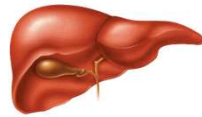




GIÁ TRỊ CỦA HBsAg ĐỊNH LƯỢNG SIÊU NHẠY & HBcrAg
TRONG CHẨN ĐOÁN, THEO DÕI VÀ TIỀN LƯỢNG
VIÊM GAN SIÊU VI B.



PGS. TS. BS. Phạm Thị Thu Thủy
Trung Tâm Y Khoa MEDIC, TP. Hồ Chí Minh

NỘI DUNG



I, Tổng quan các dấu ấn (Marker) chẩn đoán HBV.

II, HBsAg: Viêm gan siêu vi B.

A, HBsAg định tính.

B, HBsAg định lượng.

C, Giải pháp lý tưởng là 1 xét nghiệm cho 2 kết quả HBsAg định tính & định lượng: Bảo đảm đủ nhạy.

III, Giới thiệu xét nghiệm HBcrAg.

IV, Kết luận.

I, Tổng quan các dấu ấn (Marker) chẩn đoán HBV.

Chủ đề nóng liên quan đến điều trị Viêm gan Siêu vi B

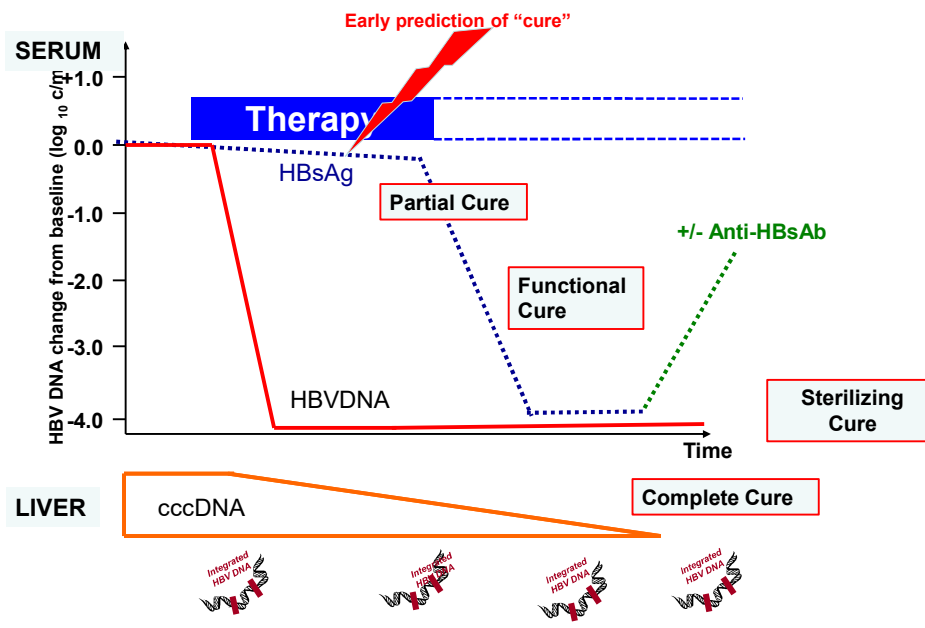
- Khi điều trị bằng NA, HBV DNA huyết thanh giảm rất nhanh, nhưng thực tế thể virus vẫn còn trong tế bào gan.
→ cần một chỉ dấu huyết thanh mới để ước tính được số lượng cccDNA trong tế bào gan khi điều trị VGSV B bằng NA và đây là thời điểm thích hợp ngưng thuốc.
- VGSV B vẫn còn trong tế bào gan thậm chí trong trường hợp nhiễm VGSV B đã hồi phục.
→ nguy cơ tái phát VGSV B cao.
- VGSV B trong tế bào gan sẽ có cơ hội nhân lên rất nhanh nếu bệnh nhân dùng thuốc ức chế ung thư hoặc thuốc ức chế miễn dịch.
→ nguy cơ bùng phát VGSV B cao.



Cần có chỉ dấu huyết thanh mới để giải quyết các chủ đề nóng trên, khi nào là thời điểm thích hợp để dừng thuốc ?

Xét nghiệm Lumipulse G HBsAg-Quant & Lumipulse G HBcrAg là một trong những giải pháp tối ưu.

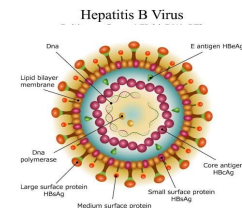
Need for biomarkers to predict the cure of infection



Xét nghiệm siêu vi B giúp vai trò then chốt trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh

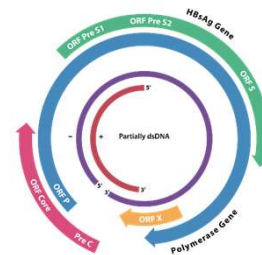
CÁC XN MIỄN DỊCH.

- 1, HBsAg: Định tính, định lượng.
- 2, AntiHBs: Định tính, định lượng.
- 3, HBeAg: Định tính, định lượng.
- 4, Anti HBe: Định tính.
- 5, AntiHBc IgG: Định tính.
- 6, AntiHBc IgM: Định tính.
- 7, HBcrAg: Định lượng.



CÁC XN SINH HỌC PHÂN TỬ

- 1, HBVDNA: Định tính, định lượng.
- 2, HBV Genotype.
- 3, Phát hiện đột biến gene kháng thuốc điều trị, đột biến PC(precore); BCP(basal core promoter)...
- 4, HBVRNA: Định lượng.

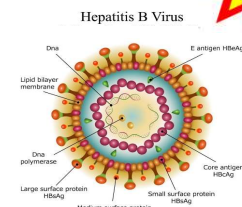


Xét nghiệm siêu vi B giúp vai trò then chốt trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh

CÁC XN MIỄN DỊCH.

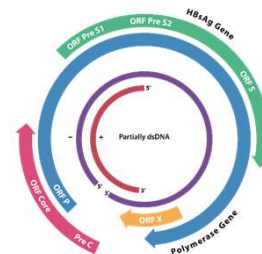
- 1, HBsAg: Định tính, định lượng.
- 2, AntiHBs: Định tính, định lượng.
- 3, HBeAg: Định tính, định lượng.
- 4, Anti HBe: Định tính.
- 5, AntiHBc IgG: Định tính.
- 6, AntiHBc IgM: Định tính.
- 7, HBcrAg: Định lượng.

FIRST
WORDS



CÁC XN SINH HỌC PHÂN TỬ

- 1, HBVDNA: Định tính, định lượng.
- 2, HBV Genotype.
- 3, Phát hiện đột biến gene kháng thuốc điều trị, đột biến PC(precore); BCP(basal core promoter)...
- 4, HBVRNA: Định lượng.



II, HBsAg: Viêm gan siêu vi B.

FIRST
WORDS



A, HBsAg định tính.

Yes/No



B, HBsAg định lượng.

1, Đặc điểm HBsAg định lượng.

-Thay đổi theo các giai đoạn của viêm gan siêu vi B.

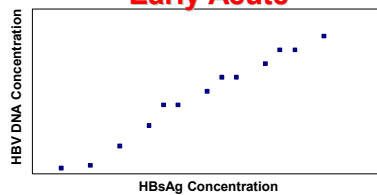
*Phase HBeAg(+) liên quan HBV DNA,cccDNA.

*Phase HBeAg(-) không liên quan.

- Liên quan với các marker của viêm gan siêu vi B.

Relationship between HBV DNA and HBsAg concentrations according to Stage of Infection

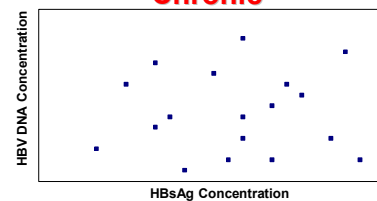
Early Acute



Good correlation in the rump-up phase

Kuhns and Busch, Mol Diag Ther 2006;10(2):77-91.

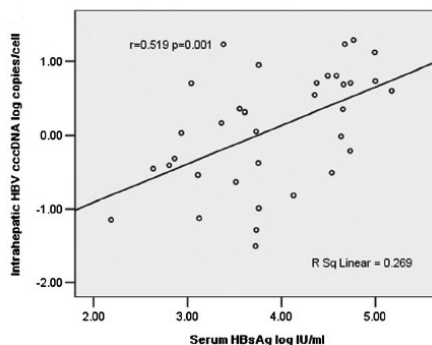
Chronic



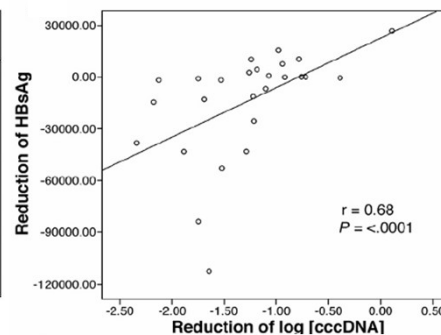
The concentration of serum HBsAg does not correlate with levels of serum HBV-DNA

qHBsAg is a non-invasive surrogate marker for intrahepatic cccDNA

Significant correlation between HBsAg and cccDNA levels¹



Significant correlation between reductions of HBsAg and of cccDNA levels²

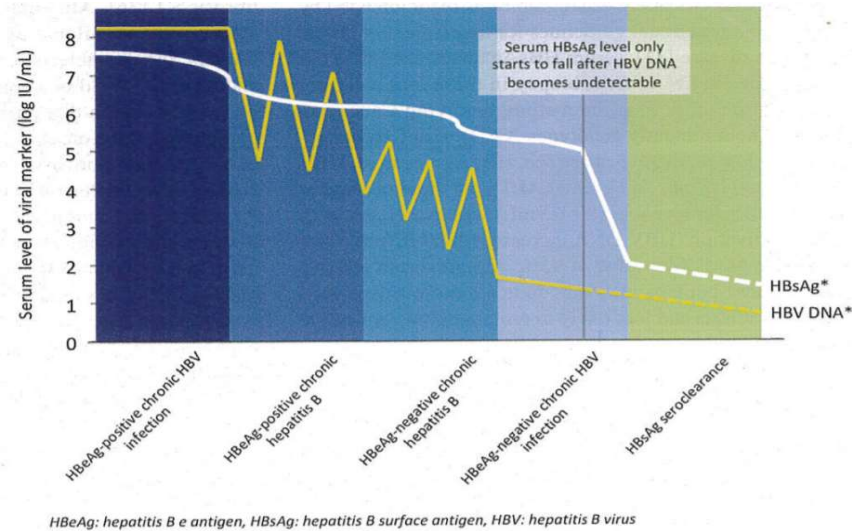


qHBsAg levels provides a non-invasive method of assessing the severity of HBV infection (the number of infected hepatocytes)

cccDNA = covalently closed circular DNA

1. Wang M, et al. *J Med Virol* 2013;8:219-27;
2. Chan HL, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1462-8.

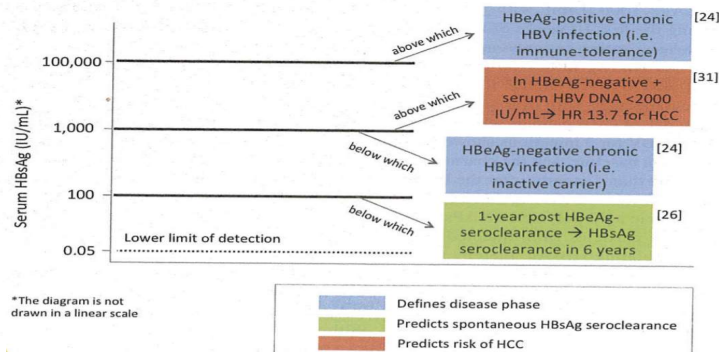
The serum kinetics of Hepatitis B surface antigen in different phases of natural course of chronic Hepatitis B infection.



Lung-Yi Mak et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology International*. Volume 14 Number 1. January 2020, p 35-46.

2, HBsAg định lượng đối với viêm gan siêu vi B không điều trị.

- Xác định các giai đoạn bệnh
- * Báo động virus tái hoạt động (HBsAg > 3500 IU/mL).
- Dự đoán thanh thải HBsAg tự nhiên.
- Dự đoán nguy cơ HCC.



Lung-Yi Mak et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology International*. Volume 14 Number 1. January 2020, p 35-46.

Định lượng HBsAg tiên lượng “hết” bệnh.

qHBsAg can predict spontaneous HBsAg loss in HBV carriers.

- Serum HBsAg level **<100 IU/ml** at 1 year post-HBeAg seroconversion can predict HBsAg loss within 6 years¹
- **HBsAg <10 IU/ml** is the strongest predictor of HBsAg loss in HBeAg-negative patients who have HBV DNA <2000 IU/ml²
- Decreasing HBsAg level (**<200 IU/ml** or a decrease of **≥1 log 10 IU/ml**) can predict HBsAg seroclearance in inactive CHB patients³

1. Tseng, Kao et al. Gastroenterology 2011.
2. Tseng, Kao et al. Hepatology 2012.
3. Chen YC, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011.

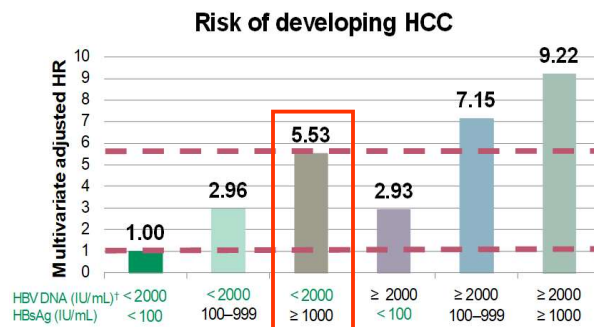
Định lượng HBsAg tiên lượng biến chứng bệnh

Lượng HBsAg và HBVDNA cao là chỉ dấu nguy cơ tiến triển sang Ung Thư Gan

REVEAL-HBV-N= 3653 cases; ERADICATE-N= 2688 cases.

- The REVEAL-HBV and ERADICATE-B studies illustrate that higher serum levels of HBsAg and HBV DNA at baseline are significantly associated with developing HCC.

- Patients with **HBV DNA <2,000 IU/mL and HBsAg <1,000 IU/mL** have the lowest risk of disease progression.



ĐỊNH LƯỢNG HBsAg GIÚP NHẬN BIẾT NHÓM NGUY CƠ CAO HCC KHI HBVDNA THẤP.

Chen et al. Hepatology 2011; Tseng et al. Gastroenterology 2012

3, Dùng HBsAg định lượng khi đang điều trị kháng siêu vi.

a. Đặc điểm HBsAg định lượng ở bệnh nhân đang điều trị kháng siêu vi:

- Điều trị Nucleos(t)ide analogues.
- Điều trị Peg-Interferon.
- Theo dõi hiệu quả đối với các thuốc kháng siêu vi mới.

b. Dự đoán thanh thải HBsAg trong huyết thanh.

c. Dự đoán kiểm soát virus sau ngừng thuốc NA.

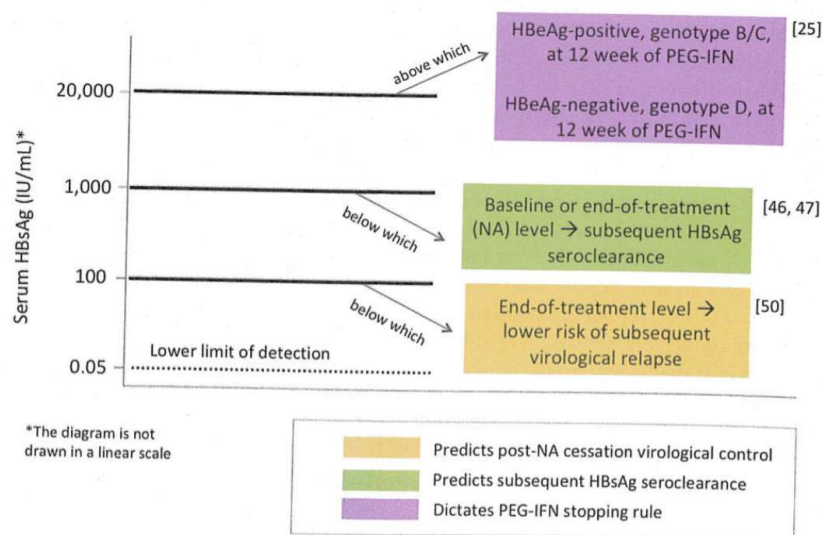
d. Hướng dẫn đáp ứng khi điều trị Peg-Interferon.

e. Giám sát hiệu quả các thuốc kháng virus mới.



Lung-Yi Mak et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. Hepatology International. Volume 14 Number 1. January 2020, p 35-46.

HBsAg định lượng đối với viêm gan siêu vi B điều trị kháng siêu vi.



Lung-Yi Mak et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. Hepatology International. Volume 14 Number 1. January 2020, p 35-46.

Định lượng HBsAg giúp theo dõi điều trị bệnh.

