

Bài giảng sau đại học / Postgraduate lecture

Hướng dẫn điều trị lâm sàng của APASL về virus viêm gan B tái hoạt động do liệu pháp ức chế miễn dịch

APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

Người dịch: HÀ THUỶ TRANG, VŨ TRƯỜNG KHANH

Khoa Tiêu hóa - Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Abstract

Background & aim: Hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy remains a major cause of liver-related morbidity and mortality in hepatitis B endemic Asia-Pacific region. This clinical practice guidelines aim to assist clinicians in all disciplines involved in the use of immunosuppressive therapy to effectively prevent and manage hepatitis B reactivation. **Methods:** All publications related to hepatitis B reactivation with the use of immunosuppressive therapy since 1975 were reviewed. Advice from key opinion leaders in member countries/administrative regions of Asian-Pacific Association for the Study of the Liver was collected and synchronized. Immunosuppressive therapy was risk-stratified according to its reported rate of hepatitis B reactivation. **Recommendations:** We recommend the necessity to screen all patients for hepatitis B prior to the initiation of immunosuppressive therapy and to administer pre-emptive nucleos(t)ide analogues to those patients with a substantial risk of hepatitis and acute-on-chronic liver failure due to hepatitis B reactivation.

Keywords: APASL^{*} HBV tái hoạt động^{*} Liệu pháp ức chế miễn dịch^{*} Hướng dẫn điều trị.

Tóm tắt

Cơ sở & mục tiêu: Viêm gan virus B tái hoạt động do dùng thuốc ức chế miễn dịch vẫn là nguyên nhân chính dẫn tới gánh nặng bệnh tật và tử vong do bệnh gan ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương, nơi lưu hành virus viêm gan B với tỉ lệ cao. Hướng dẫn thực hành này nhằm hỗ trợ bác sĩ lâm sàng ở mọi chuyên ngành có sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, giúp dự phòng và xử trí hiệu quả các trường hợp viêm gan virus B tái hoạt động. **Phương pháp:** Tất cả các bài báo liên quan đến viêm gan virus B tái hoạt động do thuốc ức chế miễn dịch từ năm 1975 đều được đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi đã thu thập và thống nhất các ý kiến của những người đứng đầu quan trọng thuộc các nước/ khu vực hành chính, thành viên của Hiệp hội Châu Á - Thái Bình Dương nghiên cứu về bệnh lý gan. Các liệu pháp ức chế miễn dịch được phân tầng nguy cơ dựa trên các báo cáo về tỷ lệ viêm gan virus B tái hoạt động. **Khuyến nghị:** Chúng tôi khuyến nghị sàng lọc virus viêm gan B ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế miễn dịch và dự phòng chủ động bằng các thuốc tương tự nucleos(t)ide (NUCs) cho bệnh nhân có nguy cơ cao mắc viêm gan và suy gan cấp trên nền bệnh gan mạn do viêm gan virus B tái hoạt động.

Từ khóa: APASL^o HBV tái hoạt động^o Liệu pháp ức chế miễn dịch^o Hướng dẫn điều trị.

I. Đặt vấn đề

Hơn bốn thập kỷ trước, dựa vào việc đo lường định kỳ nồng độ kháng nguyên virus viêm gan B (HBV) và alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh, người ta đã mô tả tổn thương viêm gan do tái hoạt HBV (HBV reactivation - HBVr) ở những bệnh nhân HBsAg dương tính bị bệnh lý tăng sinh lympho và tăng sinh tủy điều trị bằng hóa chất kháng khối u, kể cả bệnh nhân có HBsAg âm tính nhưng anti-HBs dương tính [1, 2]. Trong những năm 90, nhiều nghiên cứu tiến cứu cho thấy gần một nửa số bệnh nhân u lympho ác tính có HBsAg dương tính điều trị bằng liệu pháp độc tế bào, mắc viêm gan do tái hoạt HBV [3]. Với những lần tiếp theo sử dụng thuốc ức chế miễn dịch mạnh hơn, ví dụ như phác đồ điều hòa trong liệu pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại, tỉ lệ tử vong do tái hoạt HBV ở bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học ác tính có HBsAg dương tính trở thành một vấn đề lâm sàng ngày càng quan trọng [4, 5]. Do đó, chúng tôi khuyến cáo theo dõi sát bệnh nhân HBsAg dương tính mắc bệnh lý ác tính điều trị bằng thuốc độc tế bào [6].

Cùng với những tiến bộ của y tế khi sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh và các thuốc đơn dòng điều trị đích như rituximab- kháng thể đơn dòng kháng CD20 dạng khảm người/ chuột, thì người ta đã ghi nhận các trường hợp suy gan tối cấp gây tử vong do tái hoạt HBV ngay cả ở những người đã hồi phục sau nhiễm HBV (HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính và HBV DNA chỉ phát hiện được bằng kỹ thuật “Nested RT-PCR” [7–13]. Trước thềm thế kỷ 21, với sự sẵn có của các thuốc nucleos(t)ide (NUCs), người ta đã chứng minh được hiệu quả cao của việc dự phòng virus viêm gan B tái hoạt động, giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong do bệnh gan có liên quan đến virus viêm gan B tái hoạt động bằng Lamivudine và sau đó là Entecavir và Tenofovir trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở cả những bệnh nhân HBsAg dương tính và HBsAg âm tính nhưng anti-HBs và anti-HBc dương tính đang điều trị bằng hóa chất độc tế bào [13–16].

Cho đến năm 2020, có nhiều hướng dẫn lâm sàng đã được xây dựng nhằm làm giảm tỉ lệ viêm gan do HBV tái hoạt động ở bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch [17–21]. Tuy

nhiên, viêm gan do HBV tái hoạt động dẫn tới suy gan cấp trên nền bệnh gan mạn vẫn còn là mối đe dọa lớn về sức khỏe ở khu vực Châu Á- Thái Bình Dương- nơi virus viêm gan B lưu hành [22]. Những khó khăn chủ yếu liên quan tới việc không tuân thủ của các bác sĩ trong các lĩnh vực không phải Gan mật. Điều này càng được củng cố bởi việc sử dụng rộng rãi các thuốc ức chế miễn dịch mới như thuốc ức chế tyrosine- kinase (TKIs), [23–26] thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICIs) [27–29] trong điều trị các bệnh ung thư khác nhau và thuốc kháng yếu tố hoại tử u (TNF) [30–35] trong điều trị nhiều bệnh lý tự miễn. Gần đây, ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính (CHC) đồng nhiễm viêm gan virus B, cũng đã có những báo cáo HBV tái hoạt động trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs) [36–48].

Các yếu tố cản trở sự thành công khi áp dụng hướng dẫn điều trị bao gồm: chưa chú trọng tới tính phổ biến của HBV tái hoạt động, không biết các biện pháp dự phòng thích hợp và đơn giản, tính toán sai về tổng chi phí xã hội và nguồn lực để cải thiện chất lượng chăm sóc, thiếu cân nhắc tới sự sẵn có của các thuốc NUCs mạnh loại generic với giá rất rẻ và các xét nghiệm đơn giản về virus [49, 50]. Chúng tôi mong muốn phát triển một hướng dẫn điều trị lâm sàng dành cho tất cả các nhân viên y tế có liên quan nhằm giảm thiểu bệnh tật và tử vong do HBV tái hoạt động ở những bệnh nhân điều trị bằng các liệu pháp ức chế miễn dịch, đặc biệt là ở vùng HBV lưu hành như khu vực Châu Á- Thái Bình Dương.

Phương pháp

Với sự khởi xướng của Ban chỉ đạo Hiệp hội nghiên cứu về bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương (APASL), hội đồng chuyên gia từ 21 khu vực hành chính/các quốc gia khác nhau từ Châu Á - Thái Bình Dương đã thành lập một nhóm làm việc để xây dựng hướng dẫn lâm sàng về HBV tái hoạt động ở bệnh nhân điều trị bằng các liệu pháp ức chế miễn dịch. Hội đồng này không chỉ có các bác sĩ gan mật, mà còn có bác sĩ thuộc đa chuyên khoa như: ung bướu, cơ xương khớp, ghép tạng, thận tiết niệu và điện quang can thiệp.

