

**Các bệnh lý đồng nhiễm
thường gặp ở bệnh nhân
điều trị duy trì bằng Methadone.**

BS Lê Bửu Châu

NỘI DUNG

1. Nhiễm HIV

2. Viêm gan siêu vi B

2.1. Viêm gan siêu vi B cấp

2.2. Viêm gan siêu vi B mạn

3. Viêm gan siêu vi C

3.1. Viêm gan siêu vi C cấp

3.2. Viêm gan siêu vi C mạn

1. Nhiễm HIV

Giám sát trọng điểm 2015: Tỷ lệ nhiễm HIV ở:

- Nhóm nghiện chích ma túy là 9,3%
- Phụ nữ bán dâm 2,7%
- MSM là 5,2%.

Chỉ định XN HIV (Hướng dẫn 12/2017)

Người nghiện chích ma túy,

Người có QHTD không an toàn với người sử dụng ma túy không rõ tình trạng nhiễm HIV

.....

4.2. Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị ARV

Bảng 1: Tiêu chuẩn điều trị ARV

Đối tượng	Chỉ định điều trị ARV
Người lớn và trẻ ≥ 5 tuổi	$CD4 \leq 500$ tế bào/mm ³
	<p>Điều trị không phụ thuộc số lượng tế bào CD4 trong trường hợp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4 bao gồm cả mắc lao. - Có biểu hiện của viêm gan B (VGB) mạn tính nặng ^a. - Phụ nữ mang thai và phụ nữ đang cho con bú nhiễm HIV. - Người nhiễm HIV có vợ/chồng không bị nhiễm HIV. - Người nhiễm HIV thuộc các quần thể nguy cơ bao gồm: người tiêm chích ma túy, phụ nữ bán dâm, nam quan hệ tình dục đồng giới. - Người nhiễm HIV ≥ 50 tuổi. - Người nhiễm HIV sinh sống, làm việc tại khu vực miền núi, hải đảo, vùng sâu, vùng xa.
Trẻ dưới 5 tuổi	<p>Điều trị ARV cho tất cả trẻ nhiễm HIV không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4.</p> <p>Điều trị ARV đối với trẻ < 18 tháng tuổi có xét nghiệm PCR dương tính, hoặc kháng thể kháng HIV dương tính và có các biểu hiện sau: nấm miệng, viêm phổi nặng, nhiễm trùng nặng hoặc bất kỳ giai đoạn bệnh lý nào của giai đoạn AIDS.</p>

Chỉ định điều trị ARV 2017

1. Mục đích của điều trị bằng thuốc ARV

Ngăn chặn tối đa và lâu dài quá trình nhân lên của HIV trong cơ thể;
Phục hồi chức năng miễn dịch.

2. Lợi ích của điều trị ARV sớm

Giảm nguy cơ mắc bệnh và tử vong liên quan tới HIV;
Dự phòng lây truyền HIV từ người nhiễm sang người khác (bạn tình/bạn chích);
Dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con.

3. Nguyên tắc điều trị ARV

Điều trị ARV ngay khi người bệnh được chẩn đoán nhiễm HIV;

Phối hợp đúng cách ít nhất 3 loại thuốc ARV;

Đảm bảo tuân thủ điều trị hàng ngày, liên tục, suốt đời;

Bảng 1: Các phác đồ ARV bậc một

Phác đồ ARV bậc một	Phác đồ ưu tiên	Các phác đồ thay thế
Người lớn trên 19 tuổi	TDF + 3TC (hoặc FTC) + EFV	TDF + 3TC (hoặc FTC) + DTG TDF + 3TC (hoặc FTC) + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP
Phụ nữ mang thai và phụ nữ đang cho con bú	Chi tiết xem tại mục 4.5 Điều trị dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con	
Trẻ vị thành niên (từ 10 đến 19 tuổi)	TDF + 3TC (hoặc FTC) + EFV	TDF + 3TC (hoặc FTC) + DTG ABC + 3TC (hoặc FTC) + DTG ABC + 3TC (hoặc FTC) + EFV TDF + 3TC (hoặc FTC) + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP
Trẻ từ 3 đến dưới 10 tuổi	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP
Trẻ dưới 3 tuổi	ABC + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

Bảng 8: Phác đồ ARV bậc hai cho người trưởng thành và trẻ ≥ 10 tuổi

Người nhiễm HIV	Tình huống phác đồ bậc một	Phác đồ bậc hai		
Người trưởng thành bao gồm phụ nữ mang thai, đang cho con bú và trẻ ≥ 10 tuổi	Sử dụng TDF trong phác đồ bậc một	AZT + 3TC	+	LPV/r hoặc ATV/r
	Sử dụng AZT trong phác đồ bậc một	TDF + 3TC hoặc FTC	+	LPV/r hoặc ATV/r
Đồng nhiễm lao và HIV	Đang điều trị lao bằng rifampicin	Điều trị như phác đồ cho người trưởng thành và trẻ vị thành niên nhưng gấp đôi liều LPV/r (LPV/r 800 mg/200 mg hai lần mỗi ngày) hoặc tăng liều ritonavir bằng liều LPV (LPV/r 400 mg/400 mg) hai lần mỗi ngày		
	Nếu điều trị lao bằng rifabutin	TDF + 3TC (hoặc FTC) + LVP/r (hoặc ATV/r) AZT + 3TC +LVP/r (hoặc ATV/r)		
Đồng nhiễm HIV và HBV	AZT + TDF + 3TC (hoặc FTC) + LPV/r (hoặc ATV/r)			

Điều trị ARV cho người TCMT

- Phác đồ và liều ARV là tương tự như người không TCMT
- Đang TCMT **KHÔNG** phải là chống chỉ định với ARV
- Khi bắt đầu ARV ở người đang dùng Methadone: chú ý tương tác thuốc
- Không cần điều chỉnh liều ARV khi dùng cùng Methadone.
- Chú ý hơn đến tuân thủ điều trị: theo dõi sát sự tuân thủ và tư vấn thêm cho bệnh nhân và người hỗ trợ điều trị.

Một số nhiễm trùng cơ hội thường gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV

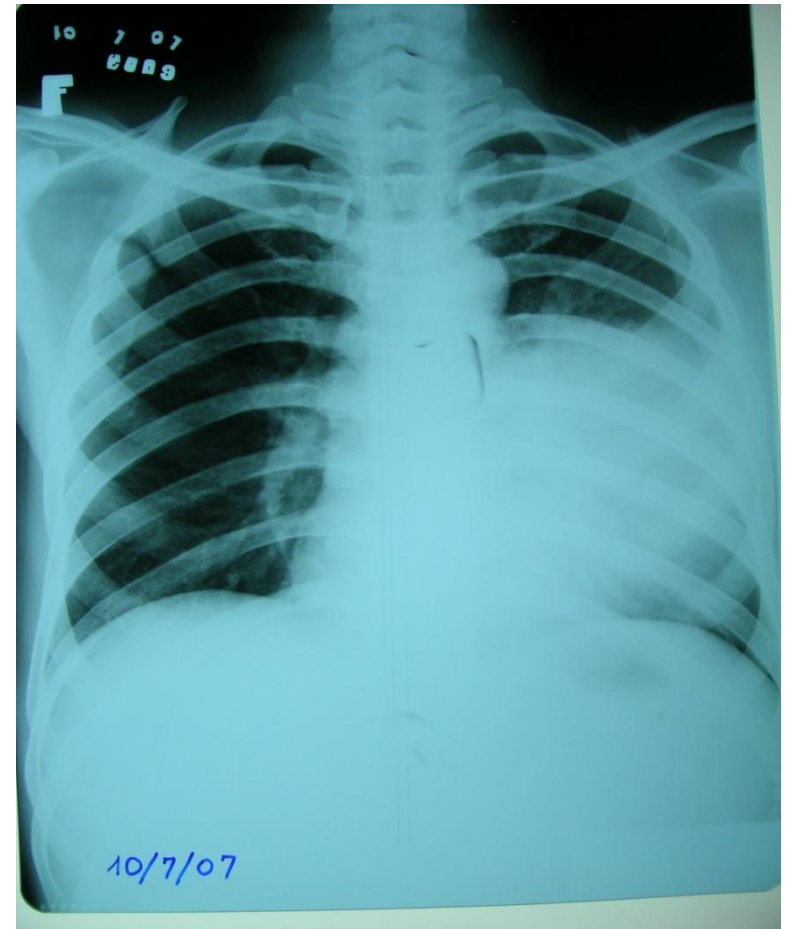
Nhiễm nấm Candida miệng



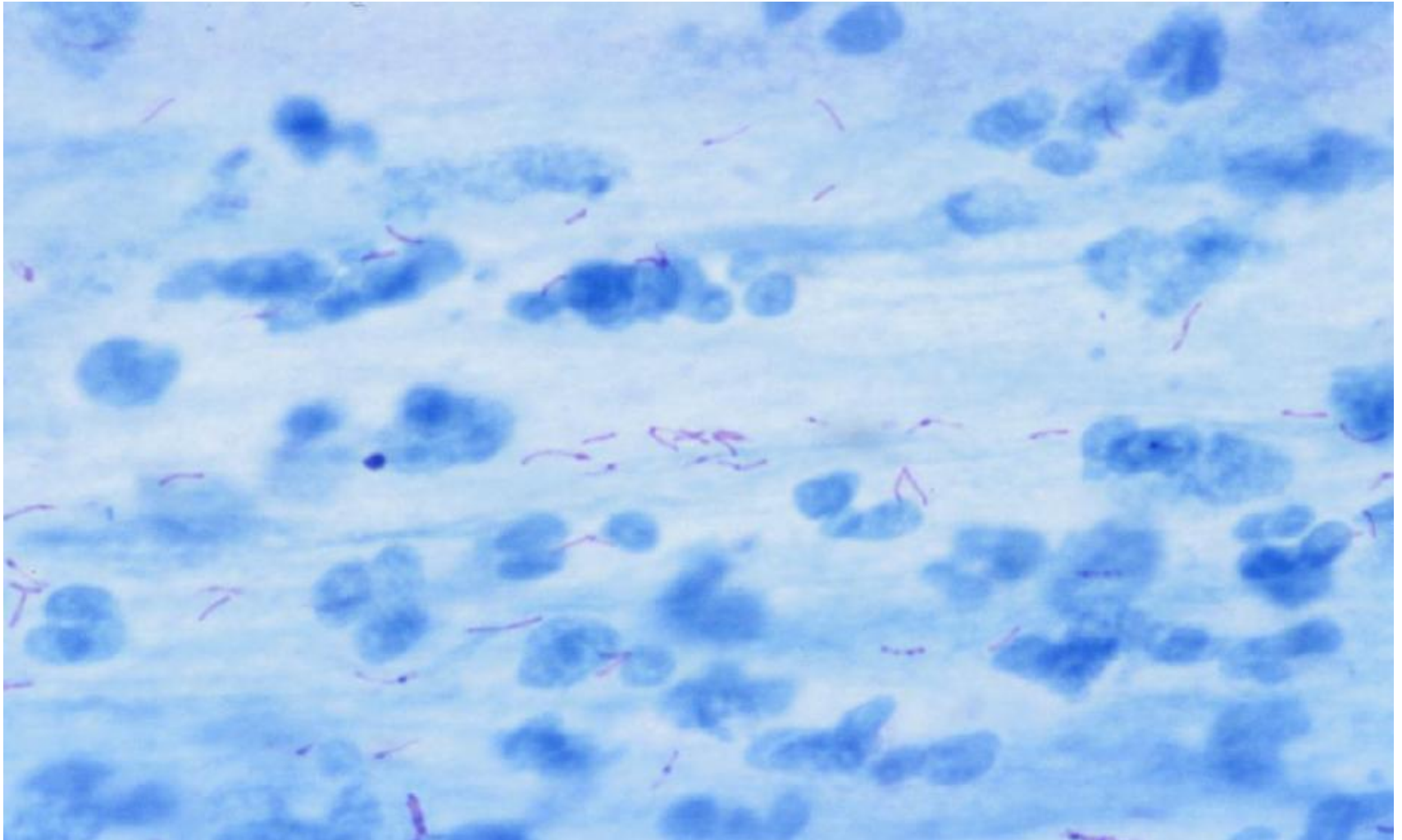
- Mảng giả mạc nhỏ mềm trắng hoặc vàng, dễ dàng cạo bỏ
 - Có thể có các đốm đỏ trên lưỡi, khẩu cái.
 - Khi $CD_4 < 350$
 - Điều trị:
 - Fluconazole
- Thay thế:
- Itraconazole
 - Ketoconazole.

Ngoài ra còn nấm thực quản, sinh dục

LAO PHỎI- MÀNG PHỎI



Hình ảnh vi trùng lao trên phết nhuộm Ziehl-Neelsen



Các biểu hiện của đồng nhiễm Lao-HIV

- Lao là NTCH phổ biến nhất ở người HIV(+) tại Việt Nam **VÀ** cũng gặp ở những bệnh nhân HIV(-).
- Lao phổi:
 - Sàng lọc lao: ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm. XN: AFB đàm, XQ phổi; các XN khác
 - X-quang thường không điển hình cho lao ở đoạn muộn của HIV.
 - Thường gặp lao AFB đàm(-)
 - Có thể gặp XQ bình thường, ngay cả khi AFB đàm(+).
 - Tiêu chuẩn chẩn đoán lao phổi/HIV được chỉnh sửa.
- Lao ngoài phổi: thường gặp
 - $\Delta(+)$: tìm thấy AFB, cấy tìm vi khuẩn, PCR
 - $\Delta(+)$ lao ngoài phổi cho BN NCMT, HIV

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG BỆNH LAO

(Ban hành kèm theo Quyết định số: 4263 /QĐ-BYT ngày 13 tháng 10 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

5.2. Chẩn đoán lao ở người có HIV

Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh lao ở người có HIV thường không điển hình và tiến triển nhanh dẫn tới tử vong.

Tại các cơ sở y tế, đặc biệt các phòng khám ngoại trú cho người nhiễm HIV cần luôn sàng lọc lao cho người nhiễm HIV mỗi lần đến khám do bất kỳ lý do nào.

