

## **GHID DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN INFECTIA CU VIRUS HEPATITIC B**

### **Abrevieri:**

- |             |   |
|-------------|---|
| 1. AASLD    | - American Association for the Study of Liver Diseases          |
| 2. Ac HBc   | - Anticorpi impotriva Antigenului c al virusului                |
| 3. Ac HBe   | - Anticorpi impotriva Antigenului e al virusului                |
| 4. Ac HBs   | - Anticorpi impotriva Antigenului s al virusului                |
| 5. Ag HBc   | - Antigenul c al virusului                                      |
| 6. Ag Hbe   | - Antigenul e al virusului                                      |
| 7. Ag HBs   | - Antigenul s al virusului                                      |
| 8. ADV      | - Adefovir dipivoxil  |
| 9. ALT      | - Alanin aminotransferază                                       |
| 10. AN      | - Analogi nucleotidici  |
| 11. ccc DNA | - Covalently closed circular DNA (ADN covalent închis circular) |
| 12. ADN     | - Acid dezoxiribonucleic  |
| 13. ARN     | - Acid ribonucleic  |
| 14. CHC     | - Carcinom hepatocelular  |
| 15. ENT     | - Entecavir   |
| 16. HCB     | - Hepatită cronică B  |
| 17. HIV     | - Virusul imunodeficienței umane                                |
| 18. IFN     | - Interferon  |
| 19. LMV     | - Lamivudină  |
| 20. LSN     | - Limita superioară a normalului                                |
| 21. Peg IFN | - Interferon pegylat  |
| 22. RVS     | - Răspuns virologic susținut                                    |
| 23. TLB     | - Telbivudină   |
| 24. TeNF    | - Tenofovir   |
| 25. VHB     | - Virus hepatitic B   |

- 26. VHC - Virus hepatitic C
- 27. VHD - Virus hepatitic D

## **1. Scopul ghidului**

Acest ghid are ca obiective stabilirea standardelor privind

- profilaxia
- diagnosticul
- tratamentul

infecției cu virus hepatitic B.

Consecutiv acestora, este posibil să se utilizeze mijloace de diagnostic și tratament rațional medical și eficient financiar.

De asemenea ghidul vrea să servească la folosirea unitară a mijloacelor terapeutice, cu scopul de a crește randamentul terapeutic și concomitent să reducă riscul apariției variantelor virale rezistente la tratament.

Deși este vorba de un ghid, și ca atare nu se pot realiza indicații strict individuale, ghidul nu acoperă numai pacienții « standard », ci se referă și la grupe largi de pacienți cu comorbidități sau aflați în situații fiziologice speciale, așa fel încât ghidul furnizează bazele rezolvării problemelor medicale ale pacienților infectați cu virusul B.

În același timp trebuie spus că apariția acestui ghid răspunde și necesității stipulate de comisia europeană prin grupul de experți (condus de T. Wener, membru al parlamentului european) și răspunde în același timp cerinței Ministrului Sănătății Publice din România.

## **2. Cui se adresează ghidul ?**

Fără îndoială, în primul rând hepatogastroenterologilor. Având însă în vedere prevalența

mare a infecției, ghidul se adresează în egală măsură tuturor specialiștilor începând cu :

- medicul de medicină generală
- medicul internist
- ginecolog
- infecționist
- oncolog
- echipei de transplant.

Nu trebuie uitat că activitatea medicală este una cu risc crescut pentru infecția cu virus B.

### **3. Importanța problemei.**

Virusul hepatitic B are capacitatea de a produce infecție cronică, mai ales la pacienții care suferă această infectare la vârste tinere, atunci când aparatul imun este încă imatur.

Este important de știut prevalența hepatitei cronice, întrucât ea este grevată de mortalitate mare (20-25%) dacă este netratată, iar tratamentul impune algoritmi complecși. Cunoașterea prevalenței facilitează alocarea resurselor. În același timp aceste cazuri reprezintă rezervorul de infecție și ca atare permite cercetarea țintită a altor posibili infectați.

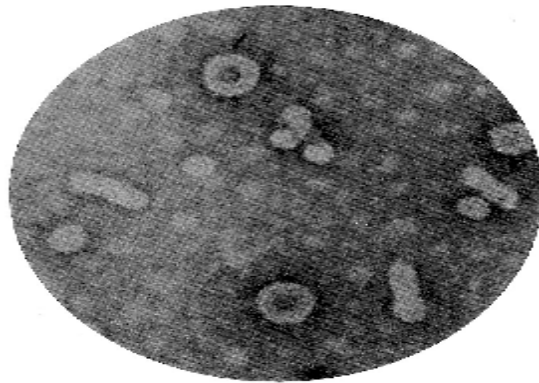
### **4. Dificultăți în tratamentul infecției virale cu virus hepatitic B.**

Acestea sunt generate de particularitățile de multiplicare a virusului B. Virusul pătruns în hepatocit este dezbrăcat de anvelopă și nucleocapsida transferă din citoplasma hepatocitului în nucleul acestuia ADN-ul viral, unde cele două lanțuri de acid dezoxiribonucleic (ADN) relaxate sunt transformate în lanțuri covalente, închise circular (cccDNA) care vor rămâne ca o tiparniță regeneratoare a virusului, pe toată durata vieții hepatocitului. Sinteza noului virion începe sub acțiunea reverstranscriptazei și polimerazei, o parte a noilor virioni fiind expulzată din hepatocit, iar o altă parte va reînnoi depozitele de

cccDNA, adevărat cromozom viral. Această translație permanentă între citoplasmă și nucleul hepatocitar asigură cronicizarea infecției.

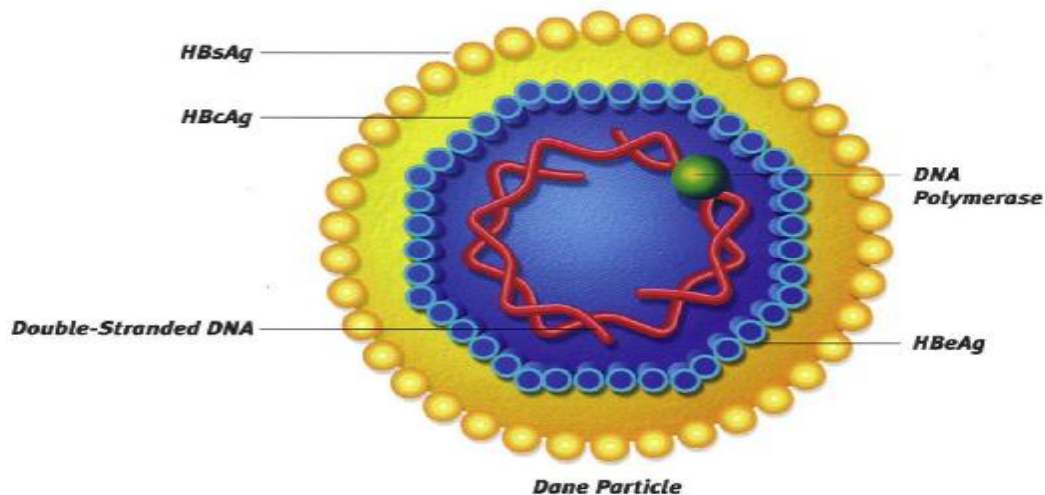
## 5. Date generale despre VHB

VHB este un virus ADN parțial dublu spiralat, circular care aparține familiei hepadnavirusurilor.



**Fig.1 Electronofotografie a VHB**

VHB are un diametru de 42 nm cuprinzând o nucleocapsidă și un bistrat lipidic de înveliș în care sunt inserate un număr de proteine virale de suprafață.



**Fig. 2 Structura VHB**

De asemenea, sunt prezente în circulația pacienților cu hepatită VHB și învelișuri virale goale, neinfecțioase.

### *Organizarea genomului virusului hepatitei B*

Nucleocapsida conține ADN viral alcătuit din două spire de lungime inegală conținând în total 3,2 kb. Spira lungă (spira L sau negativă) conține toată informația genetică a virusului și este atașată covalent prin capătul ei 5' terminal la polimeraza virală. Spira scurtă (spira S sau spira pozitivă) conține secvențe care se potrivesc la capetele 3' și 5' ale spirei lungi permițând celor două spire să se alinieze împreună într-o buclă închisă circulară fără necesitatea unei închideri covalente a buclei, această structură fiind cunoscută ca structura "relaxată" a ADN circular. Spira pozitivă este extinsă de către o secvența scurtă oligoribonucleotidică. Capătul 3' al spirei pozitive nu este complementar pe întreaga lungime a spirei negative.

Organizarea genomului VHB este extrem de complexă datorită nevoii de a genera multiple proteine dintr-o porțiune de dimensiuni reduse a ADN VHB.

Există patru cadre deschise de citire ale ADN VHB, care se suprapun mai mult sau mai puțin, toate localizate la nivelul spirei negative, care codifică șapte proteine virale:

1. Polimeraza
2. Antigenul HBc
3. Antigenul HBe
4. Antigenul HBs
5. Proteina PreS1
6. Antigenul PreS2
7. Antigenul HBx

Generarea de diferite proteine din același cadru deschis de citire, este posibilă prin prezența locurilor de inițiere a transcripției alternative sau translației.

La nivelul particulelor defective, divizarea alternativă a ARNm viral poate conduce la expresia unor proteine virale.

Cel mai lung cadru deschis de citire, gena P (polimeraza), reprezintă 80% din genomul viral și codifică polimeraza virală.

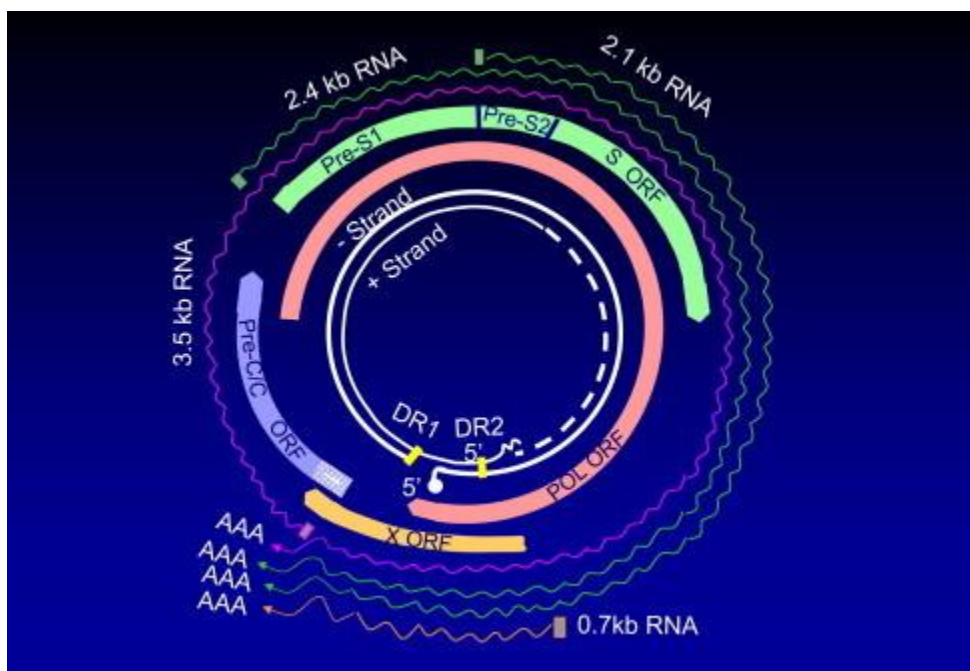
Gena C (core) codifică antigenele HBc și HBe, gena S (de suprafață) codifică trei proteine de anvelopă ale virusului și gena X codifică o proteină de dimensiuni reduse, a cărei funcție nu este încă descifrată complet.

În completarea acestor gene, genomul viral conține un promotor de transcripție și un “enhancer” de secvențe care permite legarea factorilor de transcripție ai gazdei și inițierea sintezei ARNm de la nivelul diferitelor cadre de citire ADN.

Regiunea genomică “core promoter”, conține un loc de legare pentru un factor de transcripție aflat predominant la nivelul ficatului.

Din acest motiv, replicarea virală care are nevoie de o etapă inițială de transcripție a ARNm pregenomic viral, are loc preferențial la nivelul hepatocitelor. Legarea factorului de transcripție la secvența “core promoter” permite transcripția a două secvențe lungi a ARNm (3.5 kbaze).

Una dintre acestea codifică proteina precore (conținând secvența HBe), pe când cealaltă (mARN pregenomic) codifică polimeraza virală și antigenul HBc, dar servește și ca matriță pentru replicarea spirei negative a ADN viral prin revers transcriere.



**Fig. 3 Organizarea genetică a VHB**

Organizarea genomului VHB este unică în sensul că toate regiunile genomului viral codifică secvențe proteice.

Astfel se descrie o nucleocapsidă constituind antigenul "c" (AgHBc) și un transcript mai lung cu o regiune precore și core denumită antigenul „e” al VHB (AgHBe).

Glicoproteina de înveliș (Ag HBs) - hepatocitele infectate sunt capabile de a sintetiza și secreta cantități masive de particule AgHBs noninfecțioase.

ADN polimeraza dezvoltă activitate reverstranscriptazică și replicarea genomică are loc printr-un intermediar matriță ARN. Proteina X (VBX) care este necesară pentru replicarea virală, acționează ca transactivator transcripțional al genelor virale și al unei largi varietăți de promotori genici ai gazdei. VBX are un rol important în evoluția spre carcinom hepatocelular (CHC).

Infecția VHB evoluează în două faze. În timpul fazei proliferative ADN VHB este în formă episomală, cu formarea virionilor compleți și toți antigenii asociați. Expresia la suprafața celulară a AgHBs și AgHBc în asociere cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasa I duce la activarea limfocitelor T citotoxice (CD<sub>8</sub>) și distrugerea hepatocitelor.

Faza integrativă, în care ADN viral este încorporat în genomul gazdei, poate avea loc în hepatocitele nedistruse de răspunsul imun.

## **6. Date epidemiologice.**

*Sursa de infecție* este practic exclusiv umană, reprezentată de bolnavii cu infecție acută, clinic manifestă sau inaparentă bolnavii cu infecții cronice (hepatită cronică, ciroză, CHC) și purtătorii sănătoși de virus.

Toate persoanele AgHBs pozitive sunt contagioase, infecțiozitatea fiind însă maximă la cei care prezintă concomitent și AgHBe, aceștia având titruri virale serice foarte mari ( $10^7$ - $10^9$  UI/ml).

Deși AgHBs a fost evidențiat în sânge, spermă, secreții genitale, salivă, colostru și lapte matern, bilă, fecale, transpirație, LCR, lichid sinovial, ponderea acestora în procesul epidemiologic este diferită; în realitate, au importanță epidemiologică doar sângele, sperma

și secrețiile genitale.

#### *Modalități și căi de transmitere*

Transmiterea parenterală se face direct, prin sânge și derivate de sânge contaminate, cu ocazia transfuziilor și perfuziilor, ca și a diverselor prelucrări sau manopere în laborator.

Transmiterea percutană/permucoasă prin sânge contaminat se realizează la nivelul soluțiilor de continuitate cutaneo-mucoase, incluzând aici și posibilitatea infectării în context profesional.

Transmiterea sexuală este extrem de frecventă, apreciindu-se că până la 40% din partenerii persoanelor purtătoare de VHB contractează infecția.

Transmiterea prin salivă ar putea interveni în contextul unor tratamente dentare sau prin mușcăături umane; nu a fost dovedită transmiterea prin sărut.

Transmiterea verticală (perinatală) – de la mama infectată la făt - se produce mai ales în timpul travaliului, dar transferul transplacentar al virusului este posibil (5%). Postpartum, VHB se poate transmite prin sângele matern (ex. la nivelul ragadelor mamelonare în timpul suptului), colostrum, secreții salivare, mai puțin prin vena ombilicală sau laptele matern.

La vârsta de 2 luni, peste 90% din copiii născuți din mame infectate cu VHB sunt AgHBs pozitivi, majoritatea rămânând purtători cronici.

Transmiterea indirectă prin obiecte contaminate (orizontală, ocultă) se face în cadrul manevrelor medicale efectuate cu instrumentar nesterilizat (injecții, scarificări, recoltări, hemodializă, endoscopie, intervenții stomatologice sau chirurgicale, acupunctură etc), dar și prin manevre nemedicale cu instrumentar contaminat (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje, piercing etc). În lume, anual se produc 8-16 milioane infectări cu VHB prin acele contaminate, mult diferite de infecția cu VHC (2,3-4,7 milioane cazuri) și de HIV (80 000-



160 000 cazuri).

Riscul dezvoltării unei hepatite clinic manifestă este de 1-6% în cazul în care sângele contaminant al acului de seringă este AgHBe negativ și de 22-31% dacă este AgHBe pozitiv. În prima situație, riscul de evidențiere a markerilor serologici de infecție cu VHB este de 23-37%.

Adesea modul indirect de transmitere presupune o coabitare de lungă durată între sursă și receptori, cum este cazul instituțiilor de rezidenți cronici sau a familiilor cu purtători de VHB. Seroprevalența infecției cu VHB la colocatarii apropiați de durată ai purtătorilor de virus este cuprinsă între 14 și 60% (mai mare printre contactii sexuali).

*Doza minimă infectantă* nu este cunoscută, dar 1 ml de sânge contaminat poate conține între  $10^2$  și  $10^9$  particule virale.

*Receptivitatea* este generală.

Categoriile de persoane cu *risc crescut* de infectare cu VHB: copii născuți din mame infectate sau care trăiesc/provin din zone endemice; personalul medico-sanitar (cu un risc de infectare de 10 ori mai mare decât populația generală); bolnavii dializați sau multitransfuzăți; prostituatele, homosexualii, consumatorii de droguri pe cale intravenoasă, instituționalizații cronic.

*Imunitatea*, chiar după infecții subclinice, este solidă și durabilă, dar nu asigură protecție față de infecția cu celelalte virusuri hepatitice.

Se admite că infecția cu virus B este cea mai răspândită infecție virală în acest moment, aproximativ o treime din populația mapamondului având semne de infectare trecută sau prezentă; în acest sens trebuie spus că hepatita B este de 2 ori mai frecventă decât hepatita C.

Mai mult, se apreciază că aproximativ 1 milion de decese se produc anual consecutiv infecției cu virus B. Acest fapt situează această etiologie pe locul 10 în ordinea cauzelor de deces pe lista OMS.

Datele generale de epidemiologie împart țările în trei categorii după magnitudinea prevalenței infecției cu virus B, România situându-se în categoria țărilor care au un nivel mediu al prevalenței (între 2 – 7%). Lipsesc însă date precise, recente, având în vedere următoarele aspecte:

- 1) din anul 1996 vaccinarea nou-născuților se face sistematic. S-a propus și efectuat vaccinarea membrilor grupurilor de subiecți cu risc crescut.
- 2) România a intrat în circuitul globalizării și al imigrației (legale și ilegale)
- 3) Influența pierderilor naturale.

În acest sens se impune un nou studiu epidemiologic, național. Nu este lipsit de interes a vedea rezultatele cercetării stării de sănătate, realizat conform programului M.S.

## **7. Variante ale virusului cu relevanță în diagnosticul și tratamentul infecției virale B.**

Virusul B recunoaște o heterogenitate structurală. Aceasta are mai multe paliere de desfășurare :

- a) Structura e dependentă de specia pe care o infectează (om, alte mamifere, păsări) omologie – 70%;
- b) Virusul hepatitei B are mai multe genotipuri, care se diferențiază prin variații mai mari de 8% din secvența ADN-ului viral. Aceste 8 genotipuri cu 2 subtipuri sunt notate cu literele alfabetului latin de la A la H, iar subtipurile sunt Aa/Ae și Ba/Bj, după distribuția lor geografică. Genotipurile au o distribuție geografică specifică, predominantă, dar nu

exclusivă prezentată în tabelul următor.

<b>Zona geografică</b>	<b>Genotip</b>
STATELE UNITE ALE AMERICII	A
ASIA, PACIFIC	B, C
EUROPA	A, D
ROMANIA	D

**Tabel 1. Distribuția geografică a genotipurilor VHB**

Există o modalitate preferențială de transmisie în funcție de genotip și anume genotipurile B și C recunosc o transmisie predominant verticală, în timp ce genotipurile A, D, E, F, G au o transmisie orizontală.

Nu există o clarificare deplină a diferențelor de patogenitate dintre variatele genotipuri, dar se știe că genotipul C este mai agresiv decât B, dovedit prin rată mai mică de seroconversie « e » și durată mai mare până când seroconversia se realizează, precum și incidență mai mare a hepatocarcinomului în anume zone geografice.

Date științifice recente românești au arătat că în România genotipul VHB prevalent este D. A fost identificat de asemenea și genotipul A. Genotipul D este reprezentat de tulpina VHB care prezintă mutații la nivelul regiunii precore –core.

Deși există unele studii care arată răspunsuri diferite la tratamentele antivirale cu agenți analogi nucleozidici / nucleotidici în funcție de genotip, se admite în general că genotipul nu influențează răspunsul terapeutic .

c) Mutații S. Antigenele de suprafață ale virusului B sunt constituite din cinci proteine, a,

d, r, w, y, proteina « a » fiind cea mai importantă din punctul de vedere al recunoașterii antigenului S. Astfel există 4 fenotipuri adw, adr, ayw, ayr.

Epitopul **a** are o semnificație aparte prin două caracteristici:

§ determină rezultatele cercetării Ag HBs

§ generează răspunsul imun la vaccinarea HBV.

#### d) Mutații pre C

Se știa de multă vreme de existența formei AgHBe negativă . Ea este rezultatul mutației genei pre C și se consideră că reprezintă o fază târzie (vezi mai jos) a infecției cronice. Această mutație se produce sub presiunea fie a imunității, fie a medicației antivirale. În plan clinic, această mutație dă naștere unei boli mai puțin zgomotoase, cu creșteri mai mici ale aminotransferazelor; în plan biologic consecința apariției mutant se traduce în niveluri mai mici ale viremiei; în plan terapeutic eficiența mai redusă a terapiei cu interferon și necesitatea terapiei nedefinite – « for life » - cu analogi nucleozidici.

#### e) Mutații sub presiunea terapiei

Este foarte important de notat că tratamentul cu interferon sau peginterferon nu produce mutații.

Cea mai bine cunoscută mutație este cea denumită motivul YMDD, care apare ca urmare a tratamentului cu lamivudină. Pe măsura dezvoltării altor antivirale de tip analogi nucleozidici/nucleotidici și a scurgerii timpului s-au identificat și alte mutații care induc rezistența la agentul folosit, dar în același timp putând genera virusuri cu rezistență încrucișată pentru alte substanțe.

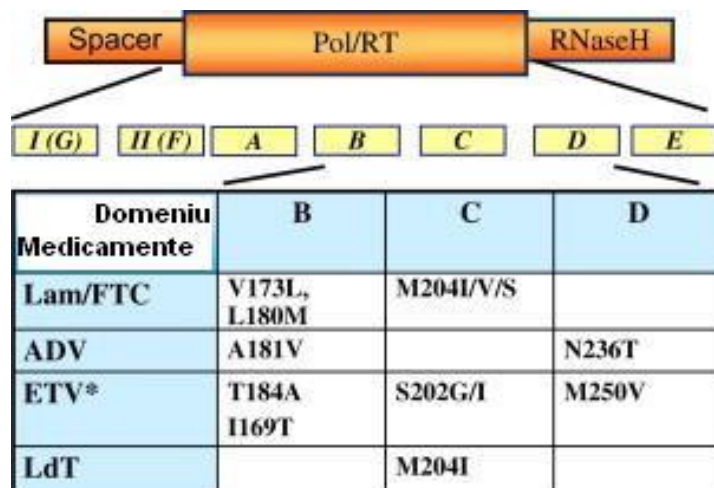


Fig.4 Localizarea mutatiilor induse de antivirale

## 8. Imunopatogenia infecției cu VHB

VHB nu are efect citopatic direct, purtătorii cronici de virus fără leziuni hepatice fiind un argument în acest sens. Leziunile hepatice din boala acută se produc prin mecanism imunologic.

În **hepatita acută**, sistemul imun este activat cu aproximativ o lună de zile înainte de apariția leziunilor hepatice. Se produc, în ordine cronologică: sensibilizarea limfocitelor T anti-preS, activarea limfocitelor T anti-Ag HBc, apariția anticorpilor IgM anti-HBc.

La acești bolnavi, răspunsul imun celular implică atât limfocitele Th CD4+ MHC II restricționate cât și celulele T CD8+ citotoxice MHC I restricționate, direcționate spre epitopii de la nivelul proteinelor core, proteinpimerazei și a proteinelor de suprafață.

Proteinele virale structurale (Ag HBs, AgHBc și AgHBe) induc producție diferită de subseturi celulare Th: antigenul core induce preferențial un răspuns Th1 (cu stimularea macrofagelor), în vreme ce AgHBe stimulează un răspuns Th2 dominant (cu depleția *in vivo* a celulelor Th1 AgHBc specifice). În infecția acută domină răspunsul în limfocite CD4+ Th1, susținând ideea distrucție hepatocitare prin intervenția celulelor T citotoxice.

Modul de prezentare a antigenelor virale și mărimea dozei infectante arbitrează jocul dintre toleranța imună și un răspuns imun viguros, evoluția infecției fiind diferită. Creșterea nivelurilor serice de ALT, semn al instalării leziunilor hepatocitare, se corelează cel mai bine cu sensibilizarea limfocitelor T anti-preS, pledând pentru importanța deosebită a antigenelor

S și a imunității mediate celular în patogeniza hepatitei virale acute.

Mecanismele imune umorale nu intervin direct în distrucția hepatocitelor, dar anticorpilor specifici față de antigenele virale (anti-HBs, anti-HBe și anti-HBc) au rol în limitarea infecției, în manifestările extrahepatice din debutul hepatitei acute (artralгии, erupții cutanate) și în evoluția infecției cronice (poliarterita nodoasă, glomerulonefrită).

Este cert că singurii anticorpi protectori față de reinfecție sunt anticorpilor anti-HBs.

*Eliminarea infecției cu VHB*, incomplet descifrată, implică intervenția conjugată a unor mecanisme imune și neimune. Limfocitele T citotoxice, celulele NK și NKT intervin direct în eliminarea infecției, în timp ce anticorpilor anti-HBc și anti-HBe intervin indirect, prin medierea răspunsului citotoxic celular. Pe de altă parte, citokinele eliberate de limfomononucleare pot inactiva intracelular virusul fără distrucție celulară.

### **Infecția cronică**

*Persistența infecției cu VHB* se produce prin mecanisme active de ocolire a răspunsului imun al gazdei, posibile prin: apariția unor mutații rezistenți imunologic, instalarea toleranței imune, antagonizarea unor citokine. La persistența infecției contribuie însă și unele deficiențe în mecanismele de apărare ale gazdei (creșterea activității celulelor T supresoare, diminuarea activității limfocitelor Th, scăderea producției de interferon ș.a.).

În infecția cronică cu VHB (caracteristică în primul rând pacienților infectați la vârsta de nou-născut și sugar) patogenia este marcată de o fază de toleranță imună prelungită (1), urmată de o fază prelungită de clearance imun (2), care precede seroconversia AgHBe, ambele faze fiind replicative, și faza nonreplicativă/starea de purtător inactiv (3).

În *faza de toleranță imună*, după infecția acută, bolnavul este asimptomatic sau rămâne (câteva săptămâni, posibil însă și ani) cu o simptomatologie minoră, cu valori normale ale ALT, dar cu AgHBe pozitiv, niveluri serice mari de ADN VHB și activitate histologică hepatică minimă. Este un aspect comun pentru infecțiile dobândite perinatal și se caracterizează printr-o mare contagiozitate.

*Faza de clearance imun* este urmarea pierderii efectului tolerant în cursul fazei precedente. Hepatocitoliza imună devine activă, nivelurile serice de ADN VHB se reduc, iar nivelul ALT crește. Perioada de clearance poate dura luni-ani de zile.

În *faza de portaj inactiv* se produce seroconversia Ag/Ac HBe, ADN VHB este nedetectabil sau are niveluri mici, ALT este, repetat, în limite normale, iar replicarea virusului este absentă/minimă, ca și procesul inflamator hepatic. Durata acestei faze este lungă, chiar pe toată durata vieții. Bolnavii pot evolua spontan spre seroconversia antigen/anticorpi HBs sau se pot reactiva, spontan (20-30% din purtătorii de AgHBs) ori în context imunosupresiv (20-50%). În această ultimă situație, nivelurile serice de virus sunt mari, hepatocitoliza este marcată, iar activitatea histologică hepatică poate atinge niveluri

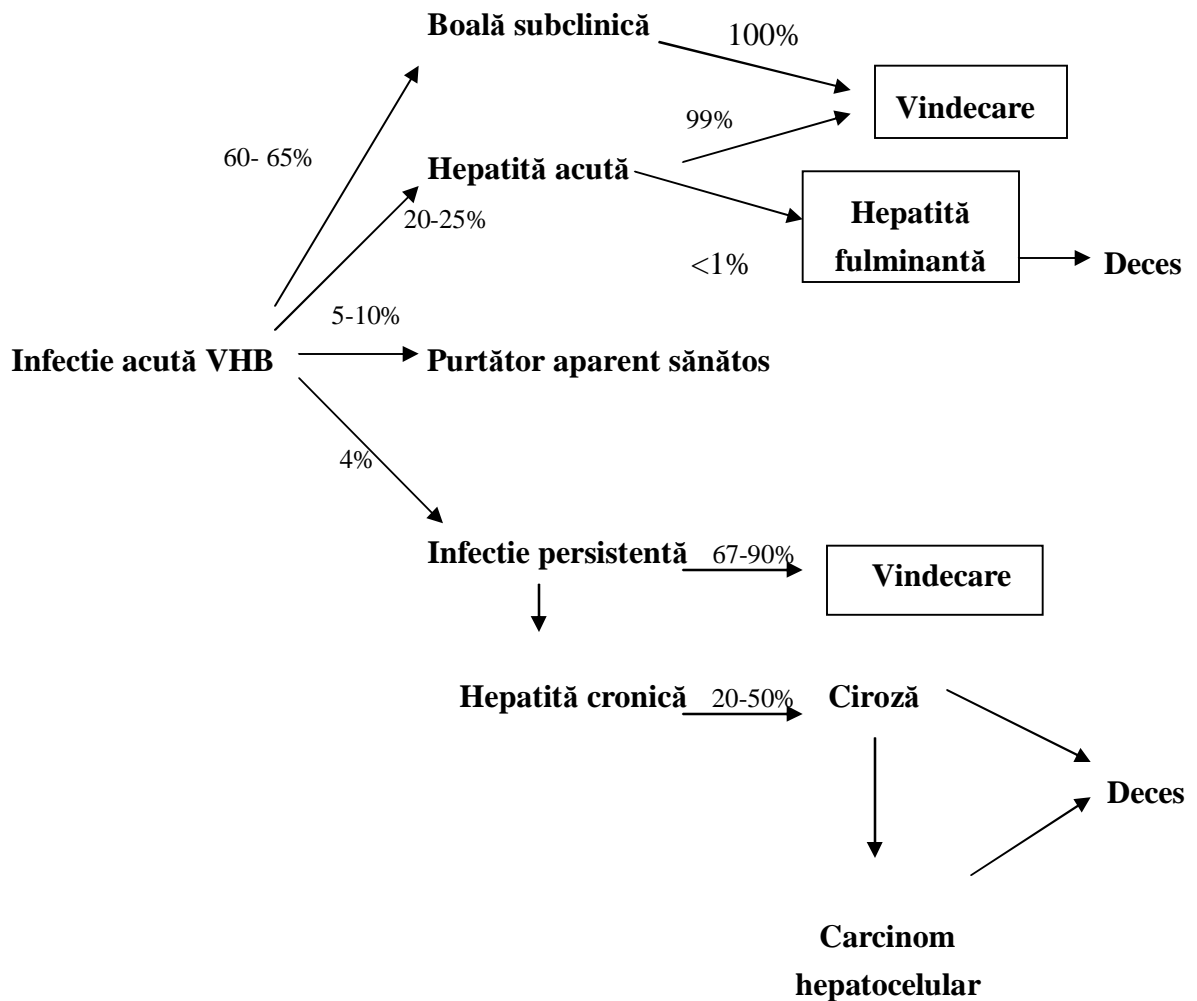
mari de severitate. Seroconversia AgHBe se poate produce sau nu.