Buổi gặp mặt đầu tiên được tiến hành vào ngày 9 tháng 11 năm 2019 tại Boston trong cuộc họp thường niên của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan

Hoa Kỳ (AASLD). Khi đặt ra các câu hỏi chính liên quan đến HBV tái hoạt động, người ta đã xác định phương pháp để đưa ra hướng dẫn điều trị và soạn thảo các khuyến nghị. Hướng dẫn này sẽ giải quyết những câu hỏi sau: (1) Định nghĩa HBV tái hoạt động là gì? (2) Ai nên được sàng lọc? (3) Nên làm gì để sàng lọc? (4) Một bệnh nhân chuẩn bị điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch nên được quản lý và theo dõi như thế nào? Tất cả các thành viên hội đồng được yêu cầu tiết lộ mối quan hệ liên quan trong quá trình xây dựng hướng dẫn cho đến khi được Hepatology International (tạp chí chính thức của APASL) chấp nhận xuất bản. Chủ tịch (G Lau) và đồng chủ tịch (ML Yu, G Wong, A Thompson) của ủy ban hướng dẫn không được có bất cứ ý kiến can thiệp nào có thể làm giảm tính toàn vẹn hoặc tin cậy của hướng dẫn. Chủ tịch, đồng chủ tịch và tất cả các thành viên hội đồng có xung đột lợi ích đều được yêu cầu báo cáo và ngừng tham gia các cuộc thảo luận, biểu quyết và soạn thảo khuyến nghị có liên quan. Chủ tịch và đồng chủ tịch chịu trách nhiệm viết ra các hướng dẫn với sự hỗ trợ của tất cả các thành viên hội đồng. Tất cả khuyến nghị được phân loại theo hệ thống Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [51]. Các khuyến nghị đã được trình bày tại Cuộc họp thường niên kết hợp của APASL lần thứ 30 tại Bangkok, Thái Lan (ngày 6 tháng 2 năm 2021), với các ý kiến thống nhất.

II. Bệnh học miễn dịch của viêm gan do tái hoạt HBV

Virus viêm gan B (HBV) là một loại virus hướng gan và sau khi xâm nhập vào tế bào gan, nucleocapsid chứa một phần HBV DNA sợi kép (dsDNA) đi vào nhân, khi đó, polymerase của virus sửa chữa dsDNA thành sợi có đủ chiều dài, đóng vòng cộng hóa trị tạo thành cccDNA- là bể chứa nhân của HBV. Quá trình phiên mã ngược, sao chép virus và tự tạo vỏ xảy ra trong bào tương, sau đó virus lắp ráp, giải phóng khỏi tế bào gan và các nucleocapsid non quay trở lại nhân tế bào được tái sử dụng để bổ sung vào nguồn cccDNA (covalently closed circular DNA)[52]. Do đó luôn có sự tồn tại dai dẳng với nồng độ cccDNA thấp trong các tế bào gan. Điều này giúp giải thích nguy cơ tái hoạt

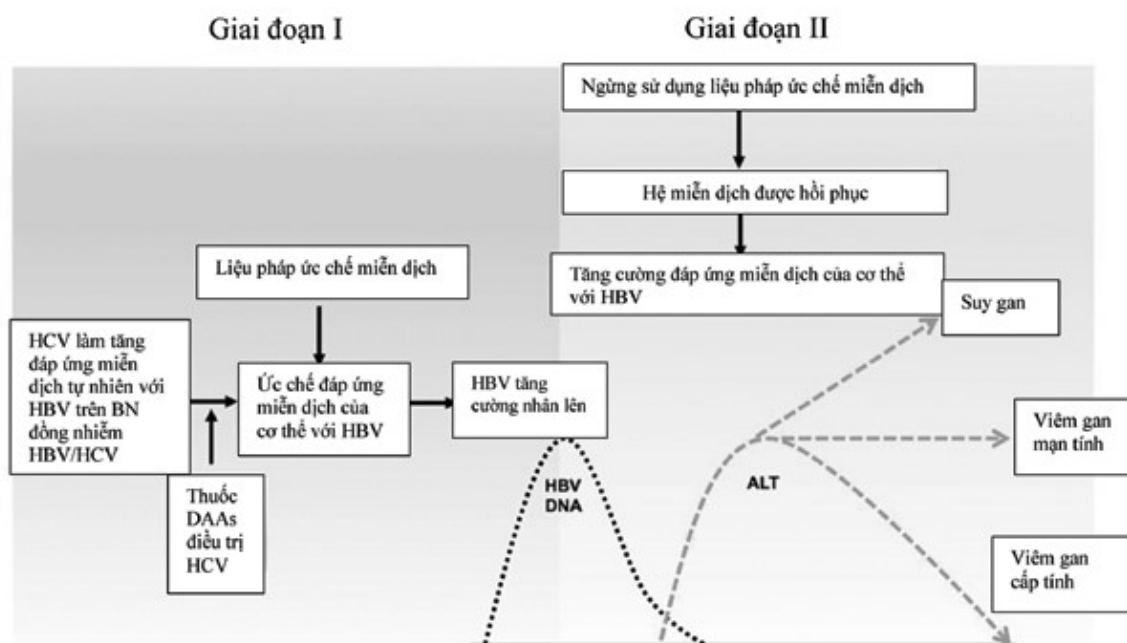
HBV về lâu dài khi điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh, thậm chí ở cả những người đã “xóa sạch” được virus viêm gan B, nghĩa là khỏi về mặt huyết thanh học với HBsAg âm tính [53]. Các hậu quả lâm sàng khi nhiễm HBV phụ thuộc vào mối tác động qua lại phức tạp giữa đáp ứng miễn dịch của vật chủ đặc hiệu với virus, liên quan tới tế bào T CD8 gây độc đặc hiệu HBV và tế bào diệt tự nhiên (NK)/NK-T, đáp ứng qua trung gian cytokin cũng như miễn dịch dịch thể qua trung gian tế bào B [54]. Để phù hợp với điều này, quá trình chuyển đảo huyết thanh HBsAg khi nhiễm HBV (bất kể có hoặc không xuất hiện anti-HBs) đã được chứng minh là cần tế bào T hỗ trợ (T CD4) để giúp tế bào T CD8 có đáp ứng đặc hiệu với sự phát triển của virus và tế bào B có thể sản sinh kháng thể [55].

Cho đến nay, sinh bệnh học giúp hiểu rõ quá trình phát triển hoặc mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh viêm gan do tái hoạt HBV vẫn còn chưa xác định rõ, ngoại trừ các phép ngoại suy từ cơ chế hoạt động của HBV. Có khá ít dữ liệu chứng minh mối liên quan giữa các biến thể của HBV với mức độ nặng hoặc nguy cơ bị tái hoạt HBV, và chúng ta nên giả định rằng tất cả các kiểu gen và biến thể của HBV đều liên quan tới quá trình tái hoạt. Tuy nhiên, dựa trên quá trình đo lường liên tục các xét nghiệm huyết thanh học của HBV và xét nghiệm chức năng gan, người ta thấy rằng tái hoạt HBV là một quá trình 2 giai đoạn. Giai đoạn đầu: đặc trưng bởi sự tăng cường quá trình virus nhân lên kèm theo tăng rõ rệt biểu hiện tại gan của kháng nguyên virus. Người ta công nhận rằng giai đoạn đầu của quá trình, virus viêm gan B tái hoạt động là do thuốc điều trị có tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp ức chế phản ứng miễn dịch chống lại HBV, trong đó thuốc diệt tế bào B (TNF antagonist) [56, 57] và ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) [4–6] là có nguy cơ cao nhất. HBV tái hoạt cũng đã được báo cáo khi dùng thuốc ức chế miễn dịch cho bệnh nhân ghép tạng đặc, liệu pháp hóa trị truyền thống như nút mạch hóa chất trong ung thư biểu mô tế bào gan, [58] cũng như gần đây khi dùng thuốc ức chế tyrosine kinase, [59] thuốc đối kháng yếu tố hoại tử khối u [30–35] và chất ức chế proteasome trong điều trị các bệnh ác tính và tự miễn khác nhau [60]. Bên cạnh đó, bộ gen của HBV chứa một phần

gen cảm ứng với steroid, và dùng corticosteroid kéo dài có nguy cơ tái hoạt HBV từ trung bình đến cao [61]. Hiện nay, đã có các báo cáo ghi nhận các trường hợp tái hoạt HBV xảy ra trên bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HDV do sử dụng thuốc kháng HCV hoặc HDV [62, 63]. Hiện tượng này thể hiện sự tương tác giữa virus- virus, khi mà đáp ứng miễn dịch của vật chủ với một loại virus viêm gan này thì sẽ ức chế sự nhân lên của loại virus khác- thường HCV hoặc HDV sẽ trội hơn HBV- và khi điều trị bằng thuốc kháng loại virus trội hơn sẽ dẫn tới quá

trình điều hòa ngược miễn dịch làm HBV nhân lên.