Số: 3310/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 29 tháng 7 năm 2019

QUYẾT ĐỊNH

VỀ VIỆC BAN HÀNH HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN VI RÚT B

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

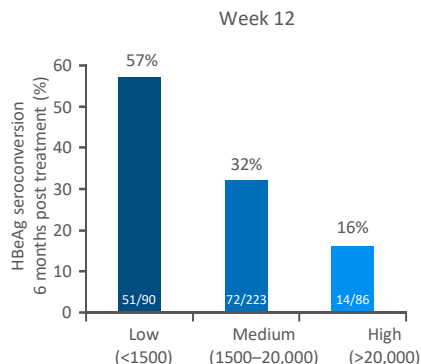
3.2. Điều trị thuốc kháng vi rút

3.2.1. Đang điều trị thuốc kháng vi rút

- Sau tháng điều trị đầu tiên, theo dõi lâm sàng, AST, ALT, creatinin huyết thanh mỗi 2-4 tuần tùy theo diễn tiến bệnh
- Khi bệnh đã ổn định (không có triệu chứng lâm sàng, AST, ALT < 2 lần ULN và có đáp ứng vi rút ban đầu): tái khám mỗi 12 tuần và làm các xét nghiệm công thức máu, AST, ALT, creatinin huyết thanh, HBeAg (nếu HBeAg còn dương tính), anti-HBe (khi đã mất HBeAg); đánh giá xơ hóa gan mỗi 24 - 48 tuần.
- Tải lượng HBV DNA thực hiện ở tuần điều trị thứ 12, 24 và 48, sau đó thực hiện mỗi 24 - 48 tuần hoặc khi ALT tăng không rõ nguyên nhân để đánh giá đáp ứng điều trị và khả năng tái phát HBV hoặc khi người bệnh không tuân thủ điều trị.
- Định lượng HBsAg (hoặc định tính nếu không làm được định lượng) mỗi 24 - 48 tuần để đánh giá khả năng mất HBsAg khi tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng và HBeAg âm tính.
- Nếu điều trị bằng IFN hoặc Peg-IFN: theo dõi công thức máu, glucose máu, ure máu, creatinin máu, chức năng tuyến giáp mỗi 4 - 2 tuần để phát hiện các tác dụng không mong muốn của thuốc
- Các xét nghiệm khác theo chỉ định lâm sàng.

Low on-treatment HBsAg levels are associated with higher rates of response

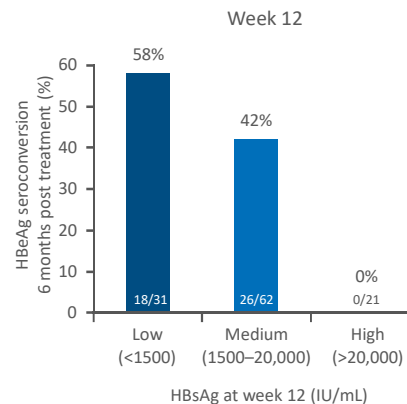
HBsAg-positive patients treated with Peg-IFN alfa-2a ± lamivudine for 48 weeks



P<0.0001 for <1500 IU/mL vs higher levels

Phase III study

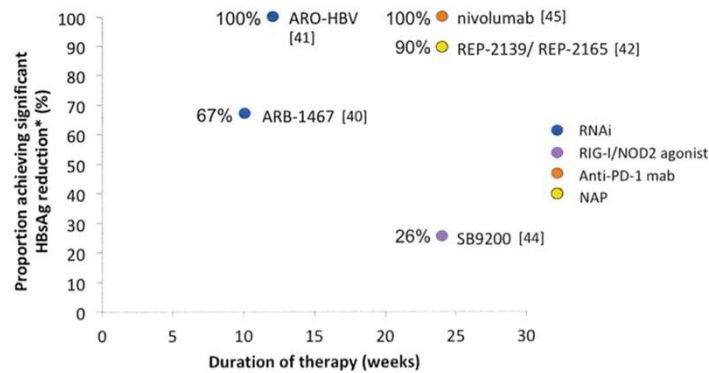
Piratvisuth et al. Hepatol Int. 2011; DOI 10.1007/s12072-011-9280-0



NEPTUNE

Lliao YF, et al. Hepatology 2011;54:1591-9

Therapeutic efficacies of selected novel antiviral agents with regard to serum hepatitis B surface antigen.



*Significant reduction was defined as ≥ 1 log IU/mL reduction in serum HBsAg for ARB-1467, ARO-HBV and REP-2139/REP-2165; for SB9200, it was defined as ≥ 0.5 log IU/mL reduction in serum HBsAg; for nivolumab, it was 0.47 log IU/mL reduction in serum HBsAg

Anti-PD-1 mab: anti-programmed death-1 monoclonal antibody, HBsAg: hepatitis B surface antigen, NAP: nucleic acid polymer, RIG-I/NOD2: retinoic acid-inducible gene-I and nucleotide-binding oligomerization domain, RNAi: Ribonucleic acid interfering gene silencer

Lung-Yi Mak et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. Hepatology International. Volume 14 Number 1. January 2020, p 35-46.

4, Trường hợp đặc biệt.



- Vai trò HBsAg định lượng 'nhạy cảm cao', 'siêu nhạy cảm cao' trong quần thể đặc biệt.
- Chẩn đoán HBV tiềm ẩn.
- Phát hiện HBV tái hoạt.
- Phát hiện viêm gan siêu vi B mạn ở siêu vi có HBsAg đột biến.



Lung-Yi Mak et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. Hepatology International. Volume 14 Number 1. January 2020, p 35-46.

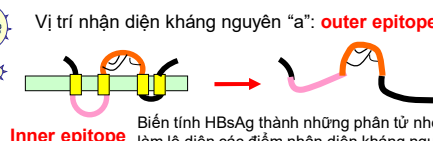
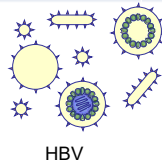
C, Giải pháp lý tưởng: 1 xét nghiệm cho 2 kết quả HBsAg định tính & định lượng.

- Thực hiện 1 lần cho biết: Có/Không, & con số cụ thể IU.
- Đảm bảo được độ nhạy & đặc hiệu.
- Người thầy thuốc hiểu rõ giá trị định tính, định lượng HBsAg.
- Hóa chất, trang thiết bị.
- Giá thành thích hợp ?



Điểm khác biệt giữa Lumipulse G HBsAg-Quant với các xét nghiệm khác

HBsAg định lượng	Đặc điểm nổi trội	<Phương pháp truyền thống>
Xét nghiệm định lượng truyền thống HBsAg	- Đích phát hiện: kháng nguyên bề mặt HBsAg của thể vi rút nguyên vẹn - Công cụ phát hiện: dùng kháng thể kháng lại vị trí nhận diện kháng nguyên "a" → Có phản ứng yếu với các thể viêm gan đột biến → Cạnh tranh với anti-HBs trong trường hợp tồn tại đồng thời HBsAg & Anti-HBs	Outer epitope
Lumipulse G HBsAg-Quant	- Đích phát hiện: phân tử HBsAg thu được sau khi biến tính vi rút - Công cụ phát hiện: dùng kháng thể kháng lại vị trí nhận diện kháng nguyên "a" bên ngoài và vị trí nhận diện kháng nguyên bên trong → Tăng độ nhạy vì tăng vị trí phát hiện → Phát hiện được cả các thể viêm gan đột biến vì nhận diện nhiều epitope khác nhau → Ít tương tác với anti-HBs trong mẫu huyết thanh	<Lumipulse G HBsAg-Quant> Outer epitope In the 1st reaction Inner epitope



Biến tính HBsAg thành những phân tử nhỏ hơn, làm lộ diện các điểm nhận diện kháng nguyên bên trong - **inner epitope**

The 57th Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Chemistry (2017)

Lumipulse G HBsAg-Quant: độ nhạy



High sensitivity HBs antigen reagent **HQ*** can be used both for **high sensitivity screening** and **therapy monitoring**. * Lumipulse G HBsAg-Quant

Measurement range of high sensitivity HBs antigen reagent (**HQ**)

Range with automatic dilution by analyzers

The frequency of HBsAg in high sensitivity zone was once case per a week.

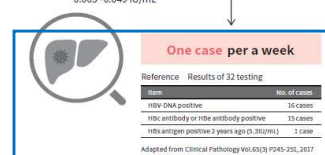
Examples

HQ used for 8 months

TĂNG ĐỘ NHẠY SẼ:

- ➡ TĂNG KHẢ NĂNG CHẨN ĐOÁN ĐƯỢC BỆNH.
- ➡ GIẢM BỎ SÓT BỆNH.

0.005 IU/mL ← High-Sensitivity Zone
0.005 ~ 0.049 IU/mL



Lumipulse G HBsAg Quant có thể phát hiện được HBsAg ở giai đoạn nhiễm rất sớm

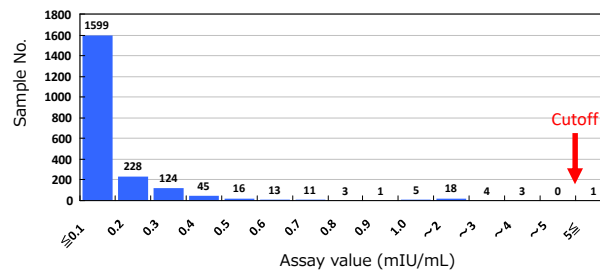
Lumipulse G HBsAg-Quant brochure

Lumipulse G HBsAg-Quant: Độ đặc hiệu

Lumipulse G HBsAg-HQ có độ đặc hiệu tốt hơn và ngưỡng cắt rất rõ.

PromedDx Panel, 2071 mẫu

Độ đặc hiệu được đánh giá trên 2071 mẫu âm tính.



Có 2070 cho kết quả âm tính trong tổng số 2071 mẫu phân tích, độ đặc hiệu 99.95%. Trong đó có 1599 trong số 2071 mẫu (77.2%) có kết quả 0.1 mIU/mL hoặc thấp hơn.

Product data sheet: HBsAg negative
Other HBV markers are not confirmed due to lack of sample volume

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (028) 384 9993 - 1900 4497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (028) 3827 0340 (Đến 13h) - Fax: (028) 3827 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com/www.medic-lab.com.vn

PID: 1928165 S.T.T: 1739
Ngày DK: 07/05/2019 Giờ lấy mẫu: 06:53:35
Giờ DK: 06:42:19 Giờ in lần 2: 02:29:49

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM
(BHL.TT.XN.02.1 - Phiên bản: 1.2)

Họ tên: **SON** Năm sinh: 1968 Phái: Nam DT: 064383483
Địa chỉ: **PVƯỜNG TẤU T. BỜ VANG TÀU** Loại mẫu: Máu
Đơn vị: **Medic** BS yêu cầu:

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU	MÃ QT
SGPT (ALT)	16.26	(3 - 30 U/L)	QT.TT.XN.01
Độ Lọc Cầu Thận (CKD-EPI)	*		
Creatinin/Serum	0.800	(M: 0.6 - 1.3; F: 0.5 - 1.1 mg/dL)	
eGFR (CKD-EPI)	103	(≥ 90 mL/min/1.73 m²)	
Cholesterol, Total ¹	4.82	(2.6 - 5.2 mmol/L)	QT.TT.XN.02
III. HUYẾT HỌC / ĐỒNG MÁU - HEMATOLOGY / COAGULATION			
A.F.P ³	2.79	(< 20 ng/mL)	QT.TT.XN.03
HBsAg định lượng (HBeAg)	NEG 0.019 IU/mL	(< 0.03 IU/mL)	QT.TT.XN.04

Ngày: 16/07/2020
Khoa Xét nghiệm

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (028) 384 9993 - 1900 4497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (028) 3827 0340 (Đến 13h) - Fax: (028) 3827 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com/www.medic-lab.com.vn

PID: 1928165 S.T.T: 1858
Ngày DK: 12/10/19 Giờ lấy mẫu: 16:40:09
Giờ DK: 08:16:02 Giờ in lần 2: 15:04:36

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM
(BHL.TT.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **SON** Năm sinh: 1968 Phái: Nam DT:
Địa chỉ: **Bác sĩ chỉ định:** Loại mẫu: Máu
Đơn vị: **Medic**

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU
HBcrAg (Fuji)	<2.0 Log U/mL	(<3.0 Log U/mL)
HBsAg (Fuji)	NEG S/CO 0.100	(S/Co <1)
HBsAg định lượng (Fuji)	POS 0.037 IU/mL	(<0.005 IU/mL)

Ngày: 05/11/19

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (028) 384 9993 - 1900 4497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (028) 3827 0340 (Đến 13h) - Fax: (028) 3827 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com/www.medic-lab.com.vn

PID: 2396684 S.T.T: 1147
Ngày DK: 04/04/2017 Giờ lấy mẫu: 08:17:53
Giờ DK: 08:04:34 Giờ in lần 2: 02:19:32

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM
(BHL.TT.XN.02.1 - Phiên bản: 1.2)

Họ tên: **QUỐC** Năm sinh: 1962 Phái: Nam DT: 0938710119
Địa chỉ: **ÔNG NHẬT T. BÔNG NAI** Loại mẫu: Máu
Đơn vị: **Medic** BS yêu cầu:

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU	MÃ QT
MDRD - 4	79	(60 - 130 mL/min/1.73 m²)	
LDL Cholesterol	3.48	(< 3.60 mmol/L)	
Triglycerides	2.12	(0.5 - 2.30 mmol/L)	
Cholesterol, Total ¹	5.43 IU	(2.6 - 5.2 mmol/L)	QT.TT.XN.02
III. HUYẾT HỌC / ĐỒNG MÁU - HEMATOLOGY / COAGULATION			
A.F.P ³	3.70	(< 20 ng/mL)	
HBsAg (Định tính, qualitative)	NEG S/CO 0.600	(Index < 1.5; S/Co < 1)	
Anti HBs (Định lượng, quantitative)	<2.00	(≥ 10 IU/mL)	
Anti HBe Total (IgG+IgM) (Roche)	POS S/CO 0.008	(S/Co > 1)	
Anti HCV (Định tính, qualitative)	NEG S/CO 0.030	(S/Co < 1; Index < 1)	

Ngày: 16/07/2020

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (028) 384 9993 - 1900 4497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (028) 3827 0340 (Đến 13h) - Fax: (028) 3827 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com/www.medic-lab.com.vn

PID: 2396684 S.T.T: 1719
Ngày DK: 17/08/2018 Giờ lấy mẫu: 06:32:57
Giờ DK: 06:17:47 Giờ in lần 2: 02:17:53

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM
(BHL.TT.XN.02.1 - Phiên bản: 1.2)

Họ tên: **QUỐC** Năm sinh: 1962 Phái: Nam DT: 0938710119
Địa chỉ: **ÔNG NHẬT T. BÔNG NAI** Loại mẫu: Máu
Đơn vị: **Medic** BS yêu cầu:

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU	MÃ QT
SGPT (ALT)	48.80 IU	(3 - 30 U/L)	QT.TT.XN.01
Độ Lọc Cầu Thận (CKD-EPI)	*		
Creatinin/Serum	0.890	(M: 0.6 - 1.3; F: 0.5 - 1.1 mg/dL)	
CKD-EPI	96	(≥ 90 mL/min/1.73 m²)	
Triglycerides	2.45 IU	(0.5 - 2.30 mmol/L)	
Cholesterol, Total ¹	5.36 IU	(2.6 - 5.2 mmol/L)	QT.TT.XN.02
III. HUYẾT HỌC / ĐỒNG MÁU - HEMATOLOGY / COAGULATION			
A.F.P ³	4.90	(< 20 ng/mL)	QT.TT.XN.03
HBsAg (Định tính, qualitative)	NEG S/CO 0.510	(Index < 1; S/Co < 1)	
Anti HBs (Định lượng, quantitative)	<3.10	(≥ 10 IU/mL)	
Anti HCV (Định tính, qualitative)	NEG Index 0.090	(S/Co < 1; Index < 1)	

Ngày: 16/07/2020

CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)
Hotline: (028) 384 9993 - 1900 4497
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM
Tel: (028) 3827 0340 (Đến 13h) - Fax: (028) 3827 1224
Email: admin@medic-lab.com
www.medic-lab.com/www.medic-lab.com.vn

PID: 2396684 S.T.T: 3143
Ngày DK: 16/06/2020 Giờ lấy mẫu: 07:34:33
Giờ DK: 07:27:47 Giờ in lần 2: 06:18:26

PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM
(BHL.TT.XN.02.1 - Phiên bản: 1.2)

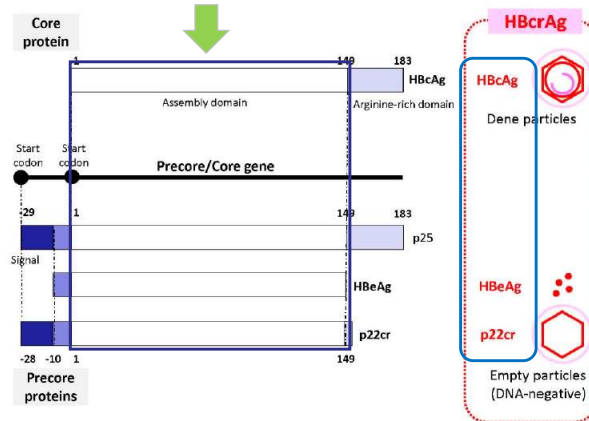
Họ tên: **QUỐC** Năm sinh: 1962 Phái: Nam DT: 0938710119
Địa chỉ: **ÔNG NHẬT T. BÔNG NAI** Loại mẫu: Máu
Đơn vị: **Medic** BS yêu cầu: **HỒ TẤN ĐẠT (PK. GAN)**

