

TRATAMENTUL ACTUAL AL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B

F. A. Căruntu*

REZUMAT

Hepatita cronică cu virus B este asociată cu o morbiditate și mortalitate semnificativă iar costurile economice sunt considerabile.

Articolul prezintă tipurile de tratamente antivirale aprobate la nivel mondial pentru managementul hepatitei cronice cu virus B, protocolul terapeutic și criteriile de selecție a pacienților.

Cuvinte cheie: hepatită cronică cu virus B, terapie antivirală, protocol terapeutic.

ABSTRACT

The current treatment of chronic hepatitis with B virus

Chronic hepatitis with B virus is associated with a morbidity and a significant mortality and the economic costs are considerable.

The article presents the types of antiviral treatment approved to world level for management of chronic hepatitis with B virus, the therapeutic protocol and the patients selection criteria.

Key words: chronic hepatitis with B virus, antiviral therapy, therapeutic protocol.

Infecția cronică cu virus hepatitic B este un proces dinamic în cadrul căruia interacționează virusul hepatitic B, hepatocitele și sistemul imun al gazdei.

Evoluția bolii este caracterizată printr-o serie de perioade de activare și de remisiune.

În ansamblu, istoria naturală a bolii poate fi descrisă ca având o evoluție în mai multe faze succesive: *faza de imunotoleranță* (caracterizată prin prezența AgHBs, AgHBe, nivele foarte mari de ADN-VHB seric, transaminaze normale sau ușor crescute), *faza imunoactivă sau de clearance imun* (caracterizată prin scăderea nivelului ADN-VHB seric și creșterea transaminazelor; în această fază poate avea loc seroconversia AgHBe → anticorpi antiHBe) și *faza non-replicativă, de purtător inactiv sau de control imun* (caracterizată prin prezența anticorpilor antiHBe, printr-un nivel scăzut sau nedetectabil al replicării virale și prin transaminaze normale).

În unele cazuri aceste faze sunt urmate de rezoluția infecției cu VHB cu dispariția AgHBs și apariția anticorpilor antiHBs.

În alte cazuri, în cursul seroconversiei, sunt selectate variante virale care nu produc AgHBe, evoluția bolii fiind spre hepatită cronică AgHBe negativă (caracterizată prin prezența replicării virale și nivelului crescut al transaminazelor)- *faza de reactivare sau de scăpare imună*.

În momentul de față, terapia antivirală este indicată în cazul pacienților aflați în faza imunoactivă a bolii și în cazul celor cu hepatită cronică activă AgHBe negativă.

Infecția cronică cu virus hepatitic B este un proces complex care poate evolua în timp de la faze ușoare de boală la ciroză hepatică, la ciroză hepatică decompensată și la carcinom hepatocelular.

Este evidentă astfel necesitatea unui tratament antiviral eficient care în mod ideal ar trebui să ducă la clearance viral. Acesta ar avea drept consecință prevenirea sau reducerea leziunilor hepatice cu prevenirea sau limitarea progresiei bolii și implicit cu creșterea duratei de viață a pacienților.

Din păcate, nu există imunitate sterilizantă după infectarea cu VHB. Genomul viral persistă ca o infecție latentă cu o rată de replicare redusă, ținută sub control de răspunsul imunitar al gazdei. Chiar la pacienții seronegativi pentru AgHBs se poate detecta un nivel scăzut al replicării virale ținută sub control de o reactivitate puternică a limfocitelor T specifice. Astfel, dispariția AgHBs și apariția anticorpilor antiHBs, spontan sau după terapia antivirală, nu semnifică eradicare virală, existând posibilitatea ca boala să se reactiveze, mai ales la pacienții imunodeprimați.

Persistența timp de zeci de ani a *cccADN* în hepatocitele infectate ne arată de asemenea că nu putem vorbi de eradicare virală în cazul infecției cronice cu VHB, chiar la pacienții AgHBs negativi. *cccADN* (*covalently closed circular ADN*) este o formă replicativă a genomului VHB și reprezintă o etapă centrală în cursul ciclului replicativ viral. De asemenea, *cccADN* este și un factor determinant al eșecului terapeutic și unul dintre elementele virale implicate în selectarea mutantelor rezistente la tratament.

Rezultă astfel că scopul imediat al tratamentului este o supresie rapidă, profundă și durabilă a replicării virale, asociată sau nu cu creșterea reactivității limfocitelor T specifice.

Mentținerea replicării virale la un nivel scăzut sau nedetectabil duce implicit la normalizarea transaminazelor, accelerarea seroconversiei (de la AgHBe pozitiv la AgHBe negativ cu apariția anticorpilor antiHBe) și la ameliorare histologică.

Un obiectiv mai greu de atins este negativarea AgHBs și apariția anticorpilor antiHBs.

Este evident că scopul pe termen lung al terapiei este prevenirea progresiei bolii spre ciroză, decompensare hepatică și carcinom hepatocelular.

Aceste obiective nu pot fi întotdeauna atinse datorită lipsei de răspuns la tratament (în unele cazuri) și a ratei mari de recăderi după oprirea tratamentului la un număr mare de pacienți (mai ales la cei cu hepatită cronică cu AgHBe

negativ).

Putem spune că replicarea virală a VHB reprezintă boala iar apariția leziunilor histologice hepatice este consecința acestei boli. Supresia virală susținută sub terapie pare să ducă la ameliorare histologică.

Fiind vorba despre o infecție virală cronică, care nu poate fi eradicată, cu o evoluție gravă, tratamentul antiviral al acesteia este justificat atât timp cât el își păstrează eficiența (menținerea replicării virale la nivele foarte scăzute sau nedetectabile).

Nu toți pacienții cu infecție cronică cu VHB sunt eligibili pentru tratament; în prezent, recomandările Ghidului Terapeutic a AASLD- American Association For The Study of Liver Diseases- (martie 2004) sunt următoarele. (Tabel I)

La ora actuală există trei tipuri de tratamente antivirale aprobate la nivel mondial pentru managementul hepatitei cronice cu VHB: *Interferonul alfa*, *Lamivudina* (analog

nucleozidic) și *Adefovirul dipivoxil* (analog nucleotidic).

Fiecare dintre acestea prezintă avantaje și dezavantaje din punct de vedere al eficienței, durabilității răspunsului, apariției rezistenței, duratei terapiei, modului de administrare, efectelor adverse și bineînțeles al costului terapiei.

Putem face o comparație între cele trei tipuri de tratament aprobate pentru hepatita cronică cu virus B.

Recomandarea unui anumit tip de terapie este decizia medicului curant și este făcută individualizat, de la caz la caz, ținându-se seama de mai mulți parametri.

Au fost identificați mai mulți factori predictivi ai răspunsului la terapie: nivelul transaminazelor (reflectă răspunsul imunitar al gazdei sau turn-overul celular), nivelul ADN- VHB, genotipul VHB, vârsta, sexul, vechimea bolii, modul de infectare și riscul de apariție a rezistenței (în cazul analogilor nucleozidici sau nucleotidici).

Tabel I

AgHBe	ADN- VHB	ALT	STRATEGII TERAPEUTICE
+	+	$\geq 2 \times N$	- eficiență scăzută a terapiilor actuale; - pacientul trebuie ținut sub observație și trebuie tratat atunci când transaminazele cresc.
+	+	$> 2 \times N$	- <i>Interferonul</i> , <i>Lamivudina</i> sau <i>Adefovirul</i> pot fi utilizate ca terapie inițială; - punctul final al tratamentului este reprezentat de seroconversie (AgHBe → antiHBe) - durata terapiei: • <i>Interferon</i> - 16 săptămâni • <i>Lamivudină</i> - minimum un an. Tratamentul trebuie continuat 3-6 luni după seroconversie • <i>Adefovir</i> - minimum un an. - non-responderii la <i>Interferon</i> sau contraindicații pentru <i>Interferon</i> → <i>Lamivudină</i> sau <i>Adefovir</i> . - rezistență la <i>Lamivudină</i> → <i>Adefovir</i> .
-	+	$> 2 \times N$	- <i>Interferonul</i> , <i>Lamivudina</i> sau <i>Adefovirul</i> pot fi utilizate ca terapie inițială. <i>Interferonul</i> sau <i>Lamivudina</i> sunt preferate datorită necesității unei terapii de lungă durată; - punctul final al tratamentului este reprezentat de normalizarea susținută a transaminazelor și valori nedetectabile ale ADN- VHB (PCR); - durata terapiei: • <i>Interferon</i> - 1 an • <i>Lamivudină</i> > 1 an • <i>Adefovir</i> < 1 an. -non-responderii la <i>Interferon</i> sau contraindicații pentru <i>Interferon</i> → <i>Lamivudină</i> sau <i>Adefovir</i> ; - rezistență la <i>Lamivudină</i> → <i>Adefovir</i> .
-	-	$\geq 2 \times N$	- tratamentul nu este necesar
+ / -	+	Ciroză	- compensată → <i>Lamivudină</i> sau <i>Adefovir</i> ; - decompensată → <i>Lamivudină</i> sau <i>Adefovir</i> . <i>Interferonul</i> este contraindicat. Evaluare în vederea unui transplant hepatic.
+/-	-	Ciroză	- compensată - pacientul trebuie ținut sub observație; - decompensată - evaluare în vederea unui transplant hepatic.

Tabel II

	INTERFERON	LAMIVUDINĂ	ADEFOVIR
• INDICAȚII			
AgHBe +/- ALT. N	neindicat	neindicat	neindicat
Hepatitis cronică cu AgHBe+	indicat	indicat	indicat
Hepatitis cronică cu AgHBe-	indicat	indicat	indicat
Ciroză decompensată	neindicat	indicat	indicat
• DURATA TRATAMENTULUI			
Hepatitis cronică cu AgHBe+	4 - 6 luni	≥ 1 an	≥ 1 an
Hepatitis cronică cu AgHBe-	1 an	> an	> an
Ciroză decompensată	-	indefinită	indefinită
• CALEA DE ADMINISTRARE			
	subcutanată	orală	orală
• EFECTE SECUNDARE			
	numeroase	neglijabile	potențial nefrototoxic
• CONTRAINDICAȚII			
	numeroase	-	-
• APARIȚIA REZISTENȚEI			
	nu	- cca 20% după 1 an de tratament; - cca 70% după 5 ani de tratament	- NU- după 1 an de tratament; - 3% după 2 ani de tratament
• DURABILITATEA RĂSPUNSULUI			
Hepatitis cronică cu AgHBe+	80- 90%	50- 80%	?
Hepatitis cronică cu AgHBe-	20- 25%	<10%	<10%
• COSTUL TERAPIEI			
	mare	scăzut	intermediar

Principalele avantaje și dezavantaje ale celor trei tipuri de tratamente sunt următoarele:

	INTERFERON	LAMIVUDINĂ	ADEFOVIR
AVANTAJE	- durata finită a tratamentului; - răspuns durabil post tratament; - nu apare rezistență pe parcursul tratamentului; - rată mai mare de seroconversie în sistemul HBs.	- administrare orală; - efecte secundare neglijabile.	- administrare orală; - eficient împotriva mutantelor rezistente la Lamivudină; - mutantele rezistente apar după 1 an de tratament și într-un procent scăzut.
DEZAVANTAJE	- administrare injectabilă; - efecte adverse frecvente și potențial severe.	- durată lungă a terapiei/indefinită; - selectarea mutantelor rezistente (YMDD); - apar recăderi frecvente după oprirea tratamentului.	- durată lungă a terapiei/indefinită; - toxicitate renală posibilă în cazul tratamentului pe termen lung.

Pentru evaluarea răspunsului la tratament este absolut necesară standardizarea metodelor de cuantificare a nivelului ADN- VHB, metoda cea mai fiabilă și sensibilă fiind, la ora actuală, PCR (Polymerase Chain Reaction).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament sunt folosite mai multe criterii și anume:

• **Biochimic**- scăderea transaminazelor până la

valorile normale.

• **Virusologic**- scăderea ADN- VHB sub 10^5 copii/ml.

• **Histologic**- scăderea activității necroinflamatorii cu 2 sau mai multe puncte.

În funcție de parametrul urmărit, putem avea mai multe tipuri de răspuns la tratament:

Tabel III

PARAMETRU	RĂSPUNS PARȚIAL	RĂSPUNS	RĂSPUNS COMPLET
ALT	scădere cu 50% față de nivelul inițial	în limite normale	în limite normale
ADN- VHB	scădere sub 10 ⁵ copii/ ml	nedetectabil sau <10 ² copii/ ml	nedetectabil
AgHBe	prezent	dispariția AgHBe	dispariția AgHBe
AgHBs	prezent	prezent	dispariția AgHBs
Histologia hepatică	scădere cu 2 puncte a activității necroinflamatorii	scăderea cu 5 puncte a activității necroinflamatorii sau scăderea la activitate minimă	normală

Dacă se urmăresc durata tratamentului și durabilitatea răspunsului, putem avea de asemenea mai multe tipuri de răspuns:

- Răspuns la terapie - normalizarea transaminazelor și scăderea ADN- VHB sub 10⁵ copii/ml sau la nivele nedetectabile;
- Răspuns inițial - răspuns susținut în primele 12 luni de tratament;
- Răspuns susținut pe perioada tratamentului;
- Răspuns susținut la 6 sau la 12 luni după oprirea tratamentului.

Aprecierea tipului de răspuns la tratament implică evident monitorizarea biochimică, virusologică și eventual histologică a pacientului, atât pe parcursul terapiei cât și ulterior.

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului este

obligatorie și ea include: examenul clinic, efectuarea periodică a hemoleucogramei (cu urmărirea numărului de neutrofile și trombocite la pacienții tratați cu Interferon), și a probelor hepatice de citoliză și colestază, evaluarea funcției renale, αfetoproteina, teste de coagulare, markeri serologici pentru hepatita cu VHB (AgHBs, AgHBe, antiHBe), eventuala asociere cu alte infecții virale, în special Ac antiVHD, Ac antiVHC și serologie HIV, probe de dislipidemie, încărcătura virală (ADN- VHB) și ecografie abdominală.

În ceea ce privește eficiența terapiei, putem spune că ea este comparabilă în cazul utilizării celor trei tipuri de tratament antiviral (Interferon, Lamivudină sau Adefovir) atât în cazul hepatitei cronice cu AgHBe pozitiv cât și în cazul celei cu AgHBe negativ.

Tabel IV

Compararea răspunsului la tratament a pacienților cu hepatită cronică B cu AgHBe pozitiv

	IFN α		Lamivudină		Adefovir	
	12-24 săpt.	Control	52 săpt.	Control	48 săpt.	Control
Negativarea HBV-DNA	37%	17%	44%	16%	21%	0
Negativarea AgHBe	33%	12%	17-32%	6-11%	24%	11%
Seroconversia AgHBe	diferență de 18%		16-18%	4-6%	12%	6%
Negativarea AgHBs	7,8%	1,8%	<1%	0	0	0
Normalizarea ALT	diferență de 23%		41-72%	7-24%	48%	16%
Ameliorare histologică	necunoscută	necunoscută	49-56%	23-25%	53%	25%
Durabilitatea răspunsului	80-90%		50-80%		necunoscută	

Tabel V

Compararea răspunsului la tratament a pacienților cu hepatită cronică B cu AgHBe negativ

	IFN α		Lamivudină		Adefovir	
	6-12 luni	Control	52 săpt.	Control	48 săpt.	Control
Negativarea HBV-DNA	60-70%	10-20%	60-70%	necunoscută	51%	0
Normalizarea ALT	60-70%	10-20%	60-70%	necunoscută	72%	29%
Ameliorare histologică	necunoscută	necunoscută	60%	necunoscută	64%	33%
Durabilitatea răspunsului	20-25%		<10%		<10%	

Alegerea tipului de tratament antiviral utilizat rămâne o decizie dificilă a medicului, în condițiile în care ratele de răspuns sunt similare. Trebuie luați astfel în considerație mai mulți factori care pot influența succesul sau eșecul terapiei:

stadiul de evoluție și severitatea bolii, posibilitatea apariției rezistenței pe parcursul tratamentului, durabilitatea răspunsului, posibilitatea apariției efectelor secundare, contraindicațiile anumitei terapii, durata tratamentului, șansa de a obține un

răspuns viral susținut, vârsta pacientului, existența unor comorbidități, ușurința administrării, complianța la tratament, costurile și nu în ultimul rând preferința pacientului.

O problemă importantă, care nu trebuie neglijată, este cea a rezistenței la tratamentul antiviral. Rezistența poate fi definită ca eșecul obținerii supresiei virale sub tratament datorită selectării unor tulpini virale care au suferit mutații ce le conferă o sensibilitate scăzută la un anumit medicament.

Nu au fost descrise mutante ale VHB rezistente la Interferon, probabil datorită efectului antiviral și imunomodulator al acestuia.

În schimb, Lamivudina poate induce mutații specifice în gena polimerazei VHB.

Există două tipuri de rezistență:

- *Rezistența genotipică* - definită ca modificări apărute la nivelul genomului viral care împiedică interacțiunea între medicamentul antiviral și ținta sa moleculară;
- *Rezistența fenotipică* - definită ca o pierdere a eficienței sau o lipsă de răspuns la tratament datorată rezistenței genotipice.

Monoterapia cu Lamivudină poate duce la apariția rezistenței (mutante YMDD) după 6-8 luni de tratament cu o frecvență de 14- 32% în cursul primului an de terapie, crescând la 38% după doi ani, 49% după trei ani, 66% după patru ani și 69% după cinci ani de terapie.

Mutantele YMDD apar când se produc mutații spontane în locusul YMDD al VHB polimerazei, enzima rămânând funcțională dar nemaifind inhibată de lamivudină. Presiunea selectivă produsă de lamivudină permite mutantelor YMDD deja prezente să se dezvolte în dauna virusului „sălbatic” care rămâne supresat.

Comparativ cu virusul „sălbatic”, mutantele YMDD au capacitate de replicare mai redusă, determinând niveluri mai mici ale viremiei, dar emergența lor poate duce la alterarea funcției hepatice, progresia bolii și decompensare hepatică.

Factorii de risc pentru apariția rezistenței la Lamivudină sunt: AgHBe pozitiv, încărcătura virală mare, nivelul transaminazelor crescut de trei ori mai mari decât normal, un indice al activității necroinflamatorii ridicat, un indice al masei corporale crescut, un răspuns virusologic lent sub tratament (ADN-VHB > 10³ copii/ ml după șase luni de tratament)

La pacienții complianți la tratament, trebuie suspectată apariția rezistenței atunci când se observă o creștere a transaminazelor asociată cu o creștere cu mai mult de 1log₁₀ a încărcăturii virale, după un răspuns biochimic și virusologic inițial. Nivelul transaminazelor și cel al ADN-VHB tind să crească în timp ducând la exacerbări ale bolii cu pierderea beneficiului histologic obținut până atunci și cu posibilitatea apariției decompensării hepatice.

Pacienții cu rezistență la Lamivudină pot fi menținuți inițial pe tratament dacă transaminazele rămân în limite normale sau cresc ușor, persistând beneficiul inhibării replicării virusului sălbatic.

Cu toate acestea, trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu Adefovir, activ pe mutantele rezistente la Lamivudină.

Datorită ratei de replicare crescute a VHB (10¹¹- 10¹³ virioni zilnic) și a mecanismului de replicare ce implică transcripția și reverstranscripția ADN- ului viral, apar mutații spontane în genomul viral. Pe parcursul evoluției naturale a infecției cronice cu VHB, dintre cvasispeciile existente sunt selectate mutante virale care prezintă avantaje replicative și imunologice față de virusul sălbatic. Apar astfel mutații în

regiunile precure sau basic core promoter a genomului ce duc la apariția de tulpini de VHB care nu produc AgHBe. Acestea apar mai ales în timpul sau după faza de clearance imun când are loc seroconversia de la AgHBe la antiHBe.