Chẩn đoán mắc lao ở người nhiễm HIV do thầy thuốc quyết định, dựa trên yếu tố nguy cơ mắc lao, các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng như sau:

Một số hình ảnh X-quang phổi Lao



Một số hình ảnh X-quang phổi Lao



Điều trị Lao tiến triển

- Điều trị Lao ở BN HIV(+) giống như HIV(-).
- Tuân thủ hướng dẫn quốc gia điều trị Lao
- Chẩn đoán và điều trị lao kịp thời cũng góp phần giảm lây lan cho BN khác và nhân viên y tế

Điều trị HIV và Lao có thể rất phức tạp (đặc biệt với bệnh nhân điều trị MMT)

- Nhiễm độc gan
- Uống nhiều thuốc và tuân thủ điều trị
- Hội chứng phục hồi miễn dịch (IRS)
- Tương tác thuốc giữa rifampicin, methadone và ARV

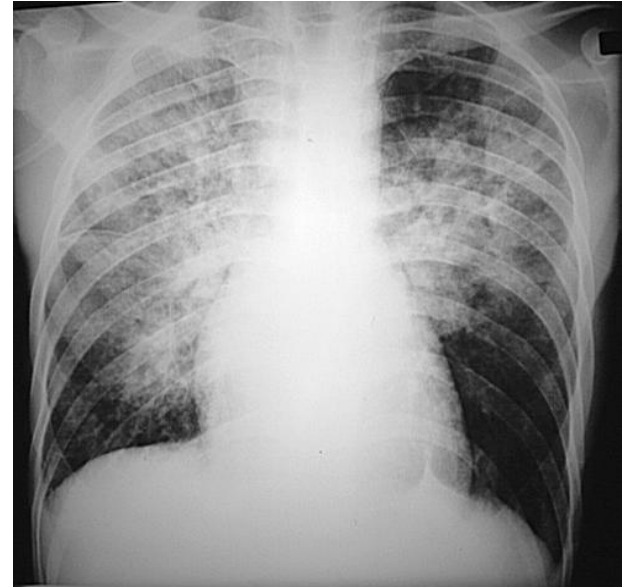


Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PCP)

❖ **Lâm sàng:** sốt, ho khan, khó thở, phổi có thể có ran hoặc không, sút cân

❖ **XQ phổi:**

- Có thể bình thường khi mới mắc bệnh.
- Diễn hình:
 - Thâm nhiễm mô kẽ lan tỏa đối xứng 2 bên.
- Không diễn hình: dạng nốt, không đối xứng, dạng nang, TKMP.
- Ít gặp: dạng hang hoặc TDMP



PCP

$\Delta(+)$:

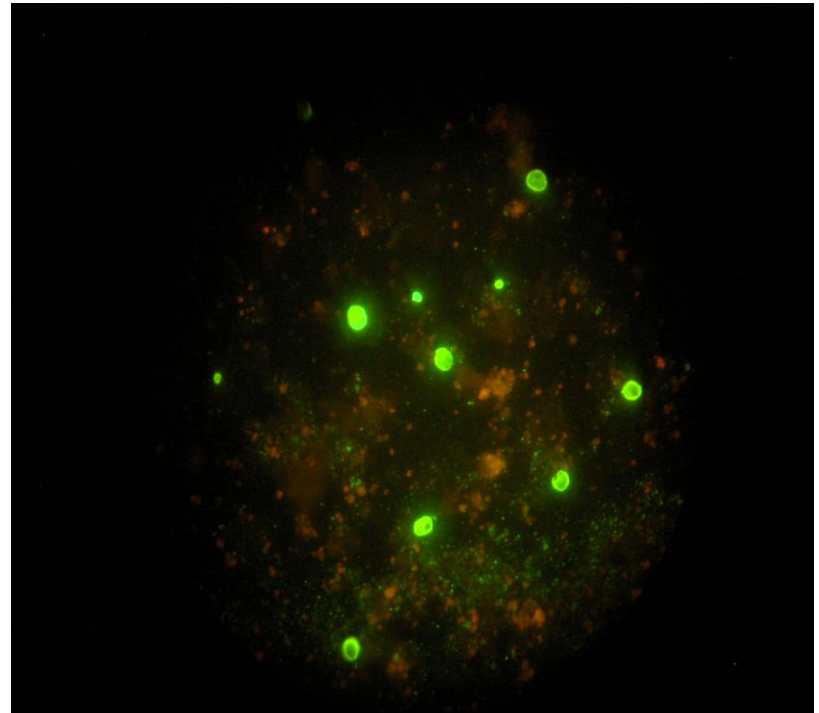
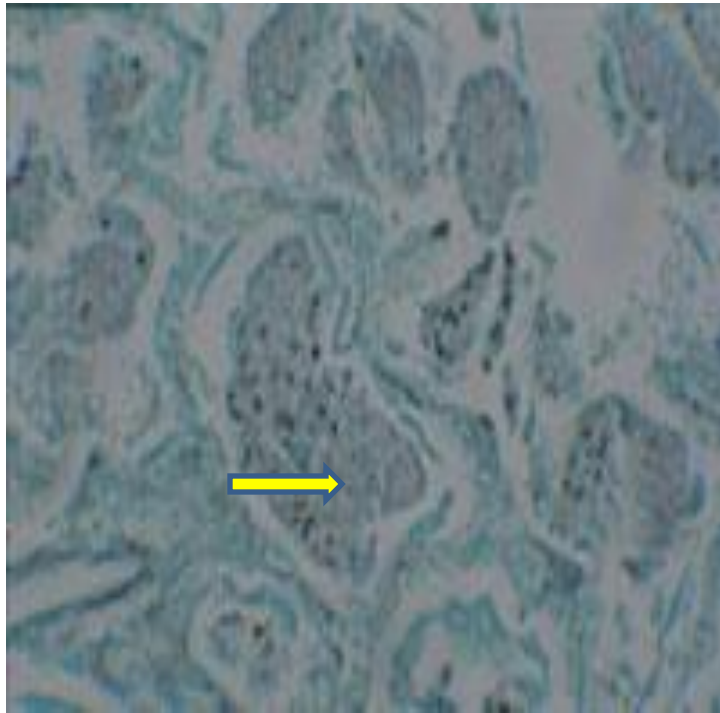
- Thường dựa vào lâm sàng
- Đặc biệt nghĩ đến khi BN có $CD4 < 200$ không điều trị dự phòng Cotrimoxazole
- Soi đàm:
 - Tìm thể nang hoặc thể dưỡng bào của nấm
 - PP nhuộm: giem sa, nhuộm bạc hoặc nhuộm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp*(Các XN chẩn đoán xác định đắt tiền và thường không sẵn có)*
- Đáp ứng điều trị **Cotrimoxazole liều cao sau 3- 5 ngày**

$\Delta\neq$:

- Lao phổi, viêm phổi vi khuẩn, viêm phổi nấm, u lympho, Kaposi Sarcoma

Soi đàm tìm dưỡng bào nấm

- Nhuộm bạc
- MD huỳnh quang



Các nhiễm khuẩn da và mô mềm ở IDU nhiễm HIV

- Áp xe, viêm mô tế bào và các nhiễm khuẩn mô mềm khác khá phổ biến ở người TCMT (32%) – Bệnh nặng: nhiễm HIV gđ cuối
- Lâm sàng: sốt cao đột ngột kèm theo đỏ, đau và sưng ở vùng nhiễm khuẩn.
- Vị trí nhiễm khuẩn tương ứng với vị trí tiêm chích thường xuyên: tay chân và bẹn.
- Ngoài ra có tổn thương da do tác nhân khác: ghẻ, mụn nhọt, *Herpes simplex*, *Herpes zoster* and *Talaromyces marneffe*.

Các tổn thương da ở người TCMT

Các vết chích không lành
dọc theo tĩnh mạch với
những biến đổi viêm
kèm theo



Áp xe da do tiêm chích ma túy



Skin abscess Courtesy of Larry M Baddour, MD.

Talaromyces marneffe



- **Điều trị: Amphotericin B, sau đó itraconazole**
- **Những trường hợp nhẹ: Itraconazole**

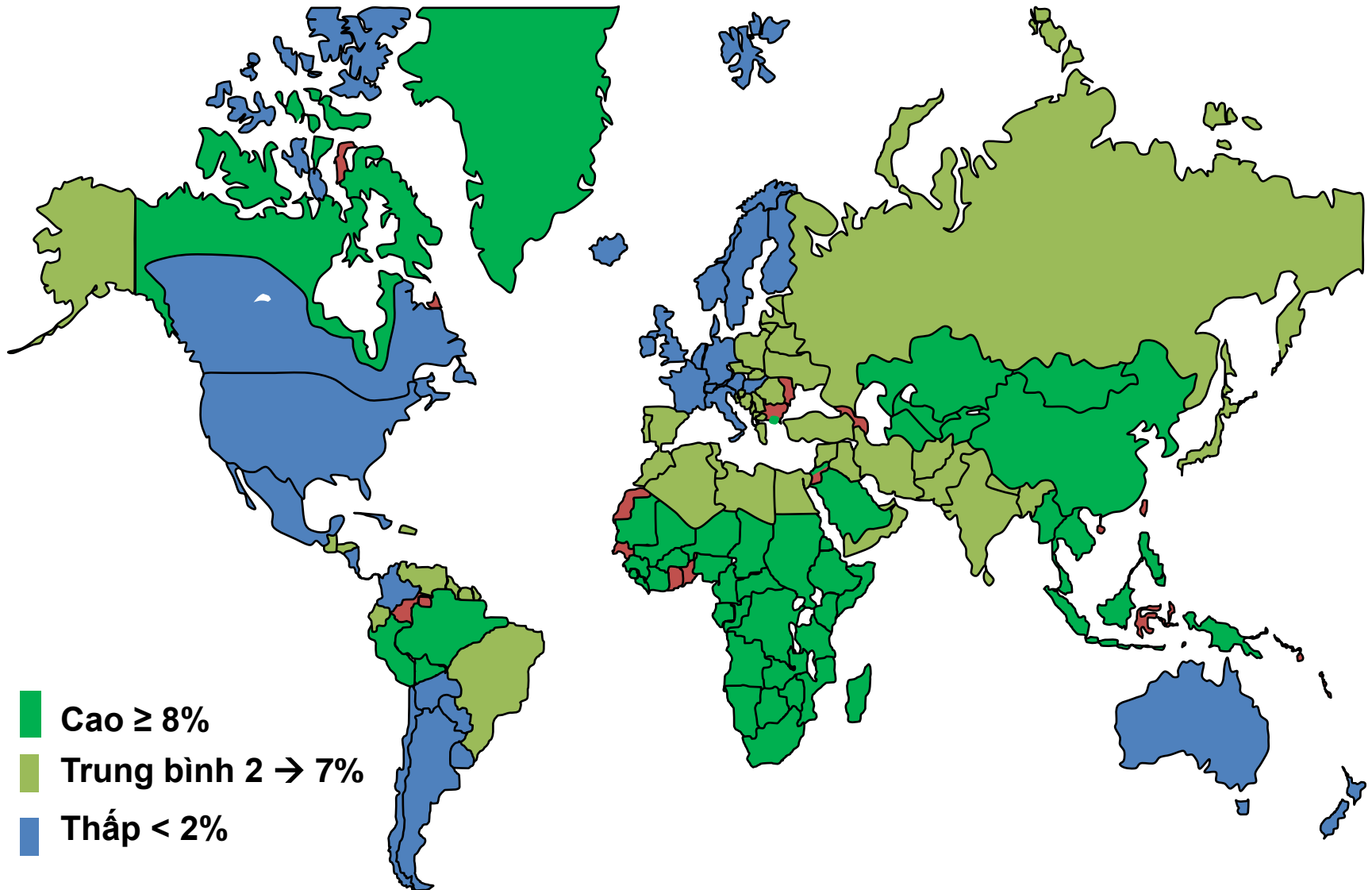
Herpes zoster



- Chăm sóc tại chỗ, như dùng tím, xanh methylen.
- Acyclovir uống.
Thay thế: Famciclovir, Valacyclovir
- Thuốc mỡ Acyclovir tra mắt nếu bị Zona mắt

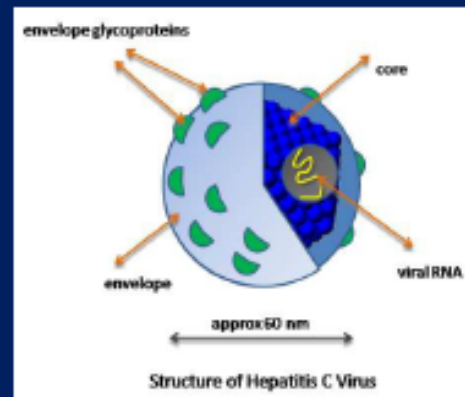
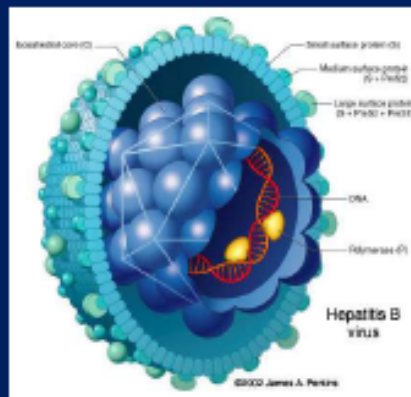
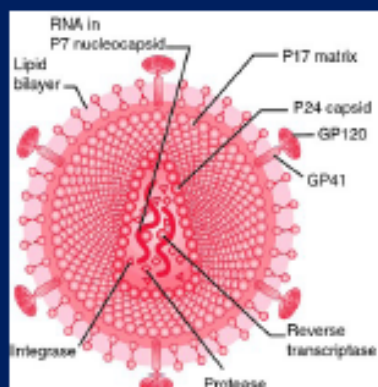
2. Viêm gan siêu vi B

Phân bố nhiễm HBV trên thế giới

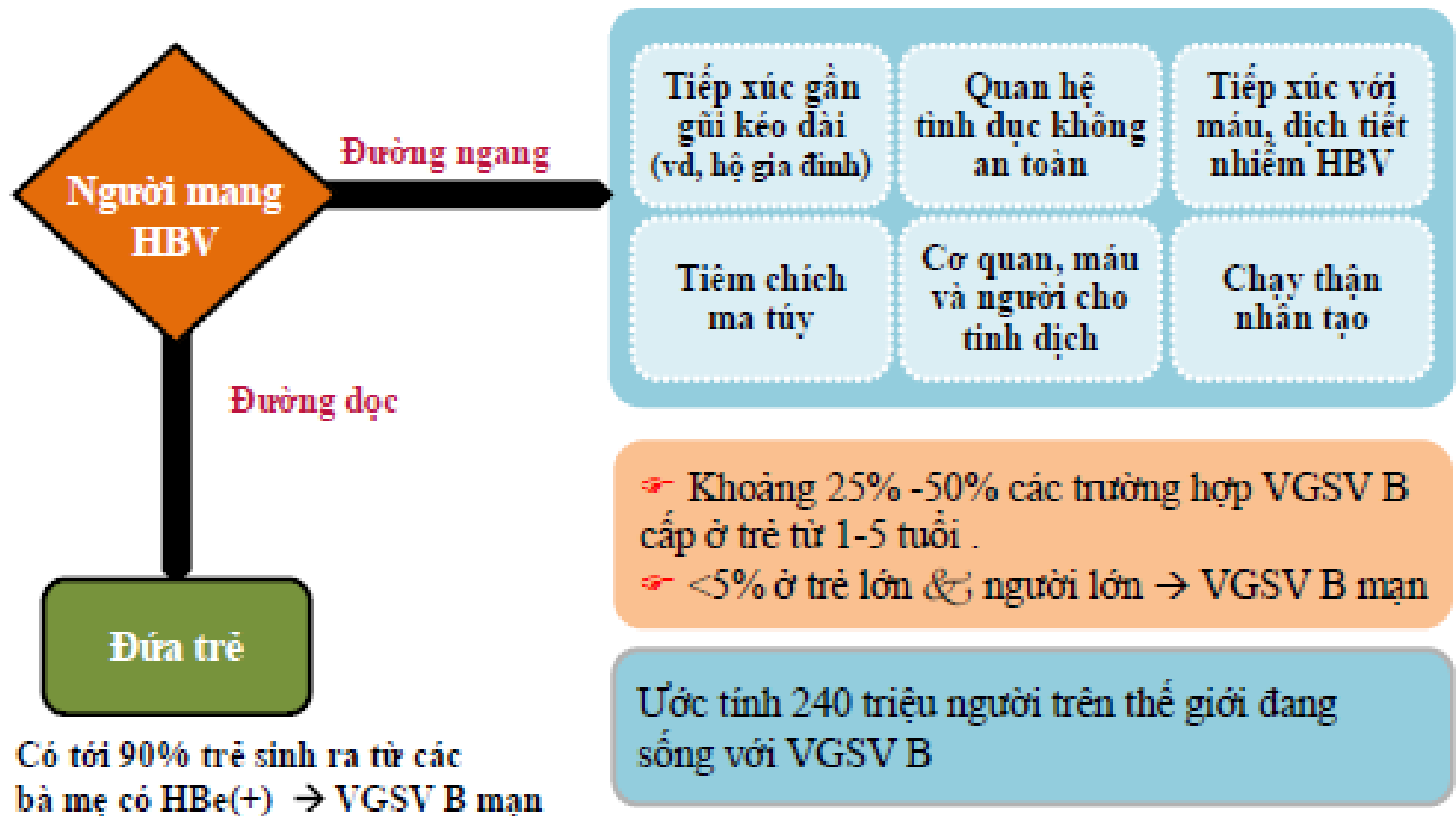


Viêm gan siêu vi B tại Việt Nam

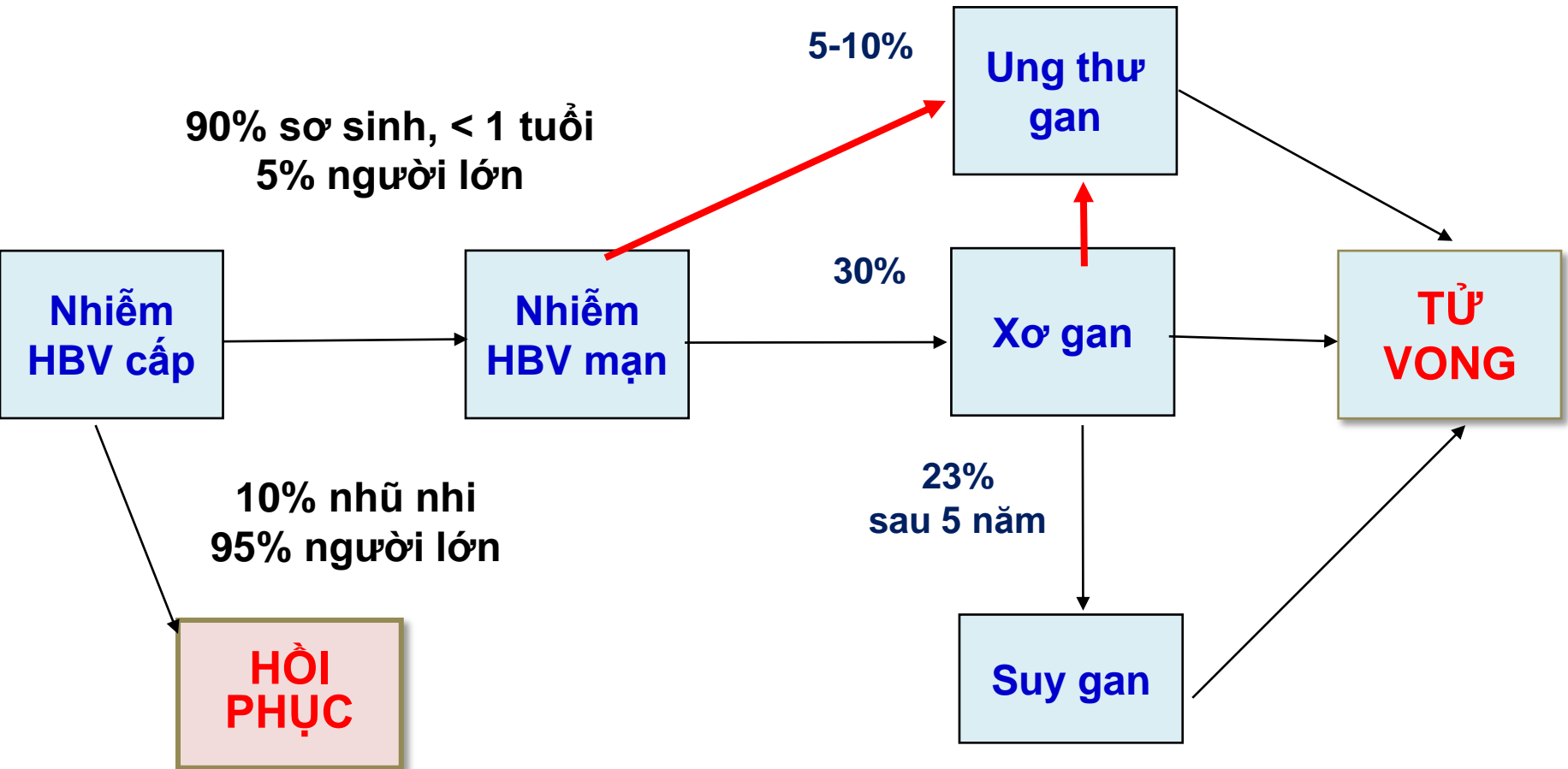
- ❑ Ước tính 7-14 triệu người mang HBV mạn vào năm 2002
- ❑ Tỷ lệ mới mắc HCC trên 100,000 người mang HBV mạn là 166 đối với nam và 58 đối với nữ
- ❑ 30% ung thư gan 53% ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) do nhiễm HBV



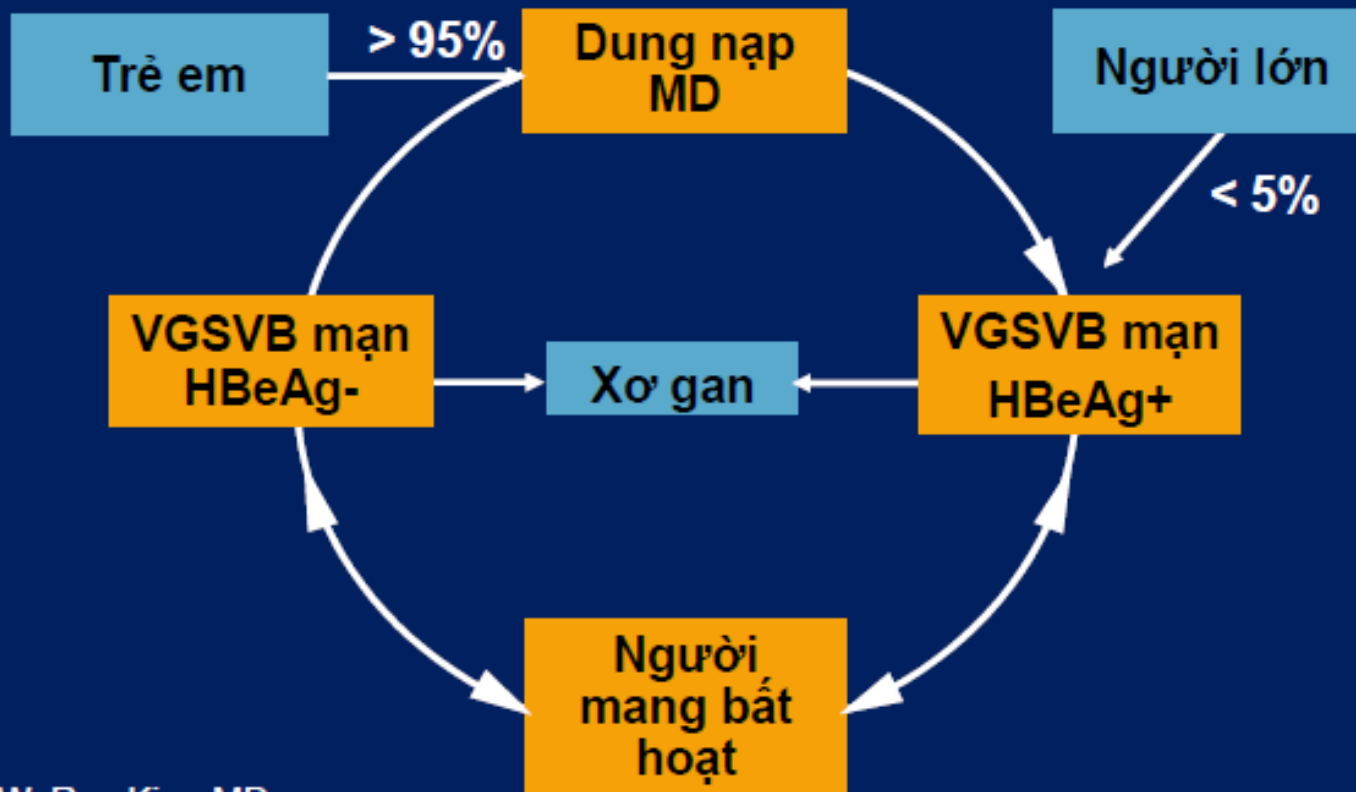
Đường lây truyền HBV



KẾT QUẢ LÂM SÀNG DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA NHIỄM HBV



Diễn tiến tự nhiên nhiễm HBV

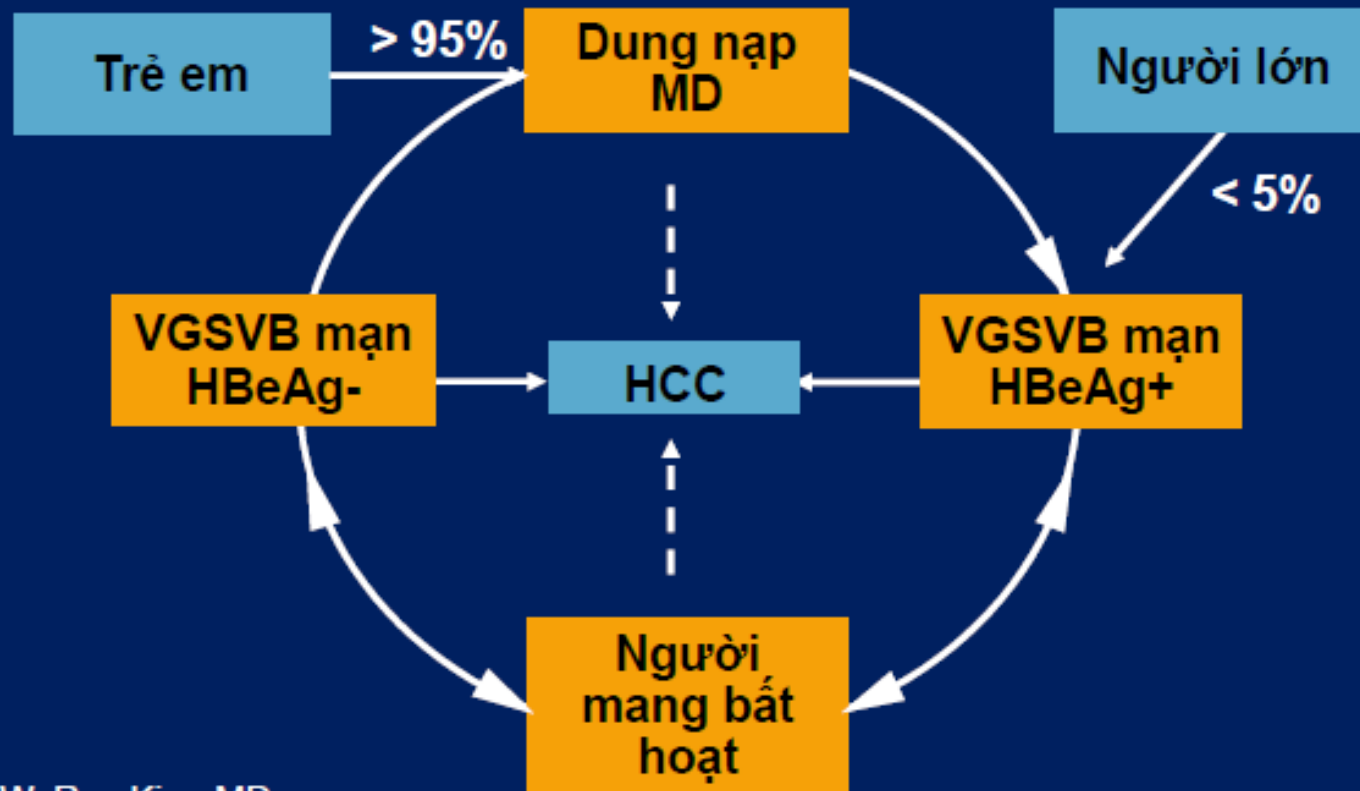


Courtesy of W. Ray Kim, MD.

Chen DS, et al. J Gastroenterol Hep. 1993;8:470-475.

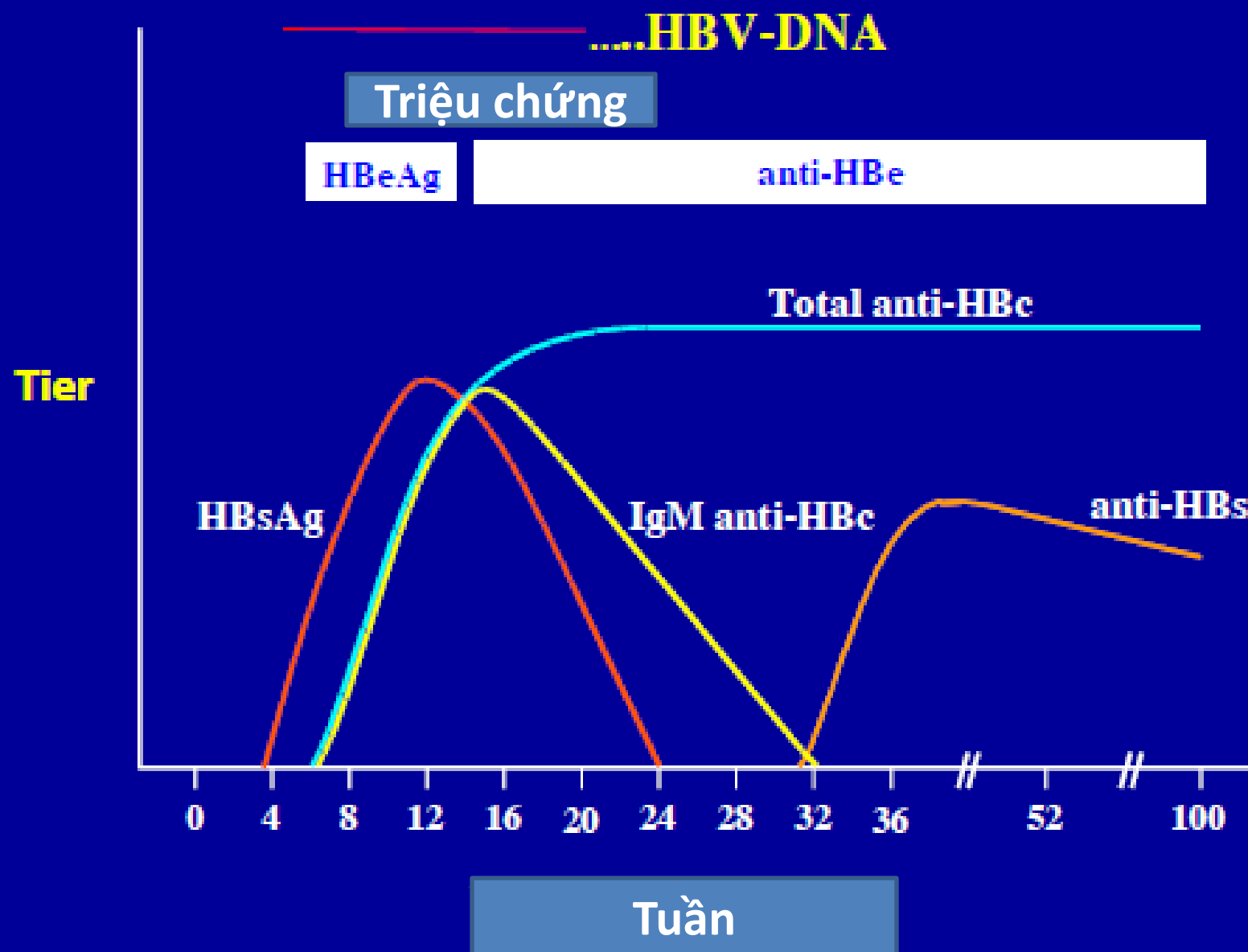
Seeff L, et al. N Engl J Med. 1987;316:965-970.

Các giai đoạn nhiễm HBV mạn



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

Diễn biến Quá trình Hồi phục Huyết thanh Điện hình trong VGVR B Cấp



Symptoms of typical acute viral hepatitis B infection

Fever, rash, arthritis

15%

Jaundice

Dark urine

Malaise 95%

Anorexia 90%

Nausea 80%

RUQ pain 60%

Itching 10%



Exposure

Incubation period

Preicteric

Icteric

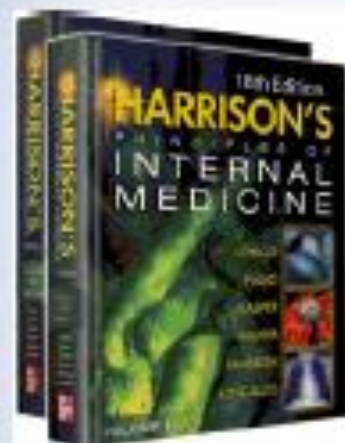
Convalescent period

Acute disease

SIMPLIFIED DIAGNOSTIC APPROACH IN PATIENTS PRESENTING WITH ACUTE HEPATITIS

SEROLOGIC TESTS OF PATIENT'S SERUM

HBsAg	IgM ANTI-HAV	IgM ANTI-HBc	ANTI-HCV	DIAGNOSTIC INTERPRETATION
+	-	+	-	Acute hepatitis B
+	-	-	-	Chronic hepatitis B
+	+	-	-	Acute hepatitis A superimposed on chronic hepatitis B
+	+	+	-	Acute hepatitis A and B
-	+	-	-	Acute hepatitis A
-	+	+	-	Acute hepatitis A and B (HBsAg below detection threshold)
-	-	+	-	Acute hepatitis B (HBsAg below detection threshold)
-	-	-	+	Acute hepatitis C



18th Edition
2012

Điều trị hỗ trợ



Nằm nghỉ kéo dài không cần thiết để hồi phục hoàn toàn, nhưng nhiều bệnh nhân cảm thấy tốt hơn với hạn chế hoạt động thể lực.



Chế độ ăn giàu calo, ít mỡ. Vì bệnh nhân có thể bị buồn nôn vào cuối ngày nên cho bệnh nhân ăn nhiều lần, mỗi lần một ít, đôi bữa ăn chính và lúc sáng và trưa, chiều tối ăn nhẹ.



Kiêng rượu, bia

Điều trị hỗ trợ

- Nuôi ăn bằng đường truyền tĩnh mạch cần thiết trong giai đoạn cấp nếu bệnh nhân nôn kéo dài không ăn được.
- Tránh dùng thuốc có hại cho gan
- Điều trị triệu chứng

Những trường hợp cần nhập viện

Rối loạn tri giác, rối loạn hô hấp, rối loạn tim mạch, xuất huyết.

Sốt cao, nôn ói nhiều, không ăn uống được.

Những bệnh lý phức tạp, những nguyên nhân khác gây vàng da cần loại trừ.

Nhập viện theo yêu cầu của bệnh nhân, thân nhân

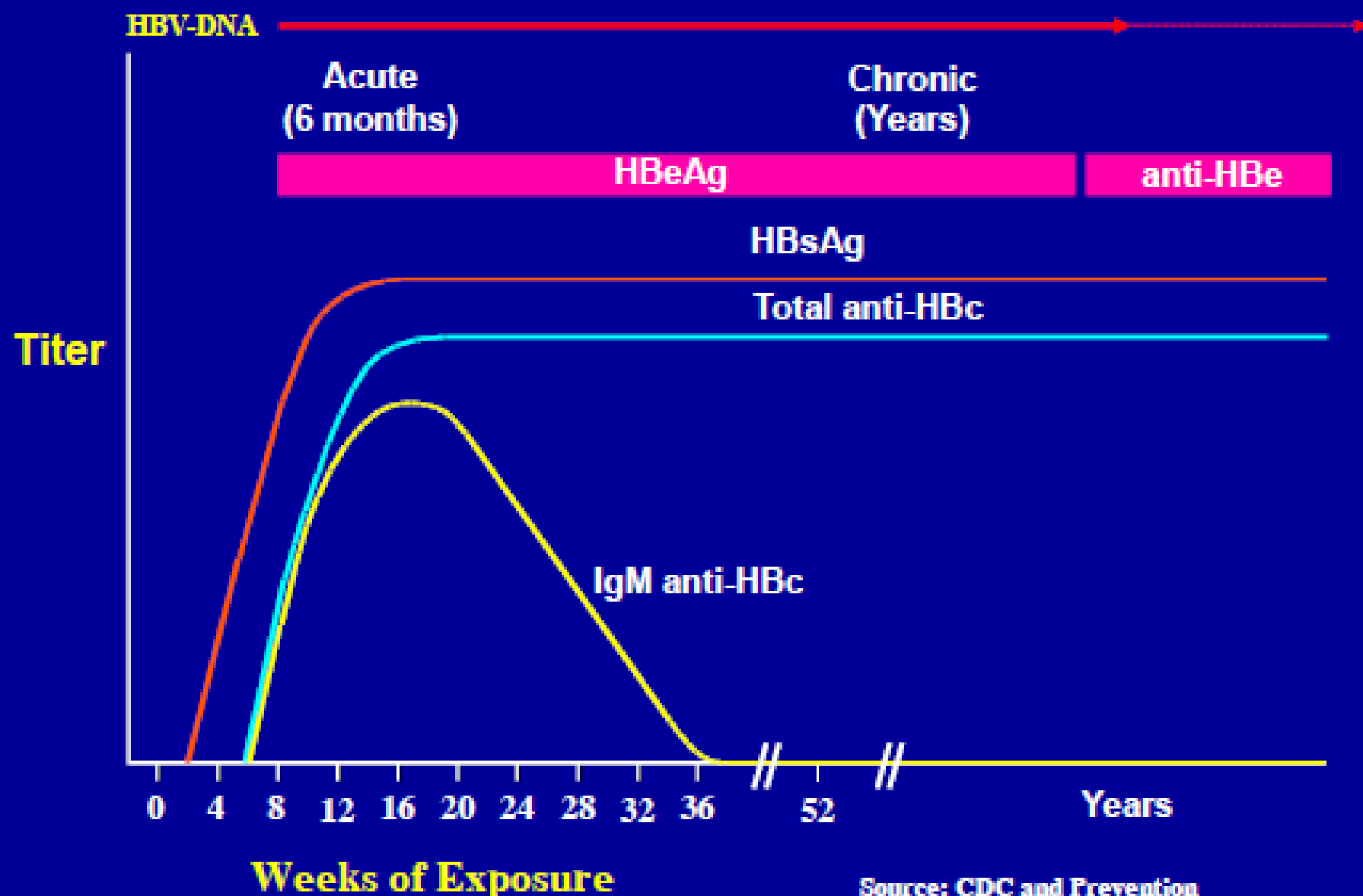
Antiviral therapy is not indicated in the vast majority of patients with acute hepatitis B, but may be indicated in certain subgroups of patients as follows; (a) patients with fulminant acute hepatitis B; (b) severe AVH-B individuals who fulfill any two of the following criteria: (1) hepatic encephalopathy; (2) serum bilirubin > 10.0mg/dl; and (3) international normalized ratio (INR)> 1.6, especially if it is increasing; and (c) a protracted course [such as persistent symptoms or marked jaundice (bilirubin > 10.g/dl) for more than 4 weeks after presentation].

A potentially life –threatening disease manifestation in severe acute hepatitis B are coagulopathy (most studies defined this as international normalized ratio [INR]>1.5), or a protracted course (i.e, persistent symptoms or marked jaundice for > 4 weeks), or signs of acute liver failure.

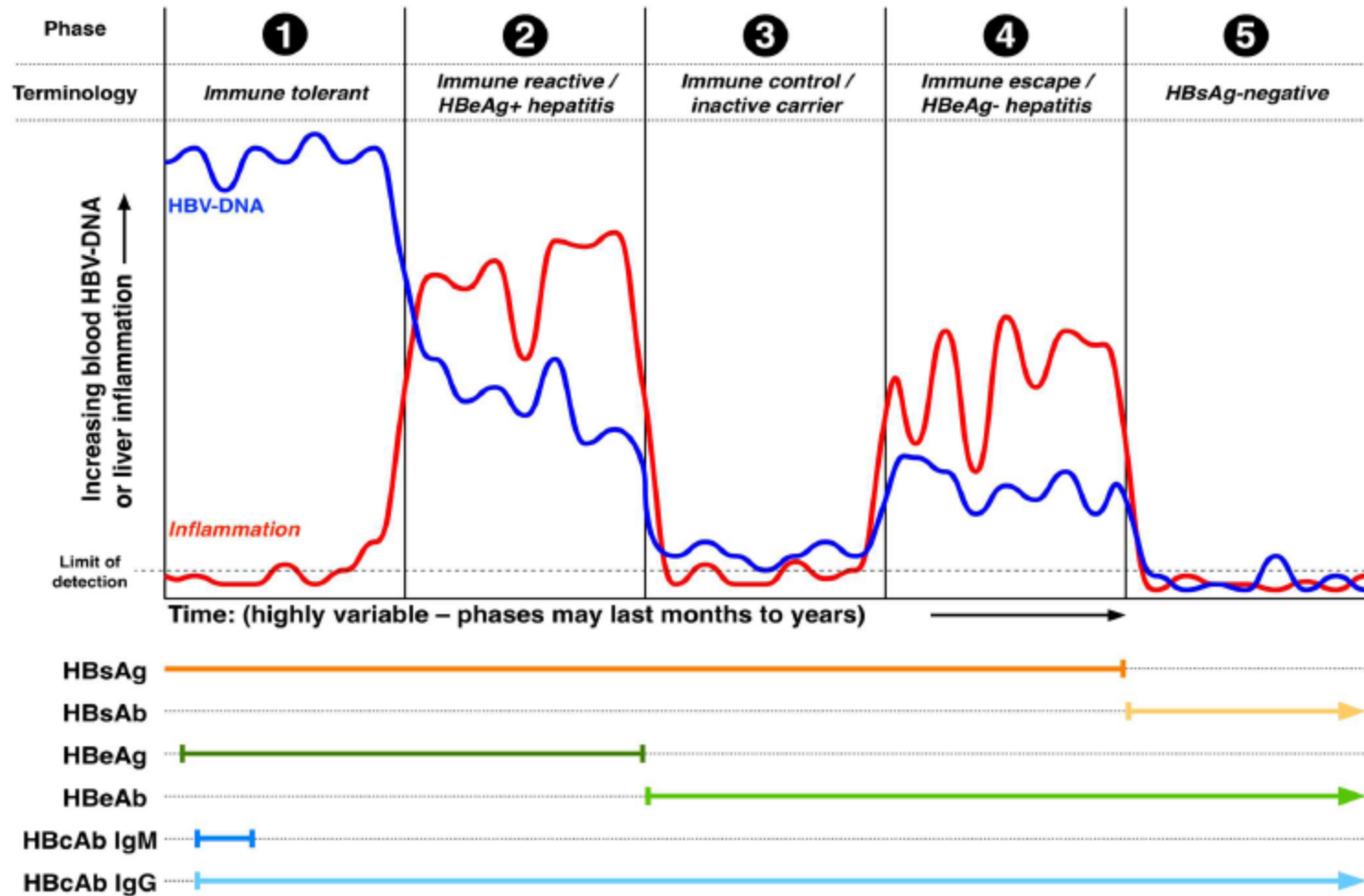
Guidance Statement for Treatment of Patients With Acute Symptoms Hepatitis B

1. Antiviral treatment is indicated for only those patients with acute hepatitis B who have acute liver failure or who have a **protracted , severe course, as indicated by total bilirubin>3 mg/dL (or direct bilirubin > 1.5), international normalized ratio > 1.5, encephalopathy, or ascites.**

Quá trình tiến triển của các chỉ dấu huyết thanh trong VGVR cấp → Mạn



5 giai đoạn nhiễm HBV mạn



5 giai đoạn nhiễm HBV mạn

- Giai đoạn dung nạp miễn dịch
 - HBeAg dương; HBV DNA cao ($2 \times 10^{8-11}$ IU/mL); ALT bình thường
- Giai đoạn miễn dịch thải trừ (Viêm gan mạn HBeAg+)
 - Mức HBV DNA trung bình, cao ($200,000 - 2 \times 10^9$ IU/mL) ; ALT cao hoặc dao động; có hoạt tính viêm trên sinh thiết
- Giai đoạn kiểm soát miễn dịch (Mang HBsAg bất hoạt)
 - HBeAg âm; mức HBV DNA thấp (< 2000 IU/mL); normal ALT
 - HBsAg có thể không phát hiện
- Giai đoạn tái hoạt (Viêm gan mạn HBeAg-)
 - Mức HBV DNA từ trung bình đến cao ($200,000 - 2 \times 10^9$ IU/mL); ALT cao hoặc dao động; có hoạt tính viêm trên sinh thiết
- Giai đoạn mất HBsAg
 - Mức HBV DNA trong gan thấp (< 200 IU/mL); HBV DNA không có trong máu, có thể có Anti HBs

CÁC DẤU ẤN HUYẾT THANH CỦA NHIỄM HBV

HBsAg

- Nhiễm HBV
- Hiện diện sớm nhất sau nhiễm.
- Kéo dài > 6 tháng xác định nhiễm mạn tính.

HBeAg

- Có hoạt tính
- Không hiện diện ở chủng đột biến PC/BCP

Anti-HBs (HBsAb)

- Hồi phục và/hoặc có miễn dịch
- Miễn dịch sau chích ngừa

Anti-HBe (HBeAb)

- Vi rút không hoạt tính
- Khi đã biến mất HBeAg

Anti-HBc-IgM

Đáp ứng hiện hành chống kháng nguyên C

Anti-HBc total (HBcAb total)

- Nhiễm HBV trong quá khứ

CÁC DẤU ẤN HUYẾT THANH CỦA NHIỄM HBV

Dấu ấn	Nhiễm HBV cấp	Nhiễm HBV cấp hồi phục	Viêm gan B mạn		Nhiễm HBV không hoạt tính
			HBeAg dương	HBeAg âm	
HBsAg	✓ (có thể mất)		✓	✓	✓
Anti-HBs		✓			
Anti-HBc IgM	✓				
Anti-HBc	✓	✓	✓	✓	✓
HBeAg	✓		✓		
Anti-HBe		✓ (một số ca)		✓	✓

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936-962.
Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

8. ỨNG DỤNG CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM

- **Tầm soát; chủng ngừa:** HBsAg, Anti HBs
- **Chẩn đoán nhiễm cấp, mạn:** Anti HBc IgM; Anti HBc IgG
- **Chẩn đoán tình trạng của HBV:** HBeAg; HBV DNA
- **Đánh giá; tiên lượng điều trị:** HBV DNA; HBsAg định lượng

YẾU TỐ NGUY CƠ XƠ GAN/HCC Ở BN HBsAg(+)

- **KÝ CHỦ**

- Tuổi (> 40)
- Phái nam
- Người gốc châu Á/Phi
- Tiền sử gia đình HCC/XG

- **VIRÚT**

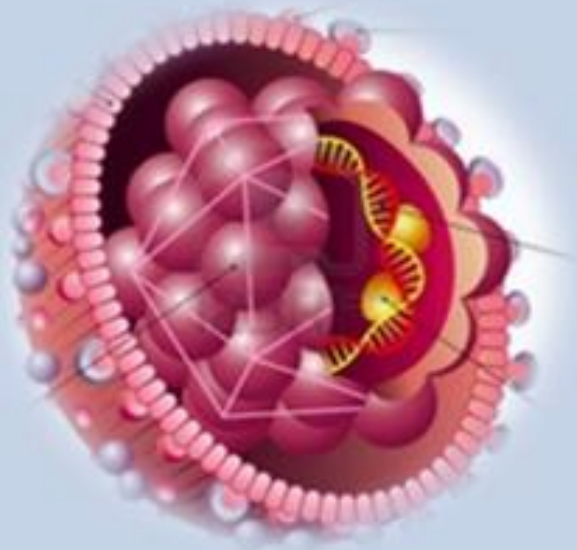
- HBeAg (+)
- HBV-DNA + cao
- Genotype B, C
- Đột biến Precore/BCP

- **LÂM SÀNG**

- Xơ gan
- Đồng nhiễm HCV (Basal core promoter)

- **YẾU TỐ KHÁC**

- Rượu, thuốc lá
- Béo phì, Tiểu đường



II. ĐIỀU TRỊ BỆNH VGSV B MẠN

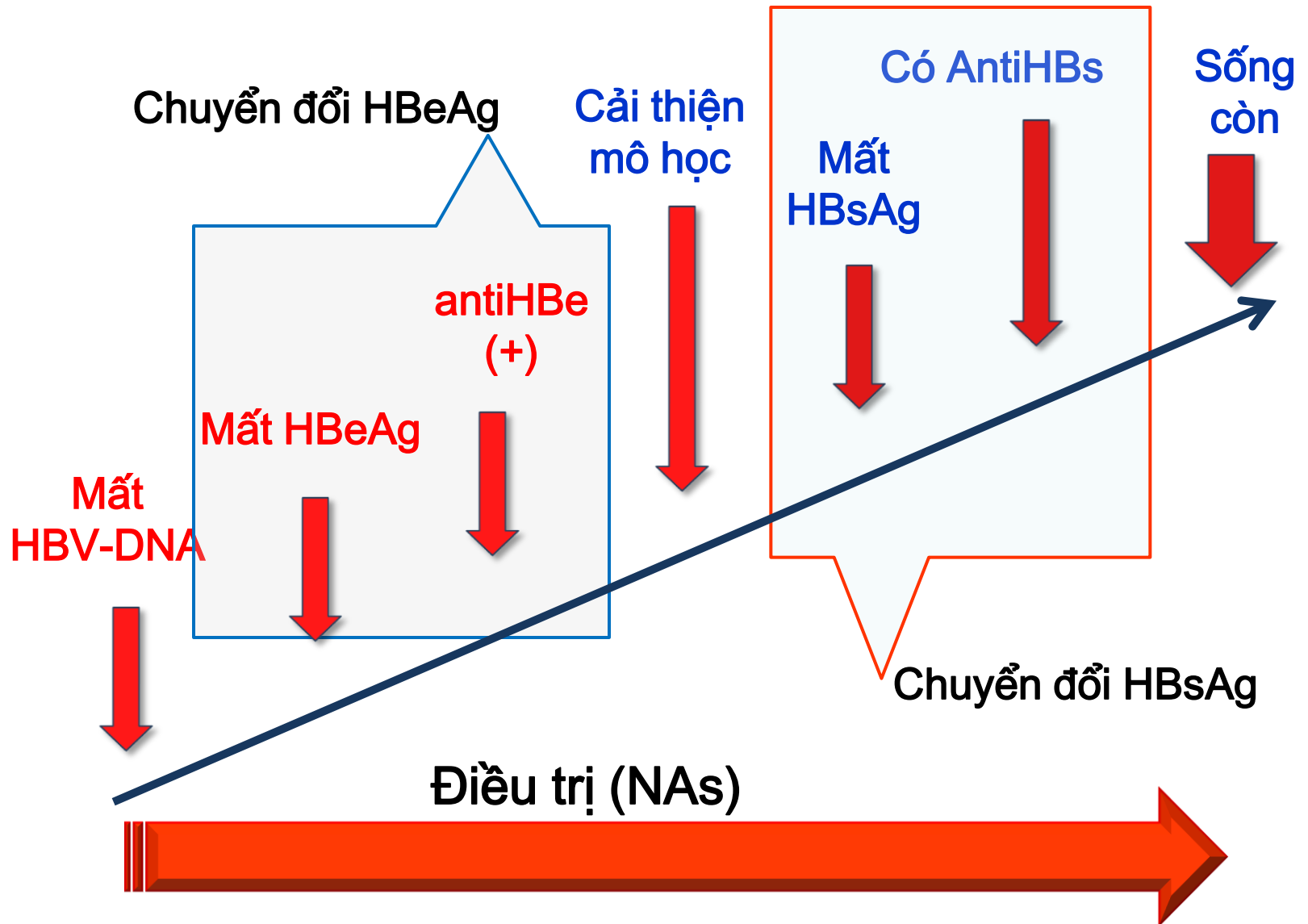
MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN

- **Mục đích điều trị** (Goals)
 - Ổn định bệnh lý gan lâu dài
 - Giảm biến chứng bệnh gan (Suy gan, xơ gan, ung thư gan).
 - Giảm nhu cầu ghép gan
 - Cải thiện sống còn

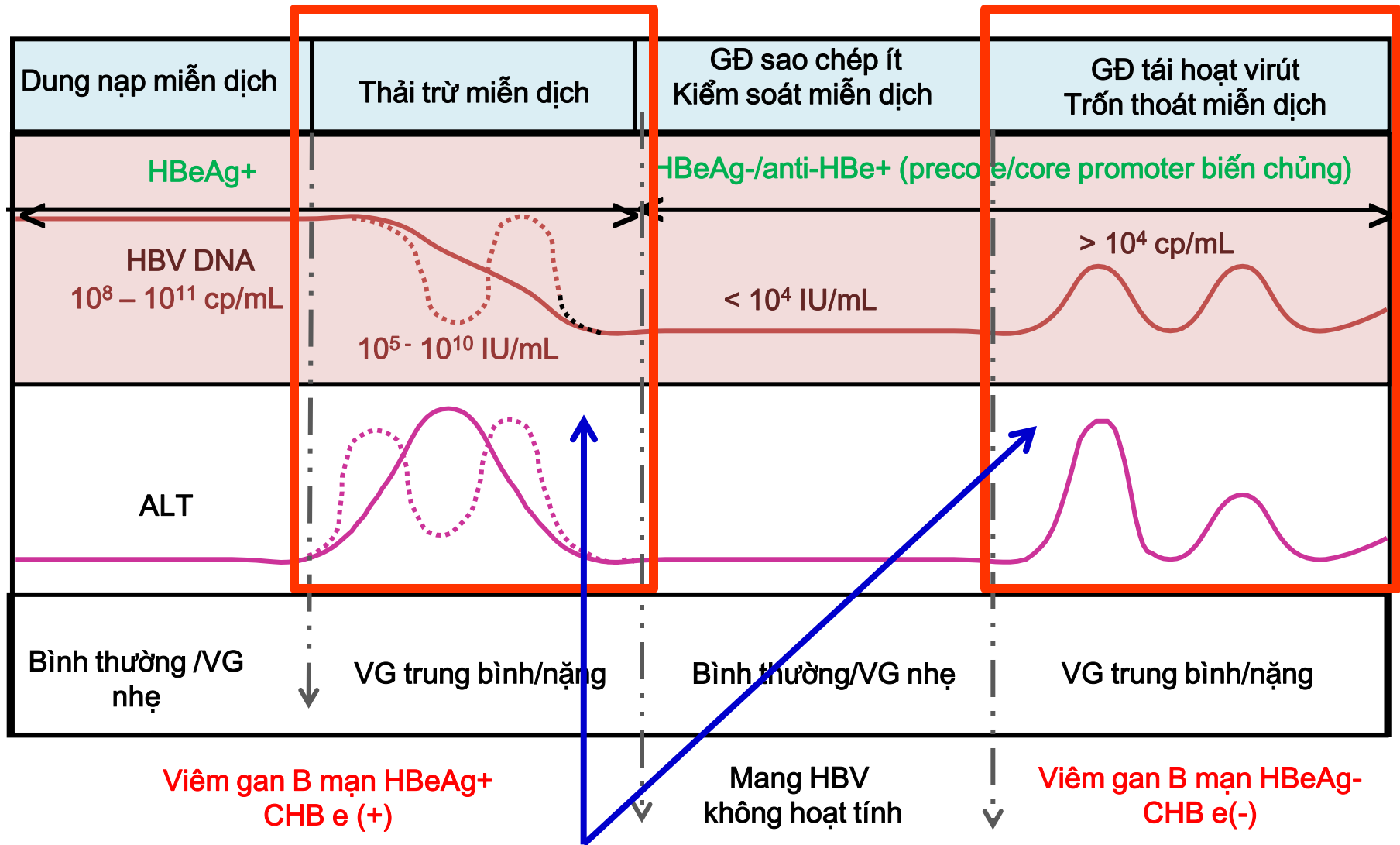
Không thể thải trừ hoàn toàn HBV (do vai trò cccDNA)

Có thể tái hoạt virus ngay cả khi HBsAg đã âm sau nhiều năm.

Mục tiêu và đáp ứng điều trị (NAs) theo thời gian



GIAI ĐOẠN CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ NHIỄM HBV MẠN



CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

2. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ



Khi đủ 2 điều kiện:

(1) Tổn thương gan tiến triển:

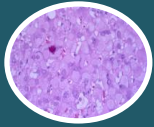
ALT tăng > 2 lần hoặc có bằng chứng xơ hóa gan tiến triển / xơ gan, bất kể ALT

(2) Siêu vi tăng sinh:

- HBV-DNA $\geq 10^5$ cps/ml (20.000 IU/ml) nếu HBeAg (+)
- HBV-DNA $\geq 10^4$ cps/ml (2.000 IU/ml) nếu HBeAg (-)

Bệnh gan mất bù: điều trị càng sớm càng tốt

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ



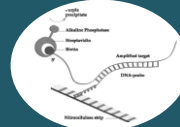
Có bệnh gan hoạt tính

ALT $> 2^{ULN}$

(Prati 2002: Nam 30, Nữ 19 U/L

APASLD 2012 40U/L)

*Sinh thiết gan: viêm hoại tử
trung bình \rightarrow nặng*



HBV có hoạt tính

HBeAg (+): HBV-DNA $> 10^5$ cp/ml

HBeAg (-): HBV-DNA $> 10^4$ cp/ml



Khi không tương thích giữa HBV-DNA và ALT:

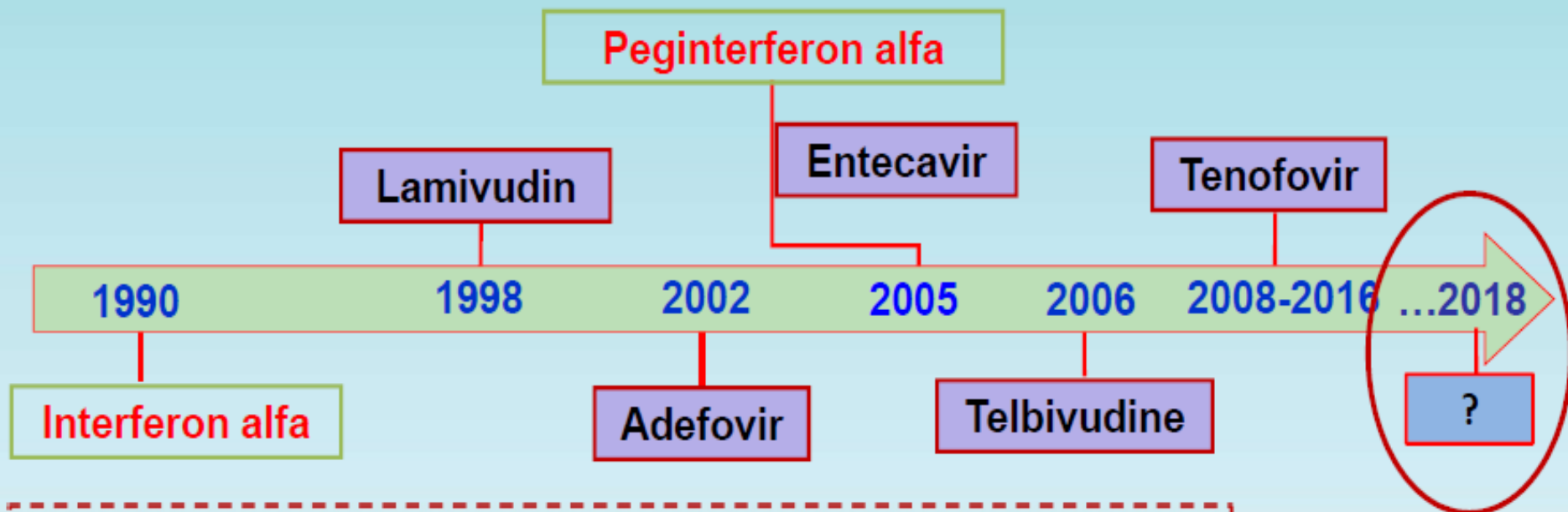
(HBV-DNA $< 10^4$ cp/ml nhưng ALT tăng

HBV-DNA $> 10^5$ cp/ml nhưng ALT $< 1-2^{ULN}$)

\rightarrow Sinh thiết gan

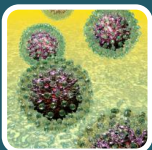


3. THUỐC ĐIỀU TRỊ KHÁNG HBV



- LỰA CHỌN BAN ĐẦU: TENOFOVIR, ENTECAVIR, PEG-IFN
- BHYT CHI TRẢ: TENOFOVIR (TDF), ENTECAVIR, LAMIVUDIN, ADEFOVIR

Tiêu chí về đáp ứng điều trị



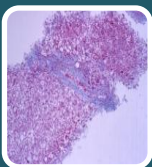
Virút

- HBVDNA thấp lâu dài
- Chuyển đổi HBeAg kéo dài: mất HBeAg, có antiHBe
- HBsAg: giảm và mất HBsAg, có antiHBs



Sinh hóa

- ALT trở về bình thường kéo dài



Mô học

- Giảm chỉ số hoạt tính viêm. Giảm chỉ số xơ (Metavir)
- Lâm sàng: Cải thiện thang điểm Child-Turcotte Pugh

Viêm gan B mạn HBeAg (-) (đột biến precore hay core promoter): Không đánh giá được chuyển đổi HBeAg.

Điều trị VGSV B trên một số cơ địa đặc biệt

6. ĐIỀU TRỊ ĐỒNG NHIỄM HBV / HIV



- ❖ Tiêu chuẩn điều trị: như VGSV B đơn thuần nhưng ngưỡng HBV-DNA > 10^4 copies/ml.
- ❖ Dùng 3 thuốc kháng HIV có chứa TDF và LAM có tác dụng với HBV, không phụ thuộc số lượng TCD4 và giai đoạn LS của HIV.



2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

- All HIV-positive patients with HBV co-infection should start antiretroviral therapy (ART) irrespective of CD4 cell count (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HIV-HBV co-infected patients should be treated with a TDF- or TAF-based ART regimen (Evidence level I for TDF, II-1 for TAF, grade of recommendation 1).

Điều trị viêm gan vi rút B mạn tính trên người bệnh HIV

- ARV bậc 1: **TDF + 3TC/FTC** +EFV
- Đợt bùng phát VG B: Tiếp tục ARV gồm **TDF+3TC**
- Không tự ngưng ARV tránh bùng phát VG B
- ARV bậc 2: AZT + **TDF + 3TC/FTC** + LPV/r/ATV/r



2. ĐIỀU TRỊ VGSV B MẠN / PHỤ NỮ_THAI KỲ



(1) Đang mang thai phát hiện mắc VG B mạn:

- Nếu có thể trì hoãn điều trị thì trì hoãn, theo dõi sát triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.
- Nếu phải điều trị: dùng thuốc TDF.

(2) VGSV B mạn, chưa có thai và muốn điều trị có thời hạn để mang thai trong tương lai gần:

Xem xét điều trị với Peg IFN 12 tháng



2. ĐIỀU TRỊ VGSV B MẠN / PHỤ NỮ_THAI KỲ



(3) Đang điều trị VGSV B mạn

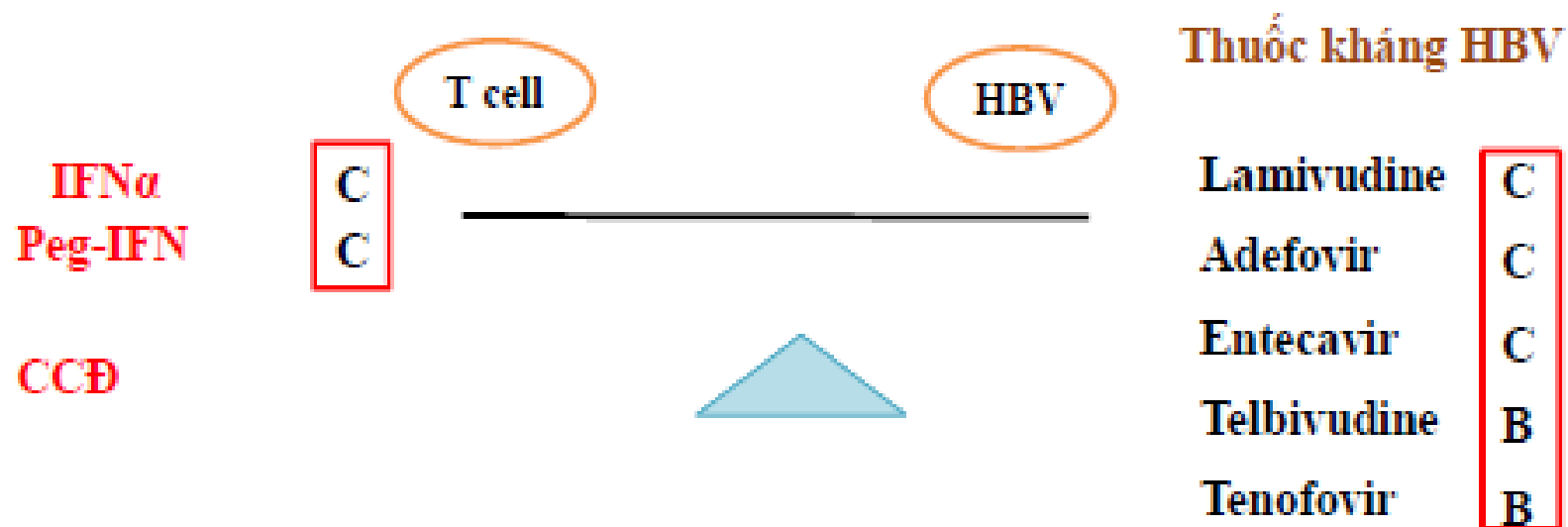
Muốn có thai:

Nếu đang dùng thuốc ETV thì ngừng thuốc ETV trước khi có thai 2 tháng và chuyển sang dùng thuốc TDF.

Mang thai:

Dùng TDF.

Điều trị thuốc kháng HBV: độ an toàn trong thai kỳ



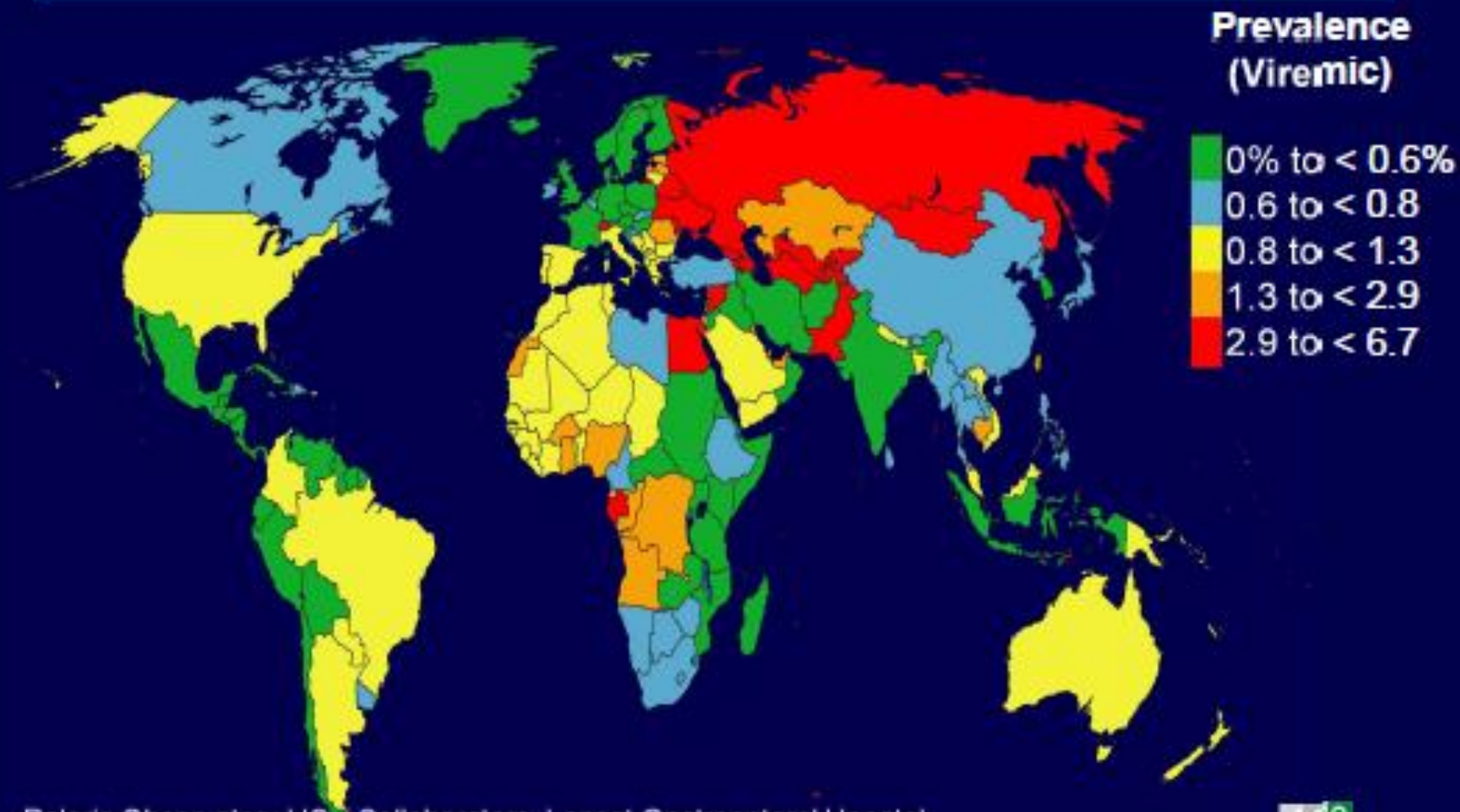
- B: Nghiên cứu trên động vật không có bằng chứng gây hại cho thai nhi - không có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ có thai
or: Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng phụ nhưng dữ liệu ở người cho thấy không có nguy cơ
- C: Dữ liệu về động vật có ảnh hưởng xấu - không có dữ liệu đầy đủ ở phụ nữ
or: Không tiến hành nghiên cứu về động vật và không có dữ liệu về con người

NGỘ NHẬN THƯỜNG MẮC TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN

1. HBVDNA **ÂM LÂU NĂM CÓ THỂ NGỪNG ĐIỀU TRỊ = KHỎI BỆNH** (*HBVDNA ÂM DO NGỪNG HOẠT TÍNH POLYMERASE, KHÔNG LIÊN QUAN VỚI MẤT HBsAg*)
2. **ÂM HBVDNA = MẤT/ CHUYỂN HT HBeAg, KHÔNG CẦN THEO DÕI HBeAg** (*CÓ KHI HBeAg DƯỠNG KÉO DÀI DÙ HBVDNA ÂM*)
3. **ÂM HBVDNA HAY CHUYỂN HT HBeAg = KHÔNG LO HCC.** (*HCC VẪN XẢY RA DÙ MẤT HBsAg NHIỀU NĂM*)
4. **MẤT HBsAg NHIỀU NĂM: KHÔNG TÁI HOẠT KHI MD BỊ ỨC CHẾ** (*cccDNA VẪN CÒN TRONG GAN DẠNG BẤT HOẠT*)

2. Viêm gan siêu vi C

Estimated 70 Million Persons Living With HCV



Polaris Observatory HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2:161-176.



Slide credit: clinicaloptions.com

Tần suất lưu hành Viêm gan virus C tại Việt Nam

Người hiến máu

Hồ Chí Minh: 20,6%

Hà Nội: 0,8%

Nghiên cứu cộng đồng, nông thôn miền Bắc Việt Nam: 1%

Các kiểu gen HCV

6a (37%)

1a (30%)

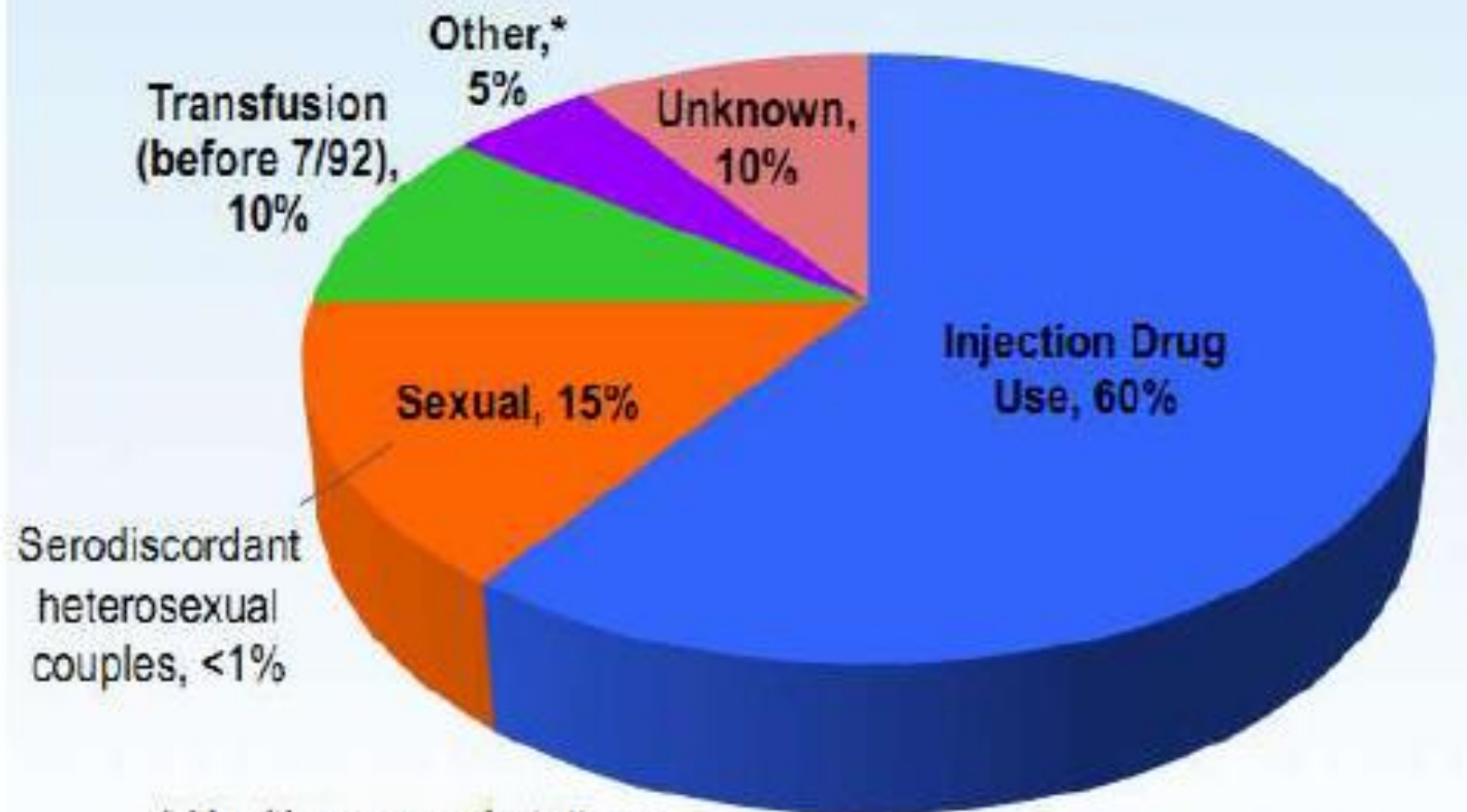
1b (17%)



¹Song, Clin Diagn Lab Immunol 1994;

²Nguyen, Hepatol Int 2008; ³Pham et al, Asian Pac J Allergy Immunol 2009

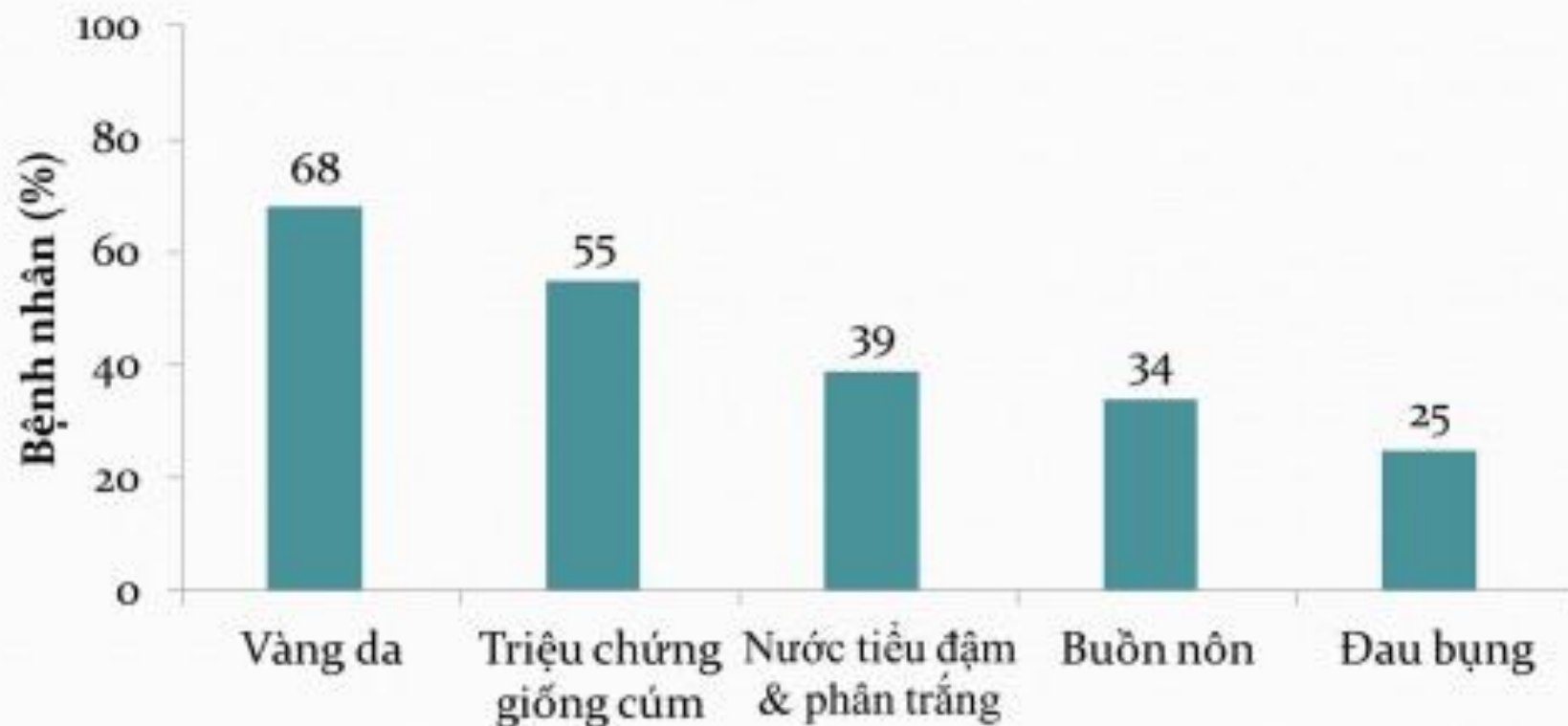
HCV Transmission Risk Factors



* Health-care work; tattoos
intranasal drugs; perinatal

→ HIV-/HCV+ mother → child, 2-5%
HIV+/HCV+ mother → child, 19%

Triệu chứng Viêm gan virus C Cấp



Biểu đồ các đặc điểm lâm sàng của 51 bệnh nhân nhiễm VGVR C cấp

Chẩn đoán VGSV C cấp

1

Nhiễm HCV < 6 tháng

2

Lâm sàng: có thể mệt, vàng mắt, vàng da,...

3

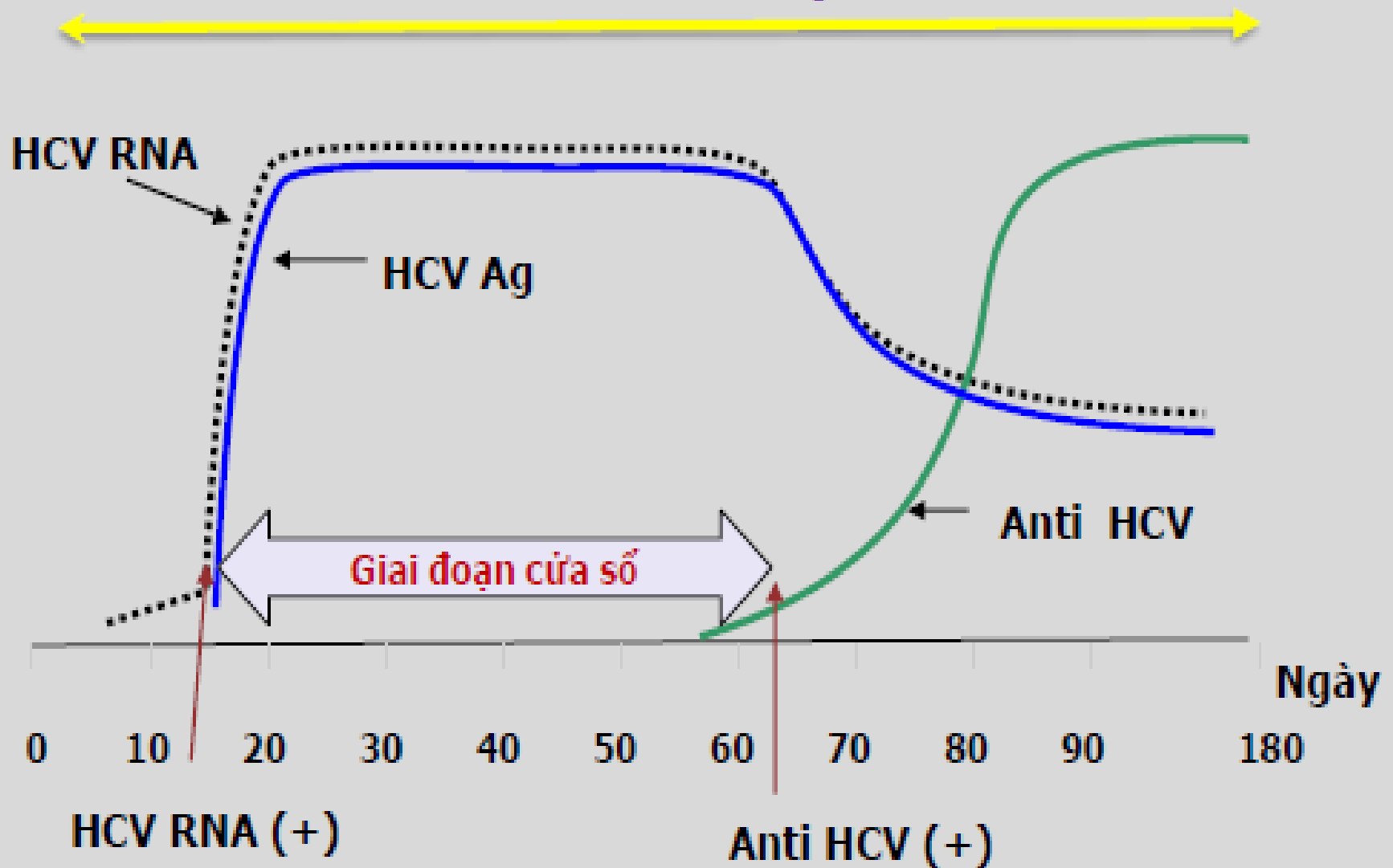
AST, ALT thường tăng; HCV RNA: dương sau 2 tuần; Anti-HCV dương sau 8 - 12 tuần phơi nhiễm.

Chẩn đoán nhiễm HCV cấp khi:

- (1) Anti-HCV từ âm sang dương hay
- (2) Anti-HCV âm và HCV RNA dương.



Nhiễm HCV cấp



KHÓ CHẨN ĐOÁN TRÊN LÂM SÀNG

Table 1. Interpretation of HCV Assays

Anti-HCV	HCV RNA	Interpretation
Positive	Positive	Acute or chronic HCV depending on the clinical context
Positive	Negative	Resolution of HCV; acute HCV during period of low-level viremia
Negative	Positive	Early acute HCV infection; chronic HCV in setting of immunosuppressed state; false positive HCV RNA test
Negative	Negative	Absence of HCV infection

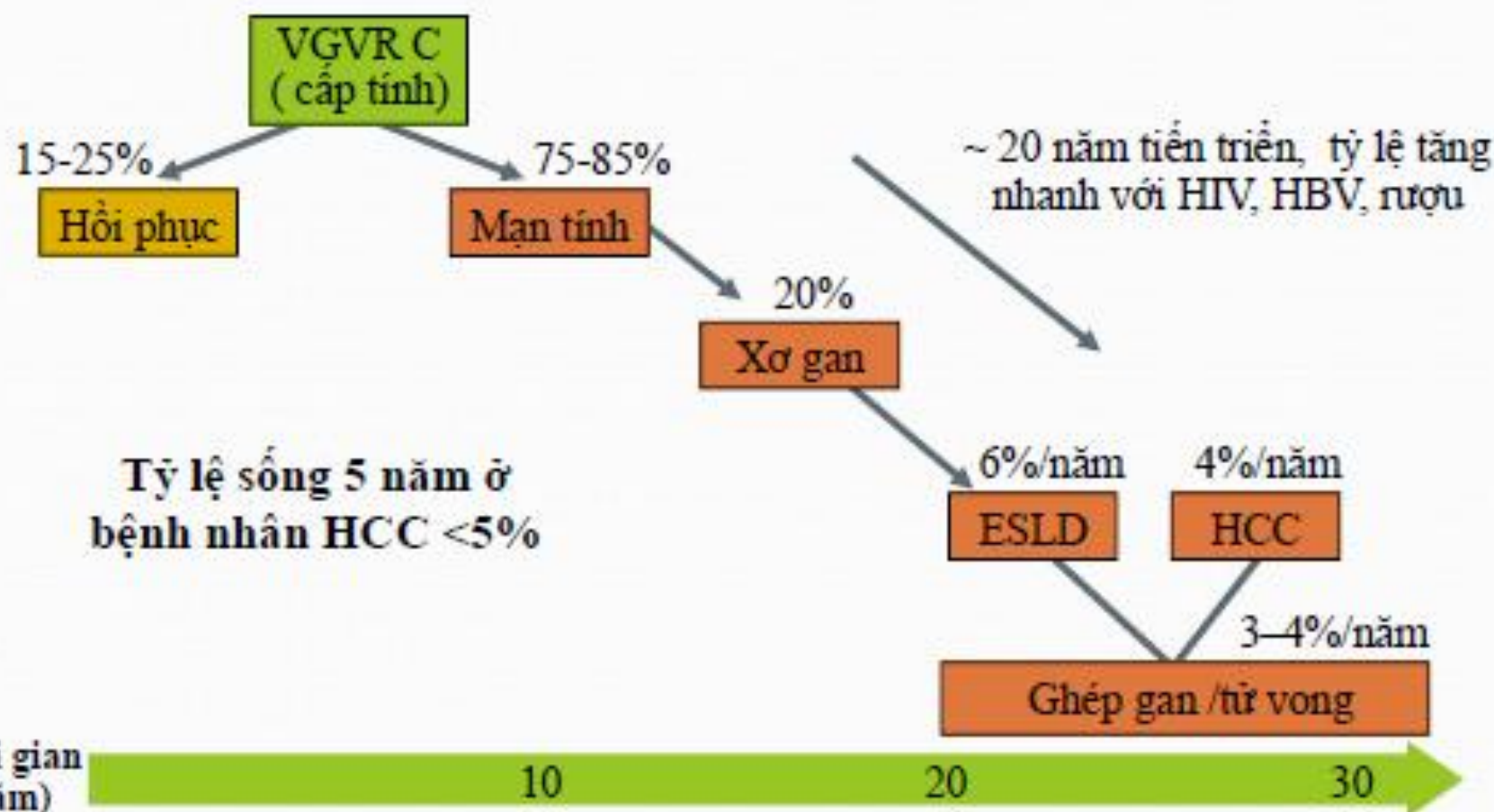


1. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C CẤP

- Điều trị hỗ trợ: nghỉ ngơi và điều trị triệu chứng.
- Điều trị đặc hiệu:
 - Không khuyến cáo.
 - Xem xét khi: có biểu hiện bệnh nặng hơn, đe dọa tính mạng.

Nên theo dõi HCV RNA ít nhất 12 tuần sau chẩn đoán; nếu HCV RNA dương sau 12 tuần \Rightarrow điều trị DAAs như với VGVR C mạn

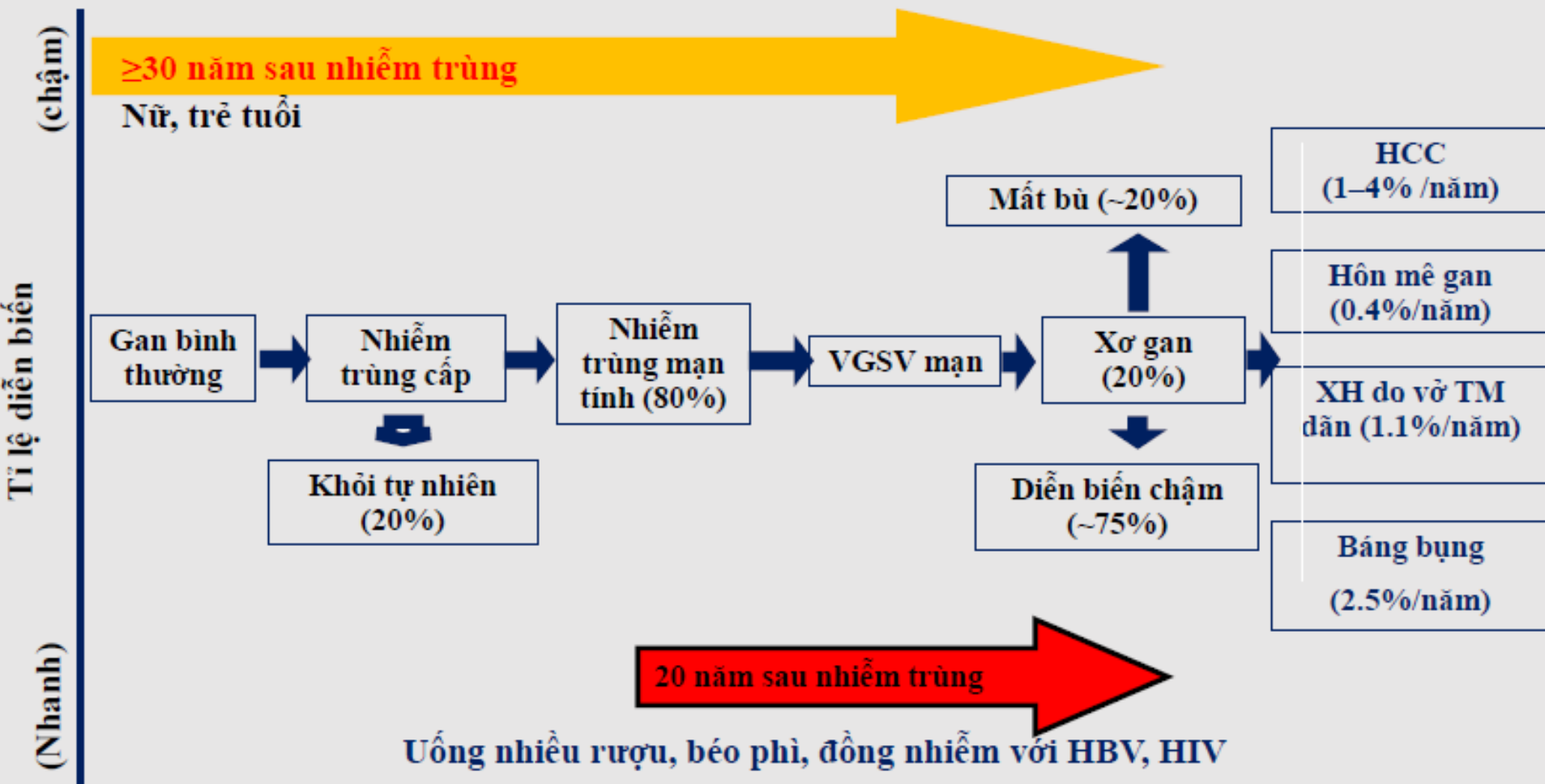
Diễn tiến tự nhiên của VGSV C



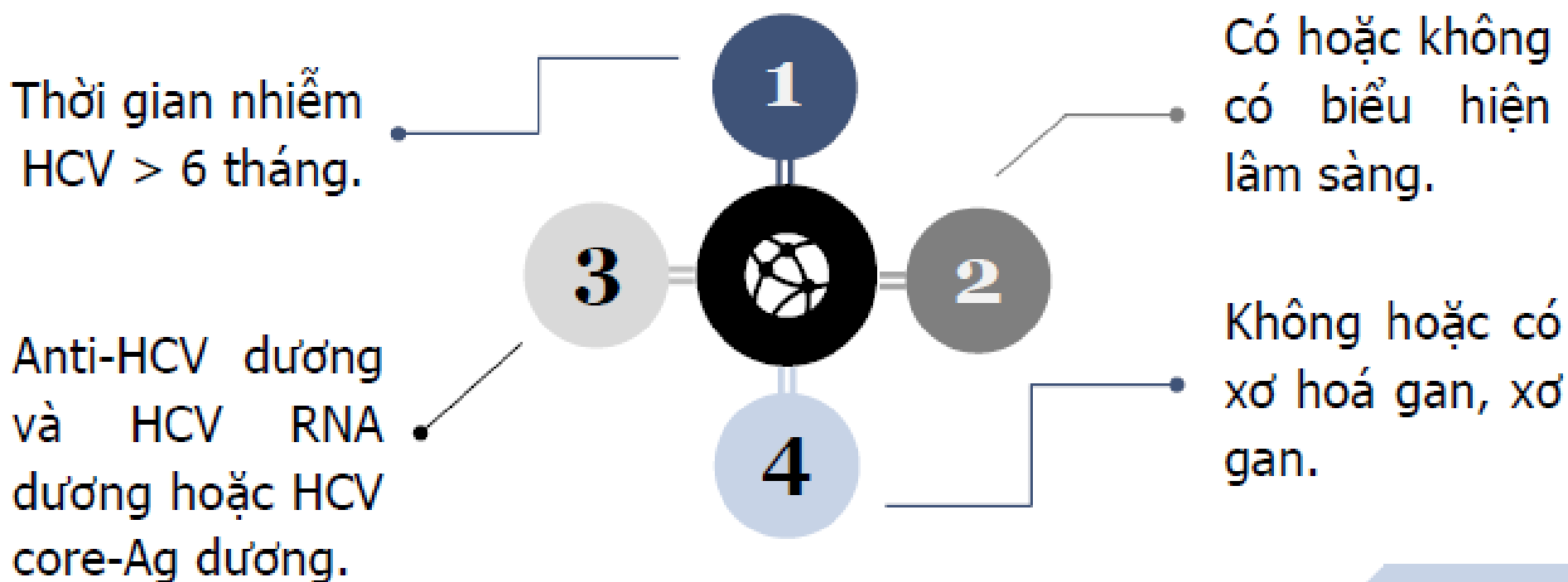
HCC = ung thư tế bào gan

ESLD = bệnh gan giai đoạn cuối

Không điều trị, VGSV C mạn tính sẽ diễn biến sang biến chứng và tăng nguy cơ tử vong!



2. VIÊM GAN VI RÚT C MẠN





2. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C MẠN



2.1. Mục tiêu điều trị

- Loại trừ HCV: đạt **SVR 12** (ngưỡng < 15 IU/ml); **SVR 24** khi điều trị có Peg-interferon).
- Phòng ngừa các biến chứng về gan và các bệnh ngoài gan liên quan đến HCV
- Dự phòng lây nhiễm HCV trong cộng đồng.

Chỉ định điều trị

Khi có đủ các điều kiện:

HCV RNA dương và anti-HCV dương

Khi người bệnh có đủ các điều kiện:

- HCV RNA (+) và anti-HCV(+)
- hoặc HCV RNA(+) và có chứng cứ nhiễm HCV mạn (có HCV Genotype hoặc HCV RNA (+) hoặc HCVcoreAg (+)> 6 tháng)
- hoặc HCV RNA (+) và mức độ xơ hóa gan>F2

*HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN SIÊU VI
(Phiên bản 7.0, ban hành kèm theo Quyết định số 196 /QĐ-BVBNĐ ngày 22/02/2017)*

Chỉ định điều trị

Khi có đủ các điều kiện:

HCV RNA dương và anti-HCV dương

Dựa vào kiểu gen, các CCD, tương tác thuốc và bệnh đi kèm để lựa chọn các phác đồ.

Lựa chọn ban đầu: phác đồ thuốc DAAs; lựa chọn thay thế: phác đồ có Peg-IFN

Không xác định được kiểu gen thì sử dụng phác đồ điều trị được cho kiểu gen 6.

Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C mạn trên người bệnh không xơ gan

Kiểu gen	SOF/LD V	SOF + DCV	SOF +RBV	GZR/EB R	SOF/VE L	SMV + SOF	PTV/OB V /r + DSV	PTV/OB V/ r	PegIFN + RBV+SO F
1a	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	12 tuần	12 tuần	12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần
1b	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	12 tuần	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần
2	Không	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không	12 tuần
3	Không	12 tuần	24 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không	12 tuần
4	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần (+RBV)	12 tuần
5,6	12 tuần	12 tuần	Không	Không	12 tuần	Không	Không	Không	12 tuần

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ VGVR C MẠN / XƠ GAN CÒN BÙ (CHILD PUGH A)

Kiểu gen	SOF/LDV	SOF + DCV	SOF +RBV	GZR/EBR	SOF/VEL	SMV + SOF	PTV/OBV/r + DSV	PTV/OBV/r	PegIFN + RBV+SOF
1a	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần	12 tuần	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần (+RBV)	Không	12 tuần
1b	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần	12 tuần	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần
2	Không	12 tuần	16 – 20 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không	12 tuần
3	Không	24 tuần ± RBV	Không	Không	12 tuần	Không	Không	Không	12 tuần
4	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần	12 tuần	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	24 tuần (+RBV)	12 tuần
5,6	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	Không	12 tuần	Không	Không	Không	12 tuần

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ VGVR C MẠN / XƠ GAN MẮT BÙ (CHILD PUGH B, C)

KIỂU GEN	SOF+RBV	SOF/LDV	SOF/DCV	SOF/VEL
1,4,5,6		24 tuần Hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)
2	16-20 tuần	Không	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	
3		Không	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	

Lưu ý:

- RBV khởi đầu với liều 600mg, tăng liều dần theo cân nặng nếu dung nạp tốt.
- Cần được theo dõi tại cơ sở điều trị chuyên khoa/đa khoa tuyến tỉnh hoặc tuyến trung ương.

Phân loại xơ gan theo Child-Pugh

Nội dung	Điểm số		
	1	2	3
Bilirubin toàn phần mg/dL (μ mol/L)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumin huyết thanh g/L (μ mol/L)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR hoặc Thời gian Prothrombine (giây: s)	< 1,7 < 4	1,71-2,30 4-6	> 2,30 > 6
Cổ trướng	Không	Nhẹ/trung bình (đáp ứng với lợi tiểu)	Nặng (Không đáp ứng với thuốc lợi tiểu)
Hội chứng não gan	Không	Mức độ I-II (hoặc có thể kiểm soát với thuốc)	Mức độ III-IV (hoặc không phục hồi)

Phân loại: Mức độ A: 5-6 điểm, mức độ B: 7-9 điểm; Mức độ C: 10-15 điểm

Xơ gan mất bù: Child Pugh B hoặc C

2. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C MẠN

Phụ lục 2. Các xét nghiệm cần theo dõi trước, trong và sau điều trị viêm gan vi rút C mạn (Ban hành kèm theo Quyết định số 5012/QĐ-BYT ngày 20 tháng 9 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thời gian	PegIFN + RBV + SOF						DAA+RBV					DAA				
	CTM, chức năng gan, thận	Chức năng tuyến giáp	Siêu âm bụng, Xquang phổi, điện tâm đồ, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập)	HCV RNA	HBsAg, HIV, kiểu gen HCV	CTM, chức năng gan, thận	Siêu âm bụng, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập)	HCV RNA *	HIV, HBsAg, kiểu gen HCV	CTM, chức năng gan, thận	Siêu âm bụng, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập)	HCV RNA *	HIV, HBsAg, kiểu gen HCV
Tuần 4 ĐT	X	X			X		X			X		X			X	
Tuần 8 ĐT	X				X*		X			X*					X*	
Tuần 12 ĐT	X	X	X				X	X				X	X			
12 tuần sau điều trị	X	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X	
24 tuần sau điều trị		X		X	X			X		X			X		X	

Viêm gan vi rút C đồng nhiễm HIV

- Điều trị tương tự như người HIV (-), ưu tiên dùng phác đồ có DAAs
- Điều trị ARV trước cho đến khi CD4 > 200 tế bào/mm³ hoặc tải lượng HIV RNA < 1000 cps/ml) thì bắt đầu điều trị VGSV C
- Không dùng phác đồ có ritonavir cho người bệnh chưa được điều trị ARV.
- Khi điều trị HIV và điều trị viêm gan vi rút C lưu ý tương tác thuốc giữa các thuốc DAAs và thuốc ARV

Viêm gan vi rút C đồng nhiễm HBV

- Điều trị giống người bệnh VGSV C.
- Nếu HBV DNA $\geq 2000\text{UI/ml}$ ở người HBeAg (-)
hoặc $\geq 20.000\text{UI/ml}$ /HBeAg (+)
→ phối hợp thêm thuốc kháng vi rút viêm gan B.
- Chú ý tương tác thuốc giữa LDV và TDF có thể tăng độc tính thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BYT ngày tháng năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thuốc	Thuốc kết hợp	Ảnh hưởng khi kết hợp	Khuyến cáo xử trí
PegIFN/RBV	AZT	Tăng nguy cơ thiếu máu	Thay thế AZT bằng ARV khác
Sofosbuvir (SOF)	Amiodarone	Làm chậm nhịp tim	Chỉ sử dụng amiodarone khi không sẵn có thuốc thay thế và theo dõi chặt chẽ
	Các thuốc kích thích CYP3A: thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, tipranavir	Giảm nồng độ SOF, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng SOF cùng với thuốc chống co giật, rifampicin Không sử dụng SOF cùng với tipranavir

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc	Thuốc kết hợp	Anh hưởng khi kết hợp	Khuyến cáo xử trí
Ledipasvir (LDV)	TDF TDF + PI/r	Tăng độc tính đối với thận	Theo dõi mức lọc cầu thận, không sử dụng LDV cùng TDF nếu mức lọc cầu thận <60ml/phút. Sử dụng LDV cùng TDF+PI/r phải theo dõi độc tính của TDF lên thận
	Các thuốc giảm acid	Giảm hấp thu LDV do đó giảm nồng độ của LDV	Uống SOF/LDV cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách giờ hoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2; cùng giờ với thuốc ức chế proton
Daclatasvir (DCV)	Các thuốc kích thích CYP3A như thuốc chống co giật (phenobarbital,	Giảm nồng độ DCV do đó giảm hiệu quả điều trị	Không sử dụng DCV cùng các thuốc chống co giật, rifampicin.

Phòng ngừa VGVR C hiện nay

Dựa trên các biện pháp cổ điển để ngăn ngừa sự tiếp xúc trực tiếp với máu bị nhiễm HCV như: truyền máu, tiêm ma túy, tiếp xúc qua da – niêm...



Tầm soát các đối tượng nguy cơ để phát hiện nhiễm HCV và có kế hoạch trị liệu thích hợp nhằm hạn chế nguồn dự trữ HCV có thể lây lan cho người khác.



Mục tiêu tương lai là phát triển được Vaccin phòng VGVR C

Cám ơn

