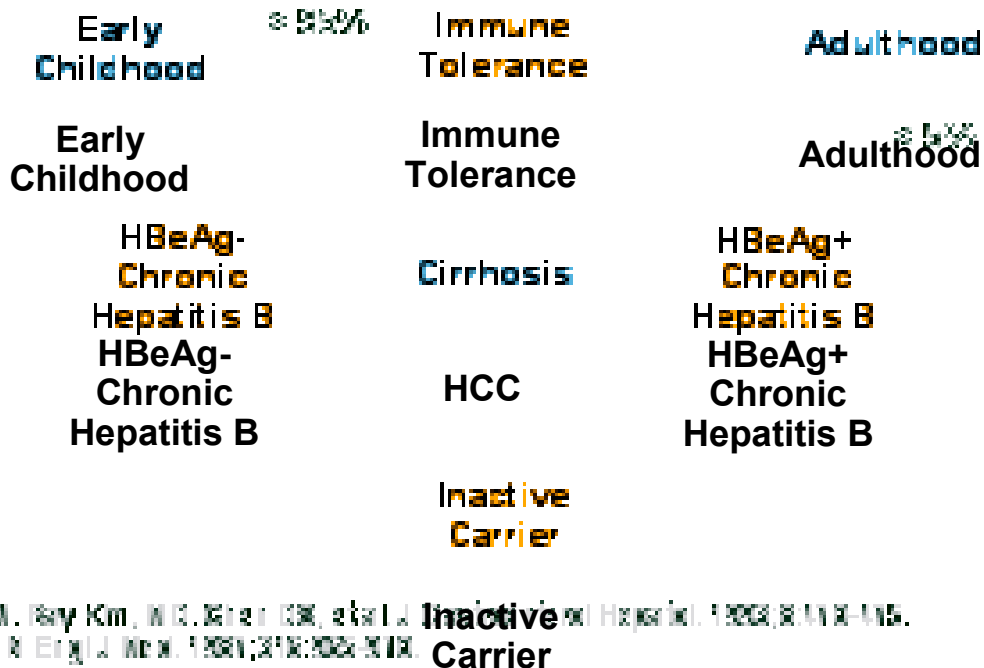
World Health  
Organization

# ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS B MẠN





# 1. WHY ? (TẠI SAO PHẢI ĐIỀU TRỊ ?)

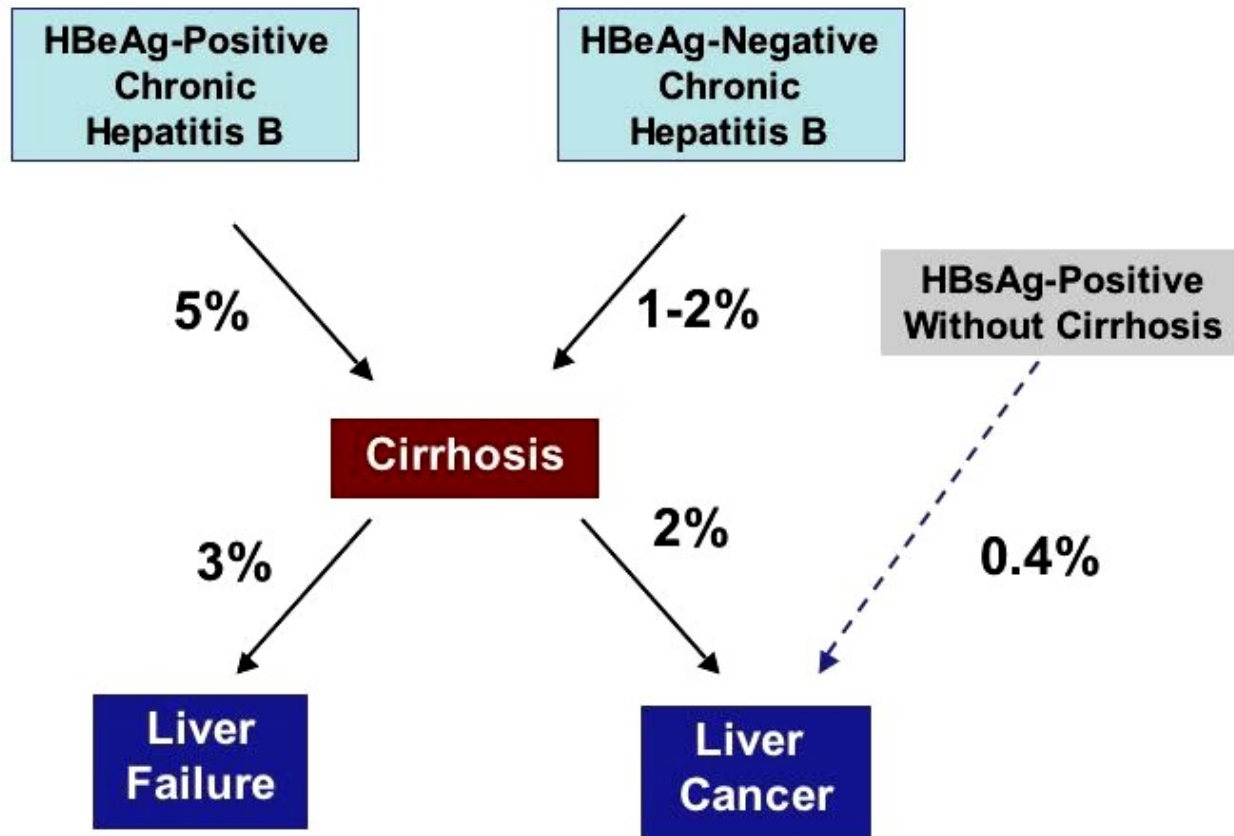


Wong WJ, et al. *N Engl J Med*. 1993;329:977-982.  
 Seeff L, et al. *N Engl J Med*. 1987;316:965-970.

Courtesy of W. Ray Kim, MD. Chen DS, et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993;8:470-475.  
 Seeff L, et al. *N Engl J Med*. 1987;316:965-970.



# DIỄN TIẾN VIÊM GAN VIRUS B MẠN





# MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ (GOAL OF THERAPY)

- Mục tiêu chính là cải thiện khả năng sống còn và chất lượng cuộc sống bằng cách ngăn ngừa tiến triển bệnh và phát triển HCC
- Mục tiêu khác: ngăn ngừa lây truyền từ mẹ sang con, tái hoạt virus và ngăn ngừa/ điều trị biểu hiện ngoài gan liên quan HBV

EASL 2017

The goal of therapy for chronic HBV infection is to improve quality of life and survival of the infected person by preventing progression of the disease to cirrhosis, decompensated cirrhosis, end-stage liver disease, HCC and death; and prevention of transmission of HBV to others.