Incidența hepatitei cronice cu virus B- AgHBe negativă este în creștere pe tot globul, ea reprezentând forma cea mai frecventă (peste 80%) la noi în țară.

Implicațiile terapeutice a acestei forme de hepatită cronică sunt evidente, ea necesitând o durată mai lungă de tratament, cu o rată de răspuns mai mică și cu o rată a recăderilor foarte mare.

Datorită eficienței nesatisfăcătoare a terapiilor actuale au fost încercate diverse scheme terapeutice în speranța creșterii ratei de răspuns la tratament. Au fost astfel încercate tratamente secvențiale cu mai multe tipuri de medicamente antivirale.

Rezultatele obținute nu au fost încurajatoare, existând chiar pericolul apariției rezistenței încrucișate, fapt demonstrat în practică pentru lamivudină și Famciclovir.

O altă strategie terapeutică, justificată teoretic, a fost cea a tratamentelor combinate, cu medicamente având moduri de acțiune diferite, în speranța obținerii unei supresii virale mai rapide și durabile și pentru a împiedica apariția rezistenței. În practică, asocierile de Interferon cu Lamivudină sau de Lamivudină cu Adefovir nu au dovedit un efect aditiv sau sinergic și nu au dus la rate de răspuns terapeutic mai bune, renunțându- se în prezent la ele.

Din păcate, în România există o incidență crescută a hepatitei cronice cu virus B. Mijloacele terapeutice disponibile în prezent se limitează la Interferon și la Lamivudină, Adefovirul nefiind disponibil momentan.

Accesibilitatea pacienților la terapie este foarte bună, costurile diagnosticului și tratamentului acestei boli fiind suportate de către Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Protocoloalele terapeutice existente sunt în concordanță cu consensurile internaționale în vigoare (AASLD- American Association For the Study of the Liver Disease- și EASL- European Association For the Study of the Liver).

Criteriile de selecție a pacienților și schemele terapeutice utilizate pentru tratamentul antiviral au fost reglementate printr- un Ordin Comun emis de către Ministerul Sănătății și Familiei și Casa Națională de Asigurări de Sănătate în Monitorul Oficial al României.

Criteriile de selecție a pacienților și schema terapeutică pentru tratamentul antiviral în hepatita cronică cu virus B și C

HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS B

1. Tratamentul cu Interferon

1.1. Criteriile de selecție a pacienților:

- *Biochimice:* ALT >2 ori valoarea normală
- *Virusologice:*
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe sau anticorpi antiHBe pozitiv;
 - Încărcătura virală pozitivă (opțional); ADN- VHB peste 100.000 copii/ml.
- *Morfologice:* leziuni histologice de hepatită cronică cu indice necroinflamator =6 (scor Knodell).
- Vârsta: până la 65 de ani.
- Glomerulonefrită membranoproliferativă AgHBs pozitivă

1.2. Scheme terapeutice:

Se administrează 4,5- 5 MU zilnic sau 9-10MU de 3 ori pe săptămână timp de 4 luni.

În cazul hepatitei cronice cu virus B+ D, se utilizează aceeași schemă terapeutică pe o perioadă de 12 luni. Pentru diagnosticul de hepatită cronică cu virus B+ D este necesară (pe lângă criteriile de mai sus) prezența anticorpilor antiVHD.

2. Tratatamentul cu Lamivudină**2.1 Criterii de selecție a pacienților:**

- Hepatită cronică cu virus B cu AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv sau anticorpi antiHBe pozitivi;
- Ciroză hepatică cu virus B compensată;
- Pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu Interferon;
- Pacienți cu recăderi după tratamentul cu Interferon;
- Pacienți cu ciroză hepatică cu virus B pre- transplant, prevenirea reinfecției ficatului transplantat, hepatită recurentă după transplantul hepatic;
- Purtători de virus B care se află sub tratament chimioterapic sau imunosupresiv pentru prevenirea reactivării infecției;
- Glomerulonefrită membranoproliferativă AgHBs pozitivă.

2.2. Schema de tratament:**100 mg de Lamivudină/zi pe o durată de 2 ani.**

Acesta a fost completat printr-un Protocol Terapeutic elaborat de către Comisia de Experți de la nivelul CNAS, care aduce câteva precizări suplimentare privind schemele terapeutice recomandate.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS B

Pentru inițierea terapiei antivirale se păstrează criteriile existente la care se adaugă încărcătura virală pozitivă (ADN VHB ≥ 100.000 copii/ml).

Se introduce acest criteriu suplimentar în concordanță cu consensurile internaționale care precizează că doar pacienții cu replicare virală activă pot beneficia de terapie antivirală.

Alegerea terapiei antivirale (Interferon sau Lamivudină) este lăsată la latitudinea medicului curant.

Schemele terapeutice utilizate vor fi în concordanță cu consensurile internaționale și sunt precizate în protocolul terapeutic de mai jos.

1.1. SCHEME TERAPEUTICE.

- Hepatita cronică cu AgHBe pozitiv
 - se administrează 4,5- 5 MU zilnic sau 9- 10 MU de trei ori pe săptămână timp de 4- 6 luni.
- Hepatita cronică cu AgHBe negativ
 - se administrează 4,5- 5 MU de trei ori pe săptămână timp de 12 luni.
- Hepatita cronică cu virus D
 - se administrează 9- 10 MU de trei ori pe săptămână timp de 12 luni.
- Hepatita cronică cu virus B+ C
 - se va determina ADN- VHB și ARN- VHC și tratamentul se va face în funcție de virusul predominant.

Din datele statistice disponibile, s-a observat că în România, hepatita cronică cu virus D are o prevalență ridicată, variabilă, în funcție de regiunea geografică afectată.

Singura terapie cu eficiență dovedită în acest caz este Interferonul administrat în doze mari, pe o durată de cel puțin un an. Răspunsul biochimic la sfârșitul tratamentului

este de cca 70% iar cel virusologic de cca 50%. Oprirea tratamentului duce de obicei la reparația replicării virale însă a fost demonstrat un beneficiu histologic al tratamentului.

La ora actuală, consensurile internaționale sunt permanent actualizate, încercând să dea soluții la câteva probleme rămase încă în discuție și anume: nivelul ADN- VHB la care este indicată inițierea terapiei, criteriile de oprire a tratamentului la responderi și nonresponderi, durata optimă a terapiei, standardizarea metodelor de măsurare a încărcăturii virale, monitorizarea corectă din punct de vedere biochimic, virusologic și eventual histologic a evoluției bolii, adoptarea unor noi strategii terapeutice, introducerea în arsenalul terapeutic a unor noi medicamente antivirale, prevenirea și depășirea rezistenței apărute în cursul tratamentului, oportunitatea tratării pacienților cu transaminaze normale, actualizarea definițiilor de răspuns la tratament, tratamentul optim al manifestărilor extrahepatice a infecției cronice cu VHB, și, bineînțeles, optimizarea raportului cost- beneficiu.

În acest sens, în luna februarie 2004, un colectiv de experți aflați sub egida AGA (The American Gastroenterological Association) a propus un nou algoritm de tratament al pacienților cu hepatită cronică cu virus B. Acesta aduce câteva elemente noi în ceea ce privește nivelul viremiei și nivelul transaminazelor la inițierea tratamentului, monitorizarea din punct de vedere biochimic și virusologic a pacienților, diferențieri ale terapiei în funcție de prezența sau absența AgHBe, durata terapiei și monitorizarea pacienților cu ciroză compensată și decompensată.

Analizând recomandările făcute în consensurile internaționale remarcăm lipsa în România a unui element important și extrem de util în ecuația terapeutică a hepatitei cronice cu virus B și anume *Adefovirul*.

Acesta este utilizat pentru prevenirea apariției rezistenței și la pacienții cu mutante YMDD selectate în urma tratamentului cu Lamivudină.

Terapiile existente la ora actuală nu dau rezultate pe deplin satisfăcătoare. Se așteaptă introducerea în viitor a unor noi terapii imunomodulatoare și antifibrotice și a unor medicamente care să interfereze cu replicarea virală prin blocarea directă a genomului viral.

O serie de noi compuși chimici antivirali se află în faze avansate de testare și se prevede introducerea lor în terapia curentă în următorii ani: Entecavir, Emtricitabină, Telbivudină, Valtorcitabină, Clevudină etc.

Tenofovirul este utilizat în prezent la pacienții cu coinfecție VHB-HIV cu rezultate bune.

Utilizarea Interferonului pegylat $\alpha 2a$ în tratamentul hepatitei cronice cu virus B duce la rate crescute de seroconversie și răspuns viral susținut față de cele obținute cu interferonul convențional și se așteaptă introducerea lui în ansamblul terapeutic în viitorul apropiat.

Datorită eficienței limitate a tratamentului antiviral, o nouă strategie terapeutică ar fi creșterea răspunsului imun al gazdei. Au fost încercate mai multe tipuri de tratamente imunomodulatoare: interleukina 2, interferonul γ , timozina, vaccinuri terapeutice dar, pentru moment, rezultatele obținute sunt controversate și dezamăgitoare.

Datele statistice relevă că hepatita cronică cu virus B este asociată cu o morbiditate și mortalitate semnificative iar costurile economice determinate de această boală sunt considerabile. Deși costisitoare, tratamentele antivirale sunt justificate prin prisma evoluției hepatitei cronice spre complicații majore (ciroză hepatică și carcinom hepatocelular).

