

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20, cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENTI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT peste valoarea normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN - VHB $\geq$ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB > 2000 ui/ml, la înfierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezentată indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.
- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
 - Durata terapiei: - până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Situații în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situații clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m², albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializă)

Observatii

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Observatii

În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse renale frecvente.
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir ^{*)}		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienți hemodializați ^{**) sau dializă peritoneală}	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

^{*)} la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

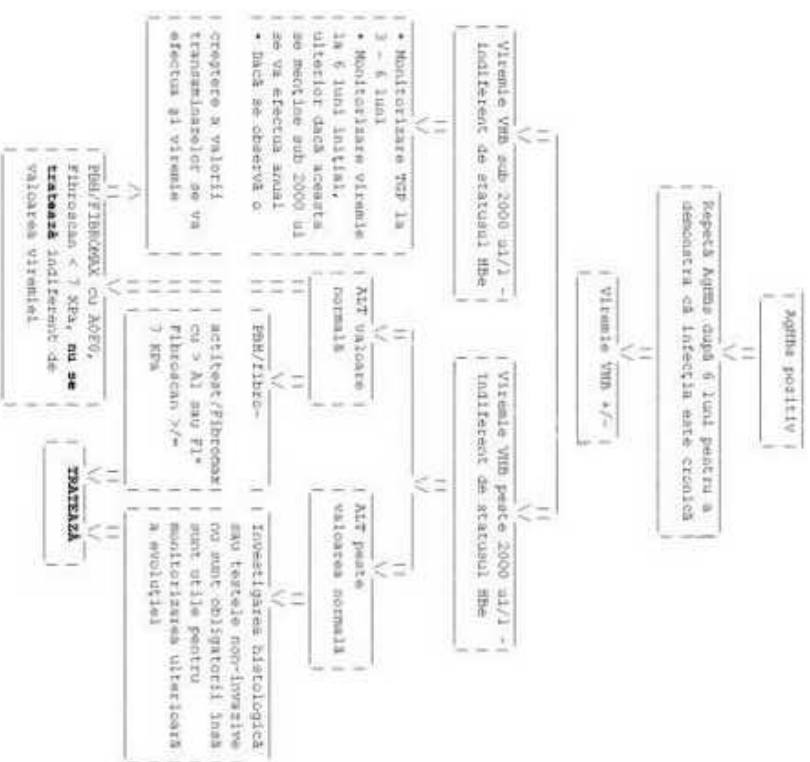
^{**)} în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

- **Interferon pegylat *α-2a****
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

^{*)} ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 1 log10 după 12 spt de terapie

	Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 2 log10 după 24 spt de terapie	
Răspuns virologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie	
Răspuns parțial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie	
	- pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.	- pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremii lor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendința la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log10 față de valoarea anterioară terapiei. - rezistența la entecavir - switch la tenofovir - rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir
Breakthrough virologic	creșterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV față de nadir	

● Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

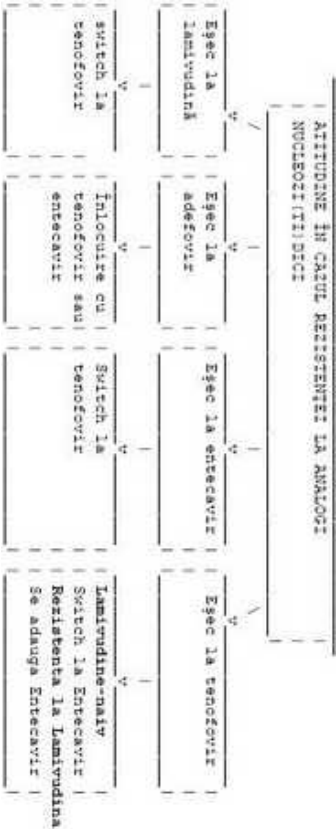
- ALT
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile
 - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

Acastă evaluare va cuprinde:

- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariția Ag HBs

- Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienții cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obține ADN-VHB nedetectabil și seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienți se poate continua tratamentul până la dispariția AgHBs.
- Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienții non-cirofici la care s-au realizat cel puțin 3 ani de supresie virală susținută și numai dacă acești pacienți pot fi monitorizați foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Dispariția AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după șase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariția sau nu a Ac anti HBs.