*Hepatita cronică AgHBe-negativă* este asociată cu apariția mutațiilor core promoter și precore, care reduc sau inhibă secreția antigenului solubil, dar nu afectează replicarea virală. Mutantele se selectează cu precădere în faza de clearance imun (seroconversia AgHBe). Profilul tipic al acestor bolnavi este: AgHBs pozitiv >6 luni, anti-HBe prezenți, AgHBe negativ, ADN VHB seric detectabil, ALT crescut/inflamație histologică. Prevalența acestui tip de infecție este cuprinsă între 1% și 33%, cu distribuție geografică neuniformă.

### **9. Consecințele patologice ale infecției cu VHB.**

Boala la adulți poate fi acută și în acest caz ea poate avea rareori evoluție gravă, fatală netratată - hepatita acută fulminantă (1%) sau cel mai adesea o evoluție moderată ducând la vindecare (95%).

Infecția cronică este foarte variată, ca manifestari clinice, acestea sunt dependente de leziunea hepatică indusă care poate varia de la leziuni minime la fibroză și ciroză cu riscurile complicațiilor, cum ar fi hipertensiunea portală, insuficiența hepatică și deces. În același timp trebuie subliniat faptul că virusul hepatitic B este un virus oncogen care crește riscul de carcinom hepatocelular, chiar și în absența cirozei.



**Fig.5 Evoluția clinică schematizată a infecției cu VHB**

( după James M. Crawford in Cotran, Kumar si Collins "Pathologic Basis of Disease" 19:585, 1999)

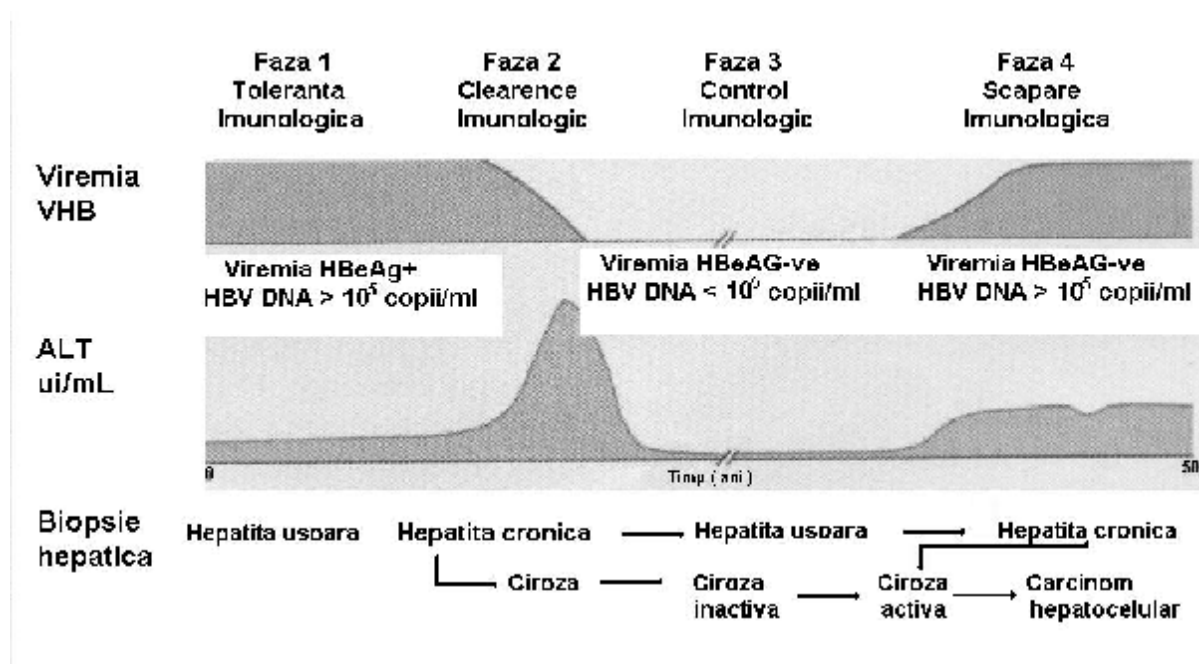


O mențiune expresă trebuie făcută în legătură cu hepatita cronică cu virus B, și anume că rareori se manifestă simptomatic până când apar complicații (ciroza sau hepatocarcinom).

Se consideră că boala evoluează în patru faze, a căror caracteristici esențiale sunt redate în tabelul 2.

FAZA	AgHBs	AgHBe	Anti Hbe	ALT	HBVDNA
Imunotoleranță	+	+	-	N	Între $2 \times 10^4$ și $2 \times 10^9$
Clearance imun	+	+	-	N / ↑	“ “
Boală inactivă	+	-	+	N	< 200 uI/ml
Hepatită cronică AgBe negativ	+	-	+	N	Variabil

**Tabelul 2. Evoluția hepatitei cronice B**



**Fig. 6 Fazele evolutive ale infecției cronice cu virus B**

Vârsta la care se face infecția este determinantă în evoluția infecției. Cronicizarea este mai frecventă când infectarea se face perinatal (90%) sau în perioada copilăriei (50%), față

de 5% atunci când un adult e infectat.

Istoria naturală a infecției :

În același timp trebuie notat că pot exista și manifestări extrahepatice cum sunt :

1. crioglobulinemia ;
2. glomerulonefrita membranoasă;
3. glomerulonefrita mezangioproliferativă;
4. poliarterita nodoasă.

#### **10. Cum diagnosticăm infecția HBV ?**

- a) Metode serologice
- b) Metode virusologice

Algoritm diagnostic.

a) Cercetarea AgHBs și AcHBc sunt suficiente pentru a documenta prezența sau absența infecției cronice. Se cere deseori demonstrarea prezenței Ag HBs timp de 6 luni. Dar conform datelor cunoscute prezența Ac HBc de tip IgG asigură documentarea cronicității infecției. Când folosim anticorpi totali HBc, cercetarea Ac HBc IgM permite eliminarea infecției acute. O situație particulară este reprezentată de o acutizare, « flare », a unei infecții cronice și în această situație recomandarea este validă.

Continuarea diagnosticului serologic impune cercetarea Ag/AcHBe, cercetarea anticorpilor Ac HVD. O subliniere absolut necesară este aceea că Ac HVD trebuie căutați la subiecți nou diagnosticați, cunoscuți dar necercetați, sau la exacerbări ale hepatitei.

În situația în care rezultatul testării este AgHBs + /Ac HBc – trebuie făcut un test de confirmare; dacă testul se reconfirmă se caută sistemul “e” și HBV-DNA.

În situația în care rezultatul primei testări exprimă combinația Ag HBs -/ Ac HBc +, se

Anti-HBc IgM devin decelabili seric puțin înaintea instalării simptomelor

acompaniind creșterea nivelelor transaminazelor serice și este indicator al fazei acute a infecției.

În intervalul de luni de zile anti-HBc IgM sunt înlocuiți de anti-HBc IgG.

Anti - HBc IgG sunt eventual prezenți în titruri înalte în infecția acută sau cronică dar frecvent persistă la nivele serice scăzute pe întreaga perioadă a vieții la persoane care si-au revenit, reprezentând markerul martor al trecerii prin infecția VHB.

Anti - HBe sunt prezenți în ser la scurt interval de timp după dispariția serică a AgHBe certificând serologic ca perioada de replicare virală s-a încheiat iar infecția VHB va avea un prognostic virusologic favorabil.

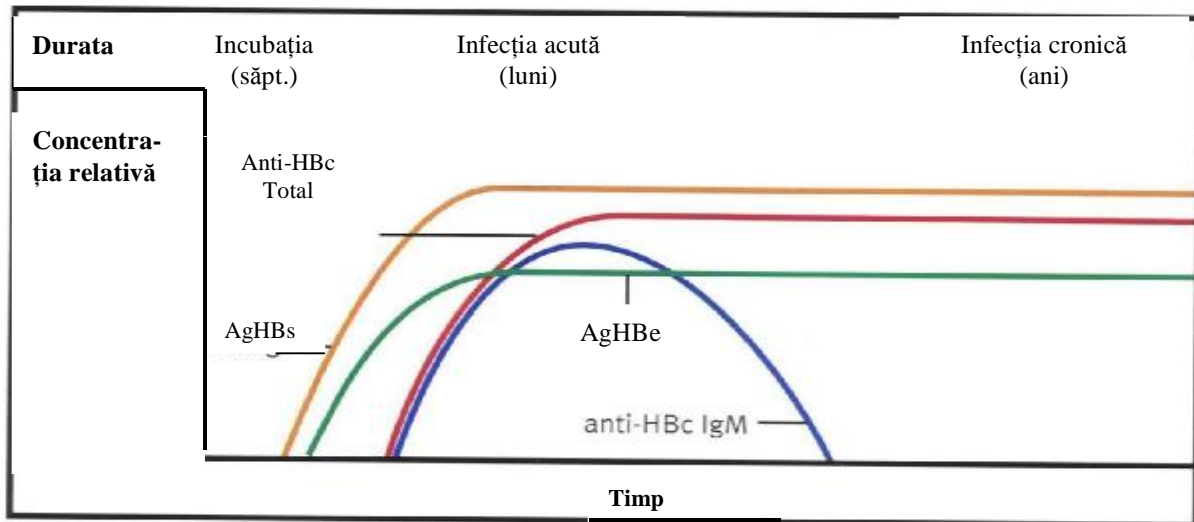
Anti - HBs IgG nu apar decât în momentul în care, perioada acută a bolii s-a încheiat, hepatita acută VHB trece spre faza de rezoluție și în mod obișnuit nu sunt detectabili timp de săptămâni sau luni după dispariția AgHBs ceea ce se numește fereastră serologică. Anti - HBs sunt cei mai fideli indicatori ai vindecării.

O dată apăruiți anti - HBs pot persista pe parcursul întregii vieți, conferind protecție față de tulpina de virus sălbatic.

Aceasta este baza strategiei de vaccinare curentă, folosind AgHBs recombinant noninfecțios.

Prezența AgHBs ca marker unic nu înseamnă neapărat replicarea virionilor compleți, iar pacientul poate fi asimptomatic și fără leziuni la nivelul țesutului hepatic.

Replicarea cronică a virionilor VHB este caracterizată de persistența AgHBs, AgHBe și ADN VHB în sânge, în mod obișnuit în asociere cu anti - HBc.



**Fig. 9 Infecția VHB cronică**

La acești pacienți boala hepatică poate deveni progresivă.

În majoritatea cazurilor acute de hepatită virală B apărute la adulți, AgHBs seric dispare în 3-4 luni de la expunere, dar la 5% din pacienți antigenemia va fi detectată pentru mai mult de 6 luni. Statusul de purtător inactiv este definit de prezența AgHBs seric pentru mai mult de 6 luni de la detecția inițială.

Pacienții care rămân cronic infectați pot avea mai multe tipuri de evoluție; în fiecare an aproximativ 1% din adulții purtători vor pierde spontan AgHBs și vor seroconverti la anti-HBs.

În contrast, 90% din nou născuți, care au fost infectați prenatal sau în primii 5 ani de viață, devin purtători și au șanse reduse pentru reversie spontană în timpul vieții.

La intervale de timp care sunt imposibil de prezis, după faza acută a infecției VHB mulți pacienți devin purtători asimptomatici.

Acest lucru se întâmplă când AgHBs și anti-HBc persistă, nivelele serice de ALT revin la normal, iar seroconversia AgHBe în anti-HBe are loc. Nivelul HBV DNA seric scade dar pacienții rămân, de obicei infecțioși.

Există și situații în care purtătorii asimptomatici revin la boală activă cu reapariția

AgHBe și a ADN VHB în ser.

Foarte puțini purtători cronici pot avea nivele serice de AgHBs sub limita de detecție. Deși purtătorii asimptomatici par să aibă o formă inactivă de hepatită, ei rămân cu risc semnificativ crescut de a evolua către ciroză și carcinom hepatocelular.

#### *Testele serologice folosite în practica diagnosticului curent AgHBs*

În trecut se foloseau metode ca difuzia în gel de agar sau contraimunelectroforeza, apoi tehnici RIA care puteau detecta mai puțin de 0,5 ng AgHBs/ml ser. Tehnicile RIA tip “sandwich” foloseau anti - HBs cuplat la o fază solidă pentru a captura AgHBs din probe de ser iar apoi un al doilea anti - HBs marcat era folosit pentru a identifica antigenul capturat. Testele tip “sandwich” au rămas metodele de elecție pentru decelarea AgHBs în laborator datorită sensibilității și specificității lor remarcabile. Recent tehnicile RIA au fost înlocuite prin tehnici imunoenzimatic (EIA) sau ELISA tot de tip „sandwich”.

Și mai recent au apărut metode noi complet automatizate cum sunt metoda imunoenzimatică cu microparticule (MEIA) sau tehnici de chemiluminiscență amplificată enzimatic pentru detecția AgHBs seric.

De menționat că metodele ELISA, MEIA și prin chemiluminiscență au fost extinse pentru toți markerii virali ai infecției VHB, tehnologiile de lucru permițând obținerea unor rezultate în timp record cu maximum de sensibilitate și specificitate pentru fiecare marker viral. Astfel au putut fi soluționate cazuri urgente la care trebuie stabilit cât mai rapid etiologia infecției acute virale hepatitice. Cu toate performanțele testelor de diagnostic virusologic un procent semnificativ de până la 5% din pacienți au fie concentrații serice de AgHBs sub limita de detecție fie au variante VHB care rămân nedetectate de testele folosite curent .

Nedecelarea AgHBs seric poate avea loc și dacă mutațiile genomice duc la scăderea semnificativă a ratei replicării virale, prin aceasta, reducând AgHBs până la nivele serice nedetectabile.

Dintre mutațiile genei S care au fost depistate, cea mai frecventă este cea care substituie glicina cu arginina în poziția codonului 145 (G145 R) în determinantul “a” , fapt care determină scăderea afinității AgHBs față de anti - HBs.

Aceste mutații “de scăpare” sunt frecvente la pacienții fără AgHBs seric . Algoritmul

în aceste cazuri trebuie completat cu restul markerilor virali în dinamică și asociat cu detecția ADN VHB seric.

#### *Anti-HBs*

Apariția anti-HBs indică infecția VHB, tipic autolimitantă. Anticorpul care se formează sunt direcționați față de câteva locusuri antigenice ale AgHBs și sunt toate general desemnate ca anti - HBs.

Câteva dintre acestea sunt unice pentru tulpini virale specifice, dar toate tulpinile virale sălbatice de VHB conțin un determinant imunologic care se numește a.

*Anti-HBs/a* este tipul predominant de anticorp în perioada de convalescență și în cazul persoanelor vaccinate. Tulpinile HBV sunt caracterizate printr-un set de subtipuri de epitopi, d și y, care sunt mutual exclusivi în aceeași tulpină și printr-un al doilea set de epitopi w și r, de asemeni exclusivi unul față de celălalt.

Astfel principalele grupări ale VHB sunt adw, ayw, adr și ayr.

Anticorpul față de AgHBs sunt detectați prin alte tehnici de tip „sandwich” în care AgHBs este fixat pe o fază solidă și cuplat și cu <sup>125</sup>I sau o enzimă.

Există subiecți care prezintă o perioadă de timp variabilă între dispariția serică a AgHBs și apariția anti - HBs această perioadă este numită perioada serologică sau fereastra „core” („core window”) deoarece în acest interval de timp numai anti - HBc sunt singurii indicatori serologici ai infecției VHB. Această fereastră serologică poate dura de la câteva zile la câteva luni. Un răspuns anti - HBs este indus la majoritatea persoanelor imunizate, dar răspunsul variază între diferiți subiecți.

Testele ELISA cantitative al căror rezultat este exprimat în m IU/ml ajută la decelarea cu acuratețe a titrului seric de anti - HBs.

Un anumit procent de persoane vaccinate vor pierde anti - HBs detectabili după câțiva ani. Un titru în jur de 100 m IU/ml este considerat protector. După cinci ani de la vaccinarea inițială este recomandată vaccinarea subiecților cu titruri nedecelabile de anti - HBs.

De remarcat că anumiți purtători de AgHBs sunt simultan pozitivi pentru anti - HBs iar coexistența acestor markeri care sunt, în mod normal mutual exclusivi se explică prin faptul că anti - HBs sunt direcționați față de epitopi ai unei tulpini de VHB diferită de cea care infectează pacientul.

Originea acestor anticorpi este necunoscută dar prezența lor indică o creștere a replicării virale.

### *Anti-Pre-S*

Proteinele pre-S sunt polipeptide ale VHB care sunt atașate la proteinele virale de 27 Kda care formează particulele AgHBs de 22nm. Un peptid pre S<sub>2</sub> de 55 aminoacizi (aa) este atașat proximal la capătul 5'; alt peptid de 108 - până la 119 aa, pre S<sub>1</sub> poate fi, de asemeni, atașat la capătul 5' al pre-S<sub>2</sub>.

Acești anti - pre S<sub>2</sub> și pre-S<sub>1</sub> apar în infecția timpurie, dar detecția acestor anticorpi nu a furnizat noi informații diagnostice cu privire la managementul pacienților.

De altfel, studii virusologice recente au relevat faptul că acești anti - pre S nu sunt esențiali pentru protecția imună.

Vaccinurile mai vechi ce foloseau AgHBs recombinant nu conțineau aceste peptide. Vaccinurile mai nou elaborate care conțin elemente pre - S sunt în investigații pentru a se determina abilitatea acestora de a completa eficiența imunității protectoare.

### *Anti-HBc*

„Core”-ul viral al VHB este compus din acidul nucleic, ADN polimeraza și o nucleoproteină antigenică.

„Core”-ul este sintetizat în relativ puține hepatocite în ficatul infectat și este asamblat în nucleul hepatocitelor în forma unei structuri „core” care are 27 nm în diametru. „Core”-ul este apoi încapsulat cu AgHBs pentru a forma virionul. AgHBc nu este direct detectabil în ser datorită învelișului AgHBs care îl înconjoară.

Mai mult, orice AgHBc expus reacționează cu anticorpii circulanți, astfel blocând detecția sa serică.

Prin urmare, AgHBc poate fi identificat în probe de biopsie hepatică prin tehnici de imunofluorescență și detecție histochimică și este foarte rar folosit ca marker al replicării virale.

### *IgM Anti-HBc*

Testele pentru anti - HBc IgM sunt folosite pentru diagnosticul diferențial al fazei acute a bolii. În timpul ferestrei „core”, anti - HBc IgM poate avea o utilitate diagnostică

particulară, în special când AgHBs seric dispare precoce înaintea posibilității testării serologice pentru boală.

Anti - HBc este markerul serologic cel mai proeminent al expunerii la VHB. Anti - HBc poate persista la pacienții care au rezoluție favorabilă și după ce anti-HBs nu mai sunt detectabili în ser. Datorită persistenței sale este folosit pentru a diagnostica trecerea printr-o infecție VHB și pentru a identifica donatorii de sânge la risc, ca marker epidemiologic. Înainte de introducerea testelor screening pentru anti-VHC, testarea anti-HBc pentru donatorii de sânge era estimată a reduce incidența hepatitei nonA non B în SUA cu până la 40%.

Aproximativ 10% din infecții acute VHB ar fi fost inaparente dacă AgHBs ar fi fost singurul marker serologic utilizat pentru diagnosticul infecției VHB acute .

Un rezultat negativ pentru anti - HBc IgM întodeanua exclude diagnosticul de hepatită VHB acută.

Anti - HBc IgM persistă la nivele scăzute în hepatita cronică. În infecția cronică VHB titrurile scăzute ale anti - HBc IgM indică replicare virală VHB activă și severitate crescută a bolii.

### *HBeAg/anti-HBe*

AgHBe este o proteină nonstructurală a VHB. AgHBe este mai mic (16Kda) decât proteina AgHBc care există în formă monomerică, în timp ce proteinele AgHBe sunt parte dintr-o particulă multicentrică de 27 nm.

AgHBe poate fi detectat seric printr-o metodă ELISA de tip „sandwich” similară ca format cu cea pentru AgHBs. Semnalul produs este direct proporțional cu cantitatea de AgHBe din probă.

O metodă de competiție ELISA este folosită pentru detecția anti - HBe serici folosindu-se același kit utilizat pentru AgHBe.

În acest test o reducere semnificativă a semnalului în comparație cu controlul negativ indică prezența anti-HBe în serul pacientului.

AgHBe este folosit ca marker al replicării virale și ca un index care se corelează cu infecțiozitatea pacientului și severitatea bolii.

În hepatita cronică VHB concentrațiile AgHBe merg paralel cu modificările



concentrațiilor ADN VHB- care este indicatorul major al replicării virusului. Pacienții care prezintă ADN VHB seric în absența AgHBe posedă o mutație în regiunea precore a genomului viral. Prezintă un stop codon prematur în poziția 1896 G® A. Astfel în timpul sintezei proteinelor virale, precursorul AgHBe nu este produs (14).

În concluzie pot exista patru modele diagnostice ale sistemului AgHBe/Anti - HBe:

- 1) AgHBe persistent la pacienți cu hepatita cronică activă.
- 2) Persistă AgHBe, dar la pacienți fără evidență de boală hepatică.
- 3) Pierderea AgHBe la pacienții care dezvoltă seroconversie anti-HBe acompaniată de diminuarea bolii active de ficat.
- 4) Anti - HBe la pacienți cu hepatită cronică VHB mutant în regiunea precore.

### *ADN VHB*

Determinarea nivelelor serice ale ADN VHB a devenit practic obligatorie pentru a se putea cunoaște statusul replicării virale a VHB cu cea mai mare acuratețe. Nivelele serice ale ADN VHB reprezintă măsurarea directă a replicării virale din celulele țesutului hepatic.

Identificarea nivelelor serice scăzute de ADN VHB poate clarifica statusul infecțios al unui subiect la care profilul testelor imunoenzimatică rămâne ambiguu.

Diagnosticul direct al VHB se referă la diagnostic prin metode de biologie moleculară pentru detecția ADN VHB seric.

Se folosesc trei metode principale: hibridizarea directă, „branched chain” (b-ADN) – tehnica ADN ramificat și reacția de amplificarea genică (PCR).

Hibridizarea directă este limitată ca sensibilitate, având o bună precizie în cuantificarea ADN VHB.

Metoda b - ADN pentru detecția ADN VHB seric este de 10 - 20 ori mai sensibilă decât cea anterioară. Are o precizie care o face adecvată pentru detecția cantitativă, cu posibilități de a decela mai mult de trei log. (0 log = 1 particulă virală, 1log = 10 particule virale, 2 log = 100 particule virale, 3 log = 1000 particule virale).

PCR este metoda care multiplică ADV VHB țintă enzimatic de mii de ori. PCR este mult mai sensibilă decât hibridizarea directă (5 log) sau b-ADN (4 log) dar este mult mai

dificil de cuantificat.

### **11. Pe cine testăm?**

- a) Prin programul național de cercetare a sănătății, orice subiect ar trebui testat.
- b) Oricum trebuie testate următoarele categorii de pacienți:
  1. cei cu ALT crescut
  2. pacienți cu ciroză
  3. pacienți cu hepatocarcinom
  4. familia, membrii gospodăriei, parteneri sexuali
  5. personalul medical (și paramedici)
  6. homosexualii
  7. cei cu parteneri sexuali multipli
  8. utilizatori de droguri injectabile
  9. dializați
  10. infecții VHC și HIV
  11. pacienți transplantați
  12. pacienți imunosupresați
  13. donatori (sânge, organe)
  14. gravide
  15. nou născuți

Cum continuăm investigarea unui nou diagnosticat infectat VHB?

1. anamneză
2. examen clinic
3. cercetarea coinfecțiilor (VHD, VHC, HIV)

4. serologie HVA
5. hemogramă, protrombină, proteine, albumine, ALT/AST, alfa-fetoproteina ( ?)
6. ecografie abdominală
7. biopsie hepatică.

Cu toate imperfecțiunile ei, biopsia hepatică rămâne încă “gold standardul” diagnostic. Ea confirmă existența hepatitei și a cronicizării, permite stabilirea gradului și stagiului și poate demonstra prezența unor comorbidități.

Unde ne conduc aceste testări ?

Aceste testări ne permit încadrarea subiectului cercetat într-una din categoriile următoare :

1. bolnav cu hepatită vindecată
2. purtător inactiv
3. bolnav cu hepatită cronică, ciroză cu virus B sau carcinoma hepatocelular.

Tabelul 3 redă criteriile de diagnostic

Variabilă	Vindecat	Infectat inactiv	Hepatită cronică
Ag HBs	-	+ > 6 luni	+ > 6 luni
Viremie	Nedetectabil	<2000 U.I./ml	> 20.000 U.I./ml
ALT	N	N	N / >
Histologie	Normală	Leziuni minime	Hepatită moderată/severă
Varia	Istoric de hepatită	AgHBe - /AcHBe +	

**Tabelul 3. Criterii de incadrare diagnostica**

Această alocare are drept finalitate selectarea celor care vor fi tratați.

## 12. Pe cine tratăm?

Deoarece infecția cronică predispune la complicații, iar infectatul este o sursă de infecție, IDEAL , fiecare astfel de subiect ar trebui tratat.

În absența unei substanțe VIRUCIDE, consensurile naționale și regionale au stabilit că tratamentul trebuie adresat NUMAI pacienților cu boală activă.

Argumentele pentru această atitudine sunt :

- a) infecțiile inactive au un prognostic favorabil și ca atare nu necesită terapie, ci numai monitorizare;
- b) pacienții în fază de imunotoleranță au leziuni minime, iar terapiile actuale nu pot induce seroconversia, deci terapia este inefficientă.

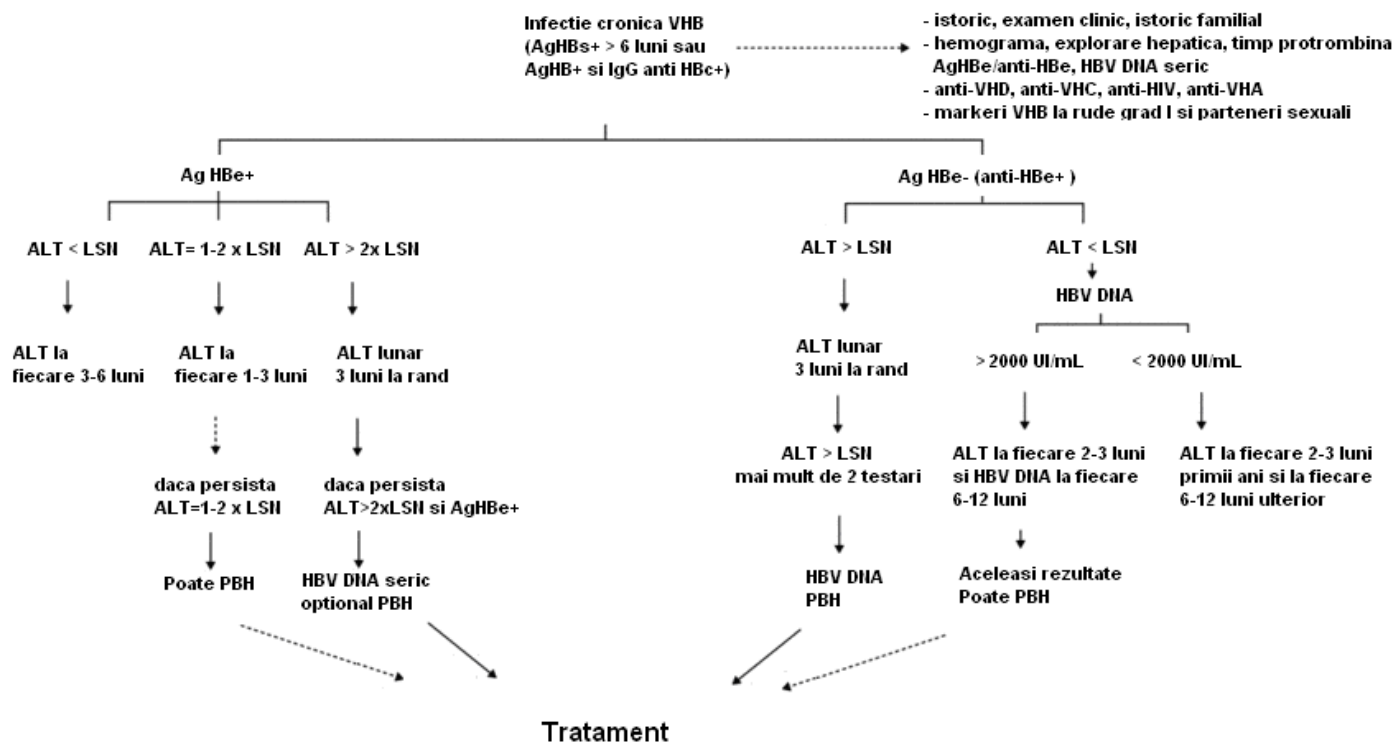
Rezulta că sunt eligibili pentru tratament atât pacienții cu hepatită cronică cât și cu ciroză cu virus B, fie acesta sălbatic sau mutant, pacientul fiind naiv sau pretratat (tabelul 4).

Recomandări pentru tratament

Status Ag Hbe	Viremie (PCR)	ALT	Biopsie	Indicație
+	> 20.000 U.I./ml	< 2N	Necroinflamație/fibroză semnificative	DA
+	> 20.000 U.I./ml	<2 N	Nu are leziuni	NU
+	> 20.000 U.I./ml	> 2 N	+	DA
+	> 20.000 U.I./ml	> 2N	Urmărire 6 luni	

+	> 20.000 U.I./ml	>2 N		DA (Semne de decompensare)
-	> 20.000 U.I./ml	> 2N	-	DA
-	> 2.000 U.I./ml	<2 N		Conform biopsiei
-	< 2000 U.I./ml	< 2N		Observare
+/-	Detectabil	N	Ciroză	DA
+/-	Nedetectabil		Ciroză	Observații

**Tabel 4. Încadrarea în scheme de tratament**



**Fig.11 Alocarea pentru tratament**

Scopurile terapiei :

- a) IDEAL ar fi eradicarea virusului și clearance-ul Ag HBs.
- b) REALIST – normalizarea ALT ;

- supresia persistentă, semnificativă a replicării virale;
- prevenirea cirozei și a hepatocarcinomului;
- reducerea infectivității pacientului.

Vocabularul răspunsului la tratament.

Tip de răspuns	Descripție
1. Biochimic	Normalizarea ALT
2. Virusologic	
a. AgHBe <sup>+</sup>	Pierderea Ag Hbe Apariția Ac Hbe  Viremie < 20.000 U.I./ml (nedetectabil ?)
b. Ag Hbe <sup>-</sup>	Viremie < 2000 U.I./ml
3. Complet	Biochimic + virusologic + pierderea Ag HBs
4. Histologic	Reducerea IAH > 2 puncte fără agravarea fibrozei
5. Momentul evaluării	
a) în cursul tratamentului	
b) menținut în cursul tratamentului	
c) la finele tratamentului	
d) susținut la 6 luni	
e) menținut la 12 luni	

**Tabel 5. Tipuri de raspuns la tratament**

Pentru analogii nucleozidici/nucleotidici, există un vocabular care se referă strict la rezistența antivirală.