Tabel V **Recomandări privind tratamentul pacienților cu AgHBe pozitiv**

ADN- VHB (PCR) copii/ ml	ALT	STRATEGII TERAPEUTICE
<10 ⁵	Normale	- tratamentul nu este indicat; - monitorizare la 6- 12 luni; - tratamentul poate fi luat în considerare la pacienții cu modificări histologice semnificative chiar dacă nivelul replicării virale este scăzut.
≥10 ⁵	Normale	- se recomandă efectuarea PBH și tratament dacă există modificări histologice; - se preferă utilizarea Lamivudinei sau a Adefovirului (eficiență supresivă crescută asupra replicării virale cu efecte secundare mai puține); - rata seroconversiei AgHBe este foarte scăzută.
≥10 ⁵	Crescute	- tratament de primă intenție: Adefovir, Lamivudină sau Interferon; - dacă există nivele mari ale ADN-VHB se preferă Adefovirul sau Lamivudina (răspuns durabil scăzut la Interferon)

Tabel VI **Recomandări privind tratamentul pacienților cu AgHBe negativ**

ADN- VHB (PCR) copii/ ml	ALT	STRATEGII TERAPEUTICE
<10 ⁴	Normale	- tratamentul nu este indicat; - monitorizare la 6- 12 luni; - tratamentul poate fi luat în considerare la pacienții cu modificări histologice semnificative chiar dacă nivelul replicării virale este scăzut.
≥10 ⁴	Normale	- se recomandă efectuarea PBH și tratament dacă există modificări histologice; - eficiența scăzută a tratamentului cu Lamivudină, Interferon sau Adefovir.
≥10 ⁴	Crescute	- tratament de primă intenție: Adefovir, Lamivudină sau Interferon; - este necesar un tratament de lungă durată; - Adefovirul este preferat (rată scăzută de apariție a rezistenței).

Tabel VI **Recomandări privind tratamentul pacienților cu ciroză compensată și decompensată**

AgHBe	ADN-VHB (PCR) copii/ ml	CIROZĂ	STRATEGII TERAPEUTICE
+ / -	<10 ⁴	compensată	- tratament sau monitorizare periodică; - sunt preferate Adefovirul sau Lamivudina.
+ / -	=10 ⁴	compensată	- tratament de primă intenție: Adefovir sau Lamivudină; - este necesar un tratament de lungă durată; - Adefovirul este preferat (rată scăzută de apariție a rezistenței).
+ / -	<10 ³ sau =10 ³	decompensată	- tratament de primă intenție: Adefovir sau Lamivudină; - este necesar un tratament de lungă durată; - Adefovirul este preferat (rată scăzută de apariție a rezistenței); - evaluare în vederea transplantului hepatic.

Tabel VII **Recomandări privind durata terapiei și monitorizarea ei**

STADIUL BOLII	DURATA ȘI MONITORIZAREA
Hepatită cronică cu AgHBe pozitiv	Monitorizare: la fiecare 6 luni: <ul style="list-style-type: none"> • ADN- VHB (PCR); • ALT. Durata tratamentului: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul se oprește atunci când: <ul style="list-style-type: none"> • AgHBe - • antiHBE + • ADN-VHB -
Hepatită cronică cu AgHBe negativ	Monitorizare: la fiecare 6 luni <ul style="list-style-type: none"> • ADN- VHB (PCR); • ALT. Durata tratamentului: • Tratament de lungă durată / indefinit
Ciroză compensată și decompensată	Monitorizare: la fiecare 3 luni <ul style="list-style-type: none"> • ADN- VHB (PCR); • ALT; • Creatinină serică. Durata tratamentului: • Tratament de lungă durată / indefinit

Costurile generate de acestea din urmă (de tratament, îngrijiri medicale și costuri sociale) sunt mult mai mari comparativ cu cele necesare prevenirii și tratamentului hepatitei cronice cu VHB.

Din multe puncte de vedere, hepatita cronică cu virus B rămâne o boală dificil de tratat.

Un prim aspect îl reprezintă eficiența limitată în timp a tratamentului. O altă problemă o reprezintă heterogenitatea acestei boli ce afectează pacienți heterogeni. Decizia terapeutică este deseori dificilă și se bazează pe nivelul de pregătire profesională a medicului curant și pe experiența acestuia. De asemenea, monitorizarea și complianța pacienților joacă un rol important în obținerea succesului terapeutic.

Dacă privim lucrurile optimist, putem considera hepatita cronică cu virus B ca fiind „vindecată” după seroconversia în sistemul Hbe și/sau în sistemul HBs, cu remiterea activității bolii. Durabilitatea acestui răspuns rămâne a fi urmărită în timp.

Pe de altă parte, ineficiența terapiilor actuale precum și rata mare a eșecurilor terapeutice și a recăderilor ne pot determina să privim lucrurile într-un mod pesimist.

Privind obiectiv, putem considera că boala nu poate fi vindecată complet, dar progresia ei poate fi încetinită sau oprită printr-un tratament antiviral eficient care duce la o supresie profundă și durabilă a replicării virale.

