

QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ TÁI HOẠT ĐỘNG VIÊM GAN B TRÊN BỆNH NHÂN CAN THIỆP LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH

Đới Ngọc Anh¹.

Tái kích hoạt lại Viêm gan vi rút B (HBV) là một hội chứng đặc trưng bởi sự tái xuất hiện dấu ấn của HBV đã khỏi hoặc là tình trạng tăng HBV trong máu ở những bệnh nhân viêm gan B mạn chưa hoạt động (Chronic Hepatitis B - CHB). Việc tái hoạt vi rút có thể xảy ra một cách tự nhiên, nhưng thường được kích hoạt bởi một liệu pháp ức chế miễn dịch (immunosuppressive therapies - IS). Tái kích hoạt vi rút dẫn tới bùng phát vi rút viêm gan B, trường hợp nhẹ bệnh nhân có tăng men gan dẫn đến trì hoãn liệu trình điều trị hóa chất, trường hợp nặng có thể gây suy gan cấp dẫn đến tử vong tuy nhiên điều này lại hoàn toàn có thể dự phòng được nếu bệnh nhân có nguy cơ được sàng lọc và can thiệp dự phòng thuốc kháng virus (antiviral prophylaxis - PPX). Tổng quan này nhằm nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc viêm gan B ở những bệnh nhân đang điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch, từ đó đưa ra các biện pháp sàng lọc và phân tầng nguy cơ ở từng đối tượng bệnh nhân.

Từ khóa: Viêm gan vi rút B, tái hoạt động, liệu pháp miễn dịch.

GIỚI THIỆU

Tái kích hoạt lại Viêm gan vi rút B (HBV) là một hội chứng đặc trưng bởi sự tái xuất hiện dấu ấn của HBV đã khỏi hoặc là tình trạng tăng vi rút HBV trong máu ở những bệnh nhân viêm gan B mạn chưa hoạt động (Chronic Hepatitis B - CHB). Việc tái hoạt vi rút có thể xảy ra một cách tự nhiên, nhưng thường được kích hoạt bởi một liệu pháp ức chế miễn dịch (immunosuppressive therapies - IS). Tái kích hoạt vi rút dẫn tới bùng phát vi rút viêm gan B, trường hợp nhẹ bệnh nhân có tăng men gan dẫn đến trì hoãn liệu trình điều trị hóa chất, trường hợp nặng có thể gây suy gan cấp dẫn đến tử vong tuy nhiên điều này lại hoàn toàn có thể dự phòng được nếu bệnh nhân có nguy cơ được sàng lọc và can thiệp dự phòng thuốc kháng virus (antiviral prophylaxis - PPX). Chủ đề này đã được đề cập lần cuối vào tháng 3 năm 2015 trong hội thảo bệnh lý gan mật lâm sàng 2015 về hướng dẫn chẩn đoán và quản lý

các bệnh lý tiến triển nhanh, do đó việc đưa ra cập nhật hướng dẫn chẩn đoán này là hết sức cần thiết. Tổng quan này nhằm nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc HBV ở những bệnh nhân đang điều trị IS, xem xét các hướng dẫn hiện hành về sàng lọc và phân tầng bệnh nhân.

Định nghĩa về tái kích hoạt HBV lại khá khác nhau giữa các hướng dẫn, nhưng khái niệm chung thì tương tự nhau. Ở những bệnh nhân CHB (kháng nguyên bề mặt HBsAg(+)) trong ít nhất 6 tháng và HBV - DNA đo được trong máu), sự tái hoạt được định nghĩa là sự tăng HBV - DNA so với đường baseline. Ở những bệnh nhân nhiễm HBV đã khỏi có HBsAg âm tính, HBeAb(+) việc tái kích hoạt được xác định bằng sự xuất hiện HBV - DNA trong máu hoặc có chuyển đảo ngược HBsAg(+)^[1,2,3,4].

CƠ CHẾ BỆNH SINH

Tác nhân phân tử quan trọng trong quá trình thúc đẩy tái hoạt HBV là cccDNA. Trong khi nhiễm HBV cấp tính, các hạt vi rút HBV xâm nhập vào tế bào gan thông qua các trung gian thụ thể. Bộ gen HBV sợi đôi một phần được nhập vào nhân tế bào gan, nơi mà cả vi rút và tế bào vật chủ tạo thành phân tử ccc - DNA hoặc mini - chromosome. Mini - chromosome này tồn tại như nguồn dự trữ để tạo hạt virus mới hoặc cccDNA (hình 1)^[5]. Mặc dù nhiễm viêm

¹Khoa Viêm gan, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 29/5/2021.