Termen	Definire

Breakthrough	Creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de nivelul minim constat
Rebound	Creșterea peste 20.000 U.I./ml. sau peste nivelul de la începutul tratamentului
Rezistență genotipică	Detecția unei mutații care conferă rezistență
Rezistență fenotipică	Detecția unei mutații care scade eficiența terapiei

**Tablul 6. Modificari virale terapeutice induse**

Este de notat că apariția mutantelor stă la baza rezistenței și breakthrough-ului viral.

Acesta la rândul lui precede cu luni sau ani echivalentul la nivelul ALT. Când se produce breakthrough-ul virologic se poate ca boala să se agraveze. Consecința firească este decelarea breakthrough-ului virologic înainte producerii celui biologic.

Având în vedere posibilitățile din România, recomandarea de a urmări aceste mutații este ILUZORIE.

### **13. Cu ce tratăm ?**

În prezent atât în Europa cât și în alte zone ale lumii, au primit autorizația de comercializare cu indicație de tratament în hepatită și ciroza cu virus B următoarele medicamente:

1. interferonul  $\alpha$  2a,  $\alpha$  2b
2. Peginterferonul de 40 KD.
3. lamivudina – analog nucleozidic (citozina)
4. adefovirul – analog nucleotidic (adenozina)
5. entecavirul – analog nucleozidic (guanozina)
6. telbivudina – analog nucleozidic (deoxitimidina).

Toate acestea sunt indicate atât la pacienți infectați cu virus sălbatic, cât și la cei cu virus mutant.

Pe langa cele 6 medicamente aprobate sunt in curs de testare clinica in diverse faze urmatoarele medicamente :

7. TeNF ( tenofovir)<sup>1\*</sup>
8. Emtricitabina<sup>2\*</sup>
9. Clevudina
10. Pradefovir
11. Valtorcitabina

## INTERFERONII ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE B

Interferonul **a** (**a**-IFN) recombinat a fost aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice B în 1992. De la introducerea sa, numeroase studii publicate în literatură au evidențiat un procent variabil al răspunsului terapeutic (15-61%), diferențele fiind datorate variațiilor epidemiologice, heterogenității virale (genotip viral, forma sălbatică sau mutant AgHBe negativ, calea de achiziție virală, încărcătura virală), nivelului aminotransferazelor pretratament, precum și dozei diferite de interferon utilizate.

**a**-IFN este produs de leucocite, limfocite B și fibroblaștii induși viral. Proteinele sunt codificate de o genă de pe cromozomul 9 și sunt constituite dintr-un lanț de 165(166) aminoacizi. Acțiunea sa implică legarea de un receptor membranal specific care este codificat de o genă de pe cromozomul 21.

Are următoarele efecte biologice:

- antivirale, antibacteriene și antiparazitare
- *in vivo* **a**-IFN inhibă creșterea celulelor tumorale, stimulează activitatea celulelor NK și Tc, macrofagelor
- blochează resorbția osoasă

---

\***Truvada**: preparat care combină în aceeași pilulă emtricitabina 200 mg și tenofovir 300 mg. Atât TeNF cât și Truvada se recomandă în coinfecția VHB/HIV. Nu există date suficiente „in vivo” privind eficiența în afara coinfecției HIV <sup>(1)</sup>.



**α**IFN exercită acțiuni biochimice și celulare directe și indirecte; acțiunile directe sunt rapid inițiate după legarea de receptorii membranari prin semnale transcitoplasmice mediate de produșii acidului arahidonic. Acțiunile indirecte sunt dependente de interacțiunea cu alte citokine și/sau factori de creștere. Efectul antiviral constă în inducția oligoadenilat sintetazei sau proteinkinazei P1.

Terapia convențională cu **α**IFN este limitată totuși ca efect de absorbția rapidă după injectarea subcutanată, fluctuațiile largi ale concentrațiilor plasmatice, distribuția sistemică largă, clearance-ul renal crescut și timpul de înjumătățire plasmatic scăzut (2 până la 5 ore). Din aceste motive a fost testat și în prezent este omologat și în țară tratamentul cu Interferon pegylat **α**2a în tratamentul hepatitelor cronice virale B.

### **Efecte adverse ale tratamentului cu interferon:**

- Reacții locale-5%-arsură, sângerare, durere la locul injectării
- Hematologice: anemie hipocromă, granulocitopenie, anemie hemolitică, leucopenie, limfocitoză, trombocitopenie, purpură trombocitopenică, foarte rar anemie aplastică
- Sindrom pseudogripal – cea mai frecventă reacție adversă; se poate manifesta prin: febră, frison, cefalee, mialgii, artralгии, fatigabilitate, astenie, transpirații, dureri toracice și/sau lombare, rinoree
  - Gastrointestinale: diaree, anorexie, greață etc.
  - Hepato-biliare (<5%): alterări tranzitorii ale testelor funcționale hepatice
  - Endocrinologice (<5%):– agravarea diabetului zaharat, hiperglicemie, hipertiroidism
  - Neuro-psihiatrice: depresii, parestezii, tulburări de concentrare etc.

### **Contraindicațiile tratamentului cu interferon:**

- Pacienții cu hipersensibilitate la **α**IFN
- Ciroza hepatică virală decompensată

- Afecțiuni cardiace: angină pectorală instabilă/agravată, IM recent, insuficiență cardiacă, HTA, tulburări de ritm, purtătorii de proteze valvulare sau stenturi coronariene aflați în tratament anticoagulant
- Diabet zaharat dezechilibrat la pacient puțin compliant sau cu acces dificil la un serviciu de boli de nutriție
- Afecțiuni hematologice: anemii hemolitice autoimune, anemia aplastică, purpură trombocitopenică idiopatică
- Insuficiența renală cronică
- Traumatisme cranio-cerebrale în antecedente evoluând cu convulsii, comă, epilepsie posttraumatică și/sau alte afecțiuni convulsivante
- Istoric de boală psihiatrică, mai ales depresie
- Afecțiuni autoimune sau inflamatorii: boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, artrita reumatoidă, psoriazis (contraindicație relativă)
- Sarcina și perioada de lactație

Precauții pe perioada de tratament cu interferon:

- Contracepție riguroasă pe perioada tratamentului și 6 luni după tratament
- Renunțarea la consumul de alcool pe perioada tratamentului.

### ***ANALOGII NUCLEOZ(T)IDICI***

Reprezintă un grup de substanțe cu compoziție chimică asemănătoare bazelor azotate care intră în compoziția acizilor nucleici (adenină, guanină, citidină, timidină, uracil). Prin înlocuirea compușilor naturali analogi se produce alterarea informației genetice virale cu blocare funcțională sau inhibarea replicării virale.

### **LAMIVUDINA**

Reprezintă la ora actuală principalul analog nucleozidic utilizat în tratamentul hepatitei

cronice virale B.

### **Mecanism de acțiune**

Acțiunea sa se exercită asupra revers transcriptazei virusului hepatitic B și HIV atât in vitro cât și in vivo. Consecința este inhibarea sintezei ADN prin stoparea lanțului proviral ADN. Spre deosebire de alte nucleozide, lamivudina nu inhibă ADN mitocondrial sau celulele stem medulare la dozele terapeutice care blochează sinteza ADN VHB. Administrarea de lamivudină este urmată de scăderea rapidă a nivelului seric al ADN viral B până la valori nedetectabile. Dozele mici, de 20 mg/zi, determină o supresie incompletă a ADN viral B, în timp ce dozele terapeutice de 100 mg/zi produc o supresie completă cu dispariția ADN viral la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului. Latența de acțiune a lamivudinei este dependentă de doza administrată și are ca rezultat apariția de modificări biochimice, virusologice și histologice.

### **Efecte biochimice**

Din punct de vedere biochimic, administrarea de lamivudină este urmată de creșterea tranzitorie a nivelului aminotransferazelor serice în cursul tratamentului. Primul vârf al creșterii aminotransferazelor este dependent de doza administrată; apare la 6 săptămâni și aproximativ 1/3 dintre pacienți își dublează valorile enzimelor de citoliză hepatică. Un al doilea vârf este notat către sfârșitul tratamentului și este independent de doza administrată.

### **Efecte virusologice ale tratamentului**

Supresia ADN viral B este prima modificare virusologică constatată în cursul tratamentului cu lamivudină. Nivelul ADN viral decelat prin PCR devine nedetectabil în 4 săptămâni la toți pacienții care au primit doze de 100 mg/zi sau mai mari. Pacienții cu răspuns susținut au prezentat și normalizarea concomitentă a aminotransferazelor serice și negativarea antigenului

HBe, efectul persistând la 36 săptămâni post-tratament. O parte dintre bolnavi prezintă valori fluctuante ale ADN viral la limita detectării în timpul tratamentului; la aceștia s-a constatat recădere la sfârșitul terapiei dar cu răspuns favorabil la reluarea tratamentului.

Revenirea la valori detectabile a ADN viral este cu atât mai lentă cu cât durata tratamentului este mai mare.

### **Efecte histologice ale tratamentului**

Administrarea de lamivudină la pacienții cu hepatită cronică virală B este urmată de ameliorarea indexului Knodell la aproape jumătate din bolnavi. Ameliorarea histologică poate apare și la pacienții care nu au răspuns biochimic sau virusologic la administrare de lamivudină, dar este mai redusă.

### **Reacții adverse**

În general lamivudina este un produs foarte bine tolerat pe durata tratamentului. Studiile de siguranță au consemnat efecte adverse minore cum ar fi:

- Ø fatigabilitate, cefalee, amețeli;
- Ø greață, senzație de gură uscată;
- Ø disconfort abdominal, diaree;
- Ø neuropatie periferică (rară);
- Ø rash;
- Ø anomalii biochimice: creșterea amilazemiei, lipazemiei, creatin-kinazei (sub 10%).

Cea mai importantă reacție adversă a tratamentului cu lamivudină este însă dezvoltarea de tulpini rezistente la acțiunea sa ca urmare a selecției de mutații genetice. Această mutație implică o substituție a metioninei cu valina sau izoleucina (M 204 V/I) localizată la nivelul regiunii YMDD a ADN polimerazei VHB. Incidența mutantelor rezistente crește direct proporțional cu durata tratamentului: 17% la un an, 40% la 2 ani, 55% la 3 ani și 67% la 4 ani de tratament antiviral. Mutația se exprimă clinic prin reapariția ADN viral detectabil în ser prin tehnici non-PCR și uneori creșteri ale aminotransferazelor serice. Au fost raportate și exacerbări acute

apărute ca efect al dezvoltării tulpinilor mutante, deși aceste cazuri sunt rare. De asemenea, există situații când mutația se asociază cu ADN viral redus și niveluri moderate ale aminotransferazelor. Rareori exacerbările induse de apariția mutației YMDD determină decompensare hepatică și uneori deces.

### ***ADEFOVIR DIPVOXIL***

Este un precursor al adefovirului, analog de adenzin-monofosfat. Medicamentul este convertit la metabolitul activ intracelular, adefovir difosfat, care inhibă ADN polimeraza virală la concentrații inferioare celor care inhibă ADN polimeraza umană. Este activ atât împotriva formelor sălbatice de virus cât și împotriva celor mutante inclusiv celor rezistente la lamivudină, în doză de 10 mg/zi.

Administrarea de adefovir dipivoxil a determinat scăderea nivelului aminotransferazelor serice în cursul tratamentului atât la pacienții AgHBe pozitivi cât și AgHBe negativi, iar normalizarea valorilor ALT a fost notată la 48-55% dintre pacienți.

Utilizarea de adefovir dipivoxil a fost urmată de ameliorare histologică semnificativă la peste 50% dintre pacienți.

### **Efecte adverse**

Principalele efecte adverse constatate în timpul tratamentului au fost:

- Ø cefalee, astenie, amețeli;
- Ø dureri abdominale, greață, dispepsie, diaree, flatulență, anorexie;
- Ø sindrom pseudogripal, faringită, tuse;
- Ø dureri toracice posterioare.

Au fost raportate și o serie de modificări ale unor teste biochimice; valorile creatininei serice au crescut în medie cu 0,2 mg% la pacienții tratați cu 30 mg/zi, dar, în toate cazurile, funcția renală a revenit la valorile anterioare după reducerea dozelor sau întreruperea

tratamentului. A mai fost raportată o creștere medie a fosfatemiei de 0,1 mg%.

Medicamentul este eficace și asupra tulpinilor rezistente la lamivudină, inclusiv asupra virusurilor cu mutație YMDD. Eficacitatea este asemănătoare lamivudinei, iar profilul de siguranță este similar placebo, exceptând incidența mai crescută a asteniei și diareei. Creșterea creatininei serice a fost notată doar în cazul utilizării dozei de 30 mg/zi, impunând monitorizarea în dinamică a creatininemiei; modificarea a fost reversibilă la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

### ***ENTECAVIRUL***

Inhibă replicarea VHB la trei niveluri diferite: blochează ADN-VHB polimeraza, revers transcriptia lanțului negativ VHB-ADN și sinteza lanțului pozitiv.

Studii in vitro au demonstrat că entecavirul este mai eficient decât lamivudina în special asupra tulpinilor virale mutante care au selectat deja rezistență.

Doza uzuală este de 0,5 mg/zi per os la pacienții naivi și 1 mg/zi per os la cei care au dezvoltat rezistență la lamivudină și trebuie ajustată la pacienții cu afectare a funcției renale (clearance al creatininei < 50 ml/min).

Rata răspunsului viral susținut este superioară lamivudinei, recăderile au fost observate la 3-7% dintre pacienții tratați și, se pare că pacienții care selectează rezistență la entecavir sunt sensibili la acțiunea adefovir-dipivoxilului.

Toleranța este bună, iar ca efecte adverse studiile publicate până în prezent citează o posibilă creștere a incidenței tumorilor pulmonare sau cerebrale.

### ***TELIVUDINA***

Este un analog nucleozidic cu acțiune intensă de inhibare a replicării virale VHB, dar cu o rată ridicată de rezistență la tratament prin apariția de tulpini mutante (mecanism de rezistență încrucișată la lamivudină). Din acest motiv, monoterapia cu telbivudină are un rol limitat în tratamentul infecției cronice cu HVB.

Doza recomandată este de 600 mg/zi (necesită reducere dacă clearance-ul la creatinină

este sub 50 ml/min), iar toleranța și profilul de siguranță sunt comparabile cu cele ale lamivudinei.

## **ALȚI ANALOGI NUCLEOZ(T)IDICI FOLOSIȚI ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE B, NEAPROBATI DE ANM.**

### ***CLEVUDINA***

Este un analog pirimidinic cu acțiune intensă asupra virusului B. Inhibă ADN VHB polimeraza.

După sistarea terapiei, nu determină rebound al viremiei. Studiile efectuate in vitro au demonstrat eficacitatea medicamentului împotriva tulpinilor mutante VHB rezistente la lamivudină.

### ***TENOFOVIRUL***

Este analog nucleotidic utilizat inițial în tratamentul infecției HIV. A fost însă demonstrată eficiența medicamentului și la pacienții cu infecție VHB sau coinfecție HIV/VHB.

### ***FAMCICLOVIRUL***

Analog guanozinic utilizat inițial împotriva virusurilor herpes care acționează prin inhibarea primei etape a sintezei ADN viral catalizată de ADN-polimerază. Produce o supresie rapidă a replicării virale, dependentă de doza administrată (500 mg x 3/zi). Are o toleranță bună, dar efectul este inferior față de lamivudină, normalizarea ALT fiind citată doar la o treime din pacienți după un an de tratament iar seroconversia HBe în 14-15% din cazuri.

### ***GANCICLOVIRUL***

Analog nucleozidic activ împotriva virusului citomegalic. A fost utilizat în studii experimentale și în infecția VHB pe loturi mici, mai ales posttransplant, în doze de 3g/zi. Rezultatele obținute până în prezent nu sunt satisfăcătoare deoarece sunt citate frecvente recăderi

la întreruperea tratamentului.

### ***EMTRICITABINA***

Este un analog deoxicitidinic similar ca structură cu lamivudina care acționează prin inhibarea replicării reverstranscripției VHB. Determină reducerea ADN VHB cu 2-3 log copii virale, iar seroconversia HBe survine în 23% din cazuri după un an de tratament. Preparatul este încă în curs de evaluare în studii clinice observaționale.