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleosidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)



1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	la pacienții cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 sapt. de tratament
Răspuns virologic	- scăderea viremiei cu cel puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament - viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	- seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi - seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)

- pentru pacienți cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și Ac HBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 săptăm. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săptăm., la 48 săptăm. și la 24 săptăm. după terminarea terapiei
- inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)
- **Evaluare în timpul terapiei:**
 - Urmărire lunară hemoleucograma completă și ALT, TSH la 3 luni
- **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**
 - se va face la 6 luni și la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti-HBe, viremie VHB, precum și evaluarea activității necroinflamatorii și fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de inițiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENTI PRETRATAȚI

Categorii de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 1 mg/zi^{*)}
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*) în cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârstă peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α -2a***

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior înțierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α -2a^{*)}**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

^{*)} ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon
Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității. sau
- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Adelofovir**: nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.
 - Doza recomandată: 100 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 1 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.
- sau
- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

Pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista la timp apariția unor reacții adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică și disfuncția renală.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleotidici/nucleotidici
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât și tratament cu analogi nucleotidici/nucleotidici, în aceeași condiții ca în cazul monoinfecției VHB
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANND) în timpul tratamentului cu antivirale directe și încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.
- Pacienții cu Ag HBs negativ și anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizați și testați pentru reactivarea VHB în caz de creștere a transaminazelor.

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

- tratarea hepatitei B la coinfecatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de inițiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α -2a**
 - Doza recomandată: 180 μ g/săptămână,
 - Durata terapiei: 12 luni sau
- **Adefovir**
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBc pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienți cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log₁₀ copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirul la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienți cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
 - b. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă și viremie VHD detectabilă
 - c. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile
- Infecție VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la acești pacienți; trebuie evaluați pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luați în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecți B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecți VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. Terapie în situația în care viremia VHB este detectabilă sau nedetectabilă și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezentată indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.
- vârsta
 - peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilităților comorbidității care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecției B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**
 - Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se monitorizează lunar hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apărea răspunsuri virusologice tardive la pacienții non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 și 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienți. Se inițiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Tuturor pacienților ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).
- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/immunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie

să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBe pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN
- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBe pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir:**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani

- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistente crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistente crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α -2b^{*)}**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

^{*)} Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**

Adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate ≥ 35 kg

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Entecavir**
 - Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg**
 - Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
 - Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observatii:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenți cu insuficiență renală și hepatică
- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibo-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon

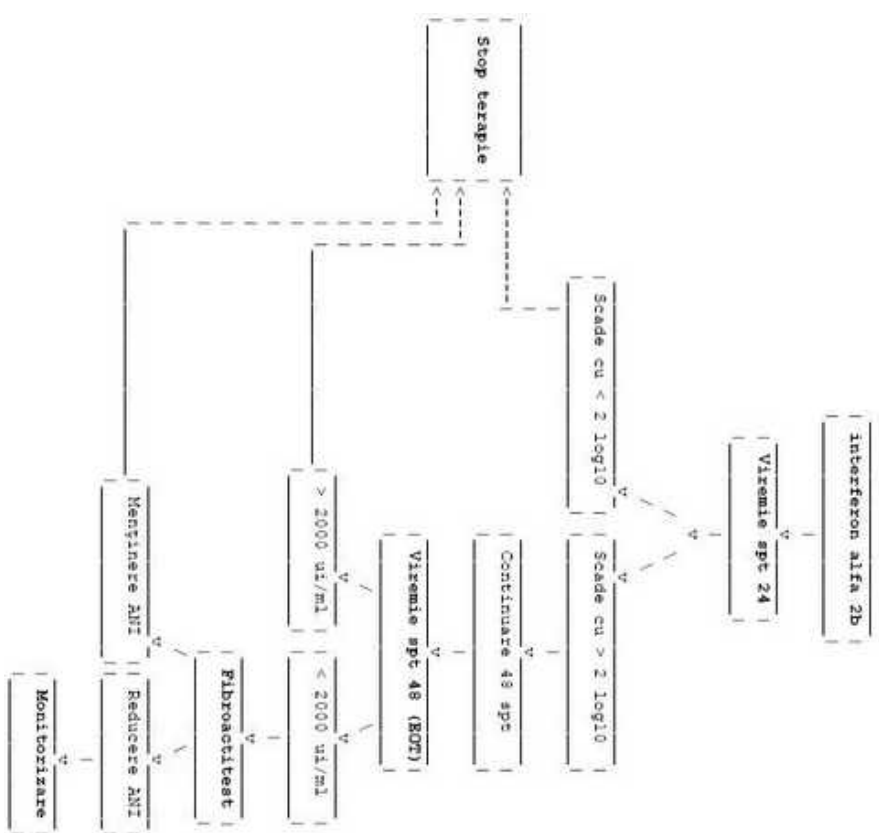
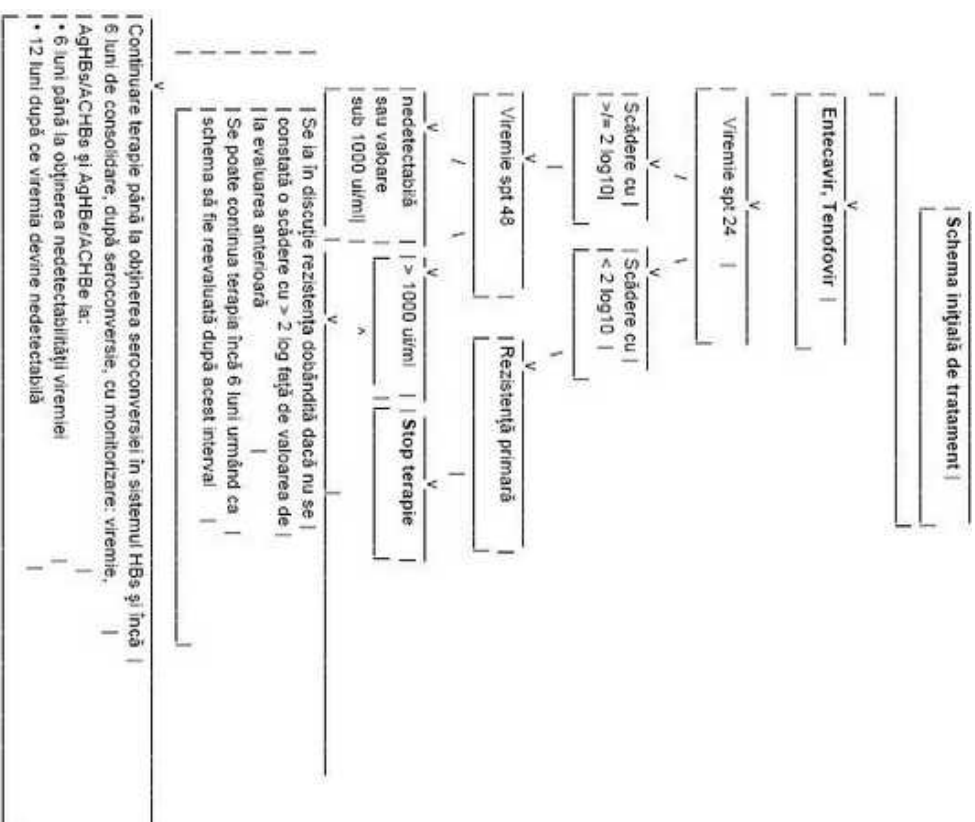


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECTIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT $\geq$ 2 x N.
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;
- ARN - VHD pozitiv.
- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezentă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Pacienți cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei.
- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenți, cu rate reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asocieri cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBS după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primește o greță Ag HBS pozitiv, se va administra post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primește o greță de la donor cu Ac anti HBc pozitiv, Ag HBS negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBS pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBS negativ.

10.2. Pacienți Ag HBS pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBS pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBS pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcție de viremie/clinică

- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

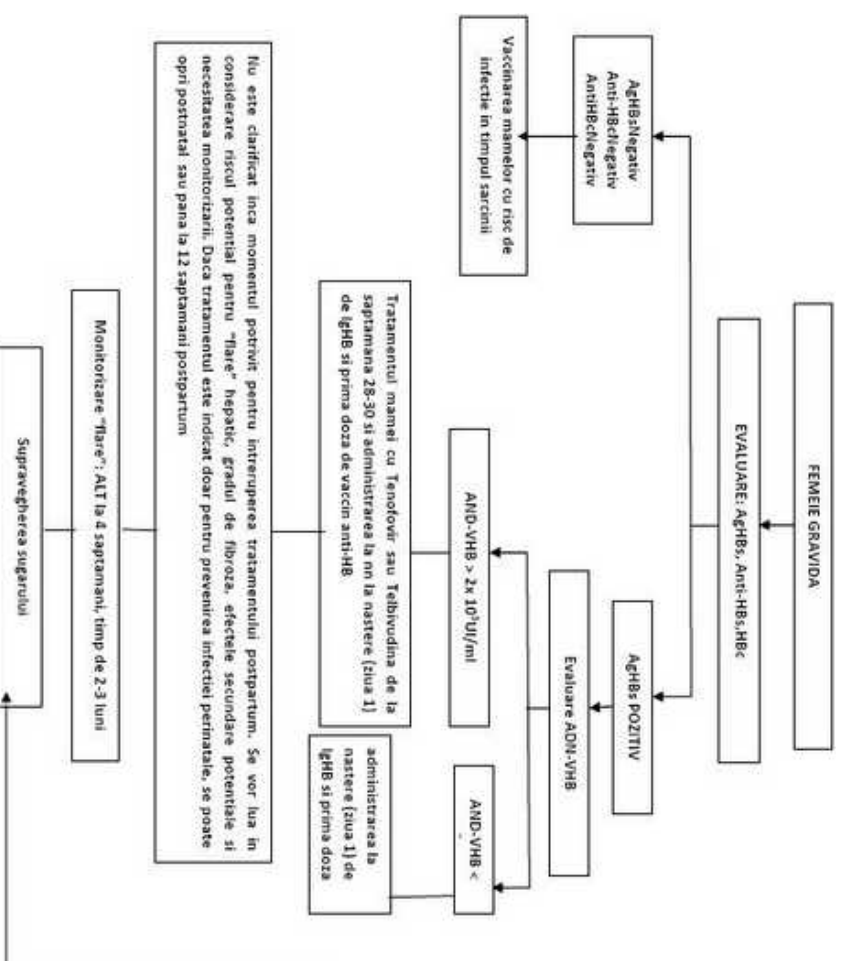
- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru această infecție trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;
- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță în sarcină și barierei genetice înalte.

- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecției cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copii se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepția.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
 - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit și tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
 - Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
 - Profilaxia transmiterii infecției la făt:
 - Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare
 - Dacă mama este AgHBs pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) și/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a nou-născutului la naștere.
 - Medicatia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni și la 6 luni după naștere)
- Copiii născuți din mame AgHBs - pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECȚIEI CU VHB LA GRAVIDE



12. Medici prescriptori

Inițierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecțioase, nefrologie (doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice), gastroenterologie pediatrică și pediatrie cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripția ulterioară va fi efectuată de către medicul care a inițiat terapia antivirală sau de către un medic specialist de medicina internă

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicina internă sau medical de familie pot continua prescrierea, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.