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	KHOẢNG THAM CHIẾU	MÃ QT
GGT ¹	26.64	(M < 55 U/L; F < 36 U/L)	QTSM004
Cholesterol, Total ¹	4.69	(2.6 - 5.2 mmol/L)	QTSM003
SGOT (AST) ¹	20.28	(< 35 U/L)	QTSM005
SGPT (ALT)	19.45	(3 - 30 U/L)	QTSM013
Độ Lọc Cầu Thận (CKD-EPI)	*		
Creatinin/Serum	0.890	(M: 0.6 - 1.3; F: 0.5 - 1.1 mg/dL)	QTSM007
eGFR (CKD-EPI)	94	(≥ 90 mL/min/1.73 m²)	
III. MIỄN DỊCH - IMMUNOLOGY			
A.F.P ³	3.34	(< 20 ng/mL)	QTSM008
HBcrAg (Fuji)	3.0 Log U/mL	(< 3.0 Log U/mL)	QTSM155
HBsAg định lượng siêu nhạy (Fuji)	POS 0.068 IU/mL	(< 0.005 IU/mL)	QTSM114

Ngày: 16/07/2020

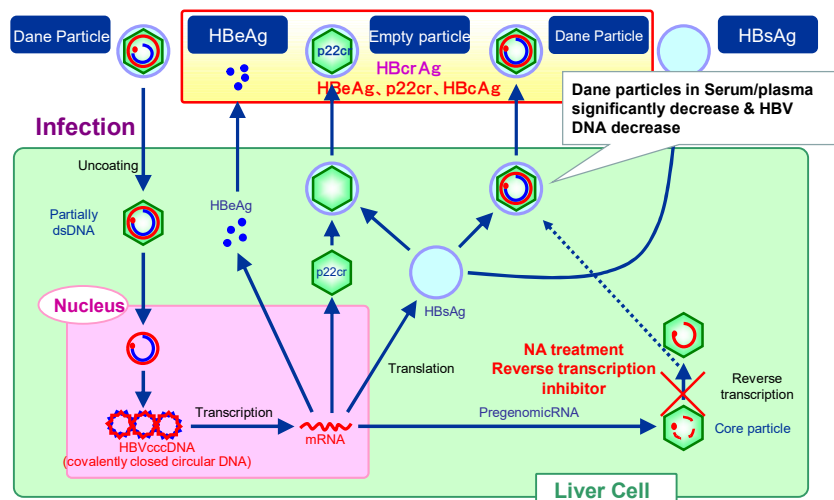
III, Giới thiệu xét nghiệm HBcrAg

- Xét nghiệm HBcrAg phát hiện đồng thời 3 thành phần: HBcAg, HBeAg và protein p22cr trên cùng gen C của vi rút viêm gan B.
- Cả 3 kháng nguyên này có cùng vị trí nhận diện kháng nguyên 149 acid amin.



- Ngưỡng phân tích:** 3,0-7,0 LogU/mL (1,0-10.000,0 kU/mL)

Chu trình tăng sinh của HBV khi điều trị bằng thuốc Nucleoside analogue (NA).

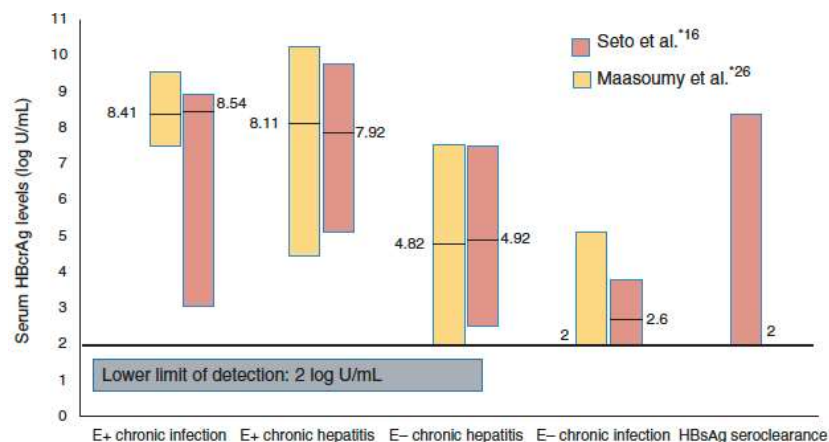


Wong, et al, Liver International 2017

Ý NGHĨA HBcrAg TRONG THỰC HÀNH.

1. Theo dõi các phase trong HBV.
2. Liên quan HBV DNA.
3. Tương quan cccDNA.
4. Đánh giá hiệu quả điều trị. Quyết định ngưng điều trị.
5. Phát hiện HBV tiềm ẩn.
6. Dự đoán xơ gan, HCC.
7. Dự đoán tái hoạt HBV.

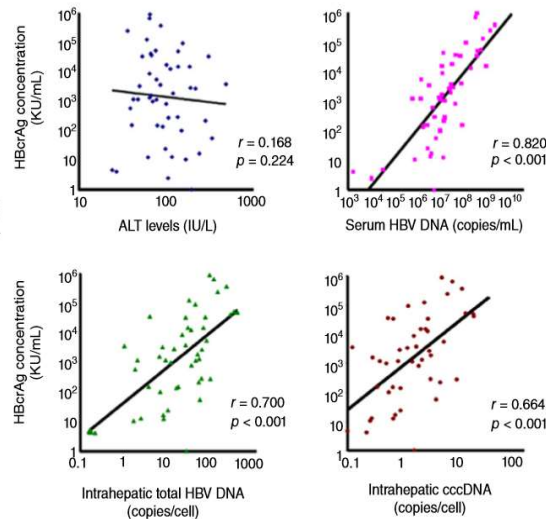
1, HBcrAg in natural history of chronic hepatitis B



Mak LY... Yuen MF. Aliment Pharmacol Ther 2018;47(1):43-54

2, Tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA huyết thanh, HBV DNA trong gan, cccDNA trong tế bào gan

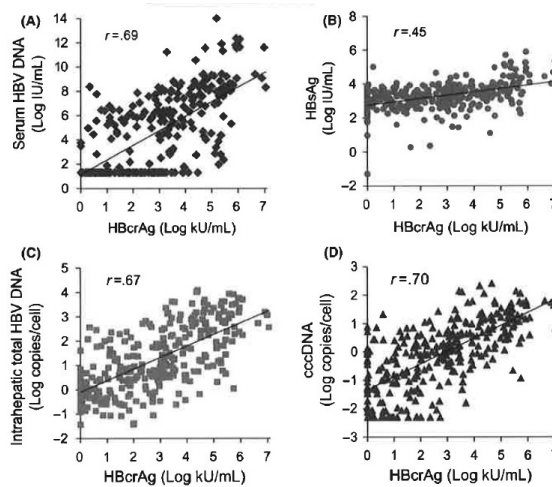
Figure 5 Correlation between HBcrAg, serum HBV DNA levels, and total hepatic HBV DNA and cccDNA.



JSH Guidelines for HBV infection. *Hepatology Research.*, 2014; 44 (Suppl. 1): 1-58

Correlation with HBV-DNA and cccDNA

HBcrAg has excellent correlation with cccDNA and HBV DNA (tế bào gan)



HBcrAg correlated positively with:

- (A) Serum HBV DNA ($r=.69$, $P<.0001$)
- (B) HBsAg ($r=.45$, $P<.0001$)
- (C) Intrahepatic total HBV DNA ($r=.67$, $P<.0001$)
- (D) cccDNA ($r=.70$, $P<.0001$)

FIGURE 1 Correlation between levels of HBcrAg and serum HBV DNA (A); HBsAg (B); intrahepatic total HBV DNA (C); and cccDNA (D) in the 305 samples tested. The correlation coefficients (r) are shown in the graphs, all with $P<.0001$.

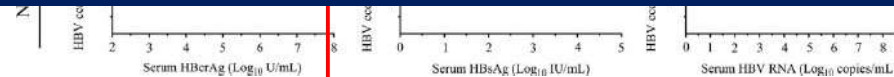
Wong, et al, Liver International 2017

3, Nồng độ HBcrAg huyết thanh tương đương với cccDNA tốt hơn sự tương quan giữa HBV RNA và HBsAg với cccDNA, bất kể HBeAg dương hay âm.

TABLE 4 Correlation of intrahepatic cccDNA with HBcrAg, HBsAg and HBV RNA stratified by inflammatory grade and HBV DNA level among HBeAg-positive patients

Parameter	cccDNA				cccDNA			
	G < 2		G ≥ 2		HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/mL		HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ IU/mL	
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
Serum HBcrAg	0.852	0.000	0.743	0.000	0.848	0.000	0.828	0.000
Serum HBsAg	0.650	0.000	0.750	0.000	0.632	0.000	0.926	0.000
Serum HBV RNA	0.513	0.000	0.551	0.006	0.575	0.000	0.417	0.011

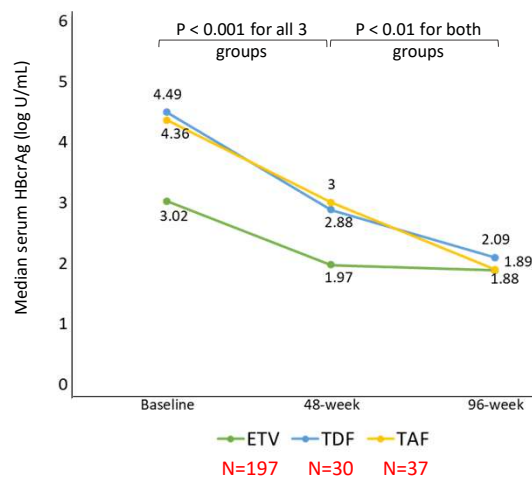
HBcrAg tương quan với cccDNA tốt hơn HBsAg và HBV RNA tương quan với cccDNA, bất kể mức độ viêm (G < 2 vs. G ≥ 2) hoặc nồng độ HBV DNA (<8 vs. ≥8 log IU/mL).