## **HBeAg (+)** (wild type)

- HBeAg (-) ± chuyển đổi huyết thanh
- Ức chế HBV DNA
- ALT bình thường

## **HBeAg (-)** (đột biến lõi hay tiền lõi)

- Chuyển đổi huyết thanh không còn là mục tiêu
- Ức chế HBV DNA
- ALT bình thường



## 2. WHEN? (KHI NÀO ĐIỀU TRỊ ?)



Guidelines	HBeAg Positive		HBeAg Negative	
	HBV DNA IU/mL	ALT	HBV DNA IU/mL	ALT
AASLD 2015	> 20,000	> 2 x ULN hay XHG ≥ F2	≥ 2,000	> 2 x ULN hay XHG ≥ F2
EASL 2017	> 2000	> ULN và/ hoặc ≥ F2	> 2000	> ULN và/ hoặc ≥ F2
APASL 2015	> 20,000	> 2 x ULN	> 2000	> 2 x ULN

**ULN: 30 IU/L (nam); 19 IU/L (nữ)**

Serum HBV DNA levels

Serum ALT levels

Severity of liver disease



# APASL 2015

- Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels, may be treated if they are older than 30 years regardless of the severity of liver histological lesions (Evidence level III, grade of recommendation 2).

- BN nhiễm HBV mạn HBeAg (+) có **ALT bình thường kéo dài** và **HBV DNA cao**, có thể điều trị nếu **>30 tuổi** bất chấp độ nặng của sang thương gan trên mô bệnh học



## HBV Infection: Extrahepatic Manifestations

### Hematologic

- Mixed cryoglobulinemia
- Aplastic anemia
- Thrombocytopenia
- Non-Hodgkin's  $\beta$ -cell lymphoma

### Dermatologic

- Cutaneous necrotizing vasculitis

### Renal

- Glomerulonephritis
- Nephrotic syndrome

### Endocrine

- Diabetes mellitus



### Vascular

- Necrotizing vasculitis
- Polyarteritis nodosa

- Patients with HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations can be treated even if typical treatment indications are not fulfilled (Evidence level III, grade of recommendation 2).



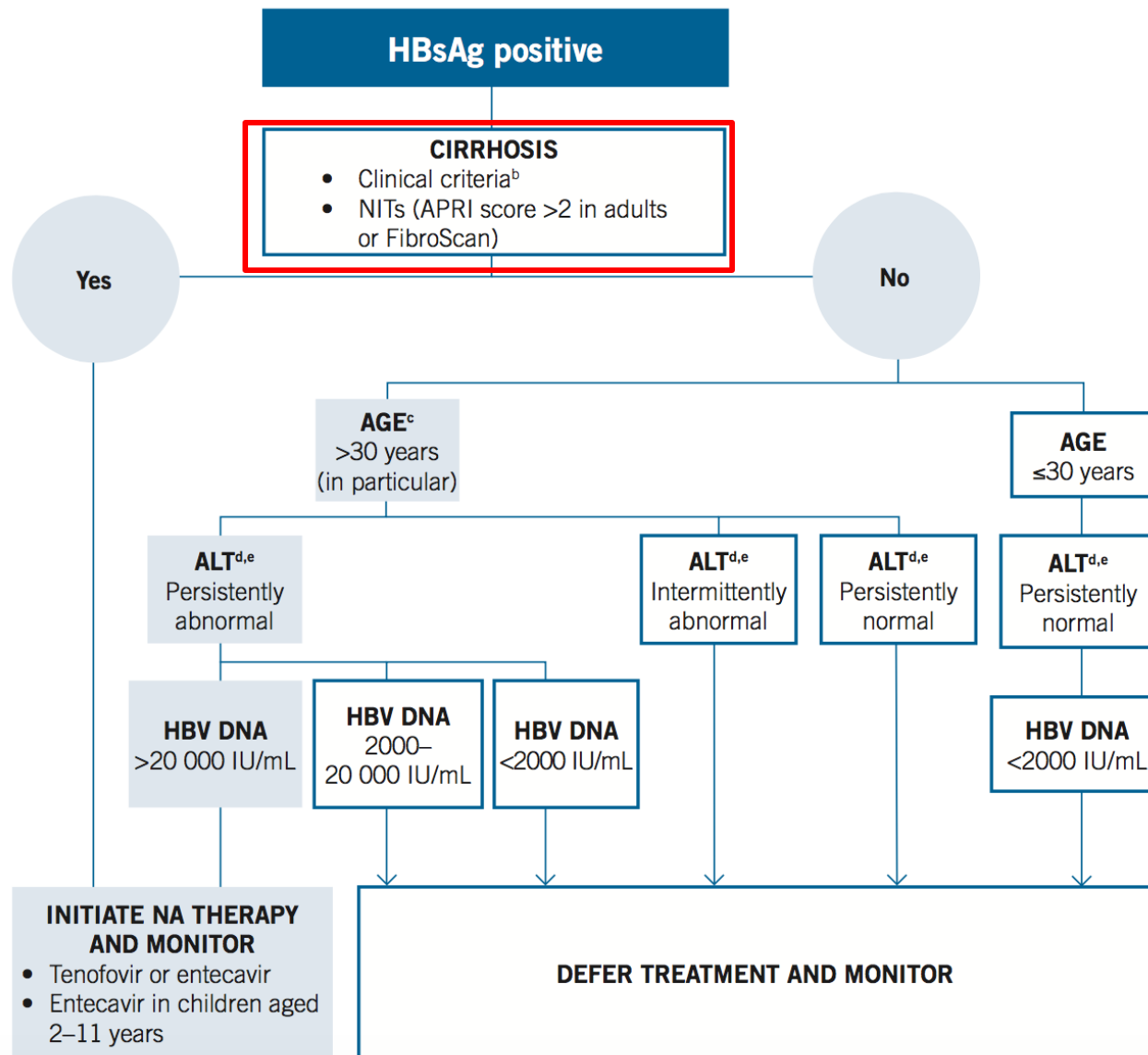


## ▪ **Đối tượng ưu tiên**

VG virus B mạn có bằng chứng lâm sàng xơ gan còn bù hay mất bù, **bất kể ALT, HBeAg hay HBV DNA**

## ▪ **Nên xem xét:** BN không có bằng chứng lâm sàng xơ gan nhưng

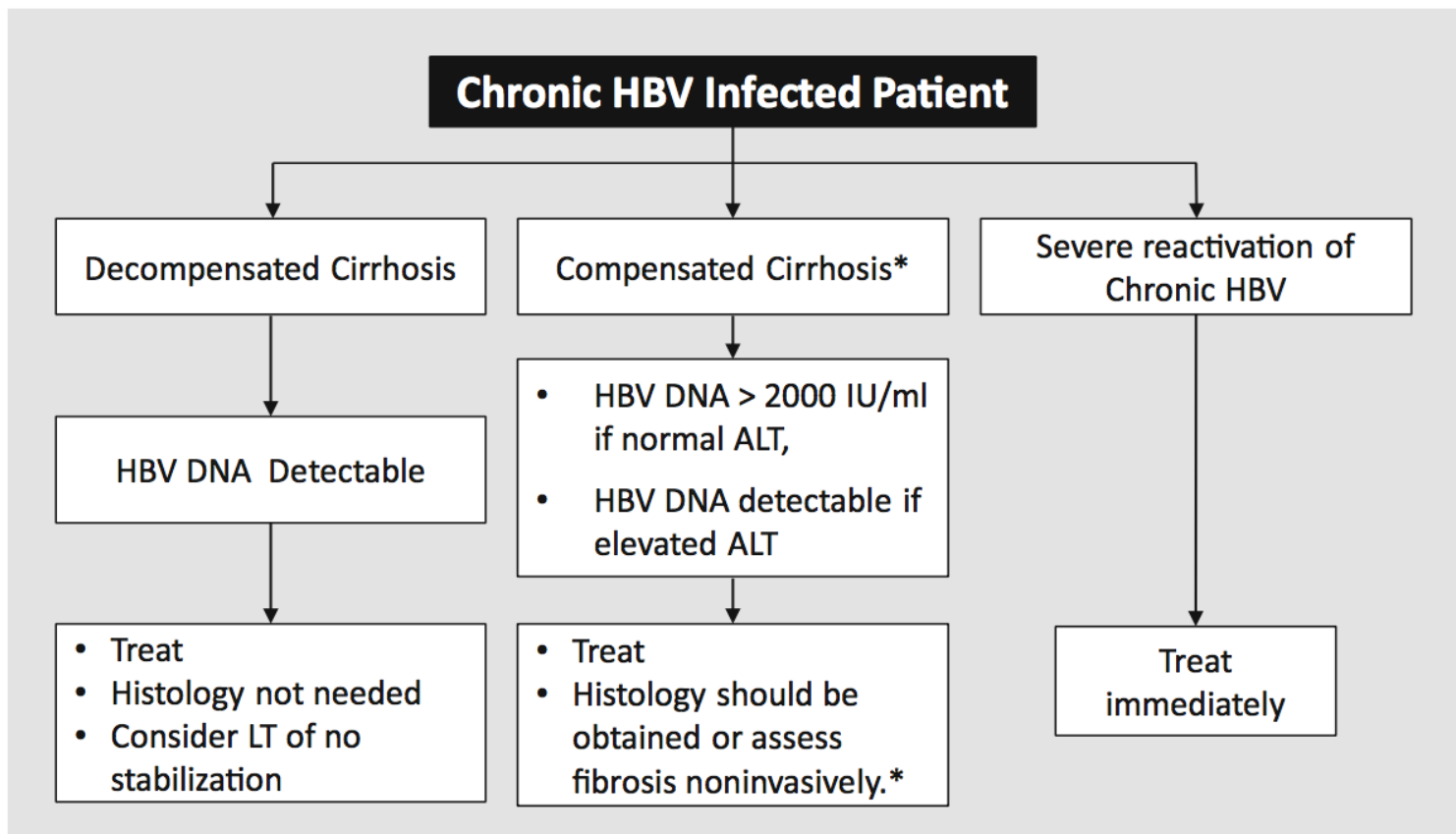
- > 30 tuổi
- ALT bất thường kéo dài
- HBV DNA > 20.000 IU/ml (bất kể HBeAg)





- **BN xơ gan còn bù hay mất bù cần điều trị bất kỳ ngưỡng phát hiện HBV DNA nào và bất chấp ngưỡng ALT**

EASL 2017, WHO 2015



\* Cirrhosis by non-invasive markers means Liver stiffness  $\geq 11$  kPa (by Fibroscan) or APRI  $\geq 2.0$



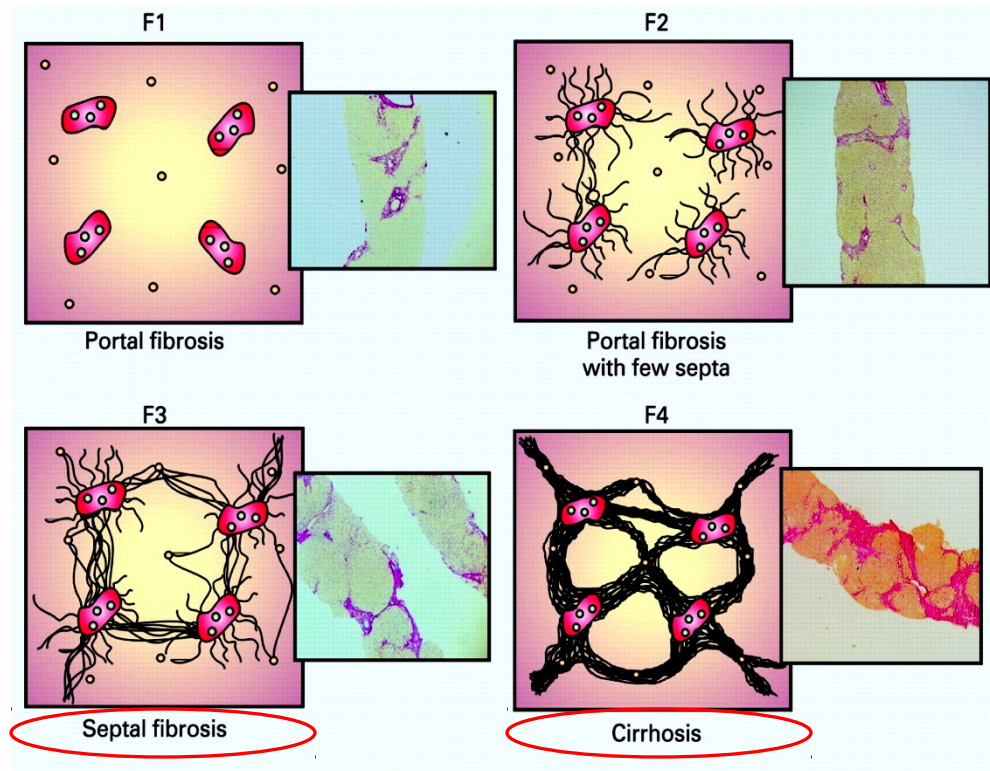
# TÓM TẮT 1

## ▪ Chỉ định điều trị VGB mạn

- ✓ **Xơ gan** còn bù hay mất bù ( APRI  $\geq 2$ , FibroScan  $\geq 11$ kPa), bất kể ALT, HBeAg hay ngưỡng HBV DNA
- ✓ **Không xơ gan**
  - > 30 tuổi : ALT bất thường kéo dài, HBV DNA > 20.000 IU/ml (bất kể HBeAg) hay ALT bình thường kéo dài, HBV DNA cao và HBeAg (+)
  - < 30 tuổi: đầy đủ tiêu chuẩn về HBeAg, HBV DNA và ALT hay XHG
- ✓ **Tiền căn gia đình** ung thư gan hay xơ gan có biểu hiện ngoài gan có thể ĐT khi chưa đủ tiêu chuẩn ĐTkể trên



# Giai đoạn và mức độ xơ hóa gan



Xơ hóa nhẹ: F0-1

Xơ hóa đáng kể

(significant fibrosis):  $\geq$  F2

Xơ hóa nặng:  $\geq$  F3

(Advanced fibrosis)

Xơ gan (cirrhosis): F4

# KỸ THUẬT TE (Fibroscan)

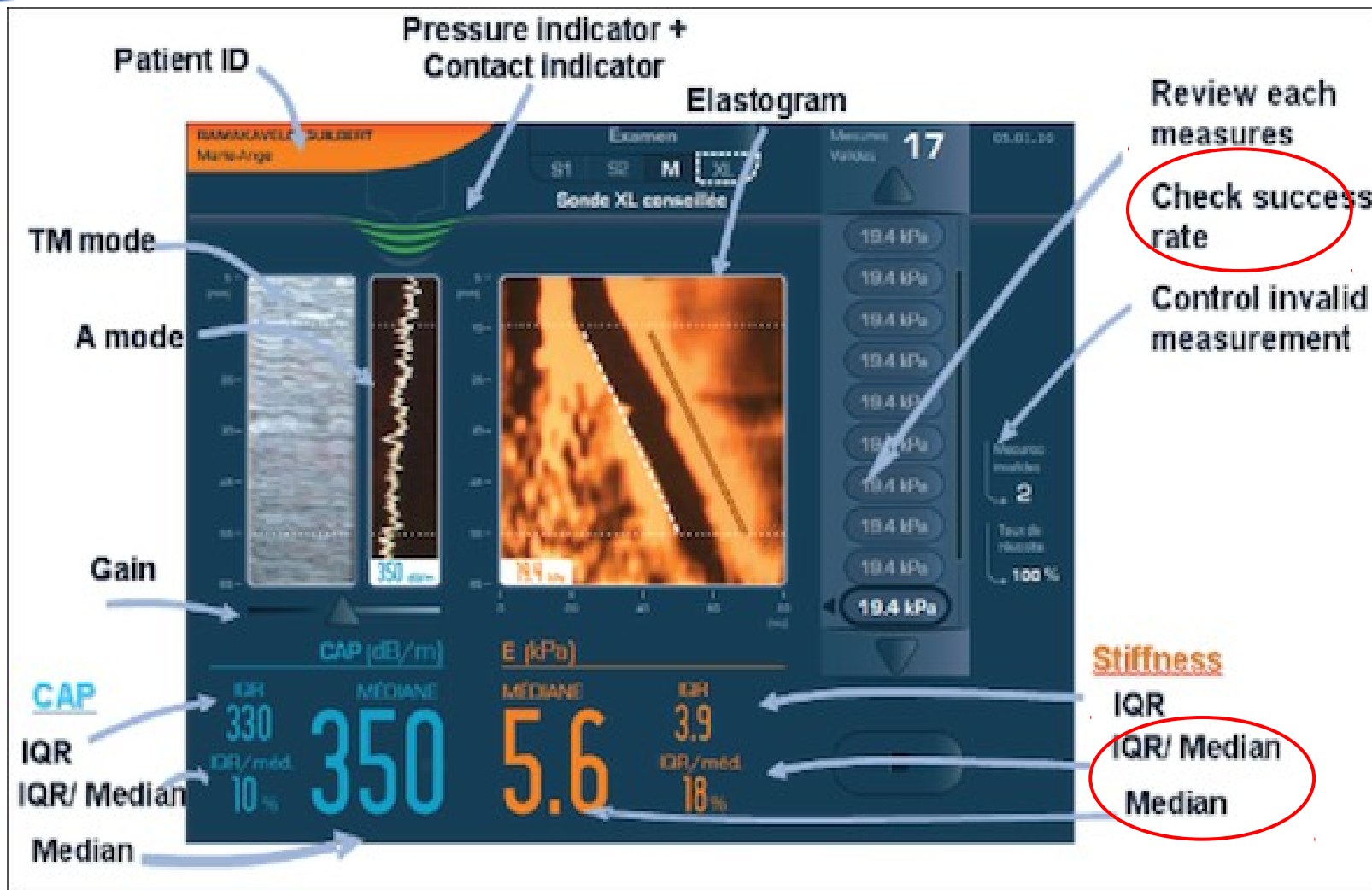


**FibroScan**  
AND ITS DEDICATED PROBES



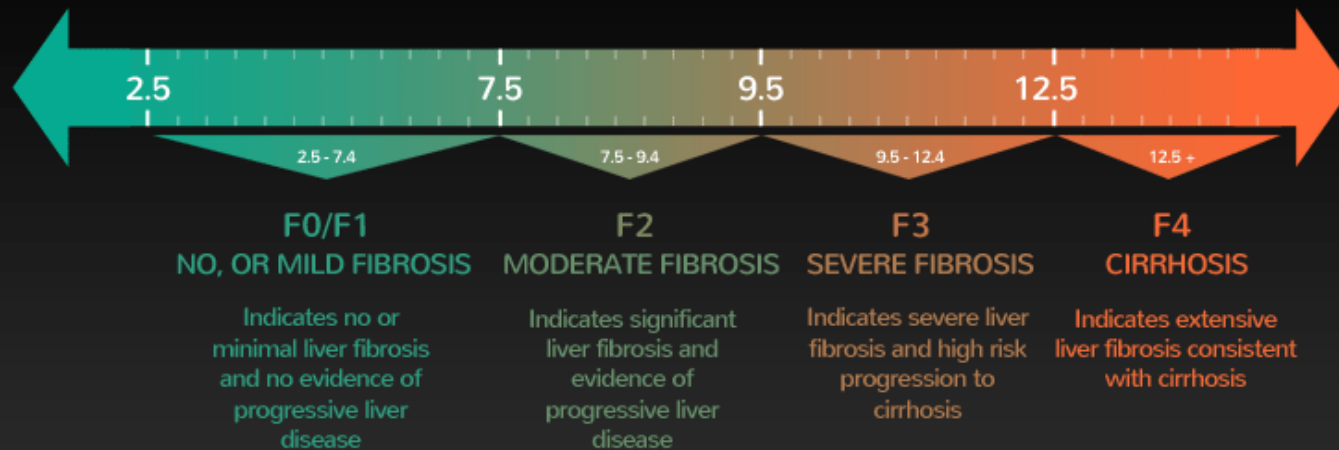
Probe	Exam.Type	Criteria	Examination depth	Frequency
S	Small 1 (S1)	TP $\leq$ 45 cm	From 15 mm to 40 mm	5 MHz
	Small 2 (S2)	45 cm $<$ TP $\leq$ 75 cm	From 20 mm to 50 mm	
M	Medium (M)	75 cm $<$ TP $\leq$ 110 cm and SCD $<$ 2.5 cm	From 25 mm to 65 mm	3.5 MHz
XL	XL	2.5 cm $\leq$ SCD $<$ 3.5 cm	From 35 mm to 75 mm	2.5 MHz