Este mai presus de scopurile acestui ghid de tratament a discuta indicațiile, contraindicațiile și efectele adverse ale acestor medicamente. Pentru aceasta sfătuim cititorii să se adreseze instrucțiunilor ce însoțesc preparatele.

În linii mari trebuie spus însă că interferonii standard și formele pegylate corespunzătoare au practic aceleași efecte adverse și că terapia trebuie atent monitorizată.

Substanțele cu cea mai bună toleranță sunt lamivudina și entecavirul, dar și acestea trebuie folosite cu prudență la grupe speciale de pacienți (cu insuficiență renală în special).

Este important pentru stabilirea strategiilor terapeutice să știm eficiența medicației folosite.

Este important de reținut că datele diferitelor studii nu pot fi comparate cu acuratețe, dat fiind că au fost efectuate pe populații diverse, infectate cu genotipuri diferite, cu durate de tratament și urmărire variate.

Înainte de a compara eficiența variatelor scheme utilizate e necesar să definim răspunsul virologic în funcție de momentul evaluării. Acesta poate fi:

- 1) precoce sau primar – apărut în primele 3-6 luni
- 2) inițial – apărut în primele 6-12 luni
- 3) menținut – persistă în cursul tratamentului
- 4) la sfârșitul tratamentului (EOT)



5) susținut – menținerea > 12 luni de la oprire

Răspunsul viral poate fi :

- 1) precoce semnificând reducerea viremiei cu 1-2 log în primele 3-6 luni de tratament;
- 2) absent – absența precedentului = rezistența primară. Reducere cu < 1 log in primele 3 luni.
- 3) breakthrough – sau rezistență secundară, creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de valoarea minimă înregistrată.

Eficiența terapiilor: Hepatită cronică Ag Hbe +

	IFN	PEG IFN	LAM	ADV	ENT	TEL
Viremie nedetectabilă	37%	25%	40-44%	21%	67%	60%
Pierderea AgHBe	33%	34%	17-32%	24%	22%	26%
Seroconversie AgHBe	18%	32%	17%	12%	21%	22%
Hepatită cronică Ag Hbe -						
Viremie nedetectabilă	60%	63%	60-70%	51%	90%	88%
Combinat	50%	36%	65-90%	70-75%	78%	74%
Răspuns susținut	30%	35%	<15%	8%		
Răspuns susținut la 96 săptămâni						
Ag Hbe +			17-30%	29%	31%	28%
Ag Hbe -			60%	70%	-	79%

**Tablul 8. Eficienta terapiilor antivirale**

Azi, două strategii sunt posibil a fi utilizate :

- a) tratamente finite ca durata
- b) tratamente îndelungate – probabil pe viață.

Ambele tratamente pot fi abordate ca monoterapie sau asocieri.

Toți agenții antivirali au fost utilizați în studii cu durată limitată, dar practic numai interferonul – standard dar și pegylat – poate fi administrat pe perioadă limitată.

Consecutiv acestor studii apare logic că tratamentul de primă linie să fie acela cu durată finită.

Ca atare, prima alegere trebuie să fie interferonii.

MONOTERAPIE. Interferonul standard ( alfa 2 a și alfa 2 b) cât și peginterferonul 40KD au rezultate pe termen lung similare și efecte adverse asemănătoare ca incidență. Deosebiriile constau în ritmul de administrare care este favorabil formei pegylate, dar diferența de cost este și ea semnificativă. Mai mult este de luat în seamă faptul că unele studii propun un tratament de numai 6 luni cu forma pegylată sau cu doză redusă (90 μg/săptămână)

Trebuie subliniat faptul că cirozele încadrate în clasele funcționale, B și C Child-Pugh nu au indicație de tratament cu interferon.

Pe lângă acești pacienți, o contraindicație absolută este reprezentată de femeile gravide sau care alăptează.

Monitorizarea tratamentului se face clinic și urmărind nivelul transaminazelor și hemograma. Criteriile de oprire a tratamentului sunt consemnate de producător.

Pentru pacienții care nu răspund la terapia cu IFN (standard sau pegylat) sau la cei cu contraindicații, precum și la dorința pacientului, se pot folosi analogii nucleozidici/nucleotidici.

PARAMETRU	IFN	PEGIFN	LAM	ADV	ENT
Pierderea ADN	37%	25%	44%	21%	67%
Pierderea AgHBe	33%	30%	32%	24%	22%
Seroconversie „e”	18%	27%	18%	12%	21%
Normalizare ALT	23%	39%	< 72%	50%	70%
Ameliorare histologică	?	38%	56%	53%	72%
Durabilitatea răspunsului	90% la 8 ani	?	77% la 3 ani	5% la 1 an	82% - 6 luni
Toleranță	Rea	Bună	Bună	Bună	Bună
Cost/an (dolari?)	7000	16.000	2200	6000	7000

**Tabelul 9. Evaluarea tratamentului**

(După Keeffe 2007)

Aceștia pot fi folosiți, după cum s-a arătat pe perioada finită, dar în practică terapia este prelungită – preconizată « for life ».

Pentru a face o judicioasă prescripție de analogi nucleozidici/nucleotidici trebuie luate în considerație următoarele caracteristici ale produsului :

- a) eficiența produsului
- b) profilul de rezistență
- c) genotipul viral

Eficiența diverselor antivirale per os a fost descrisă în tabelul 8.

Cât privește profilul de rezistență secundară, acesta este descris în tabelul 10.

Medicament	Rezistență % după				
	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani
Lamivudină	23	46	55	71	80
ADV (AgHBe+, NAIV)	0	3	11	18	29
ADV (LAM rezistent)	18	-	-	-	-
Entecavir (NAIV)	0,1	0,4	0,4	0,8	-
Entecavir(LAM rezistent)	6	14	32	-	-
Telbivudină (AgHBe <sup>+</sup> )	4,4	21,6	-	-	-
Telbivudină (AgHBe <sup>-</sup> )	2,7	8,6	-	-	-

**Tabel 10. Rezistența la antivirale**

Dacă luăm în considerație pe de o parte eficiența, iar pe de altă parte riscul rezistenței, spre deosebire de ghidurile americane, canadiene, germane, ne permitem sugestia de a stratifica indicațiile de tratament.

Conform datelor din literatură entecavirul este drogul de primă alegere având în vedere rata înaltă de eficiență și rata extrem de redusă de rezistență. Telbivudina poate constitui o alternativă având în vedere supresia virală, dar nu trebuie uitat că are un profil de rezistență crescută.

Având în vedere că majoritatea autorilor care realizează ghiduri sunt în situația de conflict de interese, nici un ghid nu afirmă avantajele substanțiale ale unui drog.

Experții români, liberi de astfel de constrângeri, propun ca droguri de primă intenție

între analogi, entecavirul și telbivudina.

Această propunere se bazează pe următoarele considerente :

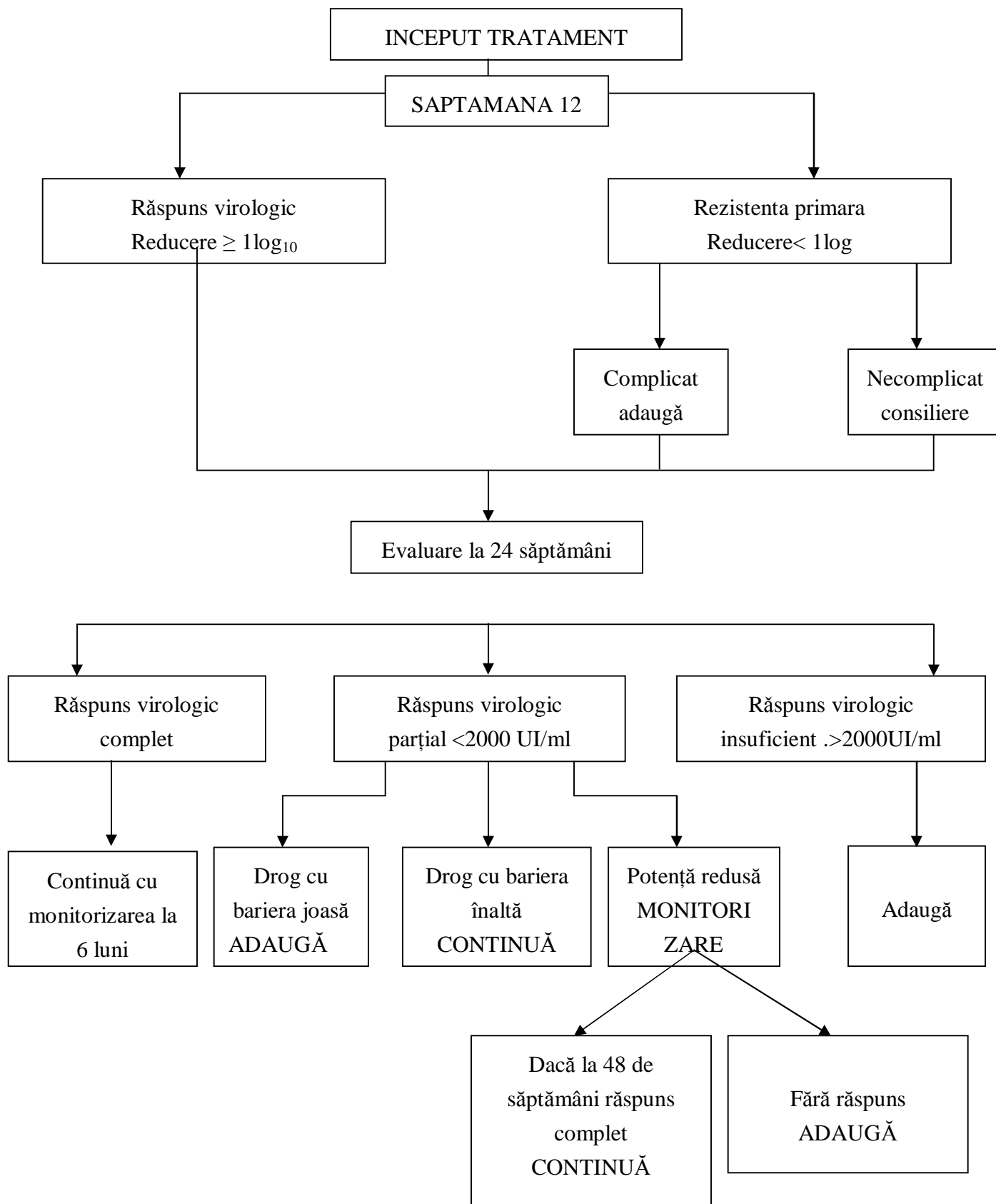
1. eficiența, în special în fața viremiilor mari
2. rata de rezistență
3. profilul farmacoeconomic

Având în vedere profilul de rezistență este preferabilă utilizarea entecavirului, deoarece telbivudina are o rată mai mare de rezistență.

Dozele de entecavir sunt de 0,5 mg/zi pentru naivi și de 1 mg/zi pentru cei pretratați cu lamivudină; pentru telbivudină doza este de 600 mg/zi.

Nu am recomandat adefovirul cum este în alte ghiduri pentru rațiunea că nu e comercializat în România ; în subsidiar genotipul D, predominând în țara noastră, are rezistență primară înaltă la acest analog.

Ca urmare a acestei poziții se poate urmări eficiența tratamentului conform următorului algoritm( propus de Keeffe et al).



Aici este locul să arătăm că în cazul apariției rezistenței la un antiviral, posibilitățile de tratament sunt cele conform tabelului 11.

Drog implicat	Măsuri recomandate
Lamivudina	adaugă ADV
	stop LAM, înlocuire ENT
ADV	adaugă LAM sau ENT
	stop ADV, înlocuire ENT
ENT	adaugă ADV
	stop ENT, înlocuire ADV

**Tabel 11.Soluții în caz de rezistență virală**

Apariția rezistenței virale este influențată de factori ce țin de gazdă, dar și de virus.

Există factori preexistenți terapiei și aceștia sunt :

1. sarcina virală mare
2. indice corporeal crescut
3. nivel ALT > 3 N
4. scor necroinflamator mare

În cursul tratamentului, pentru a decela prompt apariția rezistenței trebuie cercetată :

1. viremia
2. pierderea sau seroconversia AgHBe și HBs
3. funcția hepatică
4. și ideal genotiparea

Persistența viremiei în timpul tratamentului este factor de risc înalt pentru instalarea

rezistenței.

La pacienții cu insuficiență renal, dozele trebuie ajustate conform tabelului 12.

Substanța	CLEARANCE LA CREATININA (mL/min)				
	Doza standard	30-50	15-30	5-15	< 5
Lamivudină	100m mg	50	25	15	10
Adefovir	10 mg	10 mg	10 mg	dializă	
Entecavir	0,5 mg	0,25 mg	0,15mg	0,05mg	
Telbivudină	600 mg	600mg/48ore	600mg/72h	după dializă	

**Tabel 12. Doza în funcție de clearance**

Terapii combinate:

1. Interferon + lamivudină.

3 studii pivotale (Jensen, Jan, Marcellin) nu au arătat eficiență sporită a acestei asocieri față de brațul cu monoterapie bazată pe interferon.

2. Combinația de analogi nucleozidici/nucleotidici

Asocierea de lamivudină cu adefovir nu sporește rata seroconversiei AgHBe și nici procentul viremiilor nedetectabile, dar are avantajul reducerii ratei de rezistență la lamivudină.

3. Interferonul + adefovir au redus cccDNA

Ce facem cu pacienții imunosupresați ?

În această categorie sunt incluși pacienți cu malignități sau transplanturi.

Leziunea hepatică este de tip hepatită, iar serologic se constată creșterea concentrației, creșterea viremiei și seroconversia AcHBc IgG în AcHBC IgM și prezența AgHBs. Clinica variază de la simptome ușoare la hepatită fulminantă cu mortalitate de până la 40%.

Interferonul nu este eficient. Ghidul american propune lamivudina sau telbivudina atunci



când tratamentul imunosupresor prevăzut e de scurtă durată (1 an) sau adefovir dipivoxil sau entecavir în celelalte situații.

În funcție de scopul tratamentului putem împărți imunosupresia în două categorii :

- a) imunosupresia temporară
- b) imunosupresia permanentă

În prima categorie intră pacienții care au o comorbiditate de tip oncologic, iar în cea de a doua, pacienții cu transplant de organe.

Experiența acumulată până în prezent este mai bogată și ca atare recomandările mai ferme pentru imunosupresia temporară.

Reactivarea virusului B este apreciată a surveni în 20-50% din aceste cazuri, putând fi asimptomatică, icterică sau gravă, ducând la decompensarea și decesul pacientului.

Este logic, dar și demonstrat, că profilaxia cu lamivudină este de preferat inițierii tratamentului dacă imunosupresia e de scurtă durată (până la 6 luni). Dacă imunosupresia este proiectată a fi de mai lungă durată este preferabilă profilaxia cu adefovir sau entecavir, având în vedere riscul mai mic sau nul de apariție a rezistenței virale.

Nu sunt studii care să justifice un anumit comportament la pacienții transplantați; având în vedere capacitatea de inducere a rezistenței virale, este mai bună abținerea terapeutică, în strânsă legătură însă cu monitorizarea nivelului ALT sau a viremiei.

#### *Tratamentul la femeile gravide.*

Trebuie testate cât mai precoce, chiar dacă au fost vaccinate. Toate gravidele internate pentru naștere trebuie testate.

Prevenirea infecției perinatale.

Fătul poate fi infectat în uter, în timpul travaliului sau după naștere. Infecția

intrauterină este rară, survenind mai ales în cadrul unei hepatite acute manifestate în cel de-al treilea trimestru de sarcină.

Mamele având AgHBe circulant vor da naștere cu mare probabilitate (90%) unui făt infectat perinatal. De aceea, pe lângă imunoprofilaxia nou născutului este recomandabilă terapia cu lamivudină începând cu a 34 - a săptămână de sarcină. Efectul de reducere a viremiei, element determinant al infectivității, se cuplează în această indicație cu reducerea șansei de a genera un virus mutant YMDD.

Hepatita acută în timpul sarcinii se manifestă cu icter, greață, vărsături, numai în 30% cazuri. În general necesită doar îngrijiri generale.

#### *Hepatita cronică și sarcina.*

Cu excepția telbivudinei clasificată de FDA (Food and Drug Administration) în clasa B, toate celelalte medicații sunt incluse în clasa C.

Decizia de a începe tratamentul depinde de gravitatea bolii mamei. Dacă e necesar, lamivudina este drogul de primă linie, urmând ca după naștere să fie schimbat cu adefovir sau entecavir.

#### *Tratamentul la copii.*

Hepatita acută nu impune tratament.

Hepatita cronică dovedită (conform criteriilor enunțate) .

Copiii cu vârsta de peste 10 ani pot fi tratați cu IFN 6 MU/m<sup>2</sup> dar nu mai mult de 10 MU pe administrare, 3 zile săptămânal, pentru 24 săptămâni. Succesul este de până la 60%. Contraindicațiile și efectele adverse sunt similare cu cele de la adulți, cu sublinierea că neutropenia este foarte frecventă (90%), iar slăbirea mai rapidă.

Lamivudina se administrează în doze de 3 mg/kgcorp/zi, dar nu mai mult de 100

mg/zi. Tratamentul durează minim 1 an și este prelungit 6 luni după seroconversie.

### Coinfecția cu HVC

Aceasta este posibilă având în vedere transmisia parenterală a ambelor infecții.

Se apreciază această coinfecție ca având o frecvență cuprinsă între 10 – 30%.

Evoluția bolii este mai severă, carcinomul hepatocelular survenind de 4 ori mai frecvent decât la monoinfecția cu virus hepatitic C.

Studiile au arătat că replicarea virusului C domină. Secvența de infectare este importantă : cotransmisia duce la viremii și anomalii ALT mai mici decât în monoinfecție. Suprainfecția cu virus B decompensează rapid boala produsă de virusul C.

Tratamentul se va baza pe opinia expertului. Baza o constituie experiența IFN standard + ribavirină care a dat bune rezultate. PegIFN este util de folosit, dar nu există dovezi (studii) ci numai cazuri.

### Coinfecția cu virus D

Această coinfecție este de importanță covârșitoare pentru România. Acest fapt decurge din incidența mare comunicată (Streinu, 2007). Virusul D este un virus RNA defectiv care necesită Ag HBs pentru transmitere.

Infecția poate surveni concomitent cu cea cu virus B-coinfecție, sau să apară consecutiv – suprainfecție. În general suprainfecția duce la boală cronică.

Se admite în general că evoluția este mai severă. Din păcate nu există date, dar sunt argumente de optimism. Deoarece multiplicarea virusului D și infecțiozitatea sa sunt legate de virusul B s-au acumulat date care atestă că tratamentul cu doze mari și prelungite de IFN standard (9 MU x 3/săpt. – timp de 48 săptămâni) dă rezultate favorabile.

Având în vedere aria geografică restrânsă, vaccinarea, și relativ noua apariție pe piață a PEG IFN nu sunt date care să susțină acest tratament, de altminteri logic.

### Coinfecția cu HIV

Infecția cu virus B se constată la 6 – 14% din infecțiilor HIV. Din cei 350.000.000 infectați cu VHB, 40.000.000 au și HIV. Infecția se produce prin contact sexual și expunere percutană la sânge.

### Influența HIV și HAART

Atât coinfecția cu HIV, precum și tratamentul acesteia în epoca actuală HAART (de la highly active antiretroviral therapy) pot influența istoria naturală a infecției cu virus B.

Afectarea hepatică se certifică la pacienții având replicare virală activă (Ag HBe + și ADN VHB înalt).

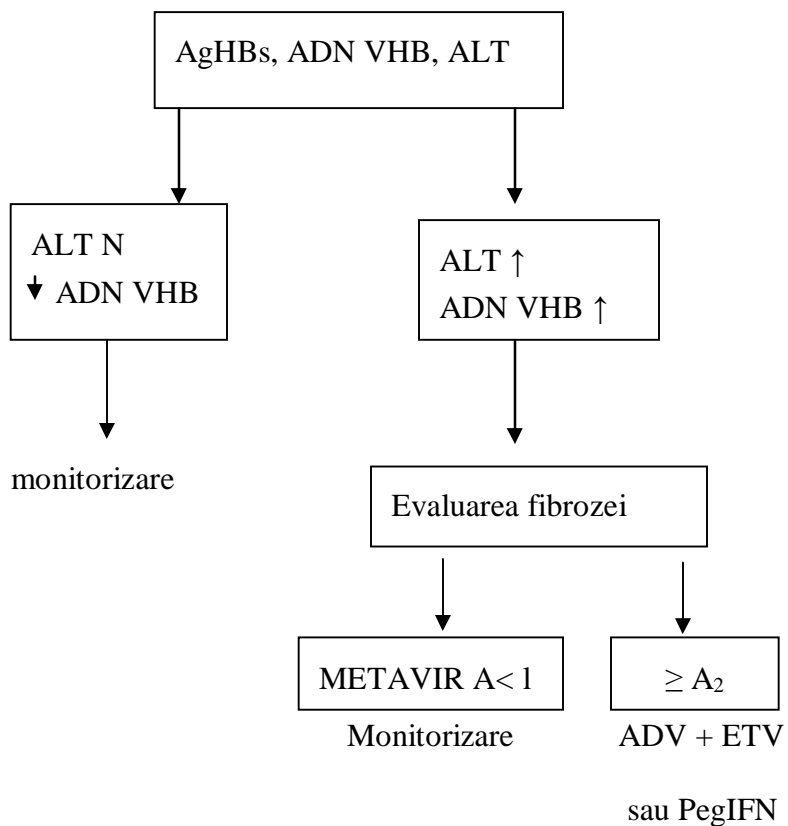
Numărul redus de limfocite CD<sub>4</sub> (< 200/mm<sup>3</sup>) crește riscul evolutiv spre ciroză.

Tratamentul are aceleași scopuri ca la pacienții monoinfecți cu virus B și anume:

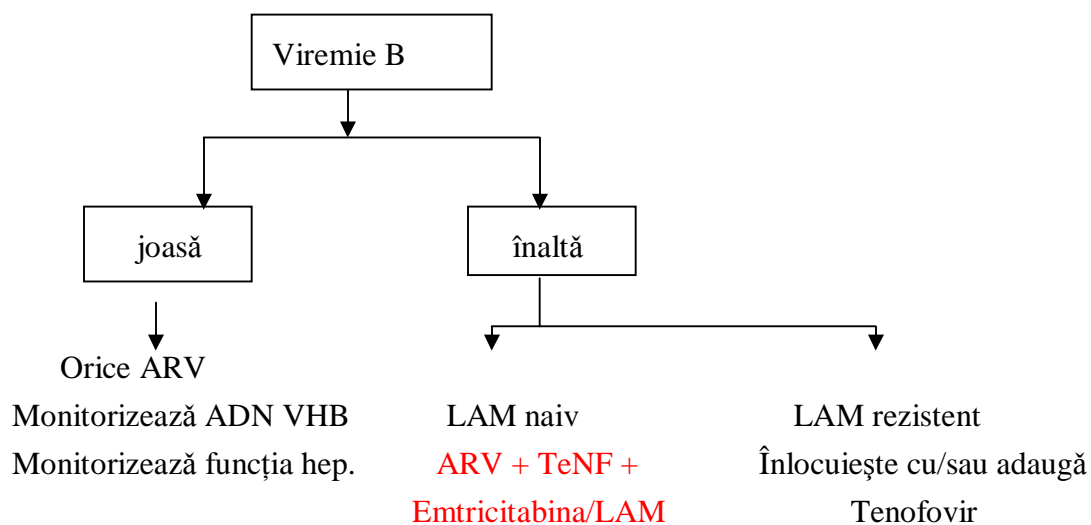
- seroconversia în sistemul “e”
- supresia îndelungată a replicării virale.

Criteriile de terapie sunt și ele similare.

După evaluarea clinică și de laborator, se va lua decizia de tratament, conform criteriilor stabilite pentru monoinfecție, având în vedere criteriul tratării sau nu concomitente a infecției HIV.



Cei cu indicație tratament HIV



Tehnicile terapiei au fost stabilite de consensul european din 2005.

- viremie sub 2.000 U.I./ml pentru pacienții fără antigen « e » ;
- normalizarea ALT ; în primele 12 luni poate exista o exacerbare concomitentă reducerii viremiei ;
- creșterea ALT poate fi însă și consecința leziunii hepatocitare prin medicația HAART sau cea asociată prevenirii infecțiilor oportunistice.

În tratamentul acestui grup de pacienți au fost folosite toate medicamentele deja cunoscute.

Trebuie făcută sublinierea că lamivudina este aprobată și pentru tratamentul infecției cu HIV, dar cu o doză superioară. Cu eficiență în coinfecția virus B/HIV, sunt și alte două antivirale : emtricitabina, derivat fluorinat de lamivudină și tenofovirul, un inhibitor aciclic de reverstranscriptază.

#### *Tratamentul manifestărilor extrahepatice*

- a) Poliarterita nodoasă recunoaște ca factor etiologic virusul B în 10 – 50% din cazuri.

Tratamentul convențional imunosupresiv cu corticoizi și/sau ciclofosamidă are un impact negativ asupra infecției cu virus B deoarece facilitează replicarea virală. Abordarea rațională este administrarea de analogi nucleozidici/nucleotidici, cum sunt lamivudina sau adefovirul, dar nu sunt date științifice care să susțină opinia.

- b) Glomerulonefritele

Histopatologic există două tipuri:

- glomerulonefrita membranoasă
- glomerulonefrita membrano - proliferativă.

Vindecarea clinică coincide cu seroconversia AgHBs sau AgHBc. Această observație

furnizează argumente pentru folosirea tratamentului antiviral.

Există studii cu serii mici de pacienți tratați cu IFN, care susțin ideea teoretică.

### **Retratarea pacienților cu infecția HVB**

Având în vedere relativ recenta introducere în tratament a medicației antivirale B, cu multă dificultate se poate vorbi de retratarea unei boli a cărei istorie naturală se întinde pe 2-3 decenii.

O rațiune este generată de faptul că studiile clinice au avut ținte terapeutice diferite și ca atare eficiența terapeutică este greu de evaluat.

Cu toate adversitățile, având în vedere că unele studii sunt comparabile (ca magnitudine, durată, parametri cercetați) putem azi vorbi de retratarea a două grupe de subiecți:

- cei tratați cu IFN convențional
- cei tratați cu lamivudină

Ce înseamnă retratarea ?

Este cumva de la sine înțeles că aceasta semnifică nerealizarea țintelelor terapeutice socotite azi necesare sau importante.

În cazul pacienților care au recăzut după tratamentul cu IFN standard este recomandabilă retratarea cu Peg IFN.

Dacă pacienții au fost tratați cu LAM pentru perioade finite (12-24 luni) este recomandabilă retratarea cu ETV.

## **Profilaxia**

Imunoprofilaxia infecției VHB se poate face activ prin vaccinare sau pasiv prin administrare de Ig ( HB Ig).

Imunoprofilaxia activă se adresează:

1. nou născuților mai mari de 2 luni,
2. tuturor copiilor și adolescenților care nu au fost vaccinați,
3. subiecților aflați în grupe de risc crescut
4. tuturor pacienților pregătiți pentru transplant, în special pentru transplant de ficat.

Subiecții aflați în grupe de risc sunt:

1. cei care lucrează în servicii medicale inclusiv studenții și echipele de curățenie,
2. pacienții dializați cronic, hemofilicii sau cei care primesc transfuzii frecvent,
3. bolnavii suferinzi de boli cronice de ficat fără markeri VHB,
4. contacții cu subiecți AgHBe+
5. cei care au suferit leiuni cu potențial infectant
6. nou născuții din mame AgHBe+ sau cu status necunoscut.

Vaccinarea trebuie să fie făcută la nou născuți când aceștia ajung la vârsta de 2 luni, la copii și tineri înainte de vârsta de 18 ani, la echipele medicale și studenți înainte de a începe activitatea medicală, la receptorii de transplant înainte de transplant. Subiecții care au suferit traumatisme cu potențial infectant vor fi vaccinați în prima săptămână iar cei care au avut contact sexual cu purtători de AgHBs nu mai târziu de 2 săptămâni de la contactul infectant.

Eficiența imunizării nu trebuie urmărită la toată populația vaccinată ci numai la



persoane aparținând unor grupe speciale cum ar fi personalul medical sau pacienți imunodeprimați.

Imunoprofilaxia pasivă se folosește împreună cu cea activă, atunci când momentul infectării este recunoscut ca fiind recent, la copiii născuți din mame AgHBs +, sau la cei care suferă transplant de ficat.

Trebuie subliniat că Organizația Mondială a Sănătății a propus din anul 1992 vaccinarea întregii populații, această cale fiind unica, în prezent, care poate duce la eradicarea infecției.

## **BIBLIOGRAFIE (VOIOSU)**

1. Anna S.F. Lok, Brian J.Mc. Mahon  
AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007 45: 507-539
2. Sherman M., Shafran S., Burak K et all.  
Canadian consensus guidelines. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can.J.Gastroenterol.*2007 21 Sup C.
3. Liaw Y.F., Leung N., Guan R et all.  
Asian Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Intern.* 2005 25 472-489
4. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang I.J., et all.  
Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007 vol.45 1056-1075
5. Marcellin P (sub coordonare)  
Prise en charge de la resistance aux antiviraux dans le traitement de l'hepatite chronique B. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 2006 vol.30 C 2
6. Fung S.K., Anna S.F. LOK  
Management of hepatitis B patients with antiviral resistane. *Antiviral Ther.* 2004 9 1013-1026
7. Werle- Lapostolte D, Bowden S., Locanini S. et all.  
Persistence of ccc DNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir Dipiroxil therapy. *Gastroenterology* 2004 128 1750 – 1758
8. Klefe E.B., Zeuzem S., Koff R.S. et all.

Report on an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Cl. Gastroenterol.hepatol.* 2007 5 890-897

9. Thomas H.C.

Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: A summary of the european viral hepatitis educational initiative (EVHEI). *J.hepatology* 2007 47 588 – 597

10. Chang T.T, Gish R.G., Man R. et all

A comparision of entecavir and lamivudine for Hbe Ag – positive chronic hepatitis B. *N.Engl.J.Med.* 2006 354 1001-1011.

