

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE "CAROL
DAVILA" BUCURESTI

TEZA DE DOCTORAT

REZUMAT

FACTORI PREDICTIVI AI RASPUNSULUI LA TRATAMENTUL ANTIVIRAL IN INFECTIILE CRONICE VHB SI VHC

Coordonator stiintific

Doctorand

Prof. Dr. Doc. Lucian BULIGESCU

Dr. Laurentiu MICU

BUCURESTI
2007

I. INTRODUCERE

1. Justificarea studiului

Istoria naturala a infectiilor cronice VHB si VHC este bine cunoscuta si, in absenta terapiei antivirale, o proportie importanta a subiectilor infectati vor evolua spre ciroza hepatica si vor deceda prin complicatiile acesteia (hemoragie digestiva superioara prin ruptura de varice esofagiene, ascita, carcinom hepatocelular, peritonita bacteriana spontana etc).

Prevalenta infectiilor cronice VHB si VHC este ridicata, estimandu-se ca in lume peste 350 milioane de persoane prezinta infectie cronica VHB, iar peste 200 milioane infectie cronica VHC (17,18). In Romania prevalenta celor doua virusuri este mult mai ridicata decat in Europa occidentala, tara noastra plasandu-se in categoria tarilor cu endemicitate intermediara in cazul infectiei VHB si cu o prevalenta estimata de pana la 5% in cazul infectiei VHC (19,20).

Din aceste date rezulta ca in Romania exista un rezervor foarte mare de persoane infectate cu unul din cele doua virusuri, sau chiar co-infectate. Avand in vedere costurile ridicate generate de terapiile antivirale in cazul ambelor virusuri (poate cu exceptia lamivudinei), este clar ca nu se poate asigura tratamentul antiviral al tuturor persoanelor infectate, cu atat mai putin in tara noastra.

In aceste conditii devine foarte importanta identificarea factorilor predictivi pentru un raspuns favorabil la tratamentul antiviral in cazul infectiilor cronice VHB si VHC, pentru a putea astfel alocat cat mai judicios resursele existente pentru obtinerea unor rezultate cat mai bune in randul subiectilor tratati.

Din aceste motive mi-am propus prin aceasta lucrare sa incerc sa identific factorii predictivi pentru obtinerea unui raspuns favorabil la tratamentul antiviral in infectiile cronice VHB si VHC.

2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiective principale

- evaluarea ratelor de raspuns biologic si de raspuns virusologic la pacienti cu hepatita cronica VHB tratati cu α -IFN, cu Peg-IFN α -2a si cu lamivudina
- evaluarea ratelor de raspuns biologic, raspuns virusologic si raspuns virusologic sustinut la pacienti cu hepatita cronica VHC tratati cu α -IFN, cu PEG-IFN α -2a sau α -2b si cu Ribavirina
- identificarea factorilor predictivi ai unui raspuns favorabil la terapia antivirala la pacientii cu hepatita cronica VHB
- identificarea factorilor predictivi ai unui raspuns favorabil la terapia antivirala la pacientii cu hepatita cronica VHC

Obiective secundare

- evaluarea tolerantei si sigurantei diferitelor scheme terapeutice utilizate in hepatita cronica VHB
- evaluarea tolerantei si sigurantei diferitelor scheme terapeutice utilizate in hepatita cronica VHC

II. MATERIALE SI METODE UTILIZATE IN CERCETAREA PERSONALA

1. SELECTIA PACIENTILOR

Studiul prezentat este un studiu combinat prospectiv si retrospectiv desfasurat in Centrul de Medicina Interna din Institutul Clinic Fundeni in perioada 1 iunie 2000 – 30 septembrie 2007.

Selectia pacientilor s-a desfasurat in perioada 1 iunie 2000 – 30 septembrie 2006, iar perioada de urmarire s-a incheiat la 30 septembrie 2007. In perioada de selectie au fost evaluati pentru includerea in studiu 816 pacienti cu infectii cronice VHB sau VHC, urmarindu-se includerea subiectilor care indeplineau atat criteriile de includere, cat si criteriile de excludere.

In afara criteriilor de eligibilitate stabilite de Casa Nationala de Asigurari de Sanatate (CNAS) pentru initierea tratamentului antiviral, pacientii trebuiau sa indeplineasca criteriile suplimentare de includere si de excludere stabilite in cadrul lucrarii.

Pacienti cu hepatita cronica VHB

1.1. Criterii de includere

- varsta sub 65 ani
- diagnostic documentat de hepatita cronica VHB
- AgHBs + de cel putin 6 luni
- DNA-VHB > 100.000 copii/ml, indiferent de statusul AgHBs
- ALT > 2 x N
- punctie biopsie hepatica efectuata in ultimele 12 luni cu semne de inflamatie hepatica cronica
- subiecti cu boala hepatica compensata
- bilirubina totala < 2 mg/dl
- activitate protrombina > 70%
- INR < 1,5
- albumina serica > 3 g/dl
- α -fetoproteina $\leq 3 \times N$
- nr. trombocite > 90.000/mmc
- nr. neutrofile > 1200/mmc
- T3, T4, TSH in limite normale
- titru AAN < 1:160
- ecografie abdominala in ultimele 6 luni fara semne de carcinom hepatocelular
- test negativ de sarcina pentru femeile fertile

1.2. Criterii de excludere

- co-infectie cu HIV, VHC sau VHD
- tratament antiviral anterior pentru orice perioada de timp
- alte boli hepatice cronice (alcoolism cronic, boala Wilson, NASH, NAFLD)
- ciroza hepatica
- antecedente de ascita, hemoragie variceala, encefalopatie hepatica, sau alte conditii sugerand boala hepatica decompensata
- glicemie a jeun > 120 mg/dl
- neoplazie diagnosticata sau tratata in ultimii 5 ani
- pacienti aflati in tratament cu corticoizi sau cu imunosupresoare in ultimele 30 zile sau daca se asteapta sa se administreze asemenea medicatii pe parcursul studiului
- boala cronica severa sau subiecti imunodeprimati (inclusiv pacienti cu transplant de maduva sau organe)
- afectiune psihiatrica decompensata
- afectiune cardiaca, pulmonara, tiroidiana, renala sau neurologica evolutiva,

- diabet zaharat necontrolat, tulburari severe ale hemostazei
- sarcina, alaptare
- toxicomanie
- alergii cunoscute la medicatiile antivirale utilizate

Pacienti cu hepatita cronica VHC

1.1. Criterii de includere

- varsta sub 65 ani
- diagnostic documentat de hepatita cronica VHC
- RNA-VHC seric pozitiv
- ALT > 2 x N
- punctie biopsie hepatica efectuata in ultimele 12 luni cu semne de inflamatie hepatica cronica
- subiecti cu boala hepatica compensata
- bilirubina totala < 2 mg/dl
- activitate protrombina > 70%
- INR < 1,5
- albumina serica > 3 g/dl
- α -fetoproteina $\leq 3 \times N$
- nr. trombocite > 90.000/mmc
- nr. neutrofile > 1200/mmc
- T3, T4, TSH in limite normale
- titru AAN < 1:160
- ecografie abdominala in ultimele 6 luni fara semne de carcinom hepatocelular
- test negativ de sarcina pentru femeile fertile

1.2. Criterii de exclude

- co-infecție cu HIV sau VHB
- tratament antiviral anterior pentru orice perioada de timp
- alte boli hepatice cronice (alcoolism cronic, boala Wilson, NASH, NAFLD)
- ciroza hepatica
- antecedente de ascita, hemoragie variceala, encefalopatie hepatica, sau alte conditii sugerand boala hepatica decompensata
- glicemie a jeun > 120 mg/dl
- neoplazie diagnosticata sau tratata in ultimii 5 ani
- pacienti aflatii in tratament cu corticoizi sau cu imunosupresoare in ultimele 30 zile sau daca se asteapta sa se administreze asemenea medicatii pe parcursul studiului
- boala cronica severa sau subiecti imunodeprimati (inclusiv pacienti cu transplant de maduva sau organe)
- afectiune psihiatrica decompensata
- afectiune cardiaca, pulmonara, tiroidiana, renala sau neurologica evolutiva, diabet zaharat necontrolat, tulburari severe ale hemostazei
- hemoglobinopatii
- sarcina, alaptare
- toxicomanie
- alergii cunoscute la medicatiile antivirale utilizate

2. LOTURI DE PACIENTI. SCHEME DE TRATAMENT

Din cei 816 pacienti evaluati pentru inrolarea in studiul nostru, 470 pacienti au indeplinit toate criteriile de includere si de exclude si au fost inclusi in studiu.

Acesti 470 pacienti naivi terapeutic cu hepatita cronica VHB sau VHC au fost impartiti in mai multe loturi, in functie de schema terapeutica utilizata.

Astfel, pacientii cu hepatita cronica VHB au fost impartiti in 3 loturi, iar pacientii cu hepatita cronica VHC in doua grupuri.

Hepatita cronică VHB (HC-VHB)

- lot 1 = 96 pacienti cu HC-VHB tratați cu α -IFN 5 MU x 3/săptămână, din care:
 - 34 pts (35,42%) AgHBe pozitiv
 - 62 pts (64,58%) AgHBe negativ
- lot 2 = 145 pacienti cu HC-VHB tratați cu Lamivudina 100 mg/zi, din care:
 - 42 pts (28,96%) AgHBe pozitiv
 - 103 pts (71,04%) AgHBe negativ
- lot 3 = 20 pacienti cu HC-VHB tratați cu Peg-IFN α -2a 180 μ gr/săptămână, din care:
 - 8 pts (40%) AgHBe pozitiv
 - 12 pts (60%) AgHBe negativ

Hepatita cronică VHC (HC-VHC)

- lot 1 = 60 pacienti cu HC-VHC tratați cu α -IFN 3 MU x 3/săptămână + Ribavirina 1000-1200 mg/zi
- lot 2 = 149 pacienti cu HC-VHC tratați cu Peg-IFN α -2a 180 μ gr/săptămână sau α -2b 1,5 μ gr/săptămână + Ribavirina 800-1200 mg/zi

3. CRITERII DE EVALUARE

În lucrarea de față am urmărit două tipuri de criterii: **criterii de eficacitate**, pentru a evalua eficiența tratamentelor antivirale, și **criterii de toleranță și siguranță** pentru a evalua profilul de siguranță al tratamentelor aplicate prin urmărirea reacțiilor adverse.

Criterii de eficacitate

Hepatita cronică VHB

În evaluarea eficacității tratamentelor antivirale s-au luat în considerare definițiile de răspuns la tratamentul antiviral valabile pentru hepatita cronică VHB:

- răspuns biochimic: scăderea nivelului ALT seric în limite normale
- răspuns virusologic: scăderea DNA-VHB la niveluri nedetectabile și pierderea AgHBe la pacienții inițial AgHBe pozitiv
- răspunsurile au fost evaluate la sfârșitul terapiei și la 6 luni de la încheierea terapiei

Hepatita cronică VHC

În evaluarea eficacității tratamentelor antivirale s-au luat în considerare definițiile de răspuns la tratamentul antiviral valabile pentru hepatita cronică VHC:

- răspuns biochimic: scăderea nivelului ALT seric în limite normale
- răspuns virusologic: scăderea RNA-VHC seric la niveluri nedetectabile
- răspuns virusologic susținut: RNA-VHC seric nedetectabil la 6 luni de la încheierea tratamentului antiviral

4. METODE STATISTICE UTILIZATE

Pachetul statistic folosit a fost "SPSS v13 for Mac OS X" (©SPSS Inc. 1989-2006). Pragul semnificației statistice ales: **$p < 0,05$** . Testele statistice folosite pentru testarea mediilor variabilelor continue normal distribuite și pentru estimarea intervalelor de încredere 95%: *Two samples two tails t test* (pooled variances sau separate variances).

III. REZULTATE OBTINUTE IN CERCETARI PERSONALE

PACIENTI CU HEPATITA CRONICA VHB

Lot 1 = 96 pts HC-VHB tratati cu α -IFN 5 MU x 3/saptamana

Pe baza prezentei sau absentei AgHBe la includerea in studiu, pacientii au fost impartiti in doua subgrupe:

- lot 1a: 34 pts (35,42%) AgHBe pozitiv
- lot 1b: 62 pts (64,58%) AgHBe negativ

Se observa o predominanta neta a pacientilor AgHBe negativ in randul pacientilor cu hepatita cronica VHB, in concordanta cu datele din literatura de specialitate din Romania privind epidemiologia VHB in tara noastra (19).

Lot 1a = 34 pts HC-VHB AgHBe pozitiv

Lotul 1a a inclus 34 pacienti cu hepatita cronica VHB AgHBe pozitiv, tratati timp de 24 saptamani cu α -IFN 5 MU x 3/saptamana.

La intrarea in studiu, principalii parametri de eficienta urmariti la pacientii acestui lot au fost urmatoarii:

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu

Parametrii	Valoare
Numar pacienti	34
Barbati/femei	22/12
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	34,6 $\pm$ 9,1
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	192,3 $\pm$ 108,2
DNA-VHB seric (copii/ml)	13.300.000 $\pm$ 6.000.000
Histologie	
- hepatita cronica usoara	10 (29,41%)
- hepatita cronica moderata/severa	24 (70,59%)

La sfarsitul celor 24 saptamani de tratament s-au urmarit **raspunsul biologic**, constand in normalizarea valorilor ALT, precum si **raspunsul virusologic**, reprezentat de seroconversia din AgHBe in anti-HBe si negativarea DNA-VHB seric (nedetectabil).