# KỸ THUẬT TE (Fibroscan)





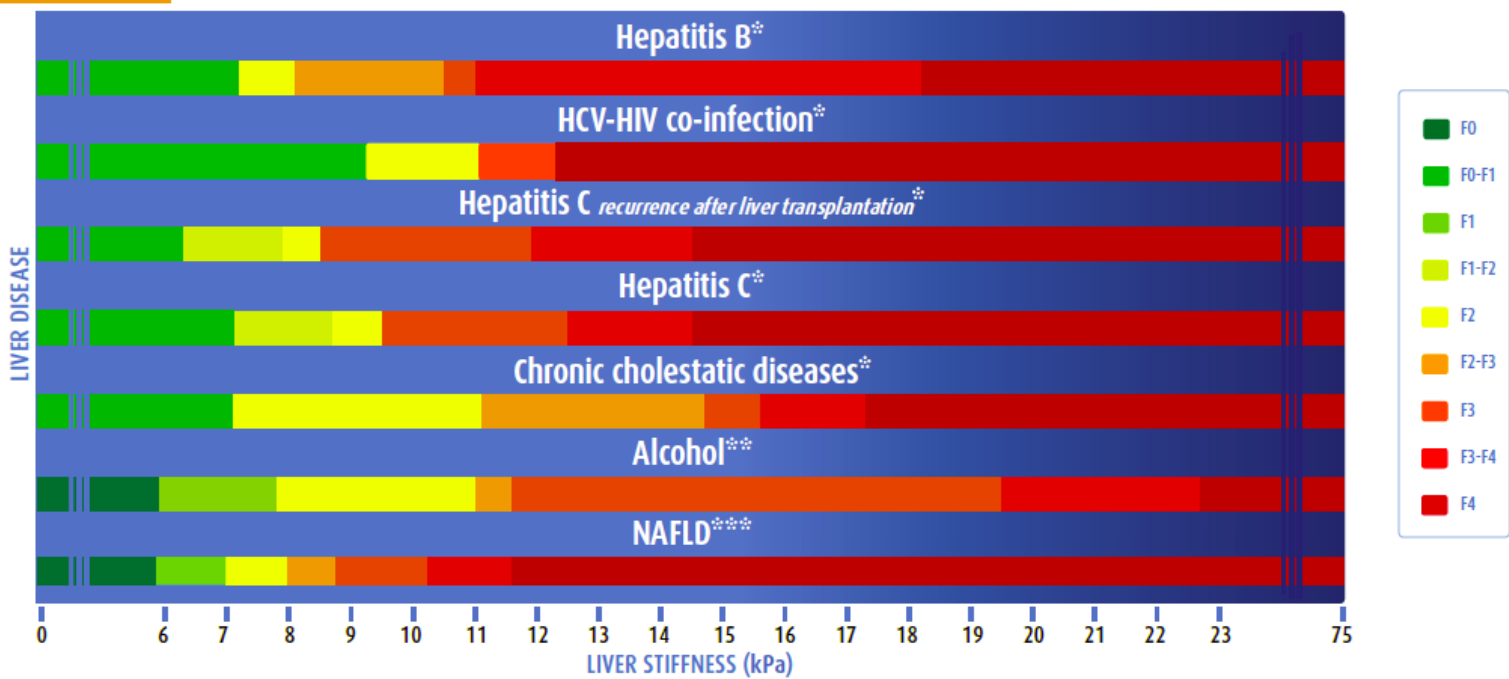
# FIBROSCAN SCORE





# SCORING CARD

## CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE





# CHỈ SỐ APRI

- APRI được xây dựng bởi Wai CT và cs (2003) tại Hoa Kỳ

$$\text{APRI} = [(\text{AST} / \text{ULN AST}) \times 100] / \text{tiểu cầu (10}^9\text{/l)}$$

ULN (upper limit of normal): giới hạn bình thường trên  
(40 IU/ml cho AST)

**VD: AST 68 IU/ml, tiểu cầu 90.000/ $\mu$ l**

$$\text{APRI} = 68/40 \times 100 / 90 = 1,89$$

**2 cut-off để chẩn đoán XG: thấp=1, cao=2**

**Table 3. Summary Sensitivities and Specificities of the APRI at Various Diagnostic Thresholds for Prediction of Significant Fibrosis, Severe Fibrosis and Cirrhosis**

Test Threshold	Number of Studies (Patients)	Summary Sensitivity (95% CI)	Summary Specificity (95% CI)
<b>Significant Fibrosis</b>			
0.4	5 (836)	0.88 (0.84-0.92)	0.54 (0.50-0.58)
0.5	23 (4,595)	0.74 (0.73-0.76)	0.49 (0.47-0.51)
0.6	3 (531)	0.76 (0.71-0.81)	0.60 (0.54-0.66)
0.7	4 (609)	0.77 (0.72-0.81)	0.72 (0.66-0.77)
1	3 (821)	0.62 (0.58-0.66)	0.45 (0.40-0.51)
1.2	3 (571)	0.48 (0.42-0.54)	0.89 (0.85-0.93)
1.5	23 (4,502)	0.37 (0.35-0.39)	0.93 (0.91-0.94)
<0.5	11 (2,052)	0.89 (0.86-0.91)	0.50 (0.47-0.53)
0.6-1.0	13 (2,424)	0.68 (0.65-0.71)	0.67 (0.65-0.70)
1.1-1.4	6 (1,048)	0.46 (0.42-0.51)	0.89 (0.86-0.91)
>1.5	4 (862)	0.27 (0.23-0.31)	0.95 (0.92-0.97)
<b>Severe Fibrosis</b>			
0.5	5 (1,484)	0.60 (0.55-0.64)	0.43 (0.40-0.46)
1	6 (2,111)	0.61 (0.57-0.65)	0.64 (0.61-0.66)
1.5	4 (1,125)	0.50 (0.44-0.55)	0.87 (0.84-0.89)
2	5 (1,908)	0.36 (0.32-0.40)	0.93 (0.91-0.94)
<b>Cirrhosis</b>			
1	13 (2,636)	0.76 (0.71-0.80)	0.72 (0.70-0.74)
2	11 (2,429)	0.46 (0.41-0.51)	0.91 (0.90-0.93)