Chen EQ et al. J Viral Hepat 2019.

4. Đánh giá hiệu quả điều trị, quyết định ngưng điều trị.

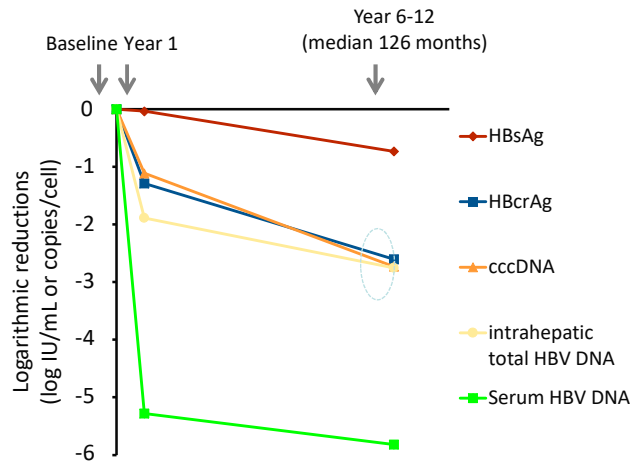
HBcrAg levels on 2-year TDF/ TAF/ ETV treatment.



ETV: entecavir, HBcrAg: hepatitis B core-related antigen,
TAF: tenofovir alafenamide, TDF: tenofovir disoproxil fumarate

Mak LY...Yuen MF.

Mức độ giảm của HBcrAg tương đương với mức độ giảm của cccDNA khi điều trị kéo dài bằng NUCs



Lai CL...Yuen MF. *J Hepatol* 2017;66(2):275-281

Hỗ trợ theo dõi điều trị B khi HBV DNA không phát hiện

genes

MDPI

Review

The Role of Hepatitis B Core-Related Antigen

Takako Inoue¹ and Yasuhiro Tanaka^{1,2,*}

¹ Department of Clinical Laboratory Medicine, Nagoya City University Hospital, Nagoya 467-8602, Japan; clinoue@med.nagoya-cu.ac.jp

² Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan

* Correspondence: ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp; Tel.: +81-52-853-8191

Received: 2 April 2019; Accepted: 6 May 2019; Published: 9 May 2019



Abstract: Hepatitis B virus (HBV) cannot be completely eliminated from infected hepatocytes due to the existence of intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA). Serological biomarkers reflect intrahepatic viral replicative activity as non-invasive alternatives to liver biopsy. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) is a novel biomarker that has an important role in chronic hepatitis B (CHB), because it correlates with serum HBV DNA and intrahepatic cccDNA. In clinical cases with undetectable serum HBV DNA or loss of HBsAg, HBcrAg still can be detected and the decrease in HBcrAg levels is significantly associated with promising outcomes for CHB patients. HBcrAg can predict spontaneous or treatment-induced hepatitis B envelope antigen (HBeAg) seroconversion, persistent responses before and after cessation of nucleos(t)ide analogues, potential HBV reactivation, HBV reinfection after liver transplantation, and risk of hepatocellular carcinoma progression or recurrence. In this review, the clinical applications of HBcrAg in CHB patients based on its virological features are described. Furthermore, new potential therapeutic anti-HBV agents that affect intrahepatic cccDNA are under development, and the monitoring of HBcrAg might be useful to judge therapeutic effects. In conclusion, HBcrAg might be a suitable surrogate marker beyond other HBV markers to predict the disease progression and treatment responses of CHB patients.

Chiến lược ngưng thuốc NUCs

Tiêu chí ngưng thuốc trong liệu pháp kháng vi rút.

- 1) HBV DNA không phát hiện.
- 2) Chuyển đổi huyết thanh HBeAg.
- 3) Giảm HBcrAg ($< 3 \log \text{ U/mL}$).
- 4) Giảm HBsAg.
- 5) Không gồm các xơ hóa nghiêm trọng.

JSH guideline

Hướng dẫn của Nhật JSH: tính điểm nguy cơ và đánh giá ngưng thuốc NUCs based on HBsAg and HBcrAg.

Cut-offs determined by ROC curve

HBsAg	$< 80 \text{ IU/ml}$	score 0
	$80 \sim 800 \text{ IU/ml}$	score 1
	$\geq 800 \text{ IU/ml}$	score 2

HBcrAg	$< 3.0 \log \text{ U/ml}$	3.0	score 0
	$\sim 4.0 \log \text{ U/ml}$		score 1
	$\geq 4.0 \log \text{ U/ml}$		score 2

Mất HBsAg rất hiếm.

Cut-off = $3 \log \text{ U/mL}$



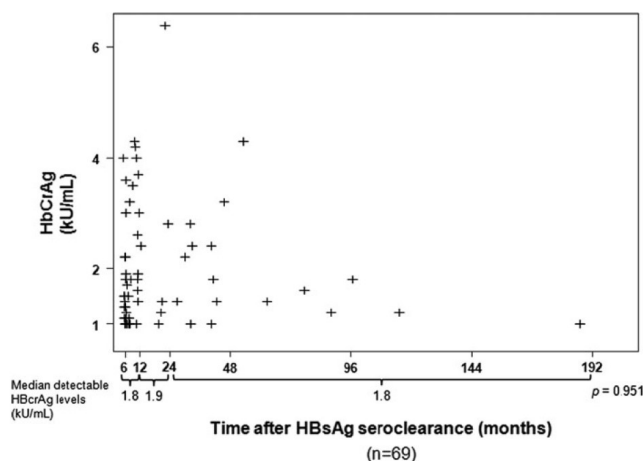
Tổng điểm	0	Nhóm nguy cơ thấp
	1 – 2	Nhóm nguy cơ trung bình
	3 – 4	Nhóm nguy cơ cao

(Matsumoto A et al., Hepatol Res 2012)

BỘ Y TẾ ----- Số: 3310/QĐ-BYT	CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc ----- Hà Nội, ngày 29 tháng 7 năm 2019
QUYẾT ĐỊNH VỀ VIỆC BAN HÀNH HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN VI RÚT B BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ	
2.6. Thời gian điều trị 2.6.1. Thời gian điều trị với thuốc NAs kéo dài, có thể suốt đời - Người bệnh xơ gan phải điều trị suốt đời. - Người bệnh chưa xơ gan: điều trị lâu dài, có thể xem xét ngưng điều trị trong các trường hợp sau đây: + VGVR B mạn với HBeAg dương tính: có thể ngưng điều trị sau khi đã điều trị thêm 12 tháng kể từ khi có chuyển đổi huyết thanh HBeAg (HBeAg âm tính, anti-HBe dương tính và tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng) hoặc mất HBsAg + VGVR B mạn với HBeAg âm tính: có thể ngưng điều trị khi tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng và mất HBsAg + Nếu không thể đo tải lượng HBV DNA, có thể cân nhắc ngưng thuốc kháng vi rút khi mất HBsAg kéo dài ít nhất 12 tháng trước khi ngưng điều trị (bất kể tình trạng HBeAg) + HBcAg âm tính. - Chỉ ngưng điều trị khi người bệnh có điều kiện theo dõi định kỳ trong thời gian dài để đánh giá khả năng tái hoạt HBV sau khi ngưng thuốc. Giải thích và tư vấn cho người bệnh nguy cơ bùng phát VGVR B, bệnh gan mất bù và ung thư gan sau khi ngưng điều trị.	