La 6 luni de la incheierea tratamentului au fost evaluati aceeasi parametri ca la sfarsitul terapiei, pentru a determina **raspunsul biologic sustinut (RBS)** si **raspunsul virusologic sustinut (RVS)**.

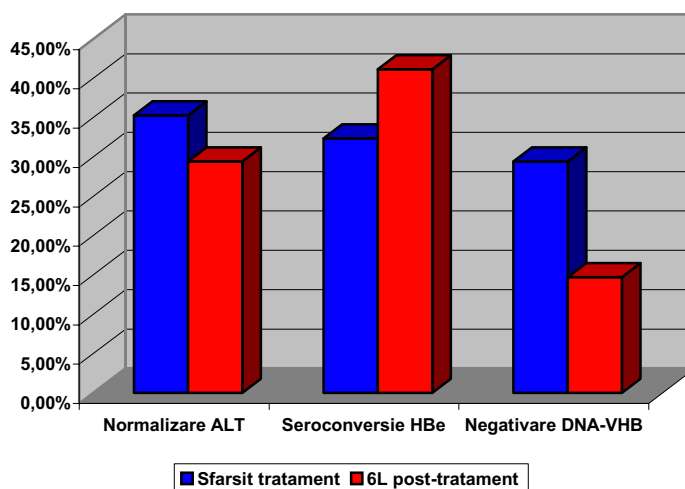
Ratele de raspuns biologic si virusologic

Parametrii	Nr. pacienti -sfarsit tratament-	Nr. pacienti -6L postterapie-
Normalizarea ALT seric	12 (35,29%)	10 (29,41%)
Seroconversia AgHBe-antiHBe	11 (32,35%)	14 (41,18%)
Negativarea DNA-VHB seric	10 (29,41%)	5 (14,71%)

Dupa cum se poate observa din tabelul de mai sus, la pacientii acestui lot s-a obtinut la sfarsitul tratamentului o rata de normalizare a ALT de 35,29%, o rata de seroconversie din AgHBe in anti-HBe de 32,35% si o rata de negativare a DNA-VHB seric de 29,41%.

La 6 luni de la sfarsitul tratamentului, s-a constatat o rata usor crescuta de seroconversie in anti-HBe fata de momentul incheierii terapiei, insa cu reaparitia DNA-VHB seric la jumatate din pacientii cu viremie nedetectabila la sfarsitul tratamentului.

Ratele de raspuns biologic si virusologic la sfarsitul tratamentului si la 6 luni post-terapie



Tratamentul cu interferon este grevat de o rata mare de aparitie a reactiilor adverse, atat clinice cat si biologice. Dintre reactiile adverse biologice, cele mai redutabile sunt reprezentate de leucopenie si de trombocitopenie, care pot conduce la scaderea dozelor de α -IFN sau, rar, chiar la intreruperea completa a tratamentului.

In lotul studiat nu a fost necesara reducerea sau intreruperea dozelor. Cele mai frecvente reactii adverse clinice intalnite la pacientii lotului de studiu au fost reprezentate de astenie fizica (64,71%), febra/frisoane (44,12%), cefalee (44,12%), dureri musculare (38,24%), caderea parului (23,53%), greata/varsaturi (17,65%) si depresie (8,82%).

Din punct de vedere al datelor de laborator remarcam aparitia leucopeniei la 11 pacienti (32,35%), iar a trombocitopeniei la 8 pacienti (23,53%), cu revenirea in limite normale dupa incheierea tratamentului. Nu au fost necesare ajustarea dozelor sau intreruperea tratamentului la nici unul dintre pacientii lotului.

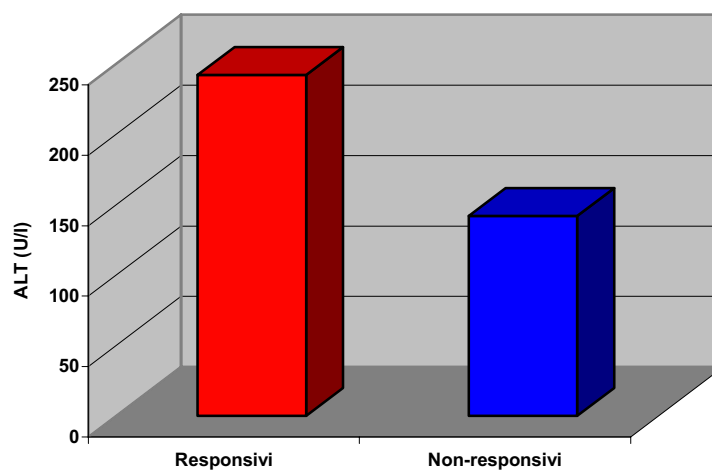
Dupa cum am mentionat anterior, la sfarsitul celor 24 saptamani de tratament cu α -IFN 5 MU x 3/saptamana, s-a obtinut negativarea DNA-VHB seric la 10 din cei 34 pacienti ai lotului (29,41%).

Pentru a identifica factorii predictivi de raspuns la tratamentul cu IFN la acest grup de pacienti, cu hepatita cronica VHB AgHBe pozitiv, am comparat parametrii de la intrarea in studiu la pacientii cu viremie nedetectabila la sfarsitul tratamentului (responsivi) si la cei care nu si-au negativat DNA-VHB seric (non-responsivi).

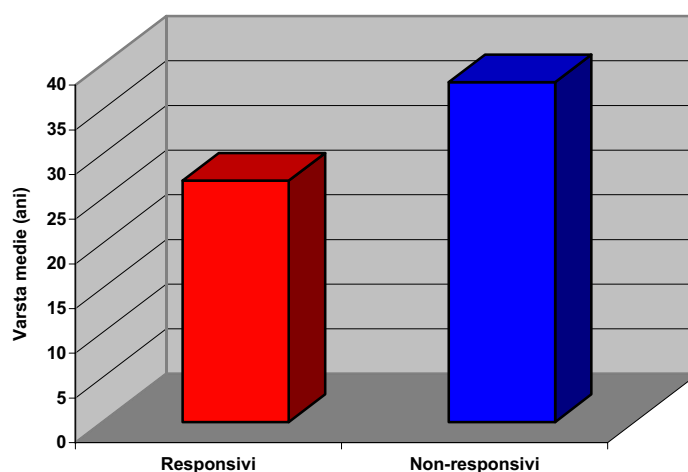
Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu in functie de raspunsul virusologic

Parametrii	Responsivi	Non-responsivi
Numar pacienti	10	24
Barbati/femei	6/4	16/8
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	27,2 $\pm$ 6,4	38,4 $\pm$ 10,9
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	241,7 $\pm$ 131,1	142,2 $\pm$ 88,4
DNA-VHB seric (copii/ml)	7.900.000 $\pm$ 3.800.000	17.200.000 $\pm$ 5.400.000
Histologie		
- hepatita cronica usoara	3 (30%)	7 (29,16%)
- hepatita cronica moderata/severa	7 (70%)	17 (70,84%)

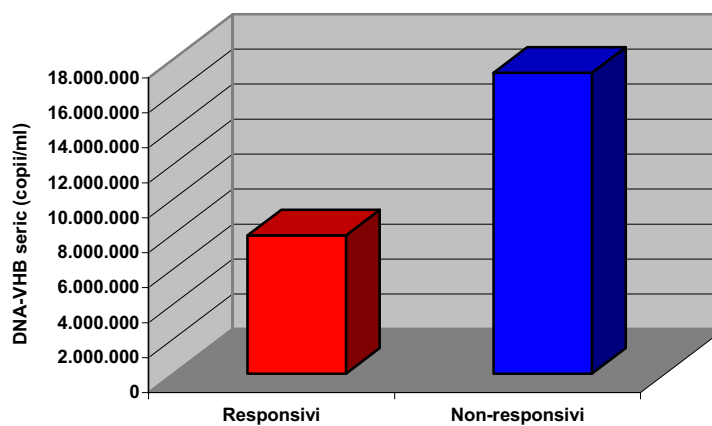
**Valorile medii pre-tratament ale ALT seric
in functie de raspunsul virusologic (p=0,03)**



**Varsta medie pre-tratament
in functie de raspunsul virusologic (p=0,04)**



**Valorile medii pre-tratament ale DNA-VHB seric
in functie de raspunsul virusologic (p=0,01)**



În studiul nostru **nivelul seric mai mare al ALT ($p=0,03$), nivelul DNA-VHB seric mai scăzut ($p=0,01$) și vârsta mai tânără ($p=0,04$)** la includerea în studiu s-au corelat cu un răspuns favorabil la tratamentul cu α -IFN, prezentând semnificație statistică. În schimb, proporția pacienților cu activitate histologică moderată/înaltă a fost similară în cele două grupuri, de responsivi și de non-responsivi.

Lot 1b = 62 pts HC-VHB AgHBe negativ

Lotul 1b a inclus 62 pacienți cu HC-VHB AgHBe negativ, tratați cu α -IFN 5 MU x 3/săptămână timp de 48 săptămâni. **La intrarea în studiu**, principalii parametri de eficiență urmăriti la pacienții acestui lot au fost următorii:

Parametrii	Valoare
Numar pacienti	62
Barbati/femei	39/23
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	35,2 $\pm$ 8,7
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	169,1 $\pm$ 102,7
DNA-VHB seric (copii/ml)	3.840.000 $\pm$ 2.100.000
Histologie	
- hepatita cronică ușoară	19 (30,65%)
- hepatita cronică moderată/severă	43 (69,35%)

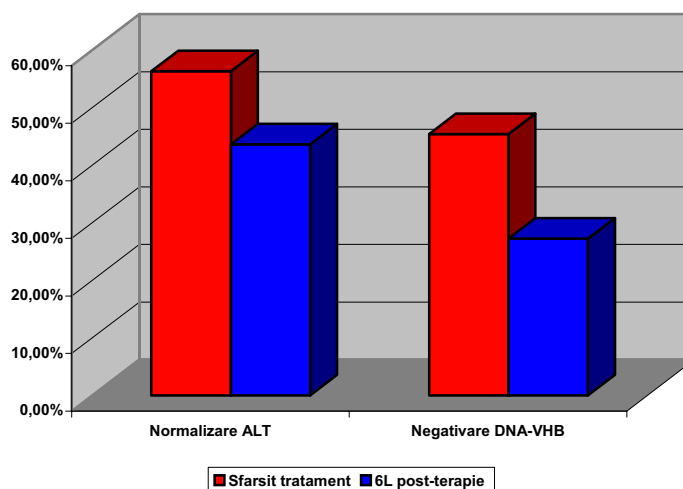
La sfârșitul celor 48 săptămâni de tratament s-au urmărit atât **răspunsul biologic** precum și **răspunsul virusologic**, reprezentat de negativarea DNA-VHB seric (nedetectabil), iar la 6 luni de la încheierea tratamentului au fost evaluate ratele de **răspuns biologic sustinut (RBS)** și **răspuns virusologic sustinut (RVS)**.

Răspunsurile biologic și virusologic

Parametrii	Nr. pacienti -sfârșit tratament-	Nr. pacienti -6L postterapie-
Normalizarea ALT seric	35 (56,45%)	28 (45,16%)
Negativarea DNA-VHB seric	29 (46,77%)	17 (27,42%)

Studiile publicate în literatură au evidențiat rate de normalizare a ALT și de negativare a DNA-VHB seric de 60-70% (1). Rezultatele obținute în lotul nostru au fost puțin inferioare, de 56,45% și respectiv 46,77%. Rata RBS a fost de aproximativ 45%, iar a RVS de doar 27%. Astfel, după sfârșitul tratamentului, aproape jumătate dintre pacienți au recăzut în decurs de 6 luni de la întreruperea tratamentului.

Răspunsurile biologic și virusologic la sfârșitul tratamentului și la 6 luni post-terapie



În ceea ce privește profilul de siguranță, s-a remarcat o rată ridicată de apariție a reacțiilor adverse, fără a necesita însă reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului la nici un pacient. Cele mai frecvente reacții adverse clinice întâlnite la pacienții lotului de studiu au fost reprezentate de astenie fizică (75,81%), febra/frisoane (51,61%), cefalee (38,71%), dureri musculare (40,32%), caderea părului (22,58%), greață/varsături (14,52%) și depresie (8,06%).

Din punct de vedere al datelor de laborator am remarcat și la pacienții acestui lot apariția leucopeniei în 15 cazuri (24,19%), iar a trombocitopeniei la 10 pacienți (16,13%), cu revenirea în limite normale după încheierea tratamentului. Nu au fost necesare ajustarea dozelor sau întreruperea tratamentului la nici unul dintre pacienții lotului.

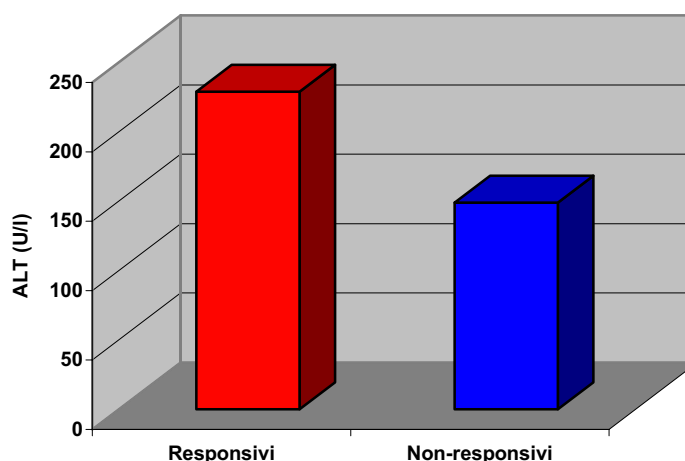
După cum am menționat anterior, la sfârșitul celor 48 săptămâni de tratament cu α -IFN 5 MU x 3/săptămână, s-a obținut negativarea DNA-VHB seric la 29 din cei 62 pacienți ai lotului (46,77%).

Pentru a identifica factorii predictivi de răspuns la tratamentul cu IFN la acest grup de pacienți, cu hepatită cronică VHB AgHBe negativ, am comparat parametrii de la intrarea în studiu la pacienții cu viremie nedetectabilă la sfârșitul tratamentului (responsivi) și la cei care nu și-au negativat DNA-VHB seric (non-responsivi).

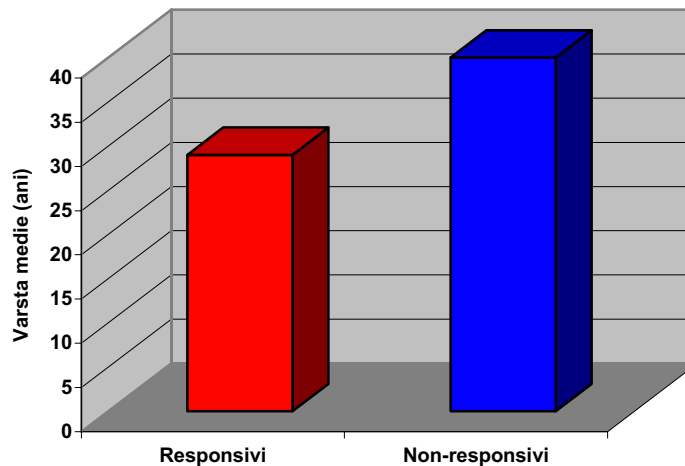
Caracteristicile pacienților la intrarea în studiu în funcție de răspunsul virusologic

Parametrii	Responsivi	Non-responsivi
Numar pacienti	29	33
Barbati/femei	17/12	22/11
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	29,5 $\pm$ 7,3	40,2 $\pm$ 12,7
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	229,4 $\pm$ 116,9	149,5 $\pm$ 78,9
DNA-VHB seric (copii/ml)	1.600.000 $\pm$ 48.000	4.100.000 $\pm$ 190.000
Histologie		
- hepatita cronica usoara	8 (27,59%)	11 (33,33%)
- hepatita cronica moderata/severa	21 (72,41%)	22 (66,67%)

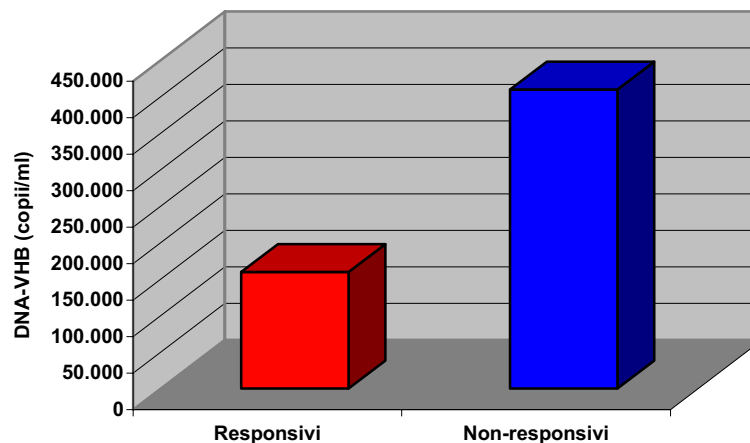
Valorile medii pre-tratament ale ALT seric în funcție de răspunsul virusologic (p=0,04)



**Varsta medie pre-tratament
in functie de raspunsul virusologic (p=0,04)**



**Valorile medii pre-tratament ale DNA-VHB seric
in functie de raspunsul virusologic (p=0,02)**



In lotul nostru, **nivelele crescute ale ALT (p=0,04)** si **nivelul mai scazut al DNA-VHB seric (p=0,02)** la intrarea in studiu, precum si **varsta mai tanara (p=0,04)**, s-au corelat semnificativ statistic cu raspunsul favorabil la tratamentul cu α -IFN. La pacientii responsivi la terapia antivirala s-a constatat si o proportie mai mare a cazurilor cu activitate histologica moderata/severa comparativ cu pacientii non-responsivi, fara a atinge insa semnificatie statistica.

Lot 2 = 145 pts HC-VHB tratati cu Lamivudina 100 mg/zi

Pe baza prezentei sau absentei AgHBe la includerea in studiu, pacientii au fost impartiti in doua subgrupe:

- lot 2a: 42 pts (28,96%) AgHBe pozitiv
- lot 2b: 103 pts (71,04%) AgHBe negativ

Lot 2a = 42 pts HC-VHB AgHBe pozitiv

Lotul 2a a inclus 42 pacienti cu hepatita cronica VHB AgHBe pozitiv, tratati timp de 24 luni cu Lamivudina 100 mg/zi.

La intrarea in studiu, principalii parametri de eficienta urmariti la pacientii acestui lot au fost urmatorii:

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu

Parametrii	Valoare
Numar pacienti	42
Barbati/femei	29/13
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	37,6 $\pm$ 10,8
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	164,3 $\pm$ 92,5
DNA-VHB seric (copii/ml)	17.330.000 $\pm$ 5.200.000
Histologie	
- hepatita cronica usoara	10 (23,81%)
- hepatita cronica moderata/severa	32 (76,19%)

Toti pacientii au fost evaluati din punct de vedere biologic si virusologic la 12 luni de tratament, la sfarsitul celor 24 luni de terapie antivirala si la 6 luni de la incheierea tratamentului.

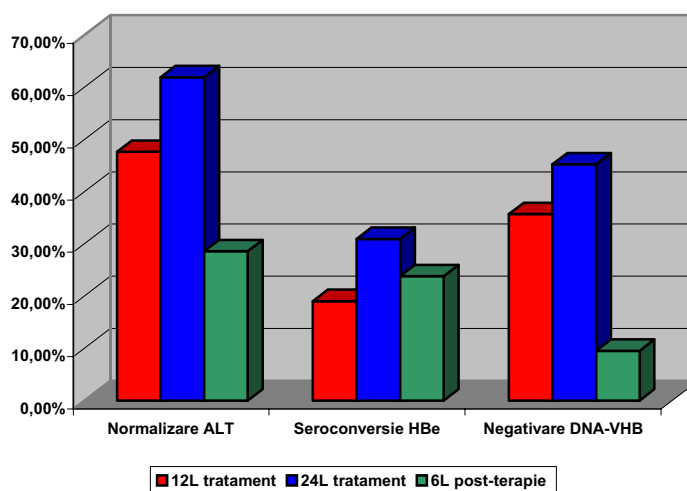
Ratele de raspuns biologic si virusologic dupa 12 luni si 24 luni de tratament si la 6 luni post-terapie

Parametrii	Nr. pacienti 12 luni terapie	Nr. pacienti 24 luni terapie	Nr. pacienti 6 luni post- terapie
Normalizarea ALT seric	20 (47,62%)	26 (61,90%)	12 (28,57%)
Seroconversia AgHBe- antiHBe	8 (19,04%)	13 (30,95%)	10 (23,81%)
Negativarea DNA-VHB seric	15 (35,71%)	19 (45,23%)	4 (9,52%)

Dupa cum se poate observa din tabelul de mai sus, la pacientii AgHBe pozitiv tratati cu Lamivudina s-au obtinut dupa 12 luni o rata de normalizare a ALT de 47,62%, o rata de seroconversie din AgHBe in anti-HBe de 19,04% si o rata de negativare a DNA-VHB seric de 35,71%.

Prelungirea tratamentului pana la 24 luni a determinat ameliorarea ratelor de raspuns biologic si virusologic in lotul studiat, cu normalizarea ALT seric la 61,90% din pacienti, obtinerea seroconversiei in anti-HBe in 30,95% din cazuri si negativarea DNA-VHB seric la 45,23% din pacienti.

Ratele de raspuns biologic si virusologic dupa 12 luni si 24 luni de tratament si la 6 luni post-terapie



La 6 luni de la intreruperea terapiei cu lamivudina se observa o scadere nesemnificativa a proportiei pacientilor cu seroconversie AgHBe-antiHBe si o scadere mai importanta a numarului de pacienti la care s-a mentinut normalizarea transaminazelor. In schimb, s-a constatat o scadere dramatica a numarului de pacienti la care DNA-VHB seric a ramas nedetectabil.

Lamivudina are un profil de siguranta excelent, fiind foarte bine tolerata, fara a determina in general reactii adverse notabile. Si din punct de vedere biologic, lamivudina prezinta avantajul de a nu determina leucopenie sau trombocitopenie. Acest profil excelent de siguranta al lamivudinei a fost confirmat si in lotul nostru, in care nu au fost inregistrate reactii adverse majore. In schimb, in timpul tratamentului cu lamivudina si mai ales dupa intreruperea terapiei pot aparea flare-uri ale ALT seric datorita replicarii virale intense si care pot merge pana la insuficienta hepatica acuta si deces.

In lotul nostru nu s-a inregistrat nici un caz de flare al ALT in timpul tratamentului. In perioada de sase luni de urmarire dupa incheierea tratamentului am remarcat doua cazuri de flare al ALT, cu niveluri foarte ridicate ale DNA-VHB seric, care au necesitat reluarea tratamentului cu lamivudina.

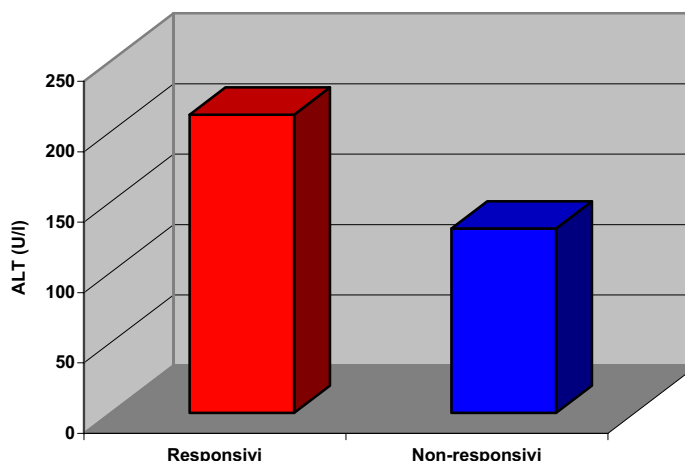
La sfarsitul celor 24 luni de tratament cu lamivudina 100 mg/zi, s-a obtinut negativarea DNA-VHB seric la 19 din cei 42 pacienti ai lotului (45,23%).

Pentru a identifica factorii predictivi de raspuns la tratamentul cu lamivudina la acest grup de pacienti, cu hepatita cronica VHB AgHBe pozitiv, am comparat anumiti parametrii la intrarea in studiu la pacientii cu viremie nedetectabila la sfarsitul tratamentului (responsivi) si la cei care nu si-au negativat DNA-VHB seric (non-responsivi).

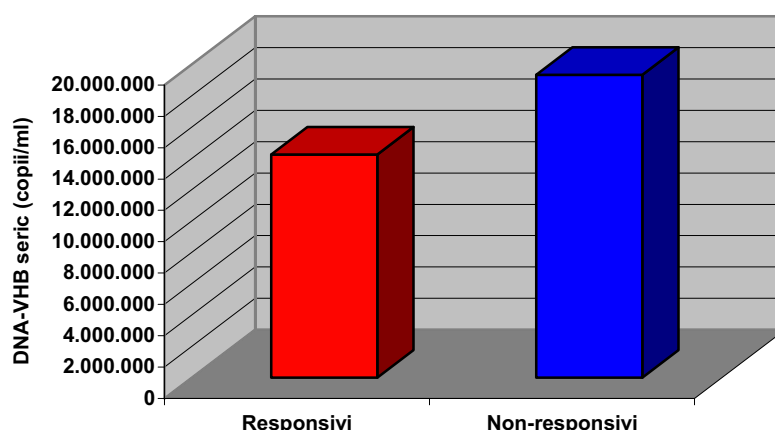
Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu in functie de raspunsul virusologic

Parametrii	Responsivi	Non-responsivi
Numar pacienti	19	23
Barbati/femei	13/6	16/7
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	35,8 $\pm$ 9,7	40,1 $\pm$ 10,9
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	212,8 $\pm$ 106,7	131 $\pm$ 84,7
DNA-VHB seric (copii/ml)	14.250.000 $\pm$ 4.850.000	19.340.000 $\pm$ 6.100.000
Histologie		
- hepatita cronica usoara	4 (21,05%)	6 (26,09%)
- hepatita cronica moderata/severa	15 (78,94%)	17 (73,91%)

Valorile medii pre-tratament ale ALT seric in functie de raspunsul virusologic (p=0,03)



**Valorile medii pre-tratament ale DNA-VHB seric
in functie de raspunsul virusologic (p=0,1)**



La acest lot al pacientilor cu hepatita cronica VHB AgHBe pozitiv tratati cu Lamivudina 100 mg/zi timp de 24 luni, dintre parametrii urmariti doar **nivelul pre-tratament crescut al ALT seric (p=0,03)** s-a corelat semnificativ statistic cu raspunsul favorabil la terapia antivirala.