Giai đoạn thứ hai của HBV tái hoạt xảy ra khi có quá trình tái xây dựng hệ miễn dịch sau khi dừng các liệu pháp ức chế miễn dịch, [6] hoặc khi điều trị HCV bằng thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs) [40] hoặc ức chế HIV bằng liệu pháp HAART với HBV không hoạt động [64]. Đáp ứng miễn dịch đối với quá trình tăng biểu lộ kháng nguyên HBV tại gan (diễn ra ở giai đoạn 1) dẫn tới tổn thương gan, biểu hiện bằng viêm gan, viêm gan ứ mật và suy gan tối cấp trên nền suy gan mạn.



Hình 1: Bệnh học miễn dịch của viêm gan do tái hoạt HBV

I. Tỷ lệ tái hoạt HBV khi điều trị thuốc ức chế miễn dịch

1. Nhóm bệnh nhân HBsAg dương tính (Bảng 1)

Dữ liệu từ Nhật Bản và Hồng Kông cho thấy nguy cơ tái hoạt HBV từ 45 - 100% và 15% có suy gan ở bệnh nhân có HBsAg dương tính được điều trị ghép tế bào gốc tạo máu mà không dùng thuốc kháng virus dự phòng [65,66]. Hai phân tích gộp ở khu vực châu Á- Thái Bình Dương cho kết quả nguy cơ tái hoạt HBV > 30% ở bệnh nhân u lympho HBsAg dương tính điều trị bằng liệu pháp có chứa Rituximab [56, 57]. Với bệnh nhân ung thư

vú có HBsAg dương tính được điều trị hóa trị ở khu vực châu Á- Thái Bình Dương, nguy cơ HBV tái hoạt động và xuất hiện đợt cấp viêm gan do HBV tái hoạt tương ứng là khoảng 22% (từ 14 - 41%) và 11% (0 - 21%) [67 - 69, 73]. Nguy cơ tái hoạt HBV ở bệnh nhân ung thư HBsAg dương tính điều trị phác đồ có steroid là từ 26 - 72%, so với 13 - 36% ở bệnh nhân dùng phác đồ không chứa steroid [70]. Với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan do HBV điều trị nút mạch hóa chất (TACE), dữ liệu của Hàn Quốc quan sát thấy nguy cơ tái hoạt HBV là 32% (30- 43%) và nguy cơ bùng phát đợt

cấp viêm gan do HBV là 18% (16 - 31%) [74,75]. Nồng độ HBV DNA nền > 2000 IU/ml, bệnh nền xơ gan và tiền sử điều trị HCC bằng nhiều phương pháp đều có nguy cơ cao tái hoạt HBV [72, 74, 75].

2. Liệu pháp điều trị đích, kháng thể đơn dòng, thuốc sinh học (Bảng 1)

Các thuốc ức chế tyrosine kinase hiện đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị đích ung thư phổi và lơ xê mi kinh dòng tủy (CML). Theo dữ liệu từ các nghiên cứu ở Đài Loan và Hàn Quốc, nguy cơ tái hoạt HBV là 26 - 38,5% ở bệnh nhân CML điều trị bằng Imatinib [23, 24]. Một nghiên cứu gần đây ở Đài Loan cho thấy nguy cơ tái hoạt HBV trung bình là 9,4% ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì - EGFR [25]. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICIs) đã được phê duyệt trong điều trị nhiều loại ung thư khác nhau. Các nghiên cứu chùm ca bệnh ở Đài Loan và Trung Quốc cho kết quả nguy cơ tái hoạt HBV và nguy cơ viêm gan ở bệnh nhân ung thư có HBsAg dương tính điều trị bằng ICIs lần lượt là 14% (từ

9,1 - 17%) và 11,7% (9,1 - 17%) [27 - 29]. Thuốc ức chế TNF - α trong điều trị các bệnh lý tự miễn, ví dụ như bệnh lý cơ xương khớp và bệnh viêm ruột (IBD), có nguy cơ gây tái hoạt HBV từ 14 - 63%, được báo cáo từ một số các nghiên cứu đã xuất bản [30-32]. Trong Hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ đối với dự phòng và điều trị virus viêm gan B tái hoạt động khi dùng thuốc ức chế miễn dịch cũng đã phân loại thuốc kháng TNF là nguy cơ trung bình [17]. Thuốc kinh điển điều trị viêm khớp dạng thấp làm thay đổi tiến triển bệnh (bDMARDs/ sDMARDs) có nguy cơ virus viêm gan B tái hoạt động với tỉ lệ khoảng 22% (từ 9 - 63%) ở bệnh nhân có HBsAg dương tính [31 - 35]. virus viêm gan B tái hoạt động, đợt cấp viêm gan và thậm chí là suy gan tối cấp đều đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc bệnh khớp có HBsAg dương tính dùng Tocilizumab - một kháng thể đơn dòng kháng receptor IL-6 [76, 77]. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu sâu hơn bởi vì thuốc kháng IL-6 đang được dùng trong điều trị COVID-19 ở một số nơi trên thế giới [78].

Bảng 1: Tỉ lệ virus viêm gan B tái hoạt động và các biến chứng liên quan ở bệnh nhân HBsAg dương tính không được điều trị dự phòng bằng NUCs ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương.

Tác giả (năm)	Quốc gia/ Khu vực	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng ca VGB tái hoạt động (n)	Tổng số ca (n)	Tỉ lệ HBV tái hoạt động	Số lượng ca viêm gan có liên quan đến HBV (n)	Tỉ lệ ca viêm gan có liên quan đến HBV	Tỉ lệ tử vong có liên quan đến HBV
Nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu								
Nakamoto (2014) [65]	Nhật Bản	Quan sát	2	2	100%	2	100%	0%
Lau (2002) [66]	Hồng Kông	Quan sát	9	20	45%	3	15%	NA*

Bệnh lý ung thư								
Sử dụng các thuốc gây độc tế bào								
U Lympho								
Lok (1991) [3]	Hồng Kông	Quan sát	13	27	48%	7	26%	3,7%
Lau (2003) [4]	Hồng Kông	RCT**	8	15	53%	7	47%	0,0%
Cheng (2003) [70]	Đài Loan	Quan sát (có sử dụng thuốc Steroid)	18	25	72%	15	60%	4,0%
		Quan sát (không sử dụng thuốc Steroid)	9	25	36%	8	32%	0,0%
Hsu (2008) [16]	Đài Loan	RCT (có sử dụng phác độ CHOP)	14	25	56%	12	48%	0,0%
<i>Tổng số</i>			62	117	53%	49	42%	0-4%
Bệnh lý máu ác tính								
Chen (2018) [71]	Đài Loan	Quan sát	71	115	62%	NA	NA	NA
Ung thư vú								
Yeo (2004) [67]	Hồng Kông	Quan sát	17	41	41%	NA	NA	
Long (2011) [104]	Trung Quốc	RCT	6	21	29%	0	0,0%	0,0%
Kim (2007) [68]	Hàn Quốc	Quan sát (có sử dụng thuốc anthracycline)	23	111	21%	23	21%	

Lee (2014) [73]	Hàn Quốc	Quan sát ($\pm$ anthracycline)	13	92	14%	6	6,5%	0,0%
<i>Tổng số</i>			59	265	22%	29	11%	0-1%
Ung thư biểu mô tế bào gan								
<i>Nút mạch hóa chất (TACE)</i>								
Jang (2006) [74]	Hàn Quốc	RCT	15	35	43%	11	31%	3,0%
Jang (2006) [75]	Hàn Quốc	Quan sát	62	205	30%	32	16%	0,5%
<i>Tổng số</i>			77	240	32%	43	18%	0,5 - 3%
<i>Điều trị hóa chất toàn thân</i>								
Yeo (2004) [72]	Hồng Kông	Quan sát	37	102	36%	23	23%	12%
Điều trị bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase								
Uhm (2012) [23]	Hàn Quốc	Quan sát (trên nhóm BN CML***)	12	46	26%	NA	NA	0,0%
Wang (2019) [24]	Đài Loan	Quan sát (trên nhóm BN CML)	5	13	38,5%	3	23%	0,0%
Yao (2019) [25]	Đài Loan	Quan sát	16	171	9,4%	NA	NA	NA
<i>Tổng số</i>			33	230	14%			
Điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch								
Pu (2020) [27]	Châu Á- Thái Bình Dương	Tổng quan	2	22	9,1%	2	9,1%	0%
Zhang (2019) [28]	Trung Quốc	Quan sát	5	29	17%	4	14%	0%