Deși tratamentul hepatitei cronice cu virus B este o problemă departe de a fi rezolvată și vindecarea este un vis frumos, iar un vis frumos rar devine realitate, trebuie să privim cu încredere viitorul, să tratăm corect și să încercăm să prevenim apariția acestei boli.

BIBLIOGRAFIE

1. Berk P.D. (editor-in-chief), Esteban R. (guest editor): Advancing HBV, therapy to overcome treatment challenges. *Seminars in Liver Disease* 2002; 22,1; 1- 36.
2. Berk P.D. (editor-in-chief), Keefe E.B., Dienstag J.L. (guest editors): HBV viral kinetics and clinical management: key issues and current perspectives. *Seminars in Liver Disease* 2004; 24, 1; 1- 82.
3. Bertolotti A., Naoumov N.V.: Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39, 1; 115- 124.
4. Buti Maria, Esteban R.: Editors Viral Hepatitis 2003, ACCION MEDICA, S.A.
5. Conjeevaram H.S., Lok S.F. Anna: Management of chronic hepatitis B. *J.Hepat.*, 2003, 1, 38, S90- S103;
6. Cooksley W.G.E., Piratvisuth T., Lee S.D. et al: PegInterferon α 2a (40 Kda): an advance in the treatment of chronic hepatitis B e antigen- positive chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*, 2003; 10: 298- 305;
7. Criteriile de secție a pacienților și schema terapeutică pentru tratamentul antiviral în hepatita cronică cu virus B. *Monitorul Oficial al României*, 2003; nr. 296: 7.
8. Dusheiko G.M., Dienstag J.L.: New directions in the treatment of hepatitis B. *AASLD Conference, Chicago, March* 2004;
9. Esteban R.: Management of chronic hepatitis B: an overview. *Seminars in liver disease*, 2002, 22: 1- 6;
10. Feld J., Lee J., Locarini S.: New forges and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38, 3; 545- 553.
11. Feld J., Lee J., Locarnini S.: New targets and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2003; 38: 545- 553;
12. Ganem D., Prince A.M.: Hepatitis B virus infection- natural history and clinical consequences. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 1118-1129;
13. Grigorescu M, Voiosu R., Stanciu C. et al.: Conferința Națională Română de Consens. Tratamentul hepatitelor cronice (hepatita cronică virală B). *Rom. J. Gastroenterol.*, 2002, 11: 5- 7;
14. Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J.: Adefovir dipivoxil for the treatment of Hbe Ag- negative chronic hepatitis B. *N.Engl. J. Med.*, 2003; 348: 800- 807;
15. Hadziyannis S.J., Vassilopoulos D: Hepatitis B e Antigen- negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34, 617- 624;
16. Keefe E.B., Dieterich D.T., Han S.H.B. et al: A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004; 2: 87- 106;
17. Lee M.W.: Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 1733-1745;
18. Leung Nancy: Clinical experience with Lamivudine. *Seminars in liver disease*, 2002; 22: 15- 22;
19. Leung Nancy: Therapeutic Guidelines an management of chronic hepatitis B in Asia. 2001; 6: 1- 5;
20. Liaw Y., Leung N., Guan R., et al: Asian- Pacific Consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J. Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18; 239- 245.
21. Lok S.F. Anna: Treatment of chronic hepatitis B. *DDW, New Orleans*, 2004;
22. Lok S.F. Anna, McMahon B.: Chronic hepatitis B. *AASLD Practice Guidelines, Hepatology*, 2001, 34, 1225- 1241;
23. Lok S.F. Anna, McMahon B.: Chronic hepatitis B: update of recommendations. *AASLD Practice Guideines, Hepatology*, 2004, 39: 857- 861;
24. Mannus P.M.: Current state of Interferon therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *Seminars in liver disease*, 2002; 22: 7- 14;
25. Marcellin P., Chang T.T, Lim S.G. et al: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen- positive chronic hepatitis. *N.Engl. J.Med.*, 2003; 348: 808- 816;
26. Marcellin P. (editor): Management of patients with viral hepatitis - from the State of Art... to real life. 2004- *APMAHV, Paris, France*; 191- 300.
27. Marcellin P.: Advances in therapy for chronic hepatitis B. *Seminars in liver disease*, 2002; 22: 33- 36;
28. Marcellin P., Lav G.K.K., Bonio F. et al: Peginterferon α 2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with AgHBs- negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 2004; 351, 12; 1206- 1217.
29. Marin M.H., Mondon Elsa, Blum M.R. et al: Serum HBV- DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic VHB infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*, 2003; 37: 1309- 1319;
30. Naoumov N, Hadyiannis S.J., Zoulim F., Jurdaylin C., Mande R.A.: Hepatitis B in *EASL postgraduate course, Istanbul, Turkey, March* 2003;
31. xxx EASL Consensus Conference on hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2003, 1, 39: S3- S235;
32. xxx EASL International Consensus Conference on hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2003, 1, 38: 533- S540;
33. Zoulim F.: Assessing hepatitis B virus resistance in vitro and molecular mechanisms of nucleoside resistance. *Seminars in liver disease*, 2002; 22: 23- 31;