11. Benhamou Y.

Hepatitis B in the HIV – conifected patients *J AIDS* 2007 45 s 57

12. Liau Y.F., Sung J.J., Chaw W.C. et all.

Lamivudine for patients with chronic hepatis B and advanced liver disease. *N.Engl.J.Med.* 2004 351 1521 – 1531

13. Chen C.J., Hwai I. Yang, Su Jun et all.

Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 299– 65 – 73

14. Iloeje U.H., Yang H.V., Su J. et all.

Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006 130 678 – 686

15. Beunhamon J.

Treatment of chronic hepatitis B in HIV co-infected patients. *Hepato-gastro* 2007 (vol.14 53 – 58)

]

16. Alberti A., Clunack N., Collins S. et all

Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J. hepatol.* 2005, 42 615-624

1. Hepatitis B Virus Biology

Christoph Seegerand William S. Mason

Microbiology and Molecular Biology Reviews, March 2000, p. 51-68, Vol. 64, No. 1

2. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B  
G Fattovich, G Giustina, E Christensen, M Pantalena, I Zagni, G Realdi, S W Schalm, and the European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)  
*Gut* 2000;46:420-426
3. ACIP Updates Recommendations for Prevention of Hepatitis B Virus Transmission  
CARRIE MORANTZ  
American Family Physician - Volume 73, Issue 10 (May 2006)
4. Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Prevention of Drug Resistance  
Claire Fournier, MD , Fabien Zoulim, MD, PhD  
Clinics in Liver Disease - Volume 11, Issue 4 (November 2007)
5. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases  
Jae D. Kim, MD , Averell H. Sherker, MD, FRCP(C)  
Gastroenterology Clinics - Volume 33, Issue 3 (September 2004)
6. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. –  
Livingston SE –  
*Gastroenterology* - 01-NOV-2007; 133(5): 1452-7
7. Cutaneous vasculitis  
David F. Fiorentino MD, PhD  
Journal of the American Academy of Dermatology - Volume 48, Issue 3 (March 2003)
8. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. -  
Ghany M –  
*Gastroenterology* - 01-APR-2007; 132(4): 1574-85
9. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. –  
Gish RG –

*Gastroenterology* - 01-NOV-2007; 133(5): 1437-44

10. Genotyping and Genomic Sequencing in Clinical Practice  
Robert G. Gish, MD<sup>a</sup>, Stephen Locarnini, MD, PhD  
*Clinics in Liver Disease* - Volume 11, Issue 4 (November 2007)
11. Hepatitis B and C in Children: Current Treatment and Future Strategies  
Scott A. Elisofon, MD, Maureen M. Jonas, MD  
*Clinics in Liver Disease* - Volume 10, Issue 1 (February 2006)
12. Hepatitis B in Pregnancy  
Maya Gambarin-Gelwan, MD  
*Clinics in Liver Disease* - Volume 11, Issue 4 (November 2007)
13. Hepatitis B: The Pathway to Recovery Through Treatment  
F. Blaine Hollinger, MD<sup>a</sup>, Daryl T.-Y. Lau, MD, MSc, MPH  
*Gastroenterology Clinics* - Volume 35, Issue 2 (June 2006)
14. Hepatitis B virus infection: Current status  
Ponsiano Ocama, MD, Christopher K. Opio, MD, William M. Lee, MD  
*The American Journal of Medicine* - Volume 118, Issue 12 (December 2005)
15. Interferon Therapy for Chronic Hepatitis B  
Tarik Asselah, MD, Olivier Lada, PhD, Rami Moucari, MD, Michèle Martinot, MD  
*Clinics in Liver Disease* - Volume 11, Issue 4 (November 2007)
16. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. –  
Lampertico P –  
*Gastroenterology* - 01-NOV-2007; 133(5): 1445-51
17. Molecular Virology of Hepatitis B Virus for Clinicians  
Timothy M. Block, PhD, Haitao Guo, PhD, Ju-Tao Guo, MD  
*Clinics in Liver Disease* - Volume 11, Issue 4 (November 2007)
18. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what

we know in 2005. –

Yim HJ –

*Hepatology* - 01-FEB-2006; 43(2 Suppl 1): S173-81

19. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. –

Chu CM –

*Gastroenterology* - 01-NOV-2007; 133(5): 1458-65

20. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus

Julie C. Servoss, MD, Lawrence S. Friedman, MD

*Clinics in Liver Disease* - Volume 8, Issue 2 (May 2004)

21. The Immunology of Hepatitis B

John M. Vierling, MD

*Clinics in Liver Disease* - Volume 11, Issue 4 (November 2007)

22. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection

George V Papatheodoridis, Dr, Spilios Manolakopoulos, MD, Geoffrey Dusheiko, Prof, Athanasios J Archimandritis, Prof, MD

*The Lancet Infectious Diseases* - Volume 8, Issue 3 (March 2008)

23. Understanding the Pathogenesis and Management of Hepatitis B/HIV and Hepatitis B/Hepatitis C Virus Coinfection

Srinivas Cheruvu, MD, MSPH, Kristen Marks, MD, Andrew H. Talal, MD, MPH

*Clinics in Liver Disease* - Volume 11, Issue 4 (November 2007)

24. Variant of Hepatitis B Virus with Primary Resistance to Adefovir

Oliver Schildgen, Ph.D, Hueseyin Sirma, M.D, Anneke Funk, Ph.D, Cynthia Olotu M.S.

*NEJM*, Volume 354:1807-1812 April 27, 2006

25. Stealth and Cunning: Hepatitis B and Hepatitis C Viruses

Stefan F. Wieland and Francis V. Chisari

*Journal of Virology*, August 2005, p. 9369-9380, Vol. 79, No. 15

### **BIBLIOGRAFIE (OLTEANU)**

1. Lok A.S., Mc Mahon B.J. „ASLD Practice” „Guidelines. Chronic Hepatitis B”; *Hepatology* 2007; 45:507
2. ACP-HBV Asia Pacific, Steering Committee Members; Chronic Hepatitis B treatment alert, *Liver Int.* 2006; 26: 47
3. Keefe E.B., Dieterich D.T., Han S.H., et al. A treatment algorithm of chronic hepatitis B, *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 936
4. Peters M.: „Who Should be Treated and When to Stop Treatment” DDW, Washington 2007, Sct. Ses, Handouts 2007:29
5. Anna Sun-Fong Lok. The Maze of Treatments for Hepatitis B, *N. Engl J Med.*2005; 352; 26; 2743-2746
6. Lau K. K. G., PiratvisuthT., Luo K. X. et al. Peginterferon Alpha 2a, Lamivudine and the combination for the HBeAg positive Chronic Hepatitis B, *N. Engl. J. Med,* 2005; 352; 26: 2682-2695.
7. Marcellin P., Lau G.K.K., Bonino F., et al. Peginterferon  $\alpha$ 2a Alone, Lamivudine Alone, and the two in Combination in Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. *N.Engl.J. Med.* 2004; 351; 12: 1206-1217.
8. Chan H.L., Leung N.W., Hui A.Y. et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern. Med.* 2005; 142: 240-250
9. Marcellin P., editor „Management of Patients with Viral Hepatitis”, Paris APHC, 2007
10. Ting-Tsung Chang, Ching-Lung Lai, Rong-Nan Chien et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J.Gastroenterol. and Hepatology* 2004; 19; 1276-1282
11. Peters M., Hann H.W., Martin P., et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine supresses YMDD mutant hepatitis B virus replication, *Hepatology* 2002; 36: 374A
12. Colombatto P., Bizzari R., Civitano L., et al. A new biomathematical model to describe the dynamics of HVB-DNA and infected hepatocytes in HBeAg negative/antiHBe positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon  $\alpha$ 2a, lamivudine or peginterferon  $\alpha$ 2a plus lamivudine in combination. *J. Hepatol.* 2004; 40; S 125

13. Papatheodoridis G.U., Dimou E., Laras A., et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219-230
14. Schiff E.R.: „What is the Most Appropriate Initial Therapy” DDW Washington 2007, Sc. Ses Handouts 2007:47
15. Gvon R., Lai C.L., Liaw Y.F. et al. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B . *J Gastroenterolog. Hepatol* 2001; 16 (suppl.1) A 60 Abstr.187
16. Hadziyanis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B, *N. Engl. J. Med*, 2005; 352; 2673-2681.
17. Lindsay K.L., Hoofnagle J.H. *Chronic Hepatitis in Cecil Textbook of Medicine 22<sup>nd</sup> edition Saunders 2004: 917*
18. Hadziyanis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B, *N. Engl. J. Med*, 2005; 352; 2673-2681.
19. Gish R. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg+ chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2005; 42: 267 A (Abstract 181)
20. Lai Ch. L., Shovva L.D., Anna S. Lok et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg negative Chronic Hepatitis B. *NEJM*, 2006, 354: 1011-1020
21. Chang T-T, Gish R.G., de Man R., et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg positive Chronic Hepatitis B. *NEJM*, 2006; 354: 1001-1010
22. Lai C.L., Leung N., Teo E.K. et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528
23. Yoo B.C., Koh K.C., Chung Y.H. et al. Clevudine is highly efficacious in HBeAg(-) chronic Hepatitis B with a sustained antiviral effect after cessation of therapy(A). *Hepatology* 2005; 42 (Suppl): 268A
24. Manns N.P. Ongoing Challenges in Therapy for hepatitis B: An Expert Interview. *Medscape Gastroenterology* 2005; 7(2 ) © 2005 Medscape.
25. Liaw Yun-Fan, Sung J.J.Y., Chow W.Ch. et al. Lamivudine for patients with chronic Hepatitis B and advanced Liver Disease. *N.Engl.J. Med.*2004; 351; 15:1521-1531.
26. Lampertico P. et al. Five Years of Sequential lam to lam+adv therapy suppresses HBV replication in most HBeAg negative cirrhotics, preventing decompensation but not hepatocellular carcinoma. Abstract # 85( EASL 2006) *J.Hepatol. Suppl. no 2, vol 44: S 38.*

### **Bibliografie( CONSTANTINESCU)**

1. Zoulim, F. *Virology of hepatitis B*, 2004, Elsevier SAS, ISBN: 2-84299-648-8.
2. Voiculescu, M.
3. Constantinescu, I. *Aspecte ale diagnosticului virusologic in bolile hepatice*, 2003,



Editor.ro, ISBN: 973-86327-1-4

4. Lai C.L. and Locarnini S., Hepatitis B virus in Human Virus Guides, 2002, International Medical Press Ltd., ISBN: 1-901769-08-9.
5. Lavanchy, D., Hepatitis B virus epidemiology disease burden treatment, and current and emerging prevention and control measures, 2004, Journal of Viral Hepatitis, 11, 97-107.
6. Akuta, N., Suzuki F., Kobayashi M., Akihito T., et al, 2002, Journal of Hepatology, 1-7.
7. Malik, A.H., Lee, W.M., Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment Strategies for the Next Millennium, 2000, American College of Physicians – American Society of Internal Medicine, 132, 9:723-729
8. Ileana Constantinescu, D. Nedelcu, A. Toader, D. Vasile, « Clinical and therapeutical importance of HBV genotyping in Romania, Romanian Journal of Hepatology 2, no 3 (2006) 43-48, ISSN 1841-6187

#### **Bibliografie (CIUREA):**

1. Akuta, N., Kumada, H. – Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies *J Antimicrob Chemother* 2005, 55, 139-42
2. Aljarallah, B.M. - Hepatitis B Genotyping and its Clinical Implications *Saudi J Gastroenterol* 2006, 12(3), 146-48
3. Alter MJ. The epidemiology of hepatitis B virus infection in healthcare workers in the West and Asia. *Hep B Annual* 2005, 2, 186-92
4. Anna S. F., McMahon BJ – Chronic Hepatitis B, AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2007
5. Asselah T, Castelnau C, Marcellin P. Treatment of chronic hepatitis B. *Presse Med* 2006 ;35: 327-334.
6. Aziz A, Aziz S, Li DS, et al. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 microg) in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2006;13:217-221.
7. Beck, J., Nassal, M. - Hepatitis B virus replication *World J Gastroenterol* 2007, 13 (1), 48-64
8. Bruss, V. - Hepatitis B virus morphogenesis *World J Gastroenterol* 2007, 13(1), 65-73
9. CDC - A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States *MMWR* 2006, 55 (RR16), 1-23
10. Chang T-T, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1001-1010.
11. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudinerefractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129:1198-1209.

12. Chang, J.J., Lewin, S.R. – Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection  
*Immunol Cell Biol* 2007, 85, 16-23
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65-73.
14. Chu, C-J., Lok, A. S. F. - Clinical significance of hepatitis B virus genotypes  
*UpToDate* 2007 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed 28. 03.2008)
15. Curry, M.P., Chopra, S. - Acute Viral Hepatitis in Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, 1426 - 39
16. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: Suppl 1:S3-S25.
17. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40:883-891.
18. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2005; 124:105-117.
19. Dienstag, J.L. - Chronic Viral Hepatitis in Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, 1441-64
20. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S. Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clin Lab* 2006; 52:43-47.
21. European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group - European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Eurosurveillance Month*, 2005, 10, 10 (online),
22. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL; Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303
23. Ganem, D., Prince, M.A.- Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences *N Engl J Med* 2004, 350, 1118-29
24. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23:81-88.
25. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen– negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:800-807.
26. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352:2673-2681
27. Halfon, P., Bourlière, M., Pol, S. et al - Multicentre study of hepatitis B virus genotypes in France: correlation with liver fibrosis and hepatitis B e antigen status *J Viral Hepatitis* 2006, 13 (5) , 329–35
28. Huang, C-F., Shih-Shen Lin, S-S, Ho, Y-C. - The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens *Cell Molec Immunol* 2006, 3(2), 97-106
29. Hui CK, Lai LS, Lam P et al. 48 weeks pegylated interferon alpha-2a is superior to 24 weeks of pegylated interferon alpha-2b in achieving hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006. 15; 23:1171-1178.

30. Kar, P. – Hepatitis B virus genotyping: will it stand the test of time? *Indian J Gastroenterol* 2005, 24, 4-5
31. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:87-106.
32. Komiya, Y., Katayama, K., Yugi, H. et al - Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C *Transfusion* 2008, 48, 2, 286-94
33. Koziel, J., Siddiqui, A. - Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus in Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, 1864-74
34. Kramvis, A., Kew, M.C.- Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy Review *J Viral Hepatitis* 2005, 12, 456–64
35. Lai, C-L., Yuen, M-F. The Natural History and Treatment of Chronic Hepatitis B: A Critical Evaluation of Standard Treatment Criteria and End Points *Ann Intern Med.* 2007, 147, 58-61
36. Lavanchy, D. - Hepatitis B Virus Epidemiology, Disease Burden, Treatment, and Current and Emerging Prevention and Control Measures *J Viral Hepat* 2004, 11(2), 97-107
37. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521-1531.
38. Liu, C-J., Kao, J-H. - Hepatitis B Virus Genotypes: Epidemiology And Therapeutic Implications *Hep B Annual* 2006, 3, 1, 54-7
39. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2005; 42: Suppl 2:17.
40. Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:857-861.
41. Lok, A.S.F.- Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection, 2007, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [accessed 28.03.2008]
42. Lok, A.S.F.-Overview of the management of chronic hepatitis B and case examples, 2008, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [accessed 28.03.2008]
43. Lu, X., Block, T. - Study of the early steps of the Hepatitis B Virus life cycle *Int. J. Med. Sci.* 2004, 1(1), 21-33
44. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2261-2267.
45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of antigen HBe negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine* 2003. 27; 348:808-816.
46. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) in HBeAg+ chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic, and biochemical response over time. *Hepatology* 2004; 40:Suppl 1:665A

47. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-1217.
48. Marcellin P. Hepatitis B and D. *Comprehensive Clinical Hepatology*, second edition. Elsevier Mosby 2006:221-230
49. Osborn MK, Lok AS. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2006
50. Osiowy, C., Giles, E., Tanaka, Y. et al - Molecular Evolution of Hepatitis B Virus over 25 Years *J Virology* 2006, 80, 21,10307–14
51. Pan, C.Q., Zhang, J.X. - Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. Review *Int J Med Sci.* 2005, 2, (1), 36-40
52. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:25-37.
53. Polak WG, Gladysz A, Rotter K. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Ann Transplant* 2005; 10:11-16.
54. Pungpapong, S., Kim, W.R., Poterucha, J.J.- Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians Review *Mayo Clin Proc* 2007, 82(8), 967-75
55. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42:173-179.
56. Schaefer, S. - Hepatitis B virus genotypes in Europe *Hepatol Research* 2007, 37, (s1), S20–S26
57. [Scotto G](#), [Palumbo E](#), [Fazio V](#), [Saracino A](#), [Angarano G](#). Extended lamivudine treatment in patients affected by chronic active anti-Hbe positive hepatitis. [J Chemother.](#) 2006;18:43-48.
58. Shepard, C. W., Simard, E. P., Finelli, L. et al - Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination *Epidemiol Rev* 2006, 28(1), 112-25
59. Tanaka, Y., Kurbanov, F., Fujiwara, K. et al - A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon *J Gen Virol* 2005, 86(Pt 7), 2047-56
60. Tran, T.T., Martin, P. - Hepatitis B: epidemiology and natural history *Clin Liver Dis* 8 2004, 255– 66
61. von Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DAN and alanine aminotransferase. *Gut* 2003; 52:420-424.
62. Wang, Z., Liu, Z., Zeng, G. Et al - A new intertype recombinant between genotypes C and D of hepatitis B virus identified in China. *J Gen Virol* 2005, 86(Pt 4), 985-90
63. Wong SN, Lok AS. Update on viral hepatitis: 2005. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:241-247.