Lee (2020) [29]	Đài Loan	Quan sát	1	6	17%	4	14%	0%
<i>Tổng số</i>			8	57	14%	7	11,7%	0%
Bệnh lý cơ xương khớp								
Lan (2011) [30]	Đài Loan	Quan sát (anti-TNF)	5	8	63%	5	63%	0%
Tamori (2011) [31]	Nhật Bản	Quan sát (anti-TNF)	2	5	40%	NA	NA	NA
Ryu (2012) [32]	Hàn Quốc	Quan sát (anti-TNF)	4	29	14%	2	6,9%	0%
Tan (2012) [33]	Trung Quốc	Quan sát (c-DMARD)	2	23	9%	0	0%	0%
Lee (2013) [33]	Hàn Quốc	Tổng quan	14	74	19%		NA	NA
Chen (2017) [35]	Đài Loan	Quan sát (c-DMARD)	30	123	24%		NA	NA
<i>Tổng số</i>			57	262	22%	7	11.7%	0%

*NA: not available. (không có)

**RCT: thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên (Randomized controlled trial)

***CML: Lơ xê mi kinh dòng tủy (Chronic myeloid leukemia)

3. Nhóm bệnh nhân HBsAg (-)/ anti-HBc (+) (Bảng 2)

Dữ liệu từ khu vực châu Á - Thái Bình Dương quan sát thấy nguy cơ tái hoạt HBV từ 6 - 29% ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu đã khỏi viêm gan virus B nhưng không dùng thuốc kháng virus dự phòng [65, 79-81]. Một phân tích gộp cho thấy bệnh nhân u lympho điều trị phác đồ chứa Rituximab có nguy cơ viêm gan virus B tái hoạt động cao hơn so với bệnh nhân dùng phác đồ không Rituximab (10% vs 4%) [82]. Kusumoto và cộng sự chứng minh rằng trong pha 3 của nghiên cứu

GOYA và GALLIUM, nguy cơ tái hoạt HBV của Obinutuzumab và Rituximab trong liệu pháp hóa trị miễn dịch là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0.17$) [83]. Phân tích gộp trên 328 bệnh nhân có khối u đặc đã hồi phục sau nhiễm HBV lấy từ 3 nghiên cứu cho thấy nguy cơ HBV tái hoạt động trung bình là 3% (từ 0,3 - 9%) [69]. Gần đây, một nghiên cứu ở Hồng Kông công bố tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh HBsAg trong một năm là 1,8% ở bệnh nhân chỉ có anti-HBc huyết thanh dương tính điều trị steroid [84]. Tất cả các dạng corticoid và thời gian dùng kéo dài trên 7 ngày

đều làm tăng nguy cơ bùng phát viêm gan [84].

Dữ liệu về nguy cơ tái hoạt HBV ở bệnh nhân HBsAg (-)/ anti-HBc (+) điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase (TKI) hoặc ICI đều còn hạn chế. Một nghiên cứu gần đây ở Đài Loan quan sát thấy không có trường hợp nào trong số 123 bệnh nhân CML đã khỏi viêm gan virus B lại bị tái hoạt khi điều trị TKI [24]. Với thuốc kháng TNF và

DMARDs, dữ liệu từ khu vực châu Á - Thái Bình Dương cho thấy nguy cơ tái hoạt HBV khoảng 3,1% (từ 1,1 - 5,2%) [30 - 32]. Một nghiên cứu gần đây ở Đài Loan đã báo cáo 1 trường hợp (chiếm 1,6%) trong 64 bệnh nhân bị viêm gan virus B tái hoạt động khi điều trị Tocilizumab [76]. Tuy nhiên, cần phải nghiên cứu nhiều hơn nữa về vấn đề trên.

Bảng 2: Tỷ lệ HBV tái hoạt động và các biến chứng liên quan ở bệnh nhân HBsAg âm tính không điều trị dự phòng bằng thuốc NUCs

Tác giả (năm)	Quốc gia/ Khu vực	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng ca VGB tái hoạt động (n)	Tổng số ca (n)	Tỷ lệ HBV tái hoạt động	Số lượng ca viêm gan có liên quan đến HBV (n)	Tỷ lệ ca viêm gan có liên quan đến HBV	Tỷ lệ tử vong có liên quan đến HBV
Nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu								
Nakamoto (2014) [65]	Nhật Bản	Quan sát	6	83	7%	NA	NA	NA
Seto (2017) [79]	Hồng Kông	Quan sát	13	62	21%	NA	NA	NA
Wu (2020) [80]	Trung Quốc	Quan sát	25	441	6%	NA	NA	NA
Nishikawa (2020) [81]	Nhật Bản	Quan sát	13	67	19%	NA	NA	NA
<i>Tổng số</i>			57	653	8,7%			
U Lympho – Điều trị bằng anti - CD20 kết hợp hóa chất								
Yeo (2019) [8]	Hồng Kông	RCT	5	21	24%	5	24%	4%

Matsue (2010) [9]	Nhật Bản	Quan sát	5	56	9%	5	8,9%	0%
Koo (2011) [105]	Singapore	Quan sát	2	62	3%	2	3,2%	1,6%
Huang (2013) [10]	Đài Loan	RCT	7	39	18%	2	5,1%	0%
Seto (2014) [11]	Hồng Kông	Quan sát	19	63	30%	0	0,0%	0%
Hsu (2014) [12]	Đài Loan	Quan sát	27	143	19%	10	7,0%	0%
Kusumoto (2019) [83]	Châu Á – Thái Bình Dương, Châu Âu, Canada	Quan sát	25	232	10,8	NA	NA	NA
<i>Tổng số</i>			65	384	16,9%	24	6%	
U lympho - Điều trị bằng hóa chất kinh điển								
Lok (1991) [3]	Hồng Kông	Quan sát	2	45	4%	2	4,4%	0
Yeo (2009) [8]	Hồng Kông	RCT	0	25	0%	0	0,0%	0%
<i>Tổng số</i>			2	70	3%	2	3%	
Bệnh lý máu ác tính								
Chen (2018) [71]	Đài Loan	Quan sát (Trong nhóm nghiên cứu có 585 BN có anti-HBc dương tính)	41	1676	2,4%	36	2,1%	0,06%
Thuốc ức chế Tyrosine kinase								
Wang (2019) [24]	Đài Loan	Quan sát (NC trên nhóm BN CML có 55% anti-HBc (+))	0	123	0,0%	0	0%	0,0%

Bệnh lý cơ xương khớp								
Lan (2011) [30]	Đài Loan	Quan sát (anti-TNF)	1	70	1,4%	1	1,4%	0%
Tamori (2011) [31]	Nhật Bản	Quan sát (anti-TNF)	1	45	2,2%	1	2,2%	0%
Tan (2012) [33]	Trung Quốc	Quan sát (c-DMARD)	2	188	1,1%	1	0,5%	0%
Mori (2011) [106]	Nhật Bản	Quan sát (anti-TNF)	2	60	3,3%	0	0,0%	0%
Urata (2011) [107]	Nhật Bản	Quan sát (anti-TNF)	7	135	5,2%	NA	NA	NA
Watanabe (2019) [108]	Nhật Bản	Quan sát (c-DMARD)	7	152	4,6%			
<i>Tổng số</i>			20	650	3,1%	3	0,8%	

4. Viêm gan virus B tái hoạt động ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HCV (Bảng 3)

Tiến bộ của DAAs gần đây đã làm cải thiện đáng kể tỉ lệ điều trị thành công viêm gan virus C mạn tính, nghĩa là trong tương lai chúng ta hoàn toàn có thể xóa sạch viêm gan C [85]. Tỉ lệ diệt trừ thành công HCV bằng DAAs là tương đương giữa nhóm chỉ nhiễm HCV và nhóm đồng nhiễm HBV/ HCV. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân đồng nhiễm HBV/ HCV có nguy cơ tái hoạt HBV trong và sau khi điều trị DAAs, đặc biệt tái hoạt HBV xuất hiện sớm hơn và có ý nghĩa lâm sàng hơn là khi dùng phác đồ chứa interferon [37 - 47, 86 - 88]. Dữ liệu từ khu vực châu Á - Thái Bình Dương cho thấy

nguy cơ tái hoạt HBV là 41,1% (từ 14 - 100%), nguy cơ bùng phát viêm gan do HBV là 7,1% (từ 0 - 30%), viêm gan ứ mật do HBV là 2,1% (0 - 10%) và nguy cơ tử vong là 2% (từ 0 - 7%) (Bảng 3). Nguy cơ tái hoạt HBV không liên quan tới nồng độ HBV DNA tại thời điểm ban đầu. Bệnh nhân có nồng độ HBV DNA không đo được tại thời điểm ban đầu vẫn có nguy cơ tái hoạt. Trong một nghiên cứu gần đây, định lượng HBsAg (qHBsAg) tại thời điểm ban đầu được cho là có liên quan tới nguy cơ HBV tái hoạt động. Tỉ lệ tái hoạt HBV tích lũy một năm là 42,5% ở bệnh nhân có qHBsAg ban đầu > 10 IU/ ml, so với 18,5% ở những người có qHBsAg ban đầu < 10 IU / ml [46].

