

TRATAMENTUL CU ANTIVIRALE ÎN INFECȚIILE CU VIRUS B ȘI C

Antiviral treatment in HBV and HCV infections

Prof. Dr. Cârștina Dumitru, Prof. Dr. Virginia Zanc,
Șef lucrări Dr. Ciutiță Ionel
U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

REZUMAT

Intervenția conjugată asupra virusului cât și asupra răspunsului imun oferă șanse mai bune de vindecare a infecției cu VHB cu condiția inițierii tratamentului antiviral în faza cea mai potrivită, factorul timp să nu mai fie decisiv în luarea hotărârii tratamentului cu antivirale. Judecând astfel tratamentul cu antivirale poate fi inițiat chiar după 3-4 luni de evoluție la cazuri bine analizate pe baza criteriilor de mai sus (clinice, biochimice, imunologice, virusologice, la care se poate include și cel morfologic).

Cuvinte cheie: virus, criterii biochimice, clinice, virusologice

ABSTRACT

The conjugated intervention over both virus and the immune response offer better recovery chances of the HBV infection, if the anti-viral treatment begins in the proper phase, so that time isn't the decisive factor anymore. Therefore, the anti-viral treatment may be initiated even after 3-4 months of evolution, in cases well analysed on the bases of strict criteria (clinical, biochemical, immunologic, virological, and also possibly morphological).

Key words: virus, biochemical criteria, clinical, virusological

CARE ESTE ROLUL VIRUSULUI?

Direct/indirect sau indirect/direct implicat, virusul este un „cal troian” apărut în interiorul hepatocitului. Virusul este noul venit - intrus - în hepatocit căruia îi schimbă compoziția.

Atât timp cât există virusul intrahepatocitar compoziția nouă (modificată) se menține, concomitent este antrenat răspunsul imun de eliminare a virusului. Răspunsul imun este o reacție la o cauză, cauză, care din păcate nu poate fi eliminată decât cu sacrificarea celulei gazda (hepatocitul).

Eliminarea cauzei fără sacrificarea celulei gazdă este de mult un deziderat. Se pare că în prezent ne aflăm într-o situație favorabilă la acest capitol și ne apropiem de acest deziderat.

Intervenția conjugată asupra virusului cât și asupra răspunsului imun oferă șanse mai bune de vindecare a infecției cu VHB cu condiția inițierii tratamentului antiviral în faza cea mai potrivită, factorul timp să nu mai fie decisiv în luarea hotărârii tratamentului cu antivirale, decisivi să fie alți parametri. Judecând astfel tratamentul cu antivirale

poate fi inițiat chiar după 3-4 luni de evoluție la cazuri bine analizate pe baza criteriilor de mai sus (clinice, biochimice, imunologice, virusologice, la care se poate include și cel morfologic).

POSSIBILITĂȚI TERAPEUTICE

Pentru a urmări eficiența unui tratament antiviral în infecția cu VHB se cercetează:

- nivelul HBVDNA seric;
- reducerea intrahepatocitară a ccc DNA;
- pierderea HBe Ