
TRATAMENTUL HEPATITEI ȘI CIROZEI VIRALE B ȘI C: MIJLOACE TERAPEUTICE, CRITERII DE ELIGIBILITATE ȘI URMĂRIRE

TREATMENT OF B AND C HEPATITIS AND CIRRHOSIS: THERAPEUTIC MEANS, ELIGIBILITY AND SURVEILLANCE CRITERIONS

MONICA LENCU

Clinica Medicală IV, Spitalul CF, Cluj-Napoca

În ultima decadă s-au înregistrat rezultate remarcabile în tratamentul hepatitelor virale B și C. Progresia considerabilă a cunoștințelor referitoare la epidemiologia și istoria naturală a infecției sau introducerea în terapie de antivirale noi, au impus modificări în liniile de strategie terapeutică [1].

Hepatita cronică virală B

Virusul hepatitei B (VHB) este un virus DNA, infectează numai omul, este mai contagios decât virusul hepatitei C (VHC) sau virusul imunodeficienței umane (HIV) [1]. Aproximativ o treime din populația globului (2 miliarde) a fost sau este infectată cu VHB. Peste 350 de milioane de persoane au infecție cronică, ce le conferă un risc înalt de progresie a bolii hepatice spre ciroză sau carcinom hepatocelular (HCC) [2]. Se estimează că hepatita B este cauza a 30% dintre ciroze și 53% din HCC (89% în zonele endemice de hepatită B) [3]. Riscul progresiei de la infecția acută spre infecția cronică este invers proporțională cu vârsta: peste 90% dintre nou-născuții infectați în timpul nașterii (infecția transmisă de la mamă la făt), 30-50% dintre copiii infectați între 1-5 ani. Adulții rămân cu infecție cronică după infecția acută în 5% din cazuri. Prevalența infecției cronice cu VHB variază considerabil cu zonele geografice. Cea mai înaltă prevalență, de peste 8%, este înregistrată în zona Asia-Pacific, Africa Subsahariană și bazinul Amazonului, cu o rată a expunerii la virus de 70-98% din populație [4]. Prevalența intermediară de 2-7% din populație se constată în Asia de Sud-vest sau Sud-centrală, Europa de Est și Sud, Rusia, America Centrală și de Sud; o prevalență de sub 2% din populație, cu un risc a infecției de 20% se constată în SUA, Europa de Vest și Australia [1].

VHB are 8 genotipuri notate de la A la H, cu o răspândire geografică distinctă. În zona noastră geografică predomină genotipul D. Pacienții infectați cu genotipul A și B au un răspuns mai bun după tratamentul cu interferon comparativ cu cei infectați cu tipul C și D. Genotipurile VHB se implică în progresia bolii și în riscul dezvoltării HCC.

Obiectivele tratamentului antiviral

Sunt unanim acceptate următoarele obiective:

- seroconversia în sistemul HBs (pierderea antigenului HBs cu apariția anticorpilor anti-HBs);
- seroconversia în sistemul HBe la pacienții cu antigen HBe pozitiv (pierderea AgHBe cu apariția anticorpilor anti-HBe);
- supresia replicării virale la nivele reduse, preferabil nedetectabile;

Realizarea acestor deziderate va duce la stoparea bolii sau încetinirea progresiei spre ciroză și/sau HCC.

Preparate utilizate în tratamentul hepatitei virale B

În Europa și SUA sunt înregistrate pentru a fi utilizate în terapia hepatitei virale B următoarele preparate: interferon standard alfa, interferon pegylat alfa-2a (IFN-PEG- α -2a) (preparate injectabile) și analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN): lamivudina, adefovir, dipivoxil, entecavir, telbivudina, tenofovir (preparate administrate oral) [5, 6]. Interferonul pegylat alfa-2b este licențiat în tratamentul hepatitei virale B în China, India, Filipine, Turcia, Rusia și Brazilia [5]. În România sunt autorizate pentru tratamentul hepatitei B IFN-PEG- α -2a și ANN: lamivudina, adefovir, entecavir [7].

Indicațiile terapiei antivirale în hepatita cronică virală B [7]

Evaluarea oportunității tratamentului antiviral se realizează pe criterii *virusologice*: DNA-VHB > 2000 UI/ml sau > 10.000 copii/ml, *biochimice hepatice*: ALT > 2x limita superioară a normalului (LSN) și *histologice* – scorul necroinflamator (ANI) apreciat după scorul Knodell ≥ 4, indiferent de gradul fibrozei. Criteriul temporal, prezența antigenului HBs de peste 6 luni este obligatorie. În absența criteriului virusologic și temporal tratamentul antiviral nu va fi inițiat, deci în toate situațiile viremia DNA-VHB > 2000 UI/ml este obligatorie. În cazul celorlalte două criterii sunt emise câteva particularități:

- în cazul în care ALT este peste 2 x LSN cu criteriul virusologic și temporal prezent nu este necesară evaluarea histologică prin puncție biopsie hepatică;
- valorile ALT normale sau sub 2 x LSN cu cele două criterii prezente (virusologic și temporal) impune evaluarea histologică hepatică.

Pacienții cu infecție cronică cu VHB care nu au indicație de terapie antivirală într-un anumit moment se monitorizează pentru identificarea fazei de clearance imun sau de reactivare a infecției cronice când beneficiul terapeutic este maxim.

Contraindicațiile tratamentului antiviral [7]

Se menționează în mod deosebit următoarele contraindicații:

- neutropenie < 1500/mm³ și/sau trombocitopenie < 80.000/mm³ (interferon);
- hepatita autoimună sau alte boli autoimune ce se pot agrava după interferon;
- depresia severă sau alte boli psihice necontrolate;
- continuarea consumului de alcool (abstinența de cel puțin 3 luni trebuie dovedită);
- afecțiuni tiroidiene sau cardiace necontrolate, diabetul zaharat dezechilibrat;
- alergia la interferon sau analogi nucleozidici;
- refuzul contracepției pe durata terapiei antivirale și ulterior 6 luni.

Ca urmare, investigațiile pacienților în pretratament sunt deosebit de complexe, nu ajunge să afirmăm necesitatea tratamentului, este la fel de importantă decelarea eventualelor contraindicații, ce pot fi cauze de eșec terapeutic sau de complicații deosebit de grave.

Scheme terapeutice

Înainte stabilirii unui plan terapeutic se iau în considerare o serie de factori [8]:

- prezența criteriilor de includere în tratament;

- diagnosticul corect: hepatită, ciroză ± HCC;
- coinfecție cu VHC, VHD sau HIV;
- abstinența la alcool;
- prezența sau nu a antigenului HBe;
- genotipul viral;
- tratamente anterioare cu antivirale;
- vârsta pacientului (interferonul poate fi administrat la pacienții în vârstă de 65 de ani numai dacă au o stare clinico-biologică foarte bună).

La pacienții tineri sau la cei cu viremie joasă sau medie, este de preferat tratamentul cu IFN-PEG-alfa-2a. Doza administrată este de 180μg/săptămână. Pacientul se urmărește lunar clinic, biochimic (ALT) și hematologic. Răspunsul primar se evaluează prin determinarea viremiei DNA-VHB la 3 luni de la începutul tratamentului. Scăderea cu peste 1log₁₀ a viremiei impune continuarea tratamentului până la 48 de săptămâni. În caz contrar, nemodificarea viremiei sau reducerea sub 1log₁₀ impune întreruperea tratamentului cu IFN-PEG-alfa-2a, continuându-se ulterior cu ANN [7].

În alegerea ANN pentru pacienții anterior netratați se preferă preparatul cu bariera genetică ridicată pentru rezistență și potență antivirală maximă (ex. entecavir). Preparatul *entecavir* se administrează 0,5 mg/zi, cu ajustarea dozelor în insuficiența renală. La trei luni de tratament, pentru evaluarea răspunsului primar, se indică determinarea viremiei DNA-VHB. Scăderea sub 1log₁₀ a viremiei impune schimbarea tratamentului prin lipsă de răspuns. Supresia viremiei cu peste 1log₁₀ impune continuarea tratamentului. La 12 luni se indică o nouă evaluarea a viremiei. Se va continua tratamentul doar dacă DNA-VHB este nedetectabil. Durata tratamentului este de 5 ani. Evaluările ulterioare se fac la 6 luni prin determinarea viremiei, hemoleucogramei, antigenului HBe și anticorpilor anti-HBe. Lunar se apreciază starea clinico-biologică, se determină ALT, creatinina și clearance-ul la creatinină. Realizarea seroconversiei în sistemul HBe la pacienții cu AgHBe pozitiv impune continuarea tratamentului încă 6 luni [7].

Adefovir dipivoxil se administrează în doză de 10 mg/zi, cu ajustarea dozelor în insuficiența renală. Planul de urmărire a pacientului în cursul tratamentului este același ca pentru entecavir.

Lamivudina se administrează în doză de 100 mg/zi. Evaluarea viremiei se face la trei luni (scăderea cu

peste 1log₁₀) și apoi la 6 luni (nedetectabilă) va permite continuarea tratamentului.

Tenofovir, în doză de 300 mg/zi nu se administrează încă în România.

Reacții adverse

IFN-alfa și IFN-PEG-alfa

Manifestările clinice ce apar în cursul tratamentului sunt de o mare diversitate. Se menționează mai frecvent următoarele [9]:

- *Sindrom pseudogripal*: se constată la 40-60% din pacienți, se manifestă prin febră, artralгии, mialгии, frisonete, cefalee, manifestări digestive nespecifice, precum grețuri, dureri abdominale difuze, constipație; manifestările sunt mai accentuate în ziua tratamentului (se preferă administrarea medicației seara); diminuează sau dispar după doze mici de paracetamol.

- *Modificări hematologice* (efect mielosupresiv al IFN-alfa): neutropenie (50% dintre pacienți) uneori severă, cu risc real pentru infecții pulmonare sau sepsă; anemie ușoară; trombocitopenie (se implică mecanisme patogenetice multiple).

- *Tulburări psihice*: depresie, uneori gravă, psihoze acute cu idei de suicid, insomnie, tulburări cognitive și de personalitate, care vor afecta calitatea vieții.

- *Modificări endocrine*: hipo sau hipertiroidism, formarea de autoanticorpi anti-tiroglobulinici și anti-tiroperoxidazici, cu dezvoltarea tiroiditei cronice.

- *Leziuni dermatologice*: prurit, xerozis cutanat, dermatite, modificări la locul injectării.

- *Modificări neurologice*: neuropatie periferică, miastenia gravis (rară).

- *Modificări pulmonare*: pneumonie interstițială, bronșiolită obliterantă, reactivarea sarcoidozei.

- *Afecțiuni oculare*: hemoragii subconjunctivale, retinopatii.

Analogi nucleozidici/nucleotidici

Reacțiile adverse sunt rare. Se vor menționa doar câteva aspecte care au fost observate mai frecvent în studii clinice sau experimentale.

Entecavir: studiile pe animale indică un potențial carcinogenetic, ceea ce nu a fost dovedit la om [9].

Lamivudina: exacerbară probelor funcțional biochimice hepatice, îndeosebi a transaminazelor.

Tenofovir: nefropatie toxică.

Telvivudina: miopatie cu creșterea creatinkinazei.

Ciroza hepatică virală B

Includerea în tratament presupune diagnosticul de ciroză hepatică (criterii ecografice: modificări

hepatice, ale venei porte, ascită; endoscopic: varice esofagiene, gastropatie portal hipertensivă; fibrotestul sau fibroscanul pentru stabilirea gradului fibrozei; examenul histologic, nu este necesar, dar dacă totuși s-a efectuat va arăta fibroza – F4 la scorul Knodell și Metavir și F6 la scorul Ishak).

Se va stabili clasa Child-Pugh. Pentru tratamentul cu IFN alfa-2a sau IFN alfa-2b ciroza hepatică trebuie să fie compensată (*fără* ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie digestivă, icter), în clasa Child-Pugh A. În tratamentul cu ANN pot fi incluși pacienții din orice clasă Child-Pugh.

Următoarea etapă diagnostică se referă la stabilirea etiologiei virale B (AgHBs pozitiv), concomitent cu determinarea anticorpilor anti-VHC și a anticorpilor anti-VHD. Se impun și alte investigații pentru monitorizare în dinamică: ALT, hemoleucograma, creatinina serică, clearance la creatinină, antigen HBe, anticorpi anti-HBe, alfa fetoproteina.

Beneficiază de tratament pacienții cu viremia DNA-VHB ≥ 1000 copii/ml indiferent de nivelul ALT și statusul antigenului HBe.

Scheme terapeutice

IFN alfa-2a sau IFN alfa-2b

Se administrează 4,5-5 MU/zi sau 9-10 MU de 3 ori/săptămână 24 de săptămâni la pacienții cu antigen HBe pozitiv și 48 de săptămâni la cei cu antigen HBe negativ.

Pacienții trebuie să aibă ciroză compensată în clasa Child-Pugh A, cu un scor de 5 puncte.

Monitorizarea este asemănătoare cu aceea a hepatitei cronice virale B. În plus, pacienții vor fi urmărit de două ori pe an prin determinarea alfa fetoproteinei și a examenului ecografic pentru decelarea HCC.

Analogi nucleozidici/nucleotidici

Entecavir, la pacienții netratați anterior se administrează în doză de 0,5 mg/zi. Administrat după lamivudină doza este mai mare, de 1mg/zi. Monitorizarea este identică cu a pacienților cu hepatită cronică virală B.

Ceea ce nu trebuie omisă, este apariția rezistenței identificată prin creșterea viremiei cu peste 1 log₁₀ față de cea mai scăzută valoare în cursul tratamentului.

Hepatita cronică virală C

Se estimează că aproximativ 3% din populația globului, 170 milioane de oameni sunt infectați cronic cu virusul hepatitei C (VHC). Prevalența infecției cu VHC este mai crescută în Europa de Est față de vestul

Europei. În general, în țările industrializate se apreciază că VHC este responsabil de 20% din hepatitele acute, 70% din hepatitele cronice, 40% din cirozele grave, 60% din HCC și 30% din transplantele hepatice [10].

În România prin dimensiunea problemei infecția cu VHC reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică. Studii recente estimează prevalența infecției cu VHC la 3,23% din populația adultă [10].

Istoria naturală a infecției cu VHC arată că aproximativ 65-85% dintre hepatitele acute se cronicizează, 20-50% dintre acestea evoluează spre ciroză după aproximativ 20 de ani.

Preterapeutic se apreciază factorii predictivi pentru răspunsul redus sau lipsa răspunsului la tratament. Sunt factori dependenți de *virus* - genotipul viral, genotipul 1 (predominant în zona noastră geografică), încărcătura virală (peste 800.000 UI/ml sunt șanse reduse de răspuns viral susținut), coinfecția cu virusul B și HIV, *factori dependenți de pacient* – genul (masculin), rasa neagră, vârsta (înaintată), factori ce țin de *gravitatea leziunii hepatice* – stadiul fibrozei (F3-F4), prezența steatozei și hemosiderozei hepatice, *modificările biochimice* – raportul supraunitar al AST/ALT, valori crescute ale gama GT, factori ce țin de *tratament* – tipul de IFN utilizat (standard față de pegylat), doza de ribavirină, complianța la tratament.

Indicațiile tratamentului antiviral în hepatita virală C

Se indică terapia antivirală pacienților cu anticorpi anti-VHC pozitiv, viremie ARN-VHC detectabil, iar morfologic prezența necroinflamatiei, indiferent de gradul ei și a fibrozei hepatice $F \geq 1$ (scor Metavir sau Ishak). Nivelul ALT indiferent de valoarea ei nu este un criteriu de evaluare a indicației de tratament antiviral [7].

Criteriile de excludere de la tratament sunt aceleași ca pentru hepatita virală B la care se mai adaugă valoarea hemoglobinei sub 13 g/dl la bărbați și sub 12 g/dl la femei.

Scheme terapeutice [7]

La ora actuală tratamentul antiviral în hepatita virală C se face cu IFN-PEG alfa și ribavirină.

IFN-PEG alfa-2a se administrează 180 μ g/săptămână + ribavirină în doză dependentă de greutatea corporală: 1000 mg/zi pentru pacienții cu greutate < 75 kg și 1200 mg/zi pentru pacienții cu greutate ≥ 75 kg.

IFN-PEG alfa-2b se administrează 1,5 μ g/kg/săpt + ribavirină 800 mg/zi pacienților cu greutate < 65 kg, 1000 mg/zi celor cu greutate de 65-85 kg, 1200 mg/zi în caz de 85-105 kg și 1400 mg/zi pacientului ≥ 105 kg.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament și continuarea terapiei antivirale este indispensabilă determinarea viremiei ARN-VHC la 12 săptămâni de tratament. Dacă viremia este nedetectabilă, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni. În cazul în care viremia ARN-VHC este detectabilă, dar redusă cu peste $2 \log_{10}$ față de valoarea inițială se continuă tratamentul până la 24 de săptămâni, dată la care viremia trebuie să fie nedetectabilă pentru a continua tratamentul până la 48 de săptămâni. Reducerea viremiei cu mai puțin de 2 \log_{10} la 12 săptămâni impune întreruperea terapiei prin lipsa răspunsului precoce.

Acest algoritm de urmărire în dinamică a tratamentului pacienților cu hepatită cronică virală C se referă la infecția cu genotipul 1 (peste 95% dintre pacienții din România). Durata tratamentului în hepatita cronică virală C cu genotipul 2 și 3 este de 24 de săptămâni.

Absența ARN-VHC la 24 de săptămâni după tratament semnifică răspunsul virusologic susținut, respectiv eradicarea infecției VHC.

Reacții adverse

IFN-PEG $\alpha 2a$ și IFN-PEG $\alpha 2b$

Manifestările clinice și biologice ce apar ca urmare a tratamentului sunt menționate anterior la hepatita virală B.

Ribavirina

Reacțiile adverse mai frecvent menționate sunt:

- anemia hemolitică dependentă de doză; reducerea hemoglobinei sub 10 g/dl impune diminuarea graduală a dozei de ribavirină până la 600 mg/zi, ca sub 8,5 g/dl administrarea ei se întrerupe. Dar pentru menținerea a 80% din doza de ribavirină se poate administra eritropoetină alfa, pentru corecția hemoglobinei, în doză de 30-40 mii UI/săpt.

- leziuni cutanate: prurit, leziuni eczematiforme, mai ales pe extremități.

Ciroza hepatică virală C

Schemele terapeutice sunt identice din hepatita cronică virală C. Perioada de pretratament presupune diagnosticul corect de ciroză hepatică pe criteriile amintite și încadrarea corectă în stadiile Child-Pugh.

Tratamentul se indică numai în cirozele hepatice compensate.

S-au amintit aspecte comune, obișnuite ale terapiei antivirale în hepatitele și cirozele virale B și C. Cunoașterea lor de către medicul de familie devine un beneficiu incontestabil pentru pacienți și de un real ajutor medicului specialist gastroenterolog.

9. Negro F. Adverse effects of drugs in the treatment of viral hepatitis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24: 183-192.

10. Gheorghe C, Gheorghe L. Epidemiologia și istoria naturală a infecției virale C. In: Grigorescu M, Stanciu C (eds). *Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale*. Cluj-Napoca: Ed Med Univ "Iuliu Hațieganu", 2009: 11-17.

Bibliografie

1. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: A Global Overview. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 1-21.
2. Marcellin P. Hepatitis C and hepatitis B in 2007. In: Marcellin P (ed). *Management of patients with viral hepatitis*. Clamecy: Nouvelle Imprimerie Laballery, 2007: 7-17.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45(4): 529-538.
4. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma and hepatitis virus induced hepatocellular carcinoma. *Pathologie, Biologie* 2010; 1-5.
5. Papatheodoridis GV, Kopoulos SM, Dusheiko D et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 167-178.
6. Ahu SH, Chan HLY, Chen PJ et al. Chronic hepatitis B: whom to treat and for how long? Propositions, challenges and future directions. *Hepatol Int* 2010; 4: 386-395.
7. Comisia de Experți de la CNAS pentru Tratamentul Specific al Hepatitelor Cronice și Cirozelor Hepatice. Protocoale terapeutice. Hepatita cronică și ciroza cu virus B. Hepatita cronică și ciroza cu virus C. 2009.
8. Căruntu FA, Gheorghită V. Tratamentul cu interferon pegylat și analogi nucleozidici/nucleotidici în hepatita cronică cu VHB – criterii de selecție a terapiei. În: Grigorescu M, Stanciu C (eds). *Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale*. Cluj-Napoca: Ed Med Univ "Iuliu Hațieganu", 2009: 138-148.