Bảng 3: HBV tái hoạt động sau điều trị thuốc DAAs trên BN đồng nhiễm HBV/HCV hoặc BN nhiễm HCV trên nền nhiễm HBV đã điều trị ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương

Tác giả (năm)	Quốc gia/ Khu vực	Tổng số bệnh nhân (n)	Thời gian quan sát (tháng – tính từ khi kết thúc điều trị)	Số BN có HBV tái hoạt động [n(%)]	Số BN HBV tái hoạt động có viêm gan [n(%)]	Số BN HBV tái hoạt động có viêm gan ứ mật [n(%)]	Tỉ lệ tử vong ở BN có HBV tái hoạt động [n(%)]	Điều trị trước đấy bằng DAAs ở nhóm BN HBV tái hoạt động [n(%)]	Dự kiến
Nhóm đồng nhiễm HBV/HCV có HBsAg dương tính									
Gane (2016) [37]	New Zealand	8	3	6 (38)	0/8 (0)	0/8 (0)	0/6 (0)	3/6 (50)	NA
Doi (2017) [38]	Nhật Bản	4	3	2 (50)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/2 (0)	2/2 (100)	NA
Kawagishi (2017) [39]	Nhật Bản	1	3	1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	NA
Wang (2017) [40]	Trung Quốc	10	3	3 (30)	3/10 (30)	1/10 (10)	0/3 (0)	NA	NA
Tamori (2018) [41]	Nhật Bản	22*	3	3 (14)	2/22 (9)	0/0 (0)	0/0 (0)	3/3 (100)	NA
Liu (2018) [42]	Đài Loan	111	3	50 (45)	5/111 (5)	1/111 (1)	0/50 (0)	11/50 (22)	NA
Liu (2017) [44]	Đài Loan	12	3	2 (17)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/2 (0)	1/2 (50)	NA
Lee (2018) [45]	Đài Loan	7	3	2 (29)	1/7 (14)	0/7 (0)	0/2 (0)	1/2 (50)	NA
Yeh (2020) [46]	Đài Loan	66*	3-36 (trung bình 11)	30 (45)	6/66 (9)	3/66 (5)	2/30 (7)**	15/30 (50)	ALT ≥ 80 U/L HBsAg >10 IU/ml
<i>Tổng số</i>		241		99 (44,1)	17 (7,1)	5 (2,1)	2/99 (2,0)	37/96 (38,5)	

Nhóm bệnh nhân HBsAg âm tính và anti - HBc dương tính và/hoặc anti - HBs dương tính									
Doi (2017) [38]	Nhật Bản	155	3	3 (1,9)	0/155 (0)	0/155 (0)	0/3 (0)	3/3 (100)	ALT cao Anti-HBs thấp
Kawagishi (2017) [39]	Nhật Bản	84	1	4 (2,6)	1/84 (1)	0/84 (0)	0/4 (0)	4/4 (100)	Anti-HBs (-) hoặc < 30 mUI/ml; EOT Anti-HBs (-) hoặc < 12 mUI/ml
Yeh (2017) [43]	Đài Loan	57	3	0 (0)	0/57 (0)	0/57 (0)	0 (0)	NA	NA
Sulkowski (2016) [47]	Đài Loan/ Hàn Quốc	103	3	0 (0)	0/103 (0)	0/103 (0)	0 (0)	NA	NA
Wang (2017) [40]	Trung Quốc	124	3	0 (0)	0/124 (0)	0/124 (0)	0 (0)	NA	NA
Tamori (2018) [41]	Nhật Bản	765	3	1 (0,1)	0/765 (0)	0/765 (0)	0 (0)	1/1 (100)	NA
Ogawa (2018) [48]	Nhật Bản	63	3	1 (2)	0/63 (0)	0/63 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	NA
Liu (2017) [44]	Đài Loan	81	3	0 (0)	0/81 (0)	0/81 (0)	0 (0)	NA	NA
Lee (2018) [45]	Đài Loan	53	3	0	(0)	0/53 (0)	0 (0)	NA	NA
<i>Tổng số</i>		1485	3	9 (0,6)	1 (0,07)	0 (0)	0 (0)	9/9 (100)	

*Loại trừ những BN điều trị đồng thời thuốc NUCs tại thời điểm bắt đầu điều trị thuốc DAA.

**Bao gồm cả những BN xơ gan.

II. Phân tầng rủi ro (Bảng 4)

Có ba yếu tố nguy cơ chính liên quan đến HBV tái hoạt động, [21, 89] cụ thể là: (1) Yếu tố vật chủ: giới tính nam, tuổi cao, xơ gan và loại bệnh lý cần điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch (IST), chẳng hạn như ghép tủy xương hoặc ghép tạng đặc; (2) Các yếu tố về virus viêm gan B: HBsAg huyết thanh dương tính, nồng độ HBV DNA ban đầu cao, HBeAg huyết thanh dương tính và anti-HBs âm tính ở bệnh nhân đã khỏi HBV, hoặc đồng nhiễm HCV, HDV, hoặc HIV; (3) Loại và mức độ của các liệu pháp ức chế miễn dịch: các liệu pháp diệt tế bào B, ví dụ như Rituximab và Ofatumumab, dẫn xuất của Anthracycline như doxorubicin và epirubicin, liều prednisone trung bình (10 - 20 mg/ ngày) hoặc liều cao (≥ 20 mg/ ngày) trong ≥ 4 tuần, hóa trị liệu có chứa steroid và thuốc kháng TNF như: Infliximab và Etanercept.

Có sự chênh lệch về nguy cơ HBV tái hoạt động giữa bệnh nhân HBsAg dương tính với bệnh nhân HBsAg âm tính nhưng anti-HBs dương tính

[89-91]. Người có HBsAg dương tính có nguy cơ tái hoạt HBV cao gấp 5 - 8 lần so với người HBsAg âm tính nhưng anti-HBs dương tính. Ở bệnh nhân HBsAg dương tính, yếu tố dự báo tốt nhất nguy cơ tái hoạt đã được chứng minh là nồng độ HBV DNA tại thời điểm ban đầu [85]. Nguy cơ HBV tái hoạt ở bệnh nhân HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính thấp hơn, trong đó, bệnh nhân điều trị phác đồ tế bào B hoặc ghép tế bào gốc tạo máu có nguy cơ cao. Ở những người có HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính, sự hiện diện và hiệu giá của các kháng thể kháng HBs (HBsAb) có liên quan tới một vài biện pháp bảo vệ khỏi HBV tái hoạt động [82, 92]. Tuy nhiên, dữ liệu còn hạn chế và tại thời điểm hiện tại, không có đủ bằng chứng ủng hộ việc sử dụng nồng độ hiệu giá anti-HBs để đưa ra quyết định lâm sàng.

Dựa trên loại và thời gian dùng thuốc ức chế miễn dịch và tình trạng nhiễm HBV, người ta phân loại nguy cơ tái hoạt HBV như sau: thấp (< 1%), trung bình (1 - 10%) và cao (> 10%) (Bảng 4) [21, 90].

Bảng 4: Phân tầng nguy cơ HBV tái hoạt động ở nhóm bệnh nhân có HBsAg dương tính và nhóm bệnh nhân có HBsAg âm tính – anti HBc dương tính

Nguy cơ	Dấu ấn huyết thanh của HBV	
	HBsAg dương tính	HBsAg âm tính/ anti-HBc dương tính
Cao (> 10%)	• Kháng thể đơn dòng kháng CD20: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab. • Steroid (liều cao) ≥ 20 mg/ngày trong ≥ 4 tuần. • Nhóm thuốc anti-TNF với hiệu lực cao: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumad. • Nhóm thuốc Anthracycline. • Ghép tế bào máu (bao gồm cả dị ghép và tự thân).	• Kháng thể đơn dòng kháng CD20: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab. • Ghép tế bào máu tự thân.

	• Nhóm thuốc DAAs ở nhóm BN đồng nhiễm HBV/HCV (nguy cơ cao theo các nghiên cứu phân tích gộp và tiến cứu), trừ trường hợp BN không xơ gan và có HBsAg < 10 IU/ml. • Nhóm thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (nguy cơ từ trung bình đến cao): anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), anti-PD-L1 (atezolizumab); • anti-CTLA-4 (ipilimumab). • Nhóm thuốc ức chế Tyrosine kinase (nguy cơ từ trung bình đến cao): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	
Trung bình (1 - 10%)	• Các thuốc hóa chất gây độc tế bào (trừ nhóm thuốc Anthracycline). • Nhóm anti-TNF với hiệu lực thấp hơn: Etanercept. • Steroid (liều trung bình): 10 - 20 mg/ngày trong ≥ 4 tuần. • Nhóm thuốc ức chế Proteasome: Bortezomib, Ustekinumab.	• Nhóm thuốc Anthracycline. • Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. • Nhóm thuốc anti-TNF với hiệu lực cao: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab. • Nhóm thuốc ức chế Proteasome: Bortezomib, Ustekinumab.
Thấp (< 1%)	• Methotrexate. • Azathioprine. • Steroid (liều thấp < 10 mg/ngày). • Nhóm thuốc DAA điều trị trên nhóm BN đồng nhiễm HBV/HCV không có xơ gan và HBsAg < 10 UI/ml.	• Các thuốc hóa chất gây độc tế bào (trừ nhóm thuốc Anthracycline). • Steroid (liều cao) ≥ 20 mg/ngày trong ≥ 4 tuần. • Nhóm anti-TNF với hiệu lực thấp hơn: Etanercept. • Nhóm thuốc ức chế Tyrosine kinase (nguy cơ từ trung bình đến cao): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib. • Nhóm thuốc DAA điều trị nhóm BN HCV
Chưa rõ ràng (Cần có thêm nhiều nghiên cứu đánh giá, không khuyến cáo dự phòng cho tới khi có các bằng chứng khác trong tương lai)	• Abatacept. • Tocilizumab. • Ibrutinib. • Alemtuzumab. • Natalizumab. • Ocrelizumab. • Ibritumomab.	• Nhóm thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch: • Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) • Anti-PD-L1 (atezolizumab) • Anti-CTLA-4 (ipilimumab).

III. Cơ sở khi dùng các thuốc nucleos(t)ide dự phòng

Ngay sau khi lamivudine được sử dụng trên toàn thế giới, các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đầu tiên để so sánh giữa điều trị dự phòng “sớm” (bắt đầu lamivudine trước hoặc khi bắt đầu hóa trị gây độc tế bào trong u lympho) với điều trị “trì hoãn” (chỉ bắt đầu dùng lamivudine khi phát hiện virus viêm gan B tái hoạt động) đã được tiến hành trên nhóm bệnh nhân mắc u lympho ở Trung Quốc. Cơ sở lý luận về ứng dụng điều trị dự phòng “sớm” của thử nghiệm này dựa trên giả thuyết cho rằng nếu ức chế quá trình nhân lên của HBV trong giai đoạn đầu – khi mới bắt đầu sử dụng phác đồ IST tích cực, và sau đó ở giai đoạn phục hồi miễn dịch khi dùng IST – khi tổng số lượng tế bào gan chứa kháng nguyên HBV là mục tiêu của miễn dịch vật chủ, thì tỷ lệ tổn thương gan giảm mạnh. Điều này sẽ trái ngược với phương pháp tiếp cận điều trị “trì hoãn” vì thuốc kháng HBV được sử dụng khi quá trình nhân lên HBV đã giảm, trong khi đó đáp ứng miễn dịch của cơ thể với các tế bào gan chứa đầy kháng nguyên HBV đã bắt đầu và đang diễn ra. Do vậy, dự phòng “sớm” được cho là tốt hơn so với điều trị lamivudine “trì hoãn” vì làm giảm rõ rệt tỷ lệ HBV tái hoạt động và viêm gan ở bệnh nhân u lympho điều trị phác đồ ức chế miễn dịch mạnh gây độc tế bào có HBsAg dương tính [14]. Tương tự, trong một nghiên cứu thuần tập tiến cứu nhãn mở được tiến hành trên nhóm người trưởng thành ở Trung Quốc - là người lành mang HBV có bệnh thận IgA kèm theo (protein niệu $\geq 3,5$ g / ngày), việc sử dụng lamivudine “sớm” có hiệu quả cao giúp ngăn ngừa tái hoạt HBV và các bệnh viêm gan liên quan [93]. Các nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp tiếp theo, dựa trên 14 nghiên cứu cho thấy nguy cơ tương đối đối với cả HBV tái hoạt động và viêm gan liên quan đến HBV dao động từ 0,00 đến 0,21, do vậy cho thấy lợi ích của việc sử dụng sớm

lamivudine. Tỷ lệ người tham gia không được dùng lamivudine “sớm” phải dùng điều trị hóa chất cao hơn [94]. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng thuốc của lamivudine cao, một số bệnh nhân xuất hiện đột biến YMDD dẫn tới làm giảm hiệu quả của phương pháp điều trị “sớm” như vậy. Do đó, lamivudine sau này được thay thế bằng các NUCs có tỷ lệ kháng thuốc thấp như Adefovir, Entecavir và Tenofovir [13, 95, 96]. Với tính an toàn cao hơn và sử dụng được lâu dài, các thuốc Entecavir, Tenofovir và gần đây là TAF, đã chứng minh được hiệu quả trong dự phòng HBV tái hoạt động ở bệnh nhân được chuẩn bị điều trị thuốc ức chế miễn dịch trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (Bảng 5).

IV. Đánh giá của bác sĩ gan mật để dùng điều trị NUCs

Tất cả bệnh nhân chuẩn bị điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch nên được xét nghiệm HBsAg, anti-HBs, anti-HBc trước khi bắt đầu sử dụng thuốc (Hình 2) và nên đánh giá nguy cơ HBV tái hoạt động khi dùng thuốc ức chế miễn dịch (Bảng 4). Đối với bệnh nhân HBsAg dương tính, cần kiểm tra và theo dõi nồng độ HBV DNA huyết thanh và có thể là cả HBsAg định lượng. Dữ liệu hiện tại về các dấu ấn sinh học khác, chẳng hạn như hiệu giá anti-HBs và anti-HBc, kháng nguyên lõi HBV (HBcrAg), HBsAg siêu nhạy và HBV RNA, trong chẩn đoán và theo dõi virus viêm gan B tái hoạt động trong quá trình điều trị thuốc ức chế miễn dịch vẫn còn hạn chế, chưa đủ để bổ sung vào hướng dẫn điều trị lâm sàng [97]. Sau đó, nên đánh giá tình trạng xơ hóa gan, bằng phương pháp xâm lấn hoặc không xâm lấn, được thực hiện dưới sự hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa gan mật. Tất cả các hướng dẫn điều trị HBV đều khuyến cáo, ở bệnh nhân xơ hóa gan có ý nghĩa (tức từ F2 trở lên) nên điều trị bằng NUCs, trong khi đó, theo dõi sát sẽ chỉ định cho bệnh nhân không bị xơ hóa gan có ý nghĩa. Vì vậy, sử dụng chỉ số xơ hóa gan để phân tầng điều trị dự phòng ở những bệnh nhân

Bảng 5: Các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên chứng minh hiệu quả của dự phòng “sớm” HBV tái hoạt động bằng thuốc kháng virus