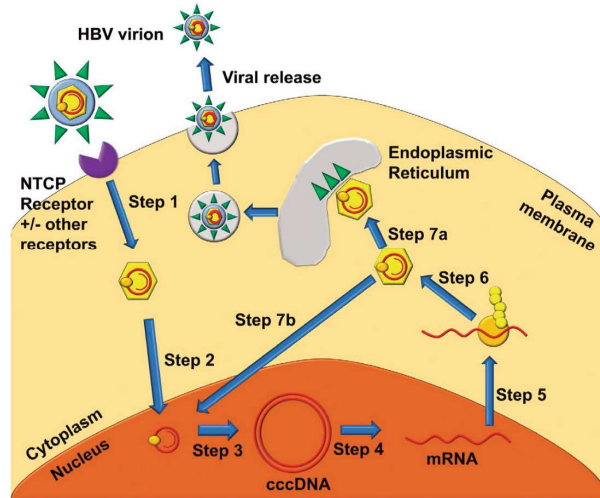
Ngày phân biệt xong: 06/6/2021.

Ngày duyệt đăng: 10/6/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đới Ngọc Anh, Khoa Viêm gan, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương,

Điện thoại: 0989335505. E-mail:

gan B cấp ở người trưởng thành thường tự khỏi mà không phát triển mạn tính CHB, ccc DNA vẫn tồn tại dai dẳng và có nguy cơ tái hoạt động. Điều quan trọng phải nhận ra là cả bệnh nhân CHB và bệnh nhân nhiễm HBV đã khỏi đều có nguy cơ tái hoạt HBV trong bối cảnh có can thiệp ức chế miễn dịch. Ở những nơi có lưu hành HBV, báo cáo sự tái hoạt HBV trên đối tượng có can thiệp ức chế miễn dịch là khá cao với 41,5% (VGB đã khỏi) và 70% (CHB)^[2,6].



(*) Vòng đời HBV^[5]

Bước 1: các hạt vi rút (hình cầu màu xanh) lần đầu tiên được nội hóa thông qua quá trình nội bào qua trung gian thụ thể bằng cách vận chuyển bề mặt tế bào (hình cầu màu tím; NCTP).

Bước 2: nucleocapsid (hình lục giác màu vàng) sau đó không được bọc trong tế bào chất, giải phóng bộ gen vi rút một phần (vòng tròn màu đỏ) được nhập vào nhân.

Bước 3: bộ gen của virus được chuyển đổi thành các phân tử cccDNA.

Bước 4: cccDNA phục vụ như một khuôn mẫu cho mRNA của vi rút, trong bước 5 được xuất sang tế bào chất.

Bước 6: mRNA tế bào chất được dịch để tạo ra bề mặt vi rút, lõi, polymerase và protein X. Các nang vi rút được tập hợp lại, kết hợp RNA vi rút của gen, được phiên mã ngược trở lại thành bộ gen DNA của vi rút.

Bước 7: các lõi nucleocapsid thu được có thể vào mạng lưới nội chất được xuất từ tế bào (bước 7a) hoặc tái chế bộ gen của chúng vào nhân để bổ sung nguồn chứa cccDNA (bước 7b).

CÁC GIAI ĐOẠN TÁI KÍCH HOẠT HBV. Trên lâm sàng, tái hoạt HBV biểu hiện theo nhiều cách, bao gồm:

Kích hoạt thầm lặng, tăng tải lượng vi rút và không viêm gan quá mức

Viêm gan liên quan đến HBV, có bằng chứng viêm gan trên lâm sàng, sinh hóa hoặc mô học và tăng tải lượng virus

Suy gan nặng: tăng tải lượng vi rút kèm tình trạng suy chức năng gan dẫn tới rối loạn động máu và bệnh não gan.

Sàng lọc và phân tầng nguy cơ.

Một số nơi đã công bố hướng dẫn sàng lọc và điều trị cho bệnh nhân HBV tái kích hoạt^[1,2,3,4]. Bỏ qua một số khác biệt nhỏ thì nhìn chung có một số nguyên tắc sau:

- Nhận ra sự cần thiết sàng lọc viêm gan B cho các đối tượng có can thiệp ức chế miễn dịch.

- Phân tầng nguy cơ dựa trên dữ liệu về vi rút và phác đồ điều trị thuốc ức chế miễn dịch.

- Theo dõi chặt chẽ hạn chế rủi ro bằng can thiệp vi rút (nếu cần) hoặc điều trị dự phòng.

Điểm chung của mọi hướng dẫn là đối với những bệnh nhân có can thiệp ức chế miễn dịch (IS) đều cần được làm HBSAg và antiHBc.

Thật đáng tiếc là trong thực hành lâm sàng thì lại không thực hiện được điều này. Một đánh giá về các mẫu sàng lọc HBV tại một trung tâm ung thư cho thấy chỉ có 16,7% trong số 10.729 bệnh nhân được kiểm tra huyết thanh sàng lọc HBV. Trong số những người được sàng lọc, tỷ lệ lưu hành của CHB là 1,5% và tỷ lệ có antiHBc dương tính là 7,4% cho thấy rất nhiều bệnh nhân đã bị bỏ sót can thiệp. Các nghiên cứu thực hành khác cũng cho tỷ lệ báo cáo sàng lọc thấp thật sự, điều này càng nhấn mạnh sự cần thiết của việc sàng lọc HBV cho bệnh nhân có can thiệp IS (Immunosuppressive Therapy).

Sau khi sàng lọc HBV, bước tiếp theo là phân tầng nguy cơ dựa trên tình trạng vi rút và phác đồ IS. Bệnh nhân viêm gan B mạn (CHB) có nguy cơ cao hơn so với bệnh nhân nhiễm HBV. Trong các phác đồ IS thì người nhận cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) và liệu pháp làm suy giảm tế bào B (vd rituximab) là có nguy cơ cao nhất. Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ (AGA) đề xuất rằng liệu pháp có anthracycline (vd doxorubicin) và phác đồ sử dụng Corticoid liều trung bình (prednisolone > 10mg hàng ngày hoặc dùng kéo dài trên 4 tuần) có nguy cơ cao hơn các liệu pháp miễn dịch khác^[4,7,6].

QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ

Bước cuối trong việc ngăn chặn tái kích hoạt HBV là quản lý phù hợp dựa theo phân tầng rủi ro. Đối với những bệnh nhân CHB, dự phòng kháng vi rút nên được bắt đầu trước và tiếp tục duy trì sau khi ngừng liệu pháp IS, thường là 12 đến 18 tháng nếu sử dụng các liệu pháp có hiệu lực cao và 6 - 12 tháng cho các thuốc khác. Sau khi ngừng can thiệp dự phòng, Hiệp hội gan mật Châu Âu và Hoa Kỳ đề nghị tiếp tục theo dõi sinh hóa, tránh dẫn đến một tỷ lệ lớn tái hoạt sau khi dừng thuốc kháng vi rút^[2,1].

Các bệnh nhân nhiễm HBV có can thiệp liệu pháp ức chế miễn dịch hiệu lực cao cũng nên được điều trị tương tự như bệnh nhân CHB, điều trị dự phòng trước khi dung ức chế miễn dịch (UCMD) và tiếp tục từ 12 - 18 tháng sau khi ngừng UCMD, tiếp tục theo dõi 12 tháng sau khi dừng thuốc dự phòng^[8].

Đối với những bệnh nhân nhiễm HBV đã khỏi, các

hướng dẫn khá khác nhau. Hiệp hội gan mật châu Âu và Hoa Kỳ khuyên những bệnh nhân này cần được theo dõi thường xuyên ALT, HBV - DNA, HBsAg trong khoảng thời gian 1 - 3 tháng và tối đa 12 tháng sau khi ngừng điều trị liệu pháp kháng vi rút (nếu cần). Hiệp hội châu Á - Thái Bình Dương khuyến nghị cần làm HBV - DNA để phân tầng bệnh nhân cần điều trị dự phòng hoặc theo dõi.

Về lựa chọn thuốc, phần lớn các hướng dẫn khuyến cáo thuốc ức chế nucleoside là TDF và ETV là đầu tay cho cả dự phòng và điều trị. Các nghiên cứu phân tích cho thấy hiệu quả thuốc và hàng rào kháng thuốc cao hơn LAM. Yang và cs cho thấy tỷ lệ tái hoạt HBV là thấp hơn đáng kể ở nhóm can thiệp ETV (11/228 bệnh nhân, 4,82%) so với nhóm can thiệp LAM (66/365 bệnh nhân, 18,08%)[9]. Tương tự Picardi và CS cũng đưa ra kết quả tỷ lệ tái hoạt HBV thấp hơn đáng kể khi can thiệp TDF (0/39 bệnh nhân) so với LAM (15/38). Đáng chú ý hiện chưa có nghiên cứu nào thực hiện với TAF trong điều trị dự phòng^[10].

Bảng 1. Hướng dẫn sàng lọc và quản lý điều trị bệnh nhân viêm gan B có điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch

Hướng dẫn	Sàng lọc	Tình trạng	Phân tầng nguy cơ	Lựa chọn thuốc (NA)	Liệu trình	Theo dõi
AASLD	HBsAg, AntiHBc	CHB	Điều trị dự phòng	ETV, TDF, TAF	6 - 12th sau khi dừng IS	Tiếp tục theo dõi 12th sau khi dừng NA (đặc biệt là các thuốc ức chế tế bào B)
		Tái hoạt HBV	Nguy cơ cao (rituximab; SCT): điều trị dự phòng Các thuốc khác: dự phòng hoặc cân nhắc theo dõi mỗi 1 - 3th (ALT, HBV - DNA, HBsAg)	ETV, TDF, TAF	6 - 12th sau khi dừng IS	Tiếp tục theo dõi 12th sau khi dừng NA (đặc biệt là các thuốc ức chế tế bào B)
APASL	HBsAg, AntiHBc	CHB	Điều trị dự phòng	ETV hoặc TDF (thuốc có hàng rào đề kháng cao)	12th sau khi dừng IS	
		Tái hoạt HBV	Rituximab: Dự phòng	ETV hoặc TDF (thuốc có hàng rào đề kháng cao)		
			HBV - DNA(+) HBV - DNA(-): theo dõi 1-3th ALT và HBVDNA.			
EASL	HBsAg, AntiHBc, AntiHBs	CHB	Điều trị dự phòng	ETV, TDF, TAF	12th sau dừng IS (rituximab dừng sau 18th)	Theo dõi mỗi 3-6th trong quá trình điều trị dự phòng, tiếp tục theo dõi mỗi 12th sau khi dừng thuốc NA.
		Tái hoạt HBV	Nguy cơ cao (rituximab; SCT): dự phòng. Nguy cơ thấp và trung bình: cân nhắc tùy liệu trình (theo dõi HBsAg và/hoặc HBVDNA mỗi 1 - 3th, điều trị nếu có HBV - DNA(+).	ETV, TDF, TAF	18th sau khi dừng IS (nếu là rituximab)	

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases): Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ;

APASL (Asian Pacific Association for the Study for the Liver) Hiệp hội nghiên cứu Gan châu Á - Thái Bình Dương;

EASL (European Association for the Study of the Liver) Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu.

CHB (chronic hepatitis B) viêm gan B mạn;

HBV (Hepatitis B virus) vi rút viêm gan B;

ETV: entecavir; TDF : tenofovir disoproxil fumarate; TAF: tenofovir alafenamide.

KẾT LUẬN

- Tái hoạt HBV là một tình trạng nghiêm trọng liên quan tới tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Việc tái hoạt hoàn toàn có thể dự phòng nếu bệnh nhân có nguy cơ được sàng lọc và phân tầng các yếu tố rủi ro từ đó đưa ra một chiến lược can thiệp phù hợp.

- Các hướng dẫn hiện tại khuyến cáo bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bao gồm cả bệnh nhân viêm gan B mạn

(CHB) đang điều trị suy giảm tế bào B và điều trị gây độc tế bào, bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu cần được điều trị dự phòng trước khi bắt đầu liệu pháp ức chế miễn dịch và tiếp tục duy trì sau khi ngừng ỨCMD.

- Các đánh giá về thực hành lâm sàng cho thấy việc sàng lọc HBV là hết sức cần thiết và cần được chú trọng hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Terrault, N.A., et al., *Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance*. Hepatology, 2018. 67(4): p. 1560-1599.

2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. J Hepatol, 2017. 67(2): p. 370-398.

3. Sarin, S.K., et al., *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatol Int, 2016. 10(1): p. 1-98.

4. Reddy, K.R., et al., *American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy*. Gastroenterology, 2015. 148(1): p. 215-9; quiz e16-7.

5. Ganem, D. and A.M. Prince, *Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences*. N Engl J

Med, 2004. 350(11): p. 1118-29.

6. Seto, W.K., et al., *Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study*. J Clin Oncol, 2014. 32(33): p. 3736-43.

7. Hwang, J.P., et al., *Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy*. J Oncol Pract, 2012. 8(4): p. e32-9.

8. Stine, J.G., et al., *Dermatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection before initiating tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy*. South Med J, 2011. 104(12): p. 781-8.

9. Yang, C., et al., *Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation*. Ann Hepatol, 2016. 15(4): p. 501-11.

10. Picardi, M., et al., *Tenofovir vs lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in advanced-stage DLBCL*. Blood, 2019. 133(5): p. 498-501.

MANAGEMENT AND TREATMENT OF HBV REACTIVATION IN IMMUNARY THERAPY INTERVENTIONAL PATIENTS

Summary

Hepatitis B virus (HBV) reactivations is a syndrome characterized by the reappearance of HBV particles in patients with previously resolved HBV or an increase in HBV viremia in patients with previously inactive chronic hepatitis B (CHB). Viral reactivation can occur spontaneously, but is usually triggered by immunosuppressive therapies (IS). Reactivation of the virus leads to an outbreak of hepatitis B virus, in mild cases patients have elevated liver en-

zymes leading to delay in chemotherapy, severe cases can cause acute liver failure leading to death but is preventable if at - risk individuals are identified through screening and started on antiviral prophylaxis (PPX) if indicated. This review emphasizes the importance of screening for hepatitis B in patients receiving immunosuppressive therapy, thereby providing screening measures and risk stratification in each group patient.

Key words: HBV, Reactivation, immunary therapies.