De asemenea, la lotul pacientilor care au raspuns virusologic la terapia cu lamivudina s-au constatat niveluri mai scazute ale DNA-VHB seric fata de non-responsivi, fara a atinge insa diferente semnificative statistic.

Lot 2b = 103 pts HC-VHB AgHBe negativ

Lotul 2b a cuprins 103 pacienti cu hepatita cronica VHB AgHBe negativ, tratati timp de 24 luni cu Lamivudina 100 mg/zi. **La intrarea in studiu**, principalii parametrii de eficienta urmariti la pacientii acestui lot au fost urmatorii:

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu

Parametrii	Valoare
Numar pacienti	103
Barbati/femei	69/34
Varsta medie (ani, medie±SD)	40,2±13,5
Valoare medie ALT seric (U/l, medie±SD)	147,1±78,2
DNA-VHB seric (copii/ml)	8.790.000±3.150.000
Histologie	
- hepatita cronica usoara	21 (20,39%)
- hepatita cronica moderata/severa	82 (79,61%)

Toti pacientii au fost evaluati din punct de vedere biologic si virusologic la 12 luni de tratament, la sfarsitul celor 24 luni de terapie antivirala si la 6 luni de la incheierea tratamentului.

**Ratele de raspuns biologic si virusologic dupa 12 si 24 luni de tratament
si la 6 luni post-terapie**

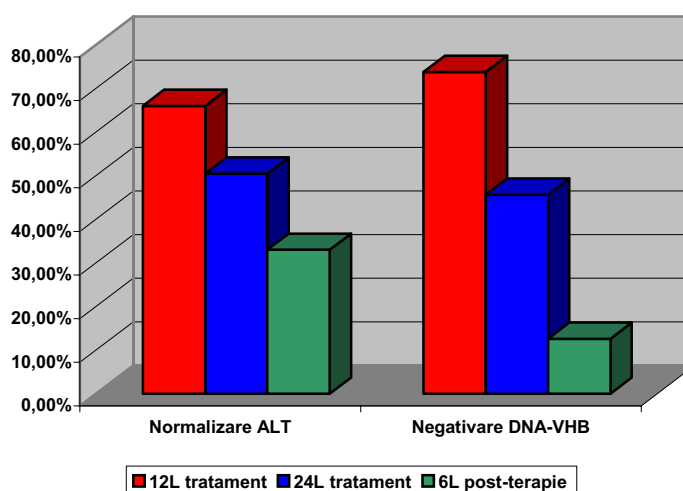
Parametrii	Nr. pacienti 12 luni terapie	Nr. pacienti 24 luni terapie	Nr. pacienti 6 luni post- terapie
Normalizarea ALT seric	68 (66,01%)	52 (50,49%)	34 (33,01%)
Negativarea DNA-VHB seric	76 (73,79%)	47 (45,63%)	13 (12,62%)

Dupa cum se observa, la pacientii AgHBe negativ tratati cu Lamivudina s-au obtinut dupa 12 luni o rata de normalizare a ALT de 66,01% si o rata de negativare a DNA-VHB seric de 73,79%. Asa cum era de asteptat, s-au obtinut rate de raspuns biologic si virusologic la 12 luni de tratament superioare comparativ cu pacientii AgHBe pozitivi.

Spre deosebire de pacientii AgHBe pozitivi la care prelungirea duratei terapiei cu lamivudina determina ameliorarea ratelor de raspuns biologic si virusologic, in cazul pacientilor AgHBe negativ a avut loc, din contra, o scadere atat a numarului de pacienti care isi normalizeaza ALT seric (50,49%), cat si a celor la care se mentine DNA-VHB seric nedetectabil (45,63%).

Ca si in cazul pacientilor AgHBe pozitivi, durabilitatea raspunsurilor biologic si virusologic dupa 6 luni de la incheierea tratamentului la pacientii cu HC-VHB AgHBe negativ este extrem de modesta, cu o rata de mentinere a DNA-VHB seric nedetectabil de doar 12,62% si cu reaparitia DNA-VHB seric la marea majoritate a pacientilor.

Ratele de raspuns biologic si virusologic dupa 12 si 24 luni de tratament si la 6 luni post-terapie



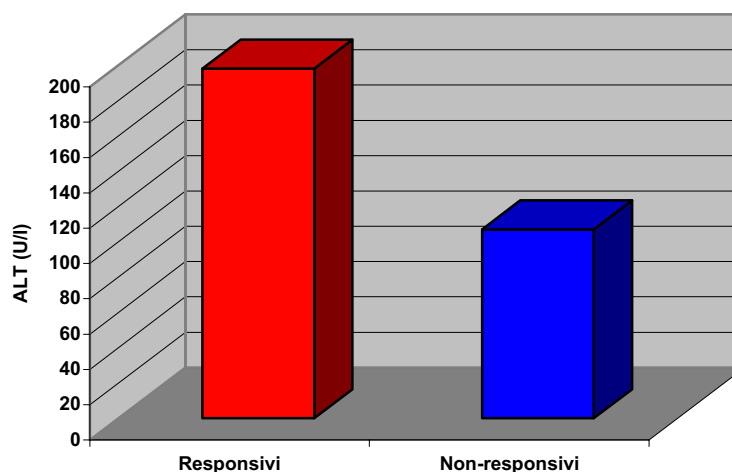
Tolerabilitatea si siguranta lamivudinei au fost, si in acest lot, foarte bune, nefiind inregistrate reactii adverse semnificative. Pe durata tratamentului, 5 pacienti au prezentat flare-uri ale ALT, fara a se intrerupe terapia antivirala. De asemenea, 6 pacienti au prezentat flare-uri pe parcursul celor 6 luni de urmarire, cu reinceperea terapiei in 2 din cele 6 cazuri.

In cadrul acestui lot, la sfarsitul celor 24 luni de tratament s-a obtinut negativarea DNA-VHB seric la 47 din cei 103 pacienti ai lotului (45,63%). Pentru a identifica factorii predictivi de raspuns la tratamentul cu lamivudina la acest grup de pacienti, cu HC-VHB AgHBe negativ, am comparat parametrii la intrarea in studiu la pacientii cu si fara raspuns virusologic.

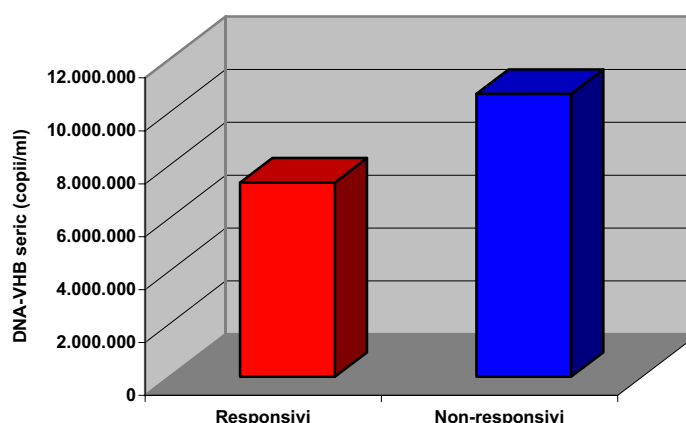
Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu in functie de raspunsul virusologic

Parametrii	Responsivi	Non-responsivi
Numar pacienti	47	56
Barbati/femei	32/15	37/19
Varsta medie (ani, medie±SD)	38,1±9,5	41,1±10,4
Valoare medie ALT seric (U/l, medie±SD)	198,6±92,9	107,3±69,8
DNA-VHB seric (copii/ml)	7.350.000±2.200.000	10.700.000±3.700.000
Histologie		
- hepatita cronica usoara	10 (21,27%)	11 (19,64%)
- hepatita cronica moderata/severa	37 (78,73%)	45 (80,36%)

**Valorile medii pre-tratament ale ALT seric
in functie de raspunsul virusologic (p=0,01)**



**Valorile medii pre-tratament ale DNA-VHB seric
in functie de raspunsul virusologic (p=NS)**



Asa cum ne asteptam, la fel ca in cazul pacientilor AgHBe pozitivi, si la pacientii AgHBe negativi tratati cu lamivudina timp de 24 luni, **singurul parametru care s-a corelat statistic cu raspunsul favorabil la terapia antivirala a fost nivelul pre-tratament crescut al ALT (p=0,01).**

Am remarcat de asemenea un nivel pre-tratament mai scazut al DNA-VHB seric printre subiectii responsivi comparativ cu non-responsivi, fara a atinge insa semnificatie statistica.

Lot 3 = 20 pts HC-VHB tratati cu Peg-IFN α -2a, 180 μ gr/saptamana

In iunie 2006 Casa Nationala de Asigurari de Sanatate din Romania a introdus Peginterferon α -2a in programul de tratament al infectiilor cronice VHB. Schemele de tratament aprobate prin CNAS sunt: Peg-IFN α -2a in doza de 180 μ gr/saptamana timp de 6 luni pentru hepatita cronica VHB AgHBe pozitiva si Peg-IFN α -2a in doza de 180 μ gr/saptamana timp de 12 luni pentru cazurile AgHBe negative.

În intervalul scurt de timp de la introducerea Peg-IFN în tratamentul hepatitelor cronice VHB în România am reușit să introducem în studiu 8 pacienți AgHBe pozitiv care au fost tratați 6 luni și urmăriti încă 6 luni. În ce privește cazurile AgHBe negative, am reușit să introducem în studiu 12 pacienți care au încheiat 12 luni de tratament și care vor fi urmăriti pentru o perioadă de urmărire de încă 6 luni. Pentru acest grup de pacienți AgHBe negativi, pentru moment avem la dispoziție doar rezultatele de la sfârșitul terapiei.

Având în vedere numărul redus al pacienților cu hepatita cronică VHB tratați cu Peg-IFN α -2a, determinat de intervalul scurt de timp avut la dispoziție pentru includerea cazurilor, nu s-au putut determina factorii predictivi de răspuns la tratament datorită lipsei de interpretabilitate a datelor din punct de vedere statistic.

În aceste condiții, la pacienții AgHBe pozitiv și AgHBe negativ din cadrul acestui lot am urmărit doar rezultatele biologice și virusologice, precum și profilul de tolerabilitate și siguranță al tratamentului. Desigur că pe aceste loturi reduse numeric, și aceste rezultate pot fi considerate mai degrabă date observationale, urmând ca pe viitor, odată cu creșterea numărului de pacienți, să capete și semnificație statistică.

Pe baza prezentei sau absentei AgHBe la includerea în studiu, pacienții au fost împărțiți în două subgrupe:

- lot 3a: 8 pts (40%) AgHBe pozitiv
- lot 3b: 12 pts (60%) AgHBe negativ

Lot 3a = 8 pts HC-VHB AgHBe pozitiv

Lotul 3a a inclus 8 pacienți cu hepatita cronică VHB AgHBe pozitiv, tratați timp de 6 luni cu Peg-IFN 180 μ g/săptămână. **La intrarea în studiu**, principalii parametri de eficiență urmăriti la pacienții acestui lot au fost următorii:

Caracteristicile pacienților la intrarea în studiu

Parametrii	Valoare
Numar pacienti	8
Barbati/femei	5/3
Varsta medie (ani, medie $\pm$ SD)	33,9 $\pm$ 16,1
Valoare medie ALT seric (U/l, medie $\pm$ SD)	178,4 $\pm$ 71,5
DNA-VHB seric (copii/ml)	89.000.000 $\pm$ 52.000.000
Histologie	
- hepatita cronică ușoară	1 (12,5%)
- hepatita cronică moderată/severă	7 (87,5%)

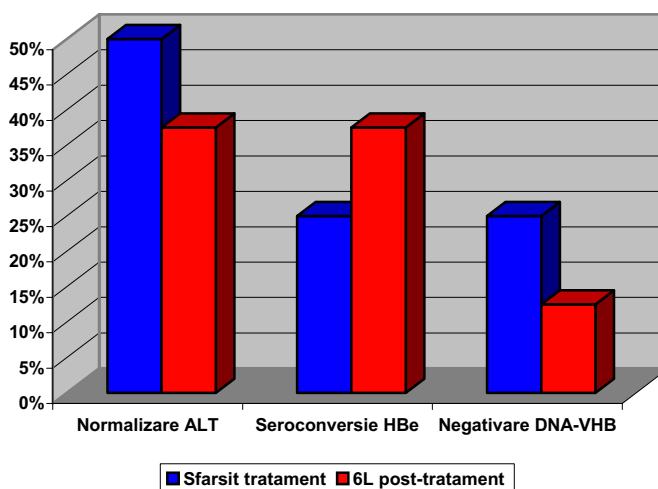
La sfârșitul celor 6 luni de tratament s-au urmărit ***răspunsul biologic***, constând în normalizarea valorilor ALT, precum și ***răspunsul virusologic***, reprezentat de seroconversia din AgHBe în anti-HBe și negativarea DNA-VHB seric (nedetectabil).