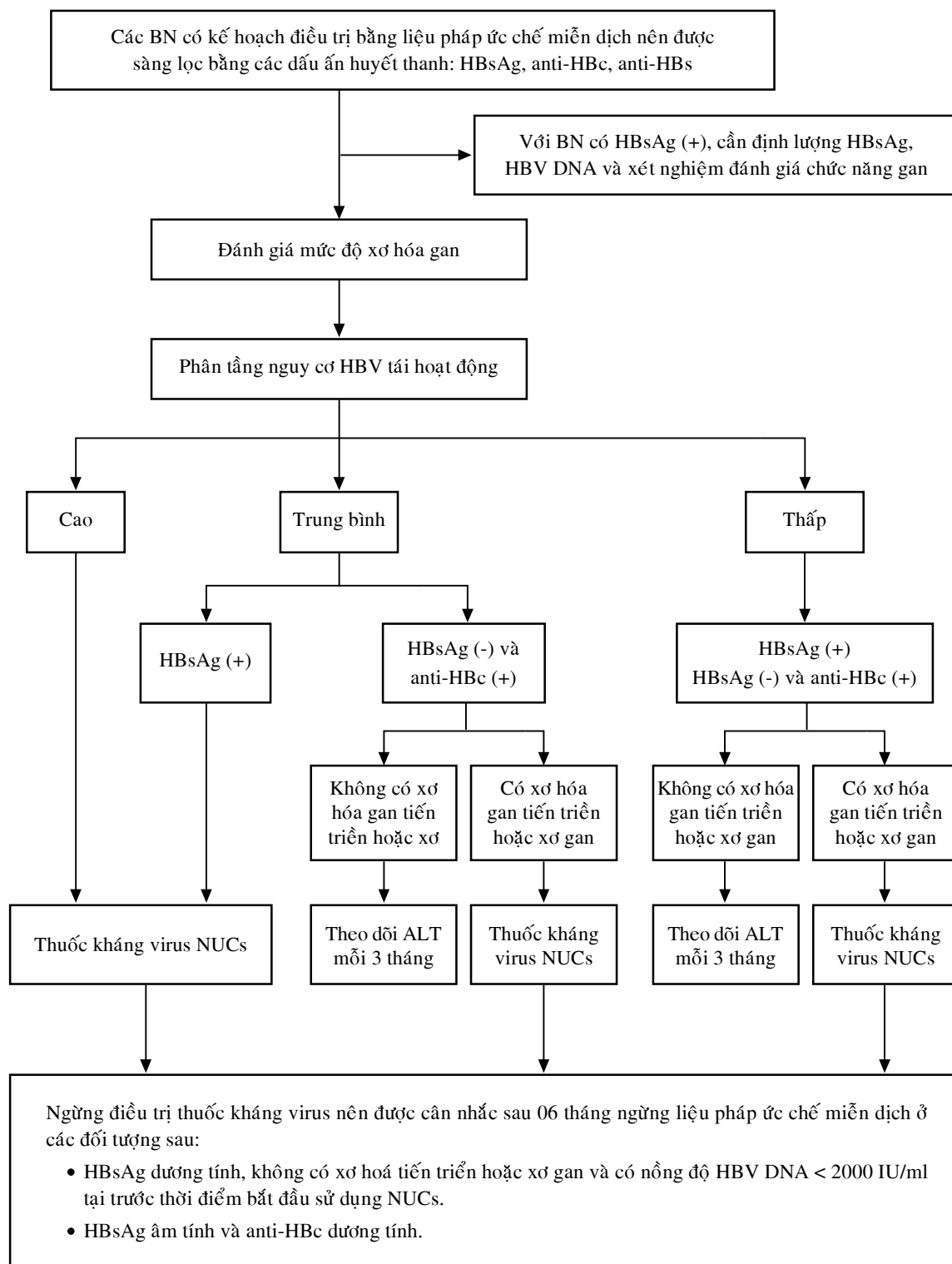
Tác giả (năm)	Bệnh lý nền	Điều trị	Tình trạng HBsAg	Nhóm sử dụng thuốc kháng virus và nhóm đối chứng	Thời gian sử dụng thuốc kháng virus	Định nghĩa HBV tái hoạt động	Tỉ lệ HBV tái hoạt động	Viêm gan do HBV tái hoạt động
Lau (2003) [14]	U Lympho	CEOP, ABVD, CHOP, COPP	HBsAg (+)	15 Lamivudin và 15 đối chứng	Một tuần trước khi điều trị và 6 tuần sau khi ngừng điều trị	HBV DNA tăng 10 lần so với nền	0% (0/15) so với 53% 0% (8/15) p < 0,01	0% (0/15) so với 47% 0% (7/15) p < 0,01
Jang (2006) [15]	HCC	TACE	HBsAg (+)	36 Lamivudin và 37 đối chứng	Khi bắt đầu liệu pháp và 12 tháng sau khi ngừng thuốc	HBV DNA tăng 10 lần so với nền	3% (1/36) so với 41% (15/37) p < 0,001	3% (1/36) so với 30% (11/37) p < 0,01
Hsu (2008) [16]	U Lympho không Hodgkin	CHOP	HBsAg (+)	26 Lamivudin và 25 đối chứng	Khi bắt đầu liệu pháp và 02 tháng sau khi ngừng thuốc	HBV DNA tăng 10 lần so với nền	12% (3/26) so với 56% (14/25) p < 0,01	8% (2/26) so với 48% (12/25) p < 0,01
Huang (2013) [10]	U Lympho không Hodgkin – CD20 (+)	R-CHOP	HBsAg (-); anti-HBc (+)	41 Entecavir và 39 đối chứng	Một tuần trước khi điều trị và 3 tháng sau khi ngừng điều trị	Tải lượng HBV DNA $\geq$ 2000 IU/ml Chuyển đảo huyết thanh HbsAg	2% (1/41) so với 18% (7/39) p < 0,05	2% (1/41) so với 3% (1/39) p = 1,0
Huang (2014) [95]	U Lympho	R-CHOP	HBsAg (+)	61 Entecavir và 60 Lamivudin	Một tuần trước khi điều trị và 6 tháng sau khi ngừng điều trị	HBV DNA tăng 10 lần so với nền hoặc tăng 10^5 copies/ml.	7% (4/61) so với 60% (18/60) p < 0,01	0% (0/61) so với 13% (8/60) p < 0,01
Ho (2015) [96]	BN VGB mạn có điều trị hoá chất	Hoá chất	HBsAg (+)	35 Lamivudin và 35 adefovir dipixovil	Một tuần trước khi điều trị và 6 tháng sau khi ngừng điều trị	HBV DNA tăng 1 log so với trước đây.	37% (13/35) so với 29% (10/35) p = 0,611	3% (1/35) so với 6% (2/35) p = 1,00
Buti (2017) [13]	Bệnh máu ác tính	Rituximab	HBsAg (-); anti-HBc (+)	33 Tenofovir disoproxilfumarate và 28 đối chứng	Khi bắt đầu liệu pháp và 18 tháng sau khi ngừng thuốc	Phát hiện HbsAg và/ hoặc HBV DNA Hoặc $\geq$ 1 log nồng độ HBV DNA so với nền	0% (0/33) so với 11% (3/28) p = 0,091	0% (0/33) so với 4% (1/28) p = 0,274

có nguy cơ thấp đến trung bình là một cách tiếp cận hợp lý.

Các đánh giá không xâm lấn khác nhau đã phát triển và được thông qua trong một số hướng dẫn điều trị quốc tế [98, 99]. Đo độ cứng gan (LSM) bằng phương pháp đo độ đàn hồi thoáng qua được áp dụng rộng rãi và là phương pháp chính xác và có thể làm lại nhiều lần giúp dự đoán xơ hóa tiến triển hoặc xơ gan ($\geq F3$) ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn [98, 99]. Khó khăn chính của công cụ này là nồng độ ALT gây nhiễu đến kết quả, vì vậy, giảm LSM có thể chỉ thể hiện quá trình ALT trở về mức bình thường. Ở bệnh nhân HBV tái hoạt động, LSM nên được đánh giá sau khi ALT về bình thường để chẩn đoán chính xác mức độ xơ hóa [98]. Tuy nhiên, Jia và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu thuần tập lớn trên người Trung Quốc mắc viêm gan virus B mạn và chứng minh rằng khi nồng độ ALT cao gấp 5 lần giới hạn trên vẫn không làm ảnh hưởng có ý nghĩa giá trị chẩn đoán của LSM [100]. Tuy nhiên, Li và cộng sự lại cho rằng, ở bệnh nhân có ALT tăng nhẹ, giá trị ngưỡng của LSM cao hơn so với bệnh nhân có ALT bình thường để dự đoán F2 - F4 (6,5 so với 6 kPa) và F4 (10,2 so với 7,8 kPa) [101]. Dù vậy, việc sử dụng các ngưỡng với bất kỳ nồng độ ALT nào thì mức độ chính xác của LSM là 81% đối với F2 - F4 và 89% đối với F4. Áp dụng các giá trị ngưỡng trong phân tầng theo ALT, mức độ chính xác chẩn đoán của LSM là 82% để dự đoán F2 - F4 và 86% để dự đoán F4 [101]. Ở những vùng không có phương pháp đo độ đàn hồi thoáng qua, các xét nghiệm huyết thanh dựa vào các chỉ số thông thường có nhiều ưu điểm và ứng dụng cao. Ví dụ, chỉ số APRI, chỉ số Forns và điểm Fibrosis - 4 (FIB-4) [102].