- < 0,5 : F0,F1
- 0,5 - < 1,0 : F2
- 1,0 - < 2,0 : F3, F4
- ≥ 2,0 : F4 (XG)



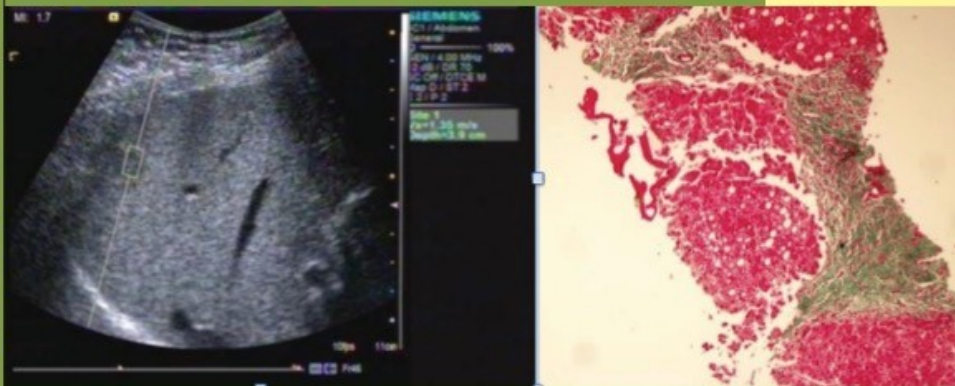
TS.BSCKII. TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

Đánh giá xơ hóa gan từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng

TS.BSCKII. TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

# ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Từ lý thuyết đến  
thực hành lâm sàng



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC



### 3. WHO ? (AI PHẢI ĐIỀU TRỊ ?)

- **BN có chỉ định điều trị**
- **Trên những đối tượng đặc biệt**
  - ✓ **BN hoá trị hay ĐT thuốc ức chế miễn dịch**
  - ✓ **Trước và sau khi điều trị HCC**
  - ✓ **Phụ nữ mang thai**
  - ✓ **Trẻ em**



# PHỤ NỮ CÓ THAI (EASL 2017)

## Recommendations

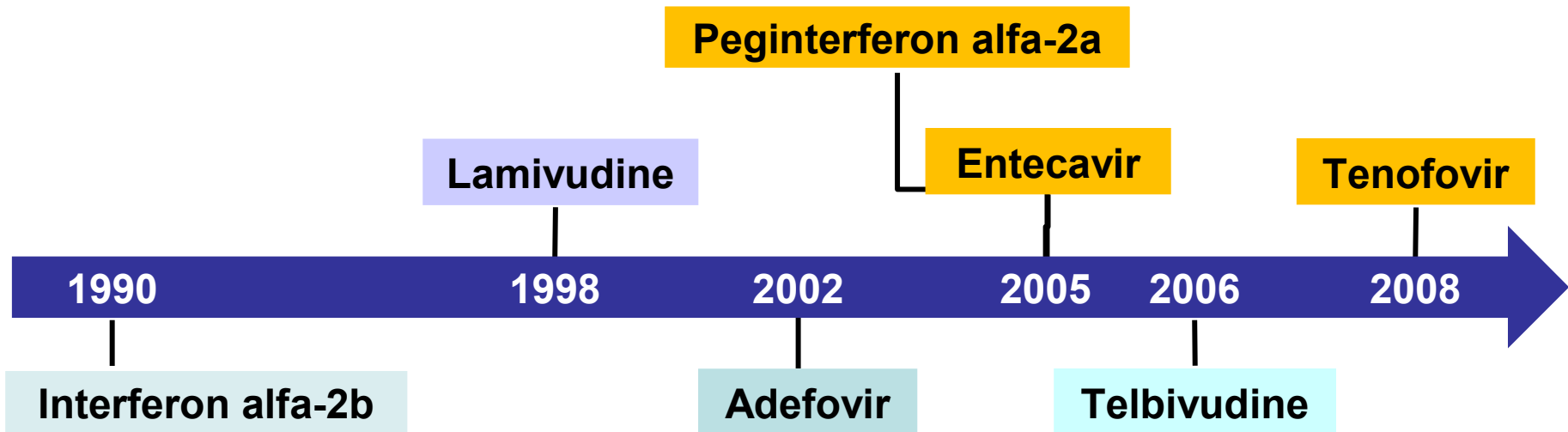
- Screening for HBsAg in the first trimester of pregnancy is strongly recommended (Evidence level 1, grade of recommendation 1).
- In a woman of childbearing age without advanced fibrosis who plans a pregnancy in the near future, it may be prudent to delay therapy until the child is born (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- Pregnant women with CHB and advanced fibrosis or cirrhosis, therapy with TDF is recommended (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- In pregnant women already on NA therapy, TDF should be continued while ETV or other NA should be switched to TDF (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- In all pregnant women with high HBV DNA levels ( $>200,000$  IU/ml) or HBsAg levels  $>4 \log_{10}$  IU/ml, antiviral prophylaxis with TDF should start at week 24–28 of gestation and continue for up to 12 weeks after delivery (Evidence level 1, grade of recommendation 1).
- Breast feeding is not contraindicated in HBsAg-positive untreated women or on TDF-based treatment or prophylaxis (Evidence level III, grade of recommendation 2).

## Recommendations

- All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HBsAg-negative, anti-HBc positive subjects should receive anti-HBV prophylaxis if they are at high risk of HBV reactivation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).

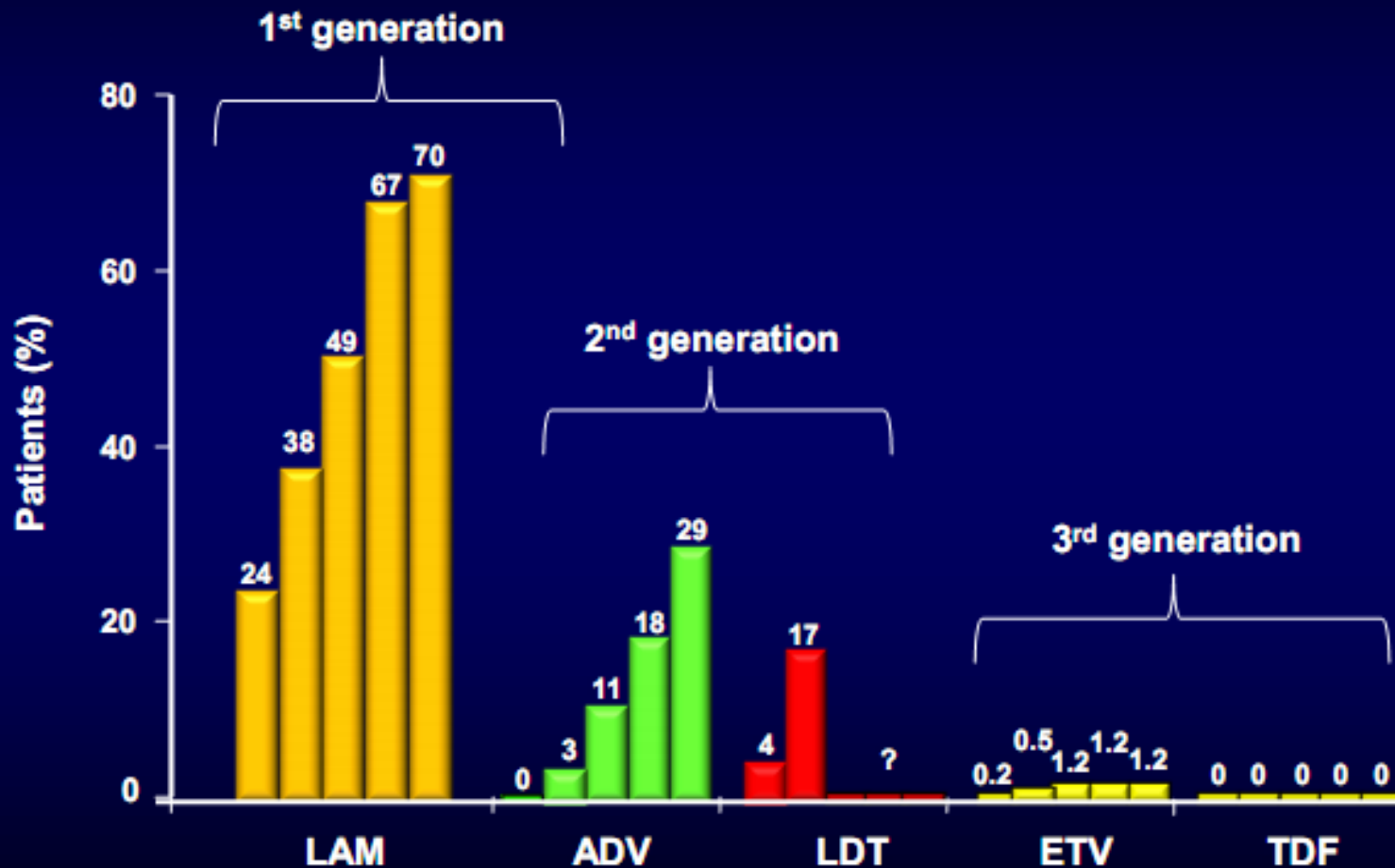


# 4. HOW? (ĐIỀU TRỊ NHƯ THẾ NÀO ?)



# Incidence of Resistance in NUC-naïve Patients

*\*Collation of currently available data – not from head-to-head studies*





# CÁC THUỐC ĐƯỢC KHUYẾN CÁO CHỌN LỰA ĐẦU TIÊN

- **Tenofovir (TDF, TAF)**
- **Entecavir**
- **Peginterferon alfa**
  - ▶ **Ngoại trừ: có thai, phòng ngừa hóa trị liệu, XG mất bù, VG B cấp**

**Table 5. Indications for selecting ETV or TAF over TDF.\***

**1. Age >60 years**

**2. Bone disease**

Chronic steroid use or use of other medications that worsen bone density

History of fragility fracture

Osteoporosis

**3. Renal alteration\*\***

eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Albuminuria >30 mg/24 h or moderate dipstick proteinuria

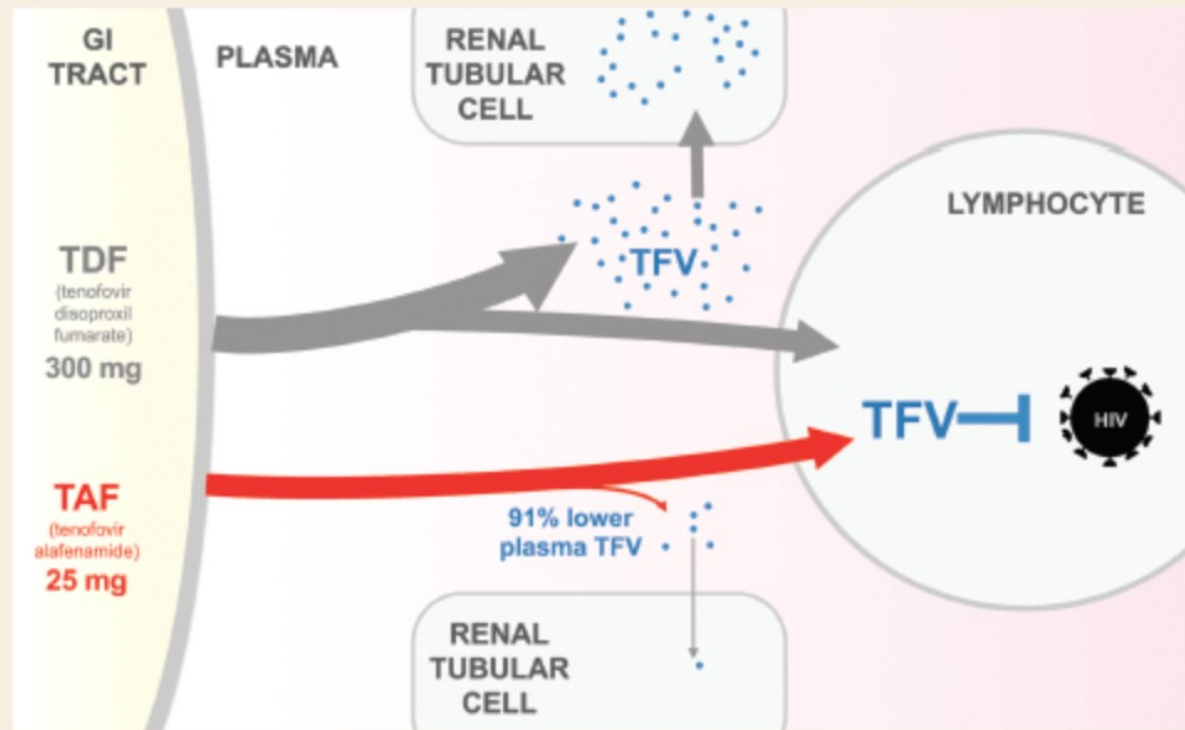
Low phosphate (<2.5 mg/dl)

Hemodialysis

\* TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to nucleoside analogues.

\*\* ETV dose needs to be adjusted if eGFR <50 ml/min; no dose adjustment of TAF is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥15 ml/min or in patients with CrCl <15 ml/min who are receiving haemodialysis.

# Mechanism of Action: TAF vs TDF<sup>1-6</sup>



GI, gastrointestinal; TFV, tenofovir.



# TÓM TẮT 2

## ▪ **Phụ nữ có thai**

- HBV DNA > 200.000 IU/mL hay HBsAg > 4 log<sub>10</sub> IU/ml: ĐT dự phòng ở thai kỳ 24-28 tuần kéo dài sau sanh 12 tuần.
- F3, F4 → ĐT
- Đang ĐT → nên tiếp tục với TDF
- ĐT bằng TDF

## ▪ **Cho con bú:** không CCĐ bú sữa mẹ khi mẹ chưa ĐT hay đang ĐT bằng TDF

## ▪ **BN hoá trị/ dùng UCMD** → ĐT phòng ngừa khi HBsAg (+) hay HBsAg (-) nhưng antiHBc (+) nếu có nguy cơ tái hoạt cao

## ▪ **Thuốc chọn lựa đầu tiên:** TDF (TAF), ETV, peg INF



## 5. THEO DÕI ?

### BỆNH NHÂN CHƯA ĐIỀU TRỊ

- ALT mỗi 3-6 tháng
- HBV DNA mỗi 6 tháng
- AFP, siêu âm bụng mỗi 6 tháng
- Đánh giá xơ hoá gan không xâm nhập mỗi 6 tháng (FibroScan, ARFI, APRI)

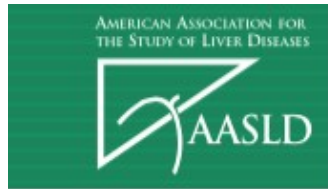
# THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

- ALT/AST, HBV DNA mỗi 3 tháng trong năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng
- Creatinin, GFR mỗi 3 tháng trong năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng nếu điều trị TDF hay ADV
- Profile về xương mỗi 3 tháng nếu điều trị TDF hay ADV
- Tầm soát HCC mỗi 6 tháng: AFP, SA
- HBeAg, anti HBe mỗi 6 tháng khi HBV DNA (-) đối với HBeAg (+)
- HBsAg mỗi 12 tháng khi HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện
- Sau ngưng NAs theo dõi hàng tháng trong 3 tháng đầu sau đó mỗi 3 -6 tháng





## 6. KHI NÀO NGỪNG THUỐC ?



- HBsAg (-), HBV DNA (-)
- HBeAg (+):
  - ▶ BN không xơ gan, sau chuyển đổi huyết thanh HBeAg và HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện  $\geq 1$  năm (AASLD, EASL, WHO), tốt hơn là 3 năm (APASL)



## ● HBeAg (-)

- ▶ APASL 2015: có thể ngưng sau 3 năm với 3 lần HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện 3 lần cách nhau 6 tháng
- ▶ AASLD 2015: tùy thuộc vào nhiều yếu tố để cân nhắc (nguy cơ tái hoạt, mất bù, HCC, chi phí...)
- ▶ EASL 2017: HBV DNA không phát hiện  $\geq 3$  năm, không xơ gan và có điều kiện theo dõi sát

# 7. KHÁNG THUỐC



## Definition of treatment failure

*In settings where HBV DNA testing is available:* Primary antiviral treatment failure may be defined as failure of an antiviral drug to reduce HBV DNA levels by  $\geq 1 \times \log_{10}$  IU/mL within 3 months. Secondary antiviral treatment failure may be defined as a rebound of HBV DNA levels of  $\geq 1 \times \log_{10}$  IU/mL from the nadir in persons with an initial antiviral treatment effect ( $\geq 1 \times \log_{10}$  IU/mL decrease in serum HBV DNA).

*In settings where HBV DNA testing is not available:* Treatment failure and drug resistance may be suspected based on the following features: receiving antiviral drugs with a low barrier to resistance together with documented or suspected poor adherence, and laboratory measures such as an increase in serum aminotransferases, and/or evidence of progressive liver disease.

*Note:* Elevation in ALT level tends to occur late and is a relatively poor predictive marker of resistance. Confirmation of antiviral drug failure can be established by sequencing the HBV DNA polymerase and identifying specific genetic markers of antiviral drug resistance.



# APASL 2015

**Table 9** Strategies to manage treatment failure—first and second line

---

LAM/LdT resistance	Switch to TDF Add ADV
LAM then ETV resistance	Switch to TDF Add ADV
ADV resistance (no previous LAM)	Switch to ETV Switch to TDF
ADV resistance (previous LAM/LdT)	Switch to TDF Switch to LAM/TDF
ETV resistance (no previous LAM/LdT)	Switch to TDF Add ADV
Multidrug resistance	Switch to ETV/TDF Switch to Peg-IFN

---

# EASL 2017

**Table 7. Management of patients who develop NA resistance.**

<b>Resistance pattern</b>	<b>Recommended rescue strategies</b>
LAM resistance	Switch to TDF or TAF
TBV resistance	Switch to TDF or TAF
ETV resistance	Switch to TDF or TAF
ADV resistance	If LAM-naïve: switch to ETV or TDF or TAF If LAM-resistance: switch to TDF or TAF If HBV DNA plateaus: add ETV <sup>***</sup> or switch to ETV
TDF or TAF resistance <sup>**</sup>	If LAM-naïve: switch to ETV If LAM-R: add ETV <sup>*</sup>
Multidrug resistance	Switch to ETV plus TDF or TAF combination

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

\* The long-term safety of these combinations is unknown.

\*\* Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile.

\*\*\* Especially in patients with ADV resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted.





TRÂN TRỌNG CẢM ƠN!