La 6 luni de la încheierea tratamentului au fost evaluați aceiași parametri ca la sfârșitul terapiei, pentru a determina ***răspunsul biologic sustinut*** și ***răspunsul virusologic sustinut***.

Ratele de răspuns biologic și virusologic la sfârșitul tratamentului și la 6 luni post-terapie

Parametrii	Nr. pacienti -sfârșit tratament-	Nr. pacienti -6L postterapie-
Normalizarea ALT seric	4 (50%)	3 (37,5%)
Seroconversia AgHBe-antiHBe	2 (25%)	3 (37,5%)
Negativarea DNA-VHB seric	2 (25%)	1 (12,5%)

Ratele de raspuns biologic si virusologic la sfarsitul tratamentului si la 6 luni post-terapie



La sfarsitul celor 6 luni de urmarire am observat mentinerea seroconversiei in anti-HBe obtinuta la sfarsitul terapiei la 2 pacienti, precum si un caz de seroconversie la un pacient care dupa 6 luni de terapie era inca AgHBe pozitiv. In ce priveste supresia virala, ca si in cazul interferonului standard, replicarea virala se reia frecvent dupa incetarea tratamentului cu interferon pegylat, fapt confirmat si in lotul nostru.

Dupa cum s-a mentionat in paginile anterioare, tratamentul cu interferon este grevat de o rata mare de aparitie a reactiilor adverse. Acelasi profil de tolerabilitate se regaseste si in cazul interferonului pegylat, reactiile adverse fiind similare cu cele observate in cazul tratamentului cu interferon stanard.

In lotul studiat nu a fost necesara reducerea sau intreruperea dozelor la niciunul din cei 8 pacienti. Cele mai frecvente reactii adverse clinice intalnite la pacientii lotului de studiu au fost reprezentate de astenie fizica (87,5%), febra/frisoane (50%), cefalee (50%), dureri musculare (37,5%) si insomnie (12,5%).

Din punct de vedere al datelor de laborator remarcam aparitia leucopeniei la 2 pacienti (25%), iar a trombocitopeniei la 1 pacient (12,5%), cu revenirea in limite normale pana la sfarsitul celor 6 luni de urmarire. Nu au fost necesare ajustarea dozelor sau intreruperea tratamentului la nici unul dintre pacientii lotului.

Lot 3b = 12 pts HC-VHB AgHBe negativ

Lotul 3b a inclus 12 pacienti cu hepatita cronica VHB AgHBe negativ, tratati timp de 12 luni cu Peg-IFN 180 µgr/saptamana.

La intrarea in studiu, principalii parametri de eficienta urmariti la pacientii acestui lot au fost urmatorii:

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu

Parametrii	Valoare
Numar pacienti	12
Barbati/femei	9/3
Varsta medie (ani, medie±SD)	39,1±11,2
Valoare medie ALT seric (U/l, medie±SD)	124,7±59,7
DNA-VHB seric (copii/ml)	9.450.000±2.670.000
Histologie	
- hepatita cronica usoara	2 (16,66%)
- hepatita cronica moderata/severa	10 (83,34%)

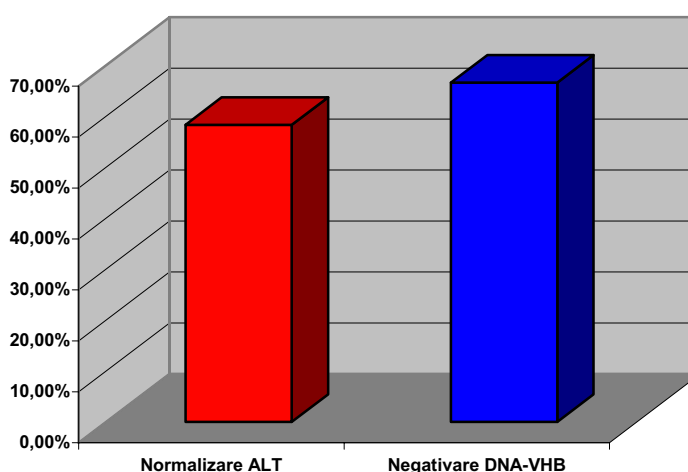
La sfarsitul celor 12 luni de tratament s-au urmarit **raspunsul biologic**, constand in normalizarea valorilor ALT, precum si **raspunsul virusologic**, reprezentat de negativarea DNA-VHB seric (nedetectabil).

Ratele de raspuns biologic si virusologic la sfarsitul tratamentului

Parametrii	Nr. pacienti
Normalizarea ALT seric	7 (58,33%)
Negativarea DNA-VHB seric	8 (66,66%)

Am observat la pacientii lotului o rata de normalizare a ALT seric de 58,33% si o rata de negativare a DNA-VHB de 66,66%, superioare celor obtinute la pacientii cu AgHBe pozitiv tratati cu Peg-IFN α -2a. Aceste rezultate superioare erau de asteptat, pe de o parte datorita raspunsului biologic si virusologic mai bun in timpul tratamentului al pacientilor AgHBe negativi, iar pe de alta parte datorita duratei duble de tratament (12 luni vs. 6 luni).

Ratele de raspuns biologic si virusologic la sfarsitul tratamentului



Dupa cum am mentionat, timpul scurt avut la dispozitie de la introducerea terapiei cu Peg-IFN in tratamentul hepatitei cronice VHB nu ne-a permis sa comunicam rezultate de la sfarsitul perioadei de 6 luni de urmarire. Pacientii vor fi urmariti in continuare pentru a determina si rata raspunsurilor biologic si virusologic sustinut. Ar fi de asteptat ca, la fel ca in cazul celorlalte loturi de pacienti cu HC-VHB cu terapie antivirala, rezultatele sa fie mai modeste la 6 luni de la incheierea terapiei.

In ce priveste tolerabilitatea si siguranta administrarii de Peg-IFN α -2a la pacientii acestui lot, s-a constatat aparitia reactiilor adverse clinice si biologice la toti pacientii. Numarul reactiilor adverse aparute a fost mai mare decat in lotul pacientilor cu AgHBe pozitiv, explicabil prin durata dubla de tratament (12 luni fata de 6 luni).

Cele mai frecvente reactii adverse clinice intalnite la pacientii lotului de studiu au fost reprezentate de astenie fizica (66,66%), febra/frisoane (41,67%), cefalee (50%), dureri musculare (33,33%), insomnie (16,66%), scadere ponderala semnificativa (16,66%), greturi/varsaturi (8,33%), depresie (16,66%), alopecie (16,6%) si reactie la locul injectarii (8,33%).

Hemoleucograma a fost modificata mai frecvent si mai sever la pacientii AgHBe negativi comparativ cu cei AgHBe pozitivi, explicabil de asemenea prin durata dubla a terapiei. Am remarcat aparitia leucopeniei la 4 pacienti (33,33%), iar a trombocitopeniei la 2 pacienti (16,66%). La unul din pacienti a fost necesara reducerea dozei de Peg-IFN α -2a la 135 μ gr/saptamana incepand cu a 7-a luna de tratament, datorita neutropeniei. Nici un pacient nu a necesitat intreruperea tratamentului antiviral.

PACIENTI CU HEPATITA CRONICA VHC

Lot 1: 60 pacienti tratati cu α -IFN si Ribavirina

Lotul 1 a fost alcatuit din 60 pacienti cu hepatita cronica VHC care au urmat 48 saptamani de terapie combinata cu IFN α -2a sau IFN α -2b in doze de 3 MU x 3/saptamana + Ribavirina in doza de 1000-1200 mg/zi.

Pacientii lotului au fost tratati timp de 48 saptamani, cand s-au determinat ratele de raspuns biologic (RB) si virusologic (RV) si au fost apoi urmariti timp de inca 24 saptamani pentru evaluarea ratelor de raspuns biologic (RBS) si virusologic (RVS) sustinut.

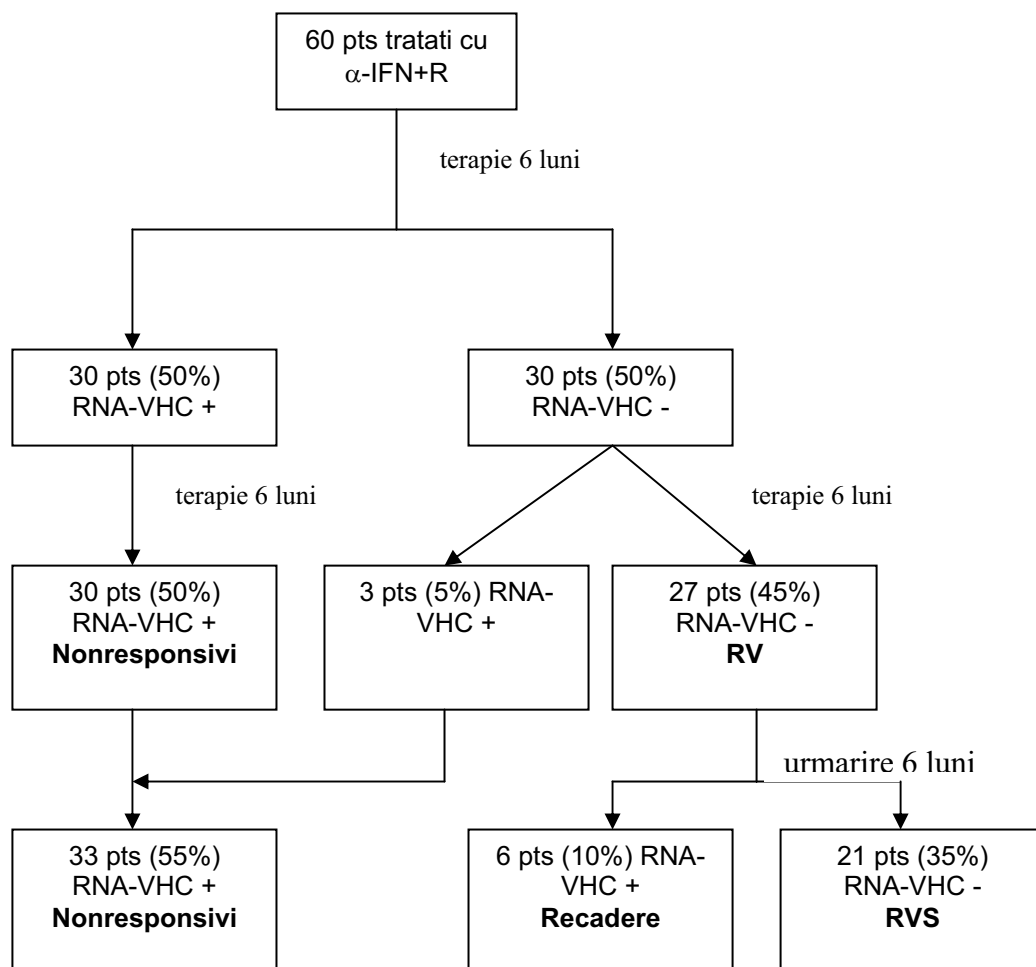
Principalele caracteristici ale pacientilor la intrarea in studiu au fost sintetizate in tabelul urmator.

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu

Parametru	Valoare
Varsta medie	39 $\pm$ 11,4
Sex (barbati/femei)	38/22
ALT seric (U/l)	124 $\pm$ 31,2
RNA-VHC (copii/ml x 10 ⁶)	4,7 $\pm$ 2,1
Scor inflamatie	7,7 $\pm$ 1,1
Scor fibroza	2,2 $\pm$ 0,9

Rezultatele obtinute din punct de vedere virusologic la lotul studiat pot fi schematizate dupa urmatoarea diagrama:

Rate de raspuns virusologic

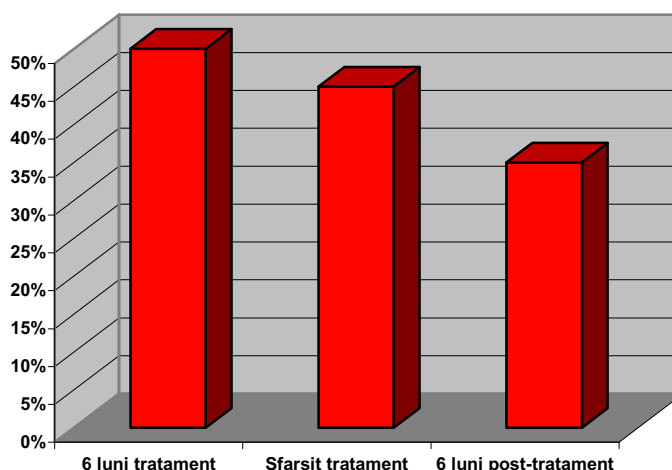


La subiectii tratati cu α -IFN si Ribavirina, **rata RV** a fost de 45%; la sfarsitul perioadei de urmarire (6 luni de la incheierea tratamentului), **RVS** s-a obtinut in 35% din cazuri, iar **rata recaderilor** a fost de 10%.

Toti pacientii RNA-VHC+ dupa 6 luni de tratament au ramas pozitivi pana la incheierea terapiei.

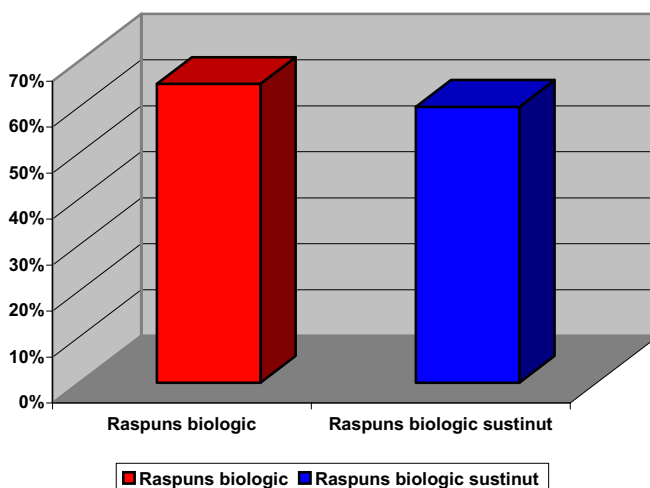
Dintre subiectii care si-au negativat RNA-VHC dupa 6 luni, un procent de 5% au devenit RNA-VHC+ la sfarsitul perioadei de tratament.

Rate de raspuns virusologic in cazul biterapiei cu IFN+Ribavirina



Un alt parametru urmarit in lotul de studiu a fost nivelul ALT seric pentru a determina proportia pacientilor la care acesta s-a normalizat la sfarsitul tratamentului (raspuns biologic) si la 6 luni de la incheierea terapiei (raspuns biologic sustinut). Astfel, **RB** s-a obtinut in 65% din cazuri, iar **RBS** in 60% din cazuri.

Ratele de raspuns biologic si raspuns biologic sustinut



In ce priveste tolerabilitatea si siguranta terapiei combinate cu α -IFN si Ribavirina, nu s-au inregistrat reactii adverse care sa determine oprirea tratamentului.

Cele mai frecvente reactii adverse remarcate in timpul tratamentului au fost reprezentate de cefalee (45%), oboseala (44%), mialgii (43%), artralгии (21%), febra (32%), anorexie (20%), greata (35%), diaree (12%), depresie (16%), insomnie (20%), tuse (10%), dispnee (14%), alopecie (21%), rash (13%) si prurit (13%).

Din punct de vedere al datelor de laborator remarcam aparitia leucopeniei in 10% din cazuri si a anemiei la 15% din pacienti. De asemenea, am remarcat aparitia trombocitopeniei in 16% din cazuri, fara a determina insa scaderea dozelor de IFN.

Modificarile din hemoleucograma reprezentate de anemie, leucopenie si trombocitopenie au determinat reducerea dozelor de medicatie in 5 cazuri (8,33%).

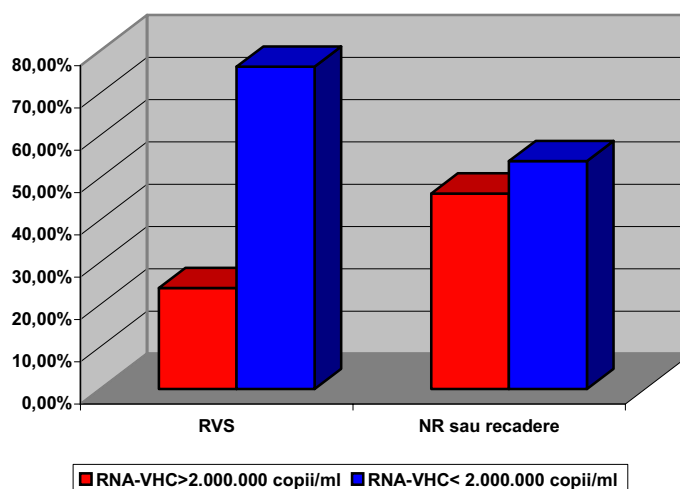
Dupa cum am observat, in lotul studiat s-a obtinut raspuns virusologic sustinut la 21 pacienti, respectiv in 35% din cazuri.

Pentru a determina factorii predictivi ai unui raspuns virusologic sustinut la pacientii cu hepatita cronica VHC tratati cu α -IFN + Ribavirina, am evaluat parametrii initiali la pacientii cu RVS vs. subiectii non-responsivi sau cu recadere.

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu in functie de raspunsul virusologic

Parametru	RVS	NR sau recadere	p
Numar pacienti	21	39	-
Varsta	41 $\pm$ 11	38 $\pm$ 11	NS
Sex (barbati/femei)	13/8	25/14	NS
ALT seric (U/l)	135 $\pm$ 69	121 $\pm$ 61	NS
RNA-VHC seric > 2x10 ⁶ copii/ml < 2x10 ⁶ copii/ml	5/21 (23,81%) 16/21 (76,19%)	18 (46,15%) 21 (53,85%)	0,01
Scor inflamatie	7,9 $\pm$ 1,9	7,6 $\pm$ 2,1	NS
Scor fibroza	2,1 $\pm$ 0,7	2,3 $\pm$ 0,9	NS

Influenta nivelului pre-tratament al RNA-VHC asupra ratei RVS



Singurul parametru care s-a corelat semnificativ statistic cu raspunsul virusologic sustinut a fost reprezentat de **nivelul scazut al viremiei pre-tratament (p=0,001)**. In schimb, rata raspunsului sustinut nu s-a corelat cu varsta, sexul, greutatea, nivelul ALT seric sau cu gradul fibrozei.

Lot 2: 149 pacienti tratati cu Peg-IFN si Ribavirina

Lotul 2 a fost alcatuit din 149 pacienti cu hepatita cronica VHC care au urmat 48 saptamani de terapie combinata Peg-IFN α -2a 180 μ gr/saptamana + Ribavirina 1000-1200 mg/zi sau Peg-IFN α -2b 1,5 μ gr/saptamana + Ribavirina 800-1200 mg/zi

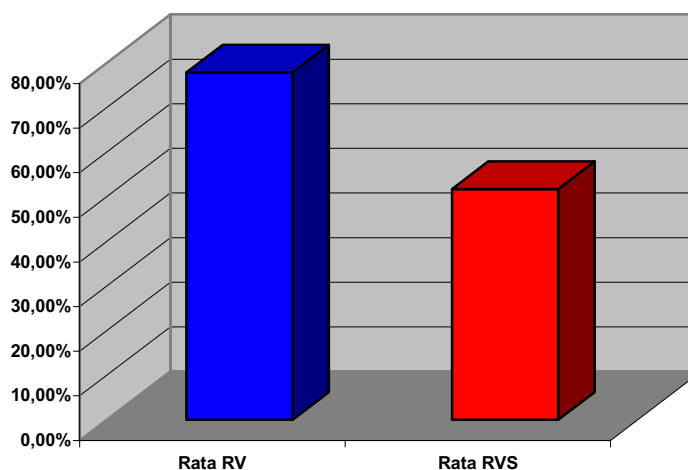
Pacientii lotului au fost tratati timp de 48 saptamani, cand s-au determinat ratele de raspuns biologic si virusologic si au fost apoi urmariti timp de inca 24 saptamani pentru evaluarea ratelor de raspuns biologic (RBS) si virusologic (RVS) sustinut.

Caracteristicile pacientilor la intrarea in studiu

Parametru	Valoare
Varsta medie	46,5 $\pm$ 10,8
Sex (barbati/femei)	87/62
ALT seric (U/l)	99,3 $\pm$ 59,7
RNA-VHC (UI/l)	2.050.000 $\pm$ 1.910.000
Greutate medie (kg)	79,2 $\pm$ 19,1
Scor Metavir:	
A2F2	100 (67,11%)
A3F2	29 (19,46%)
A2F3	20 (13,43%)
Steatoza:	
Fara steatoza semnificativa	72 (48,32%)
Cu steatoza semnificativa	77 (51,68%)

In lotul nostru de pacienti tratati cu Peg-IFN α -2a 180 μ gr/saptamana + Ribavirina 1000-1200 mg/zi sau Peg-IFN α -2b 1,5 μ gr/saptamana + Ribavirina 800-1200 mg/zi, **rata RV** a fost de 77,85% (116 pts); la sfarsitul perioadei de urmarire **RVS** s-a obtinut in 51,68% din cazuri (77 pts), iar **rata recaderilor** a fost de 26,17% (39pts).

Rate de raspuns virusologic in cazul biterapiei cu Peg-IFN+Ribavirina



Un alt parametru pe care l-am urmarit la pacientii de studiu a fost reprezentat de nivelul pre-tratament al RNA-VHC seric si influenta sa asupra ratei de raspuns virusologic sustinut.

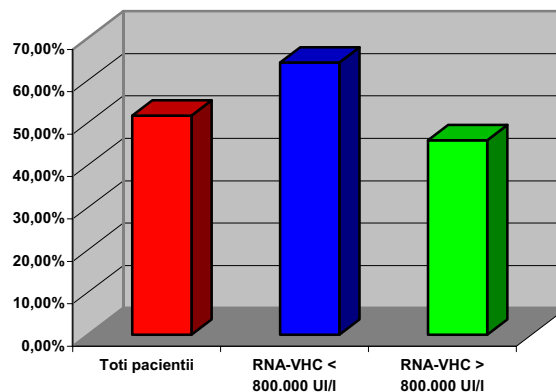
Nivelul pre-tratament al RNA-VHC dupa care pacientii au fost stratificati a fost de 800.000 UI/l. In functie de aceasta limita, pacientii au fost impartiti in doua grupuri.

Distributia pacientilor in functie de nivelul initial al RNA-VHC seric

Nivel initial RNA-VHC seric	Nr. pacienti
< 800.000 UI/l	53 (35,57%)
> 800.000 UI/l	96 (64,43%)

Ratele de raspuns virusologic sustinut au prezentat diferente semnificative statistic in functie de nivelul pre-tratament al RNA-VHC seric, fiind de 64,15% (34/53 pts) pentru pacientii cu incarcatura virala scazuta si de 45,83% (44/96 pts) printre subiectii cu incarcatura virala inalta (**p=0,04**).

Ratele RVS in functie de nivelul pre-tratament al RNA-VHC seric



Un alt parametru urmarit in lotul de studiu a fost nivelul ALT seric pentru a determina proportia pacientilor la care acesta s-a normalizat la sfarsitul tratamentului (raspuns biologic) si la 6 luni de la incheierea terapiei (raspuns biologic sustinut). Astfel, **RB** s-a obtinut in 75,17% din cazuri (112 pts), iar **RBS** in 67,78% din cazuri (101 pts).

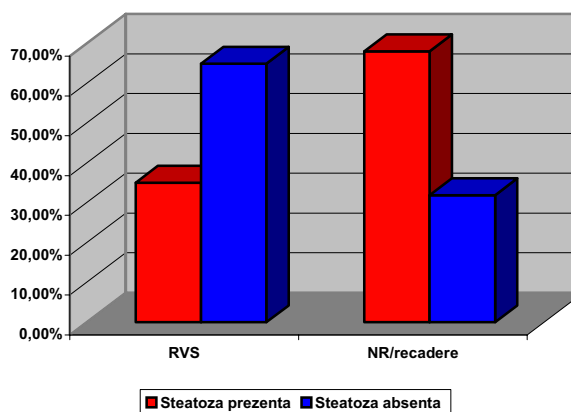
Comparand valorile medii ale ALT seric intre pacientii cu raspuns virusologic sustinut si cei non-responsivi sau care au prezentat recadere, nu s-au observat diferente semnificative statistic.

Parametrii histologici evaluati pentru a observa eventuala influenta asupra ratelor de raspuns virusologic au fost prezenta sau absenta steatozei hepatice semnificative, activitatea si fibroza. La intrarea in studiu 77 pacienti prezentau steatoza semnificativa la biopsia hepatica (51,68%), in timp ce la 72 pacienti (48,32%) aceasta a lipsit. La sfarsitul perioadei de urmarire prezenta steatozei a fost studiata comparativ la pacientii care au obtinut si la cei care nu au obtinut raspuns virusologic sustinut.

Influenta steatozei asupra ratei RVS

	Steatoza prezenta	Steatoza absenta	p
Total pacienti (149 pts)	51,68% (77)	48,32% (72)	-
RVS (77 pts)	36,36% (28)	63,64% (49)	0,01
NR/recadere (72 pts)	68,06% (49)	31,94% (23)	

Influenta steatozei asupra ratei RVS



Astfel, pe lotul studiat **absenta steatozei hepatice s-a corelat semnificativ statistic cu obtinerea unui raspuns virusologic sustinut ($p=0,01$)**.

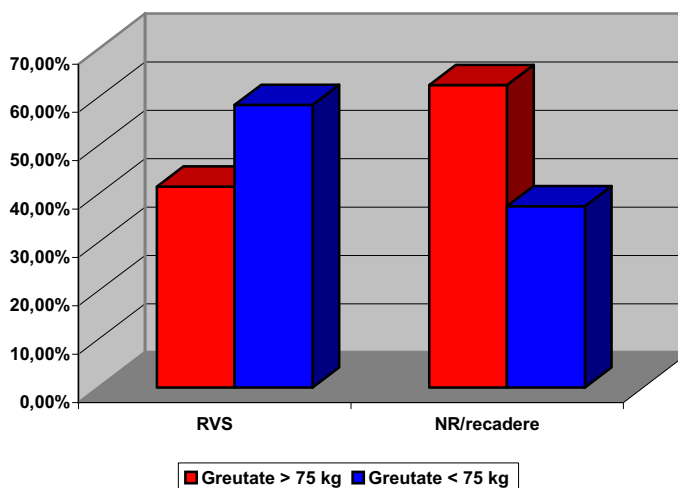
In schimb, analiza statistica nu a relevat diferente semnificative statistic intre obtinerea raspunsului virusologic sustinut si gradul de activitate histologica sau de fibroza.

Datele din literatura au identificat greutatea corporala ca fiind unul dintre factorii de raspuns pozitiv la tratamentul antiviral la pacientii cu hepatita cronica VHC. Ipoteza a fost verificata si pe lotul nostru de pacienti, acestia fiind stratificati in functie de valoarea de 75 kg.

Influenta greutatii asupra ratei RVS

	Greutate > 75 kg	Greutate < 75 kg	p
RVS (77 pts)	41,56% (32)	58,44% (45)	0,03
NR/recadere (72 pts)	62,5% (45)	37,5% (27)	

Influenta greutatii asupra ratei RVS



Astfel, pe lotul nostru **nivelul pre-tratament scazut al RNA-VHC seric (<800.000 UI/l)($p=0,04$), absenta steatozei ($p=0,01$) si greutatea sub 75 kg ($p=0,03$) s-au corelat semnificativ statistic cu obtinerea unui raspuns virusologic sustinut.**

In schimb, nivelul pre-tratament al ALT seric, varsta si gradul de activitate histologica si de fibroza nu s-au corelat cu raspunsul virusologic sustinut.

In ce priveste tolerabilitatea si siguranta terapiei combinate cu Peg-IFN si Ribavirina, asa cum era de asteptat, s-au inregistrat frecvent reactii adverse determinate atat de interferon, cat si ribavirina. Cele mai frecvente reactii adverse remarcate in timpul tratamentului au fost reprezentate de cefalee (40,27%), oboseala (44,97%), mialgii (33,56%), febra (41,61%), anorexie (26,17%), greata (27,52%), diaree (14,09%), depresie (20,13%), insomnie (9,39%), tuse (9,39%), dispnee (6,71%), alopecie (14,09%) si rash (16,78%).

Din punct de vedere al datelor de laborator remarcam aparitia leucopeniei in 13,42% din cazuri si a anemiei la 17,44% din pacienti. De asemenea, am remarcat aparitia trombocitopeniei in 16,11% din cazuri, fara a determina insa scaderea dozelor de Peg-IFN.

Modificarile din hemoleucograma reprezentate de anemie si leucopenie au determinat reducerea dozelor de medicatie in 14 cazuri (9,39%). De asemenea, tratamentul antiviral a fost intrerupt la 4 pacienti (1 caz din cauza depresiei, 1 caz datorita leucopeniei, 1 caz datorita anemiei si 1 caz la cererea pacientei, care a tolerat foarte greu tratamentul).

IV. DISCUTAREA REZULTATELOR

Infecțiile cronice VHB și VHC reprezintă probleme majore de sănătate publică, cu implicații socio-economice majore. Problema infecțiilor cronice virale hepatice este cu atât mai serioasă cu cât se estimează că în lume există peste 350 milioane de persoane infectate cronic VHB și peste 200 milioane persoane cu infecție cronică VHC (17,18). Pentru tratamentul HC-VHB sunt disponibile în momentul de față șase droguri, aprobate în majoritatea regiunilor lumii: interferon α -2a și α -2b, peg-interferon α -2a, lamivudina, adefovir, entecavir și telbivudina. În cazul HC-VHC, standardul de aur este reprezentat de tratamentul cu peginterferon α -2a sau α -2b asociat cu ribavirina, care asigură rate ridicate de răspuns virologic susținut.

Având în vedere costurile ridicate ale terapiilor antivirale în cazul ambelor virusuri, este clar că nu se poate asigura tratamentul antiviral al tuturor persoanelor infectate, cu atât mai puțin în țara noastră. Pe de altă parte, nu toți subiecții cu infecție cronică VHB sau VHC necesită tratament. Astfel, tratamentul nu este recomandat la pacienții cu infecție cronică VHB cu viremii scăzute, cu valori normale ale ALT și cu modificări histologice minime pe biopsia hepatică. Este astfel evident că este necesară identificarea profilului pacienților care vor beneficia de pe urma tratamentului antiviral. Un pas important în stabilirea acestui profil este reprezentat de identificarea factorilor predictivi ai unui răspuns favorabil la tratamentul antiviral.

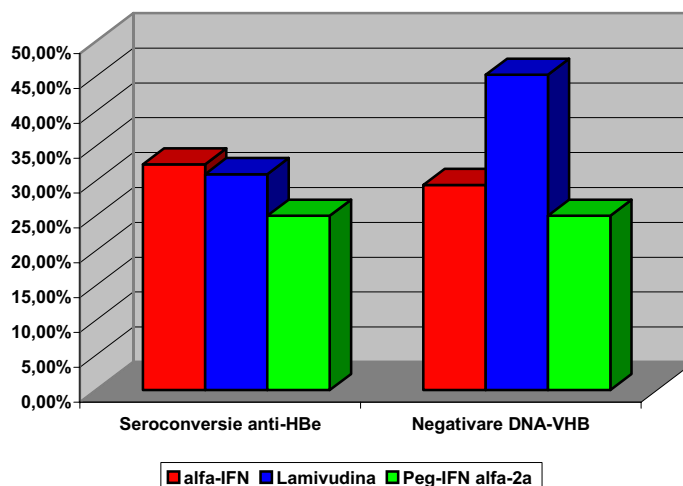
Pornind de la această premiză am efectuat acest studiu pe un lot de 470 pacienți cu hepatita cronică VHB sau VHC, naivi terapeutic, proveniți din Centrul de Medicină Internă, Institutul Clinic Fundeni București.

Am creat 5 loturi de pacienți în funcție de tipul de infecție virală (VHB sau VHC) și de schema terapeutică urmată. La rândul lor, pacienții din fiecare din cele 3 loturi HC-VHB au fost evaluați în funcție de statusul AgHBe pozitiv sau negativ.

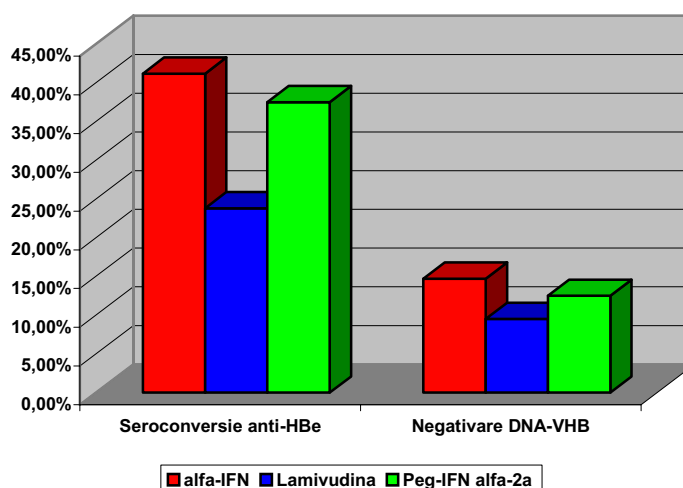
Pacienți cu hepatita cronică VHB AgHBe pozitiv

Ratele de răspuns virologic la sfârșitul tratamentului au fost diferite în funcție de schemele terapeutice aplicate. Desigur că nu am urmărit o comparație directă între aceste loturi, însă mi se pare interesant de observat faptul că și în studiul nostru lamivudina suprima mai eficient replicarea virală pe perioada tratamentului decât interferonul standard sau pegilat la pacienții AgHBe pozitiv. Aceste diferențe se estompează însă atunci când privim ratele de răspuns virologic la 6 luni de la încheierea terapiei antivirale. Putem observa astfel că replicarea virală se reia la majoritatea pacienților, indiferent de schemele terapeutice urmate de pacienți.

Ratele de răspuns virologic la sfârșitul tratamentului

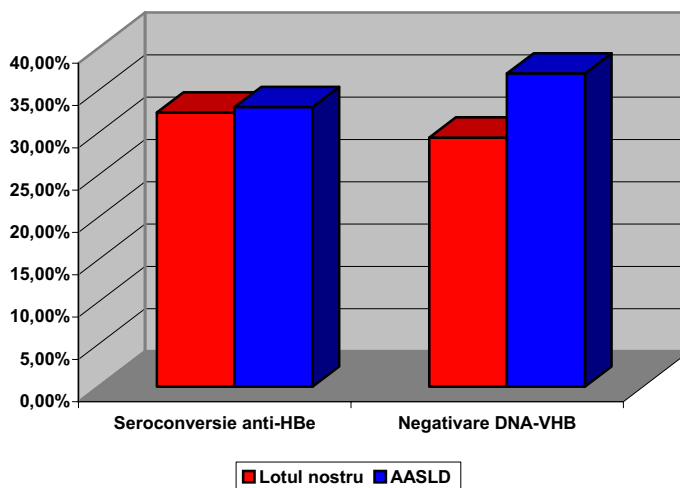


Ratele de raspuns virusologic la 6L post-terapie



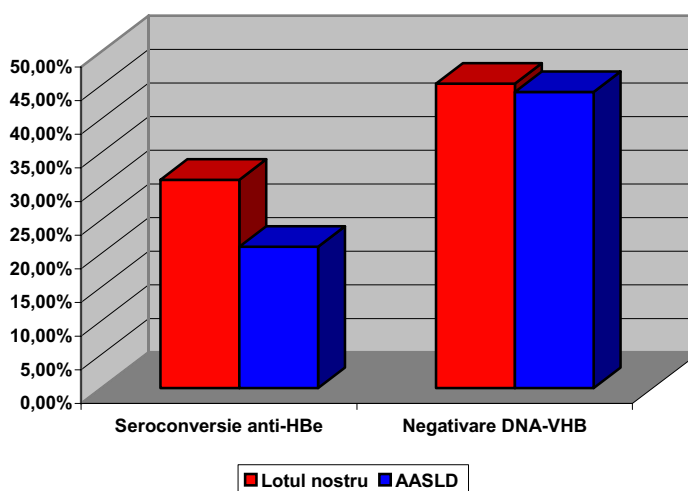
Rezultatele obtinute in studiul nostru privind ratele de raspuns virusologic la pacientii cu HC-VHB AgHBe pozitiv sunt similare celor publicate in literatura de specialitate. Astfel, cel mai recent ghid terapeutic al Asociatiei Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice (AASLD), publicat in 2007, comunica pentru α -IFN rate de negativare DNA-VHB de 37% si de seroconversie de 33%, iar pentru lamivudina rate de negativare DNA-VHB de 40-44% si de seroconversie de 16-21% (1).

Rate de raspuns virusologic pentru α -IFN



In cazul pacientilor tratati cu lamivudina se observa o rata mai mare de seroconversie in lotul nostru, explicabila prin durata mai lunga de tratament (24 luni), in timp ce ratele de 16-21% publicate in ghidul american se refera la o durata de terapie de 12 luni. Rata seroconversiei dupa 12 luni de tratament cu lamivudina a fost de 19,04% in lotul nostru, iar de negativare a DNA-VHB de 35,71%, similare cu cele din literatura.

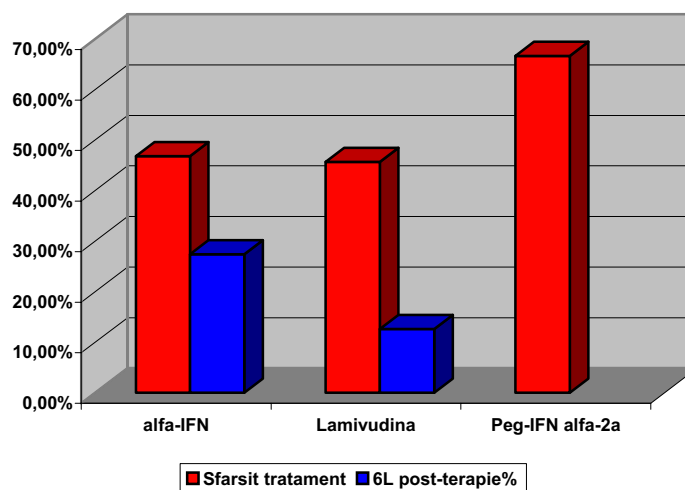
Rate de raspuns virusologic pentru lamivudina



Pacienti cu hepatita cronica VHB AgHBe negativ

Ratele de raspuns virusologic la sfarsitul tratamentului au fost diferite si la pacientii AgHBe negativi in functie de tratamentul aplicat.

Ratele de raspuns virusologic la sfarsitul tratamentului si la 6 luni post-terapie

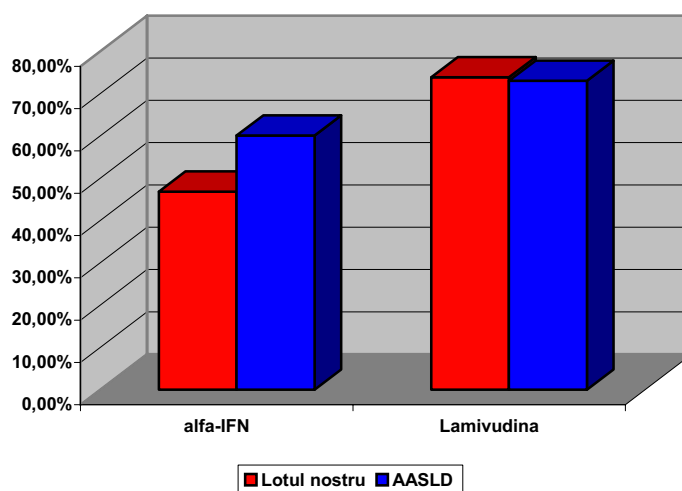


Surprinzator la pacientii AgHBe negativi a fost faptul ca raspunsul virusologic dupa 24 luni de tratament cu lamivudina a fost de doar 45,63%, cu mult sub rata de raspuns de la 12 luni de tratament (73,79%).

Atat la pacientii tratati cu α -IFN, cat si la cei tratati cu lamivudina, intreruperea terapiei a fost urmata de reluarea replicarii virale intr-un mare numar de cazuri.

Comparand datele obtinute de noi cu cele din literatura (1), putem observa o rata similara de raspuns virusologic dupa 12 luni de tratament cu lamivudina si o rata mai modesta in lotul nostru la sfarsitul terapiei cu α -IFN.

Rate de raspuns virusologic



Factorii predictivi ai raspunsului favorabil la pacienti cu hepatita cronica VHB au fost studiati in mai multe lucrari (21,22). Printre factorii identificati in aceste lucrari ca fiind predictivi pentru un raspuns favorabil enumeram nivelul seric scazut al DNA-VHB, niveluri crescute ale ALT, activitatea inflamatorie inalta la biopsia hepatica, infectarea la varsta adulta, varsta tanara, rasa non-asiatica.

In studiul nostru au fost identificati ca factori de prognostic favorabil doar nivelul seric ridicat al ALT, nivelul DNA-VHB seric mai scazut si varsta mai tanara in cazul pacientilor tratati cu α -IFN si nivelul pre-tratament crescut al ALT la pacientii tratati cu lamivudina, atat la pacientii AgHBe pozitivi cat si la cei negativi.

Pacienti cu hepatita cronica VHC

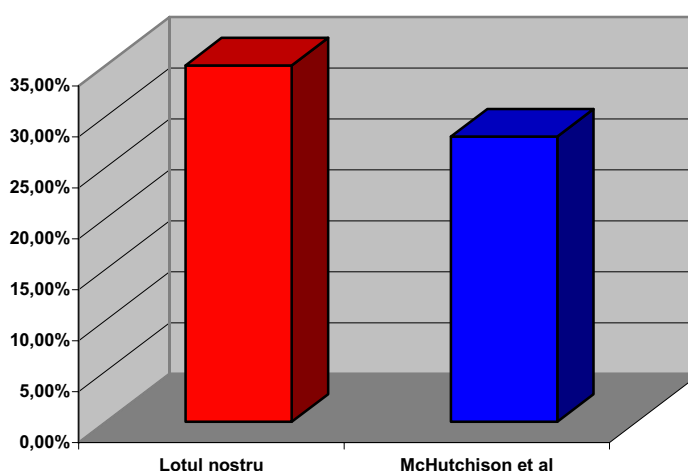
Spre deosebire de hepatita cronica VHB, in care se urmaresc mai multi parametrii pentru evaluarea raspunsului la tratament, in cazul hepatitei cronice VHC situatia este mai simpla. Si aceasta deoarece raspunsul virusologic sustinut (RNA-VHC nedetectabil la 6 luni de la incheierea terapiei) este de departe cel mai important end-point al terapiei antivirale.

Genotipul VHC este cunoscut ca fiind cel mai important factor de prognostic de raspuns in tratamentul HC-VHC, pacientii cu genotipurile 2 si 3 avand rate de raspuns virusologic sustinut superioare celor infectati cu genotipurile 1 sau 4.

Din pacate, in Romania predomina net infectia cu VHC genotip 1. Practic toate determinarile de genotip care s-au efectuat la pacienti din tara noastra, fie in lucrari experimentale fie in cadrul unor studii clinice internationale, au aratat prezenta genotipului 1. Centrul de Medicina Interna din Institutul Clinic Fundeni a participat la doua studii clinice internationale privind tratamentul cu interferon pegylat si ribavirina la pacienti cu hepatita cronica VHC. In cadrul acestor studii au fost evaluati din Centrul nostru 27 pacienti; toti acesti 27 pacienti au prezentat infectie cu VHC genotip 1. In consecinta, am pornit de la premiza epidemiologica ca pacientii din loturile noastre de studiu sunt de genotip 1.

La pacientii nostri cu HC-VHC tratati cu α -IFN si ribavirina am obtinut o rata de raspuns virusologic sustinut de 35%. Aceste rezultate sunt superioare celor publicate de McHutchison intr-un studiu de referinta privind tratamentul infectiei cronice VHC cu IFN α -2b si ribavirina (11). Astfel, in subgrupul de pacienti de genotip 1, McHutchison si colab au obtinut o rata a RVS de 28%. Trebuie mentionat insa ca 7% din pacientii acestui subgrup prezentau ciroza hepatica.

Ratele RVS la α -IFN si ribavirina



Dintre factorii predictivi ai raspunsului favorabil la tratamentul cu α -IFN si ribavirina in HC-VHC au fost identificati in literatura genotipul 2 sau 3, nivelul scazut al viremiei pre-tratament, varsta mai tanara, sexul feminin si fibroza minima.

Pe lotul nostru singurul parametru care s-a corelat semnificativ statistic cu raspunsul virusologic sustinut a fost reprezentat de **nivelul scazut al viremiei pre-tratament ($p=0,001$)**. In schimb, rata raspunsului sustinut nu s-a corelat cu varsta, sexul, greutatea, nivelul ALT seric sau cu gradul fibrozei.

La pacientii nostri cu HC-VHC tratati cu Peg-IFN si ribavirina am obtinut o rata de raspuns virusologic sustinut de 51,68%.

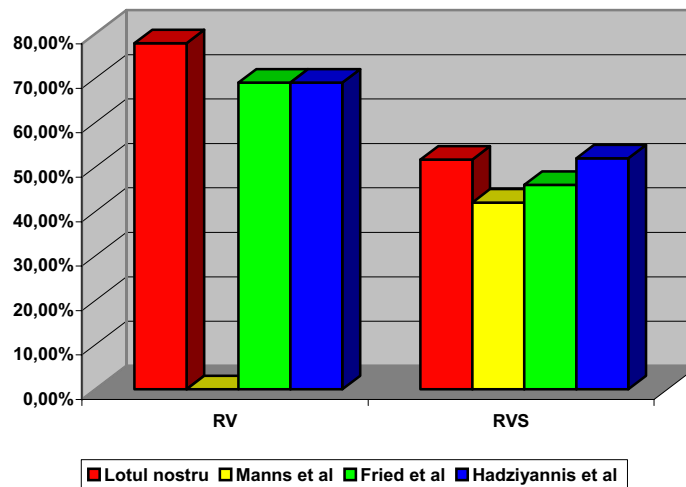
Numeroase studii multicentrice internationale legate de tratamentul hepatitei cronice VHC cu interferon pegylat si ribavirina au fost publicate in literatura de specialitate in ultimii ani. Trei dintre cele mai importante studii, considerate de referinta, sunt cele publicate de Manns et al (2001), Fried et al (2002) si Hadziyannis et al (2004)(14-16). In aceste studii s-au utilizat aceleasi scheme terapeutice (doze si durata similare) ca in lotul nostru de pacienti, cu mentiunea ca in studiul lui Manns doza de ribavirina a fost de 800 mg/zi, indiferent de greutatea subiectilor.

Fiecare din aceste studii a cuprins loturi de pacienti cu VHC genotip 1. La loturile de pacienti cu VHC genotip 1 din cadrul celor 3 studii mentionate s-au obtinut rate de raspuns virusologic la sfarsitul tratamentului de 69% in studiile lui Fried si Hadziyannis, iar ratele de raspuns virusologic sustinut au fost de 42% (Manns et al), 46% (Fried et al) si respectiv 52% (Hadziyannis).

Se poate observa ca in ceea ce priveste raspunsul virusologic, rezultatele obtinute pe lotul nostru de pacienti sunt superioare celor obtinute in studiile lui Manns, Fried si Hadziyannis. De asemenea, si ratele de raspuns virusologic sustinut au fost superioare in lotul nostru comparativ cu studiile lui Manns si Fried, fiind similare cu cele obtinute de Hadziyannis.

Trebuie mentionat insa faptul ca in toate cele 3 studii mentionate au fost inclusi si pacienti cu ciroza hepatica, care prezinta rate mai mici de raspuns virusologic comparativ cu pacientii cu hepatita cronica. Mai mult, in studiul lui Fried s-a utilizat o doza fixa de Ribavirina de 800 mg/zi, si nu rate diferite in functie de greutate cum este indicat in momentul de fata, ceea ce ar justifica faptul ca rezultatele obtinute in acest studiu sunt cele mai modeste.

Rate de raspuns virusologic in lotul nostru comparativ cu datele din literatura



Pe lotul nostru **nivelul pre-tratament scazut al RNA-VHC seric (<800.000 UI/l)**, **absenta steatozei si greutatea sub 75 kg** s-au corelat semnificativ statistic cu obtinerea unui raspuns virusologic sustinut.

In schimb, nivelul pre-tratament al ALT seric, varsta si gradul de activitate histologica si de fibroza nu s-au corelat cu raspunsul virusologic sustinut.

V. CONCLUZII

1. Factorii predictivi ai raspunsului favorabil la pacientii cu HC-VHB AgHBe pozitiv si AgHBe negativ tratati cu α -IFN sunt reprezentati de nivelul seric mai ridicat al ALT, nivelul DNA-VHB seric mai scazut si varsta mai tanara.
2. Singurul factor predictiv de raspuns favorabil la pacientii cu HC-VHB AgHBe pozitiv si AgHBe negativ tratati cu lamivudina in studiul nostru a fost reprezentat de nivelul seric pre-tratament mai ridicat al ALT.
3. Nivelul pre-tratament mai scazut al RNA-VHC a fost singurul parametru care s-a corelat semnificativ statistic cu raspunsul virusologic sustinut la pacientii cu HC-VHC tratati cu α -IFN si ribavirina.
4. La pacientii cu HC-VHC tratati cu Peg-IFN si ribavirina, nivelul pre-tratament scazut al RNA-VHC, absenta steatozei hepatice si greutatea sub 75 kg s-au corelat semnificativ statistic cu obtinerea unui raspuns virusologic sustinut.
5. Pacientii cu HC-VHB AgHBe pozitiv tratati cu α -IFN au prezentat la sfarsitul tratamentului o rata de seroconversie in anti-HBe de 32,35% si o rata de negativare a DNA-VHB de 29,41%.
6. Pacientii cu HC-VHB AgHBe pozitiv tratati cu lamivudina au prezentat dupa un an de tratament o rata de seroconversie in anti-HBe de 19,04% si o rata de negativare a DNA-VHB de 35,71%.
7. Pacientii cu HC-VHB AgHBe negativ au prezentat dupa un an de tratament o rata de negativare a DNA-VHB de 46,77% in caz de terapie cu α -IFN si de 73,79% pentru lamivudina.
8. Pacientii cu HC-VHC tratati cu α -IFN si ribavirina au prezentat o rata de raspuns virusologic sustinut de 35%.
9. Introducerea terapiei cu Peg-IFN si ribavirina pentru cazurile de HC-VHC a ameliorat semnificativ rata de raspuns virusologic sustinut (51,68%).
10. Tratamentul cu lamivudina a fost foarte bine tolerat, reactiile adverse aparand foarte rar si fiind usoare.
11. Tratamentul cu interferon (standard sau pegylat) si ribavirina determina la majoritatea pacientilor reactii adverse usoare, reducerea dozelor sau intreruperea terapiei fiind necesare in putine cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
2. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-117
3. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. Lamivudine and alpha-interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46: 562-568
4. Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K et al. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 743-8
5. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1276-1282
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-1722
7. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010
8. Gish R, Chang TT, de Man R, Gadano A, Sollano J, Han KH et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (Study ETV-022)[Abstract]. *Hepatology* 2005; 42(suppl): 267A
9. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020
10. Colonna R, Rose R, Baldick C, Levine S, Pokornowski K, Yu C et al. Resistance after two years of entecavir treatment in nucleoside-naïve patients is rare. *Hepatology* 2006; 45: 1656-1665
11. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK (for the Hepatitis Interventional Therapy Group). Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492
12. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (for the International Hepatitis Interventional Therapy Group). Randomized trial of interferon α -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432
13. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 3-8
14. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD et al. Peg-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982
16. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355
17. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107
18. Memon MI, Memon MA. Hepatitis: an epidemiological review. *J Virol Hepatitis* 2002; 9:84-100
19. Grigorescu M, Olinici CD. Hepatita cronică virală B. In: *Tratat de Hepatologie (sub redactia Grigorescu M)*, Ed. Medicală Națională 2004; pg. 373-409
20. Grigorescu M, Radu C, Olinici CD. Hepatita cronică virală C. In: *Tratat de Hepatologie (sub redactia Grigorescu M)*, Ed. Medicală Națională 2004; pg. 410-457
21. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon- α for HbeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2003; 39: S99-S105
22. Thomas HC, Karayiannis P, Brook G. Treatment of hepatitis B virus infection with interferon. Factors predicting response to interferon. *J Hepatol* 1991; 13: S4-S7
23. Wong JB. Costs of antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Prezentare la NIH Meeting: Management of Hepatitis B*, 7 aprilie 2006