5. Phát hiện HBV tiềm ẩn.

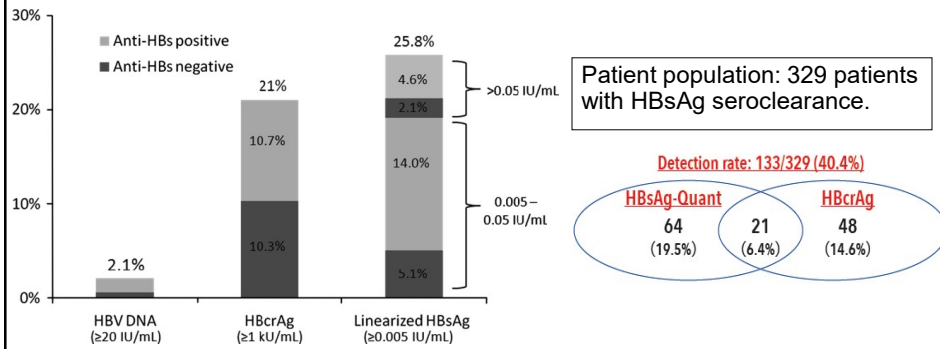
Detectable HBcAg over long time after HBsAg seroclearance



Seto WK... Yuen MF. Hepatol Int 2013;7(1):98-105

HBcrAg in chronic hepatitis B with HBsAg seroclearance

Using novel HBcrAg and HBsAg-Quant assays, viral serologic activity after HBsAg seroclearance was demonstrated in more than **40%** of CHB patients



Seto WK et al. Hepatol Int. 2013;7:98-105

6. Dự đoán xơ gan, HCC.

HBcrAg: Development of cirrhosis

529 patients not on treatment FIB-4 > 3.6 to define cirrhosis

Table 3 Multivariate analysis of HBV markers related to the development of cirrhosis

HBV marker	HR	95% CI	P value
HBV genotype			
Non-genotype C ($n = 105$)	1		
Genotype C ($n = 338$)	1.05	0.48–2.29	0.909
HBsAg			
< 3.0 log IU/mL ($n = 220$)	1		
≥ 3.0 log IU/mL ($n = 284$)	0.53	0.30–0.94	0.031
HBV DNA			
< 4.3 log IU/mL ($n = 462$)	1		
≥ 4.3 log IU/mL ($n = 67$)	1.10	0.52–2.32	0.807
HBcrAg			
< 3.7 log U/mL ($n = 472$)	1		
≥ 3.7 log U/mL ($n = 57$)	3.28	1.60–6.75	0.001
Precore			
Wild type ($n = 60$)	1		
Mutant ($n = 320$)	3.19	0.76–13.34	0.112
BCP			
Wild type ($n = 119$)	1		
Mutant ($n = 224$)	1.91	0.92–3.95	0.081

Tada T et al., J Gastroenterol Hepatol 2018;33:918-25

HBcrAg Levels and HCC

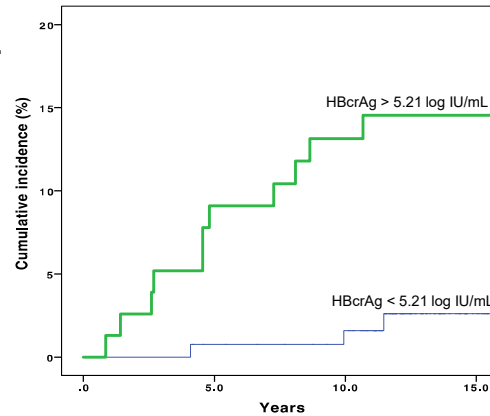
Cut-off HBcrAg levels: **5.21 log IU/mL**.

Sensitivity 78.6%

Specificity 65.8%

NPV 97.7%

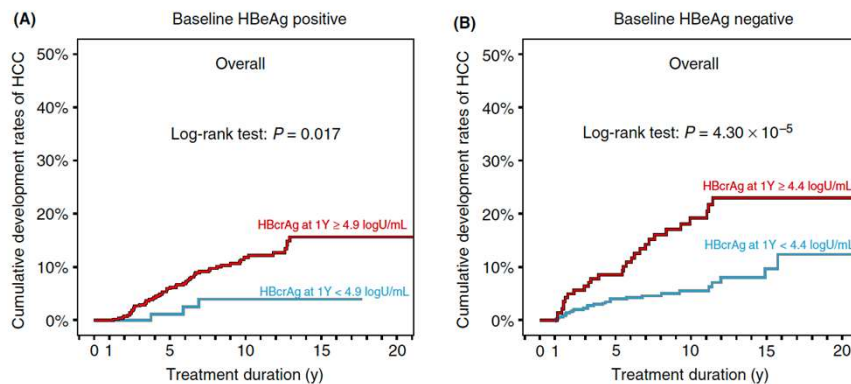
PPV 14.3%



To WP ... Yuen MF. *J Viral Hepat* 2019.

HBcrAg và Nguy cơ HCC sau 1 năm điều trị NUC

Study population: 1,268 patients on NUCs (667 HBeAg +ve; 601 HBeAg -ve)

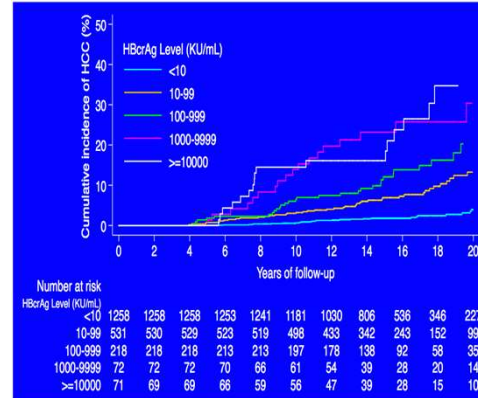
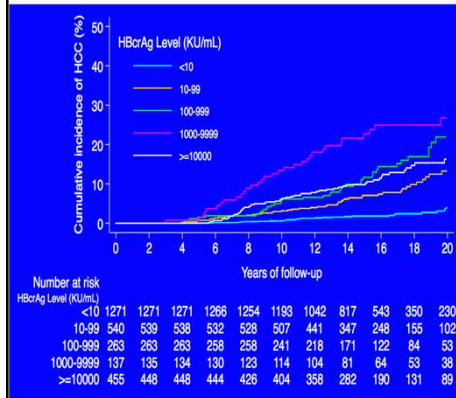


Hosaka et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:457-71

Mối tương quan giữa HBcrAg và HCC

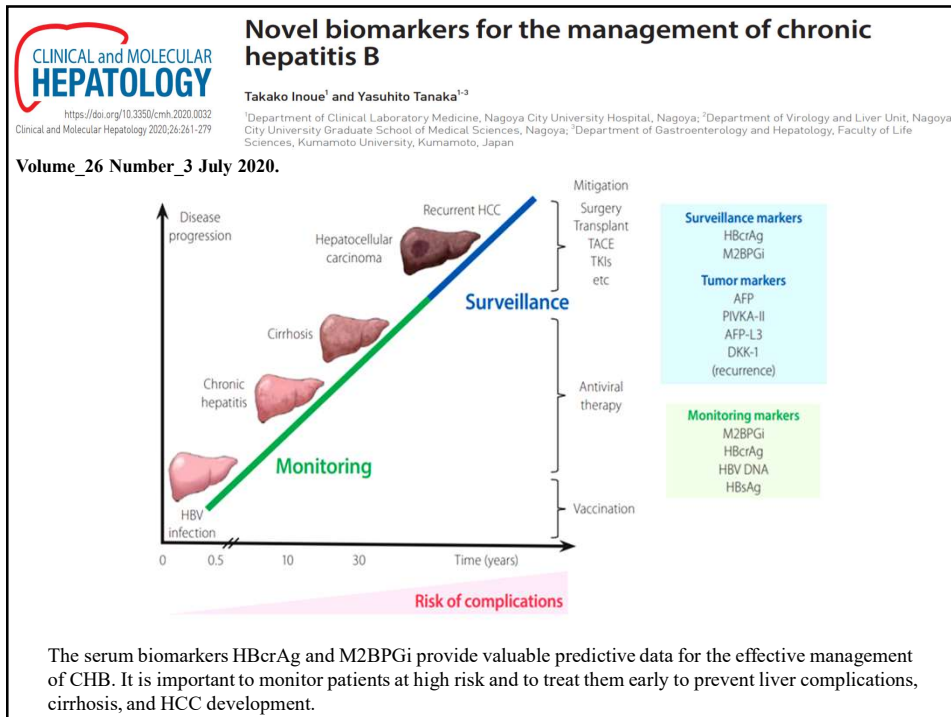
Tất cả bệnh nhân

Bệnh nhân HBeAg-negative



Ngưỡng cắt của HBcrAg: 10KU/ml hay 4 LogU/ml, có nguy cơ HCC rất cao.

Tseng and Kao, Gastroenterology 2012

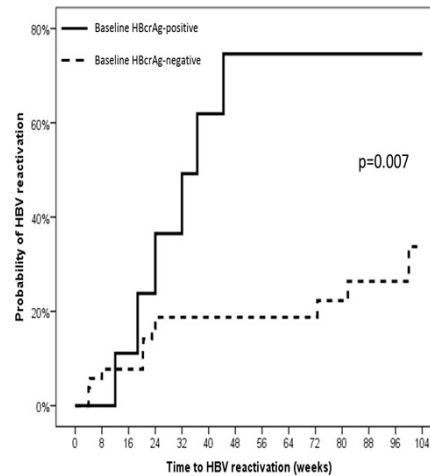


7. Dự đoán tái hoạt HBV khi dùng ức chế miễn dịch.

HBcrAg và Nguy cơ bùng phát virus B

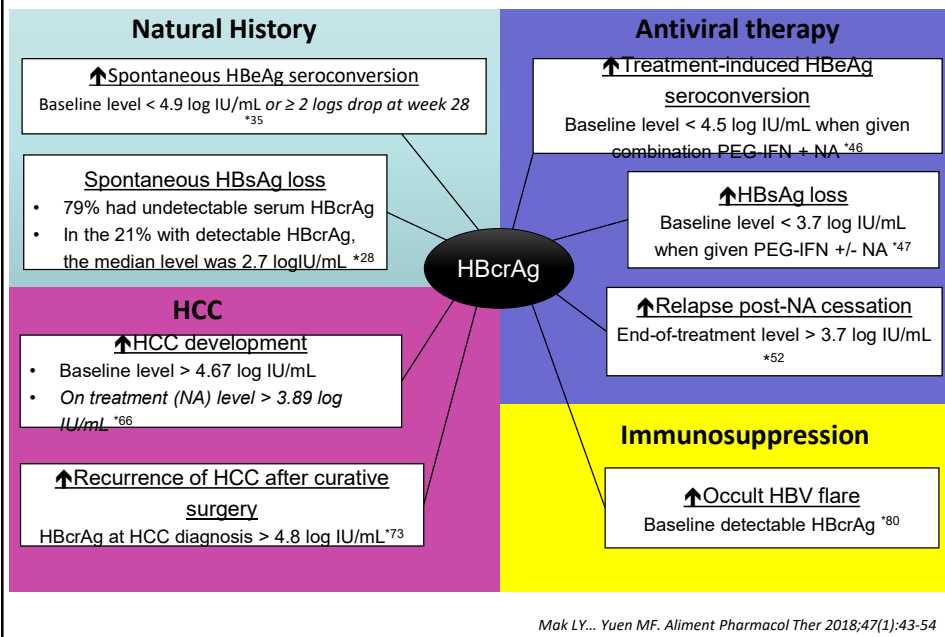
Nguy cơ bùng phát viêm gan vì rút B tích lũy trên bệnh nhân nhiễm Viêm gan B tiềm ẩn, khi dùng liệu pháp hóa trị có rituximab.

HBcrAg level < 3 log is considered "Negative".



Seto WK...Yuen MF. Am J Gastroenterol 2016;111(12):1788-95

Tóm tắt giá trị lâm sàng của xét nghiệm HBcrAg



Mak LY... Yuen MF. Aliment Pharmacol Ther 2018;47(1):43-54

CLINICAL and MOLECULAR HEPATOLOGY
<https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0032>
 Clinical and Molecular Hepatology 2020;26:261-279

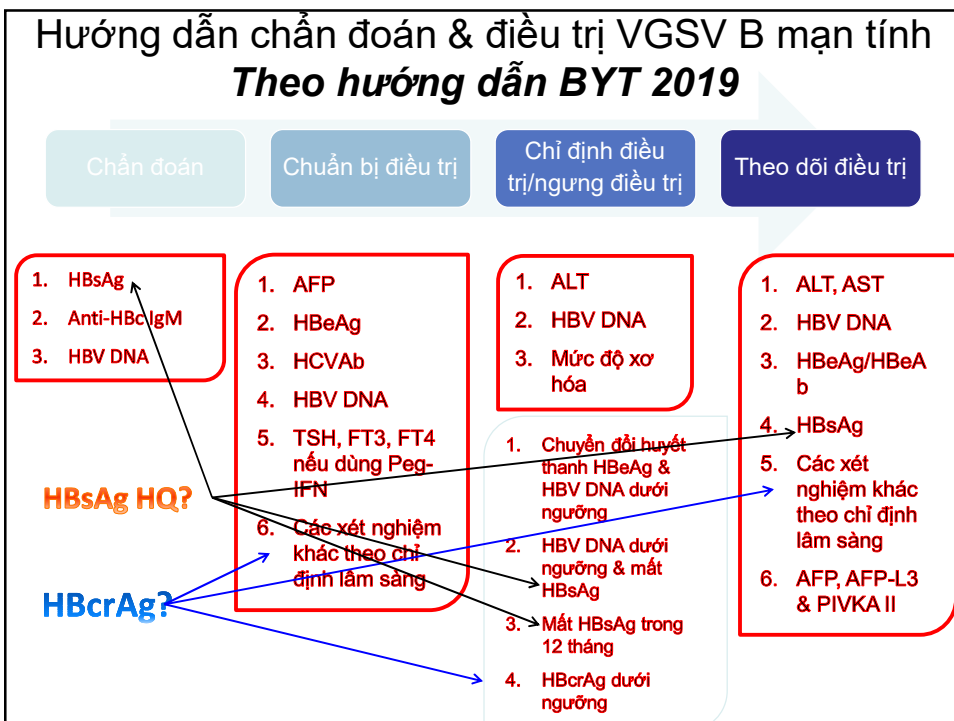
Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B
 Takako Inoue^{*} and Yasuhito Tanaka^{1,3}

^{*}Department of Clinical Laboratory Medicine, Nagoya City University Hospital, Nagoya; ¹Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya; ²Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Volume_26 Number_3 July 2020.

Category	Finding	HBcrAg level (log U/mL) and point	Reference
Natural history	HBeAg seroconversion	<4.92 log U/mL during the clinical course	37
	HBsAg seroclearance	Undetectable (79%), 2.7 log U/mL (median of 21%) during the clinical course	37,48
cccDNA activity	Lower amounts of intrahepatic cccDNA and lower cccDNA activity	<3 log U/mL	38
	Identification of inactive carriers with a high accuracy (any HBV genotype)	HBcrAg <3 log U/mL plus HBV DNA ≤2,000 IU/mL	39
Anti-HBV treatment	HBeAg seroconversion by PEG-IFN at 12 weeks	>8 log U/mL (no response) at the beginning of therapy	49
	HBeAg seroconversion by PEG-IFN plus NA for 4 weeks followed by PEG-IFN for 20 weeks	>4.5 log U/mL (no response) at the beginning of therapy	140
	No LAM resistance	<4.6 log U/mL at 6 months of treatment	141
	Viological relapse within 1 year of NA cessation	>3.7 log U/mL at NA cessation	56
	Viological relapse regardless of undetectable HBV DNA for at least 6 months	3.2-3.7 log U/mL at NA (LAM or ETV) cessation	53,54
HCC occurrence/recurrence	At high risk for HCC with intermediate viral load (HBV DNA 2,000-10,999 U/mL)	≥4.0 log U/mL	65
	Cumulative incidence of HCC during NA treatment	≥3.4 log U/mL at the time of HBV DNA disappearance	56
	HCC development during NA treatment	Detectable HBcrAg during NA treatment	63
	Long-term effect of NA treatment on HCC progression	Higher serum levels of HBcrAg and BCP mutations were associated with progression to HCC, independent of NA therapy	62
	Evaluation of HCC occurrence	HBcrAg >3.0 log U/mL and HBsAg >3.0 log IU/mL (cut-off values)	67
	Incidence of HCC for treatment-experienced patients	>4.67 log U/mL at pre-treatment, >3.89 log U/mL at post-treatment	66
	HCC development during NA treatment	Detectable HBcrAg during NA treatment	63
	Incidence of HCC for treatment-naïve patients	>2.9 log U/mL during follow-up period	61,64
	HCC recurrence within 2 years	>4.8 log U/mL at time of HCC diagnosis	61,64
	HBV reactivation	Detectable HBcrAg at baseline	142
HBV reinfection	High levels of post-liver transplantation cccDNA	>4 log U/mL before liver transplantation	143

Clinical applications of HBcrAg in CHB patients



IV, KẾT LUẬN.

- ☞ Viêm gan siêu vi B: Còn nhiều thách thức trong kiểm soát bệnh: Nguy cơ biến chứng vẫn còn dù bệnh đã được kiểm soát.
- ☞ Vai trò quan trọng của xét nghiệm trong bệnh viêm gan siêu vi B: Từ chẩn đoán, theo dõi điều trị, tiên lượng bệnh đến phòng ngừa.
- ☞ Nhiều tiến bộ của xét nghiệm đã góp phần trong cuộc chiến chống lại HBV.
 - *Các xét nghiệm định lượng kháng nguyên HBsAg là công cụ mới giúp ích nhiều trong việc quản lý bệnh viêm gan siêu vi B.*
 - *Độ nhạy HBsAg càng cao: Tăng khả năng chẩn đoán bệnh.*
 - *HBcrAg là 1 dấu ấn mới giữ vai trò quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị có hết không, đặc biệt với các thuốc mới – “DAA”, tiên lượng diễn tiến bệnh cũng như nguy cơ các biến chứng của bệnh.*
- ☞ Người thầy thuốc: Phải hiểu được ý nghĩa các xét nghiệm dấu ấn của HBV.
- ☞ Phòng ngừa vẫn giữ 1 vị trí cực kỳ quan trọng.