Tất cả bệnh nhân HBsAg dương tính và HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính điều trị thuốc ức chế miễn dịch nguy cơ cao thì nên được điều trị dự phòng bằng NUCs có hàng rào đề kháng cao. Với nguy cơ trung bình, tất cả bệnh nhân HBsAg dương tính và HBsAg âm

tính nhưng anti-HBc dương tính có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan, nên bắt đầu điều trị dự phòng bằng NUCs có hàng rào kháng thuốc cao. Các NUCs được ưu tiên là Entecavir, Tenofovir hoặc TAF. Đối với bệnh nhân HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính nhưng không có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan, nồng độ ALT nên được đo mỗi 3 tháng. Nếu ALT tăng cao > 2 lần mức nền tại thời điểm theo dõi, cần xét nghiệm thêm HBsAg và HBV DNA và bắt đầu điều trị NUCs có hàng rào đề kháng cao nếu một trong hai xét nghiệm dương tính. Với bệnh nhân nguy cơ thấp, dự phòng bằng NUCs nên bắt đầu cho bệnh nhân HBsAg dương tính và HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan. Nồng độ ALT nên được đo mỗi 3 tháng ở cả bệnh nhân HBsAg dương tính và bệnh nhân HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính với nguy cơ thấp. Theo AASLD, AGA và EASL khuyến nghị tiếp tục điều trị thuốc kháng vi-rút trong ít nhất 6 tháng sau ngừng IST và ít nhất 12 tháng đối với thuốc diệt tế bào B. [17, 19, 20]. Tuy nhiên, theo Ban hội đồng với hướng dẫn của bác sĩ gan mật, chúng tôi khuyến cáo rằng, xem xét dừng NUCs tại thời điểm 6 tháng sau khi hoàn thành phác đồ thuốc ức chế miễn dịch đối với bệnh nhân HBsAg dương tính, không bị xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan và nồng độ HBV DNA thấp (< 2000 IU/ml) trước khi bắt đầu dùng NUCs. Đối với bệnh nhân vẫn còn HBsAg âm tính nhưng kháng HBc dương tính, cân nhắc dừng NUCs 6 tháng sau khi hoàn thành IST. Dự phòng bằng NUCs và theo dõi HBV DNA là phương pháp có hiệu quả giúp ngăn ngừa viêm gan do HBV ở những bệnh nhân này [83]. Theo dõi sát mỗi 3 tháng và bắt đầu điều trị ngay bằng NUCs là phương pháp tiết kiệm chi phí. Trong tương lai, với nhiều bằng chứng chắc chắn hơn, các dấu ấn sinh học mới, ví dụ như HBV RNA, HBcrAg, có thể sẽ có ích trong việc quyết định thời điểm dừng NUCs sau khi hoàn thành phác đồ điều trị ức chế miễn dịch. [103].



Sơ đồ 2: Quản lý HBV tái hoạt động

V. So sánh với các hướng dẫn điều trị trước đây

Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng của khu vực Châu Á - Thái Bình Dương về quản lý bệnh viêm gan virus B: bản cập nhật năm 2015, phần “Dự phòng kháng virus trước khi điều trị thuốc ức chế miễn dịch hoặc hóa trị liệu” đã được đưa vào thảo luận [18].

Trong vài năm qua, đã có nhiều dữ liệu giúp phân tầng tốt hơn nguy cơ viêm gan virus B tái hoạt động với các thuốc ức chế miễn dịch khác nhau, cụ thể là thuốc sinh học mới, liệu pháp đích, liệu pháp miễn dịch và thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp anti-HCV. Các khuyến cáo vẫn tương tự như đối với bệnh nhân HBsAg dương tính, cần dự phòng bằng NUCs. Những thay đổi chính chủ yếu là với bệnh nhân HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính, như ở hướng dẫn năm 2015, người ta cần thêm nhiều nghiên cứu nữa để so sánh kết quả và chi phí- hiệu quả giữa các biện pháp dự phòng khác nhau (dùng NUCs so với theo dõi).

Hơn nữa, bệnh nhân HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính với HBV DNA huyết thanh không phát hiện và những bệnh nhân điều trị thuốc ức chế miễn dịch bất kể tình trạng anti-HBs nên được theo dõi sát chức năng gan, có hoặc không kèm theo xét nghiệm HBV DNA và họ nên được điều trị bằng NUCs sau khi đã khẳng định có HBV tái hoạt động.

Đánh giá độ xơ hóa gan đã được đưa vào sơ đồ điều trị do bệnh nhân có xơ hóa tiến triển và xơ gan có nguy cơ mắc HBV tái hoạt động và nguy cơ tử vong cao hơn. Ngoài ra, đã có thêm dữ liệu mới về HBV tái hoạt động trên bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV/ HCV điều trị bằng DAAs. Dữ liệu mới trong vài năm qua cũng đã làm sáng tỏ hơn nguy cơ tái hoạt HBV ở bệnh nhân HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính. Do đó, dự phòng bằng NUCs hiện giờ được khuyến cáo cho bệnh nhân HBsAg âm tính, anti-HBc dương tính thuộc nhóm nguy cơ trung bình và cao.

VI. Khuyến cáo

1. Định nghĩa

1.1. Sự tái hoạt của HBV

1.1.1. Đợt cấp của nhiễm HBV mạn tính (HBsAg +)

Tăng nồng độ HBV DNA ≥ 2 log so với ban đầu. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

Phát hiện HBV DNA với nồng độ >100 IU/ ml ở một bệnh nhân có HBV DNA không phát hiện ở thời điểm ban đầu. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

1.1.2. Tái hoạt của nhiễm HBV trong quá khứ (HBsAg âm tính, anti-HBc dương tính) sau khi bắt đầu dùng thuốc ức chế miễn dịch

Chuyển đảo huyết thanh HBsAg, HBsAg âm tính trở thành HBsAg dương tính. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

Sự xuất hiện của HBV DNA khi không có HBsAg, HBV DNA chuyển từ không thể phát hiện sang có thể phát hiện. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

2. Ai nên được sàng lọc?

Tất cả bệnh nhân có kế hoạch điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch nên được sàng lọc.

[Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

3. Sàng lọc những gì?

3.1 Gồm HBsAg, anti-HBs và anti-HBc. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

3.2 Đối với những bệnh nhân HBsAg dương tính, cần nhắc làm HBV DNA và HBsAg định lượng. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

3.3 Tất cả bệnh nhân HBsAg dương tính và HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính nên được bác sĩ chuyên khoa gan mật đánh giá mức độ xơ hóa gan. [Phân loại: bằng chứng — III, khuyến nghị -2]

4. Quản lý

4.1 Điều trị dự phòng bằng NUCs là bắt buộc và sống còn trong các trường hợp sau:

Ở nhóm nguy cơ cao, tất cả bệnh nhân HBsAg dương tính hoặc HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính. [Phân loại: bằng chứng — I, khuyến nghị -1]

Ở nhóm nguy cơ trung bình, tất cả bệnh nhân HBsAg dương tính và bệnh nhân anti-HBc dương tính có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan. [Phân loại: bằng chứng — II-2, khuyến nghị -1]

4.2 Điều trị dự phòng bằng NUCs là cần thiết trong các trường hợp:

Ở nhóm nguy cơ thấp, tất cả bệnh nhân HBsAg dương tính hoặc HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan. [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -1]

4.3 Các NUC được ưu tiên dùng là Entecavir, Tenofovir và TAF. [Phân loại: bằng chứng — I, khuyến nghị -1]

4.4 Xem xét dừng NUCs sau khi kết thúc liệu pháp ức chế miễn dịch 6 tháng:

Đối với bệnh nhân HBsAg dương tính, không có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan. [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -1]

Đối với bệnh nhân HBsAg dương tính với nồng độ HBV DNA thấp (< 2000 IU/ ml) trước khi bắt đầu dùng NUCs. [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -1]

Đối với bệnh nhân HBsAg âm tính nhưng có anti-HBc dương tính. [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -1]

5. Xét nghiệm chức năng gan (bao gồm ALT, AST, bilirubin, albumin, globulin) mỗi 12 tuần:

5.1 *Ở nhóm nguy cơ trung bình*, bệnh nhân HBsAg âm tính nhưng antiHBc dương tính không

có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan. [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -1]

5.2 *Ở nhóm nguy cơ thấp*, HBsAg dương tính hoặc HBsAg âm tính nhưng anti-HBc dương tính không có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -2]

5.3 Nếu ALT $> 2 \times$ mức nền, xét nghiệm HBsAg, HBV DNA và điều trị NUCs khi có chuyển đổi huyết thanh HBsAg và/ hoặc HBV DNA trên ngưỡng phát hiện. [Phân loại: bằng chứng - II-2, khuyến nghị -1].

Tài liệu tham khảo (bản gốc)

Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou JL, Piratvisuth T, Jia JD, Mizokami M, Cheng G, Chen GF, Liu ZW, Baatarkhuu O, Cheng AL, Ng WL, Lau P, Mok T, Chang JM, Hamid S, Dokmeci AK, Gani RA, Payawal DA, Chow P, Park JW, Strasser SI, Mohamed R, Win KM, Tawesak T, Sarin SK, Omata M.

APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. Hepatol Int. 2021 Oct;15(5):1031-1048. doi: 10.1007/s12072-021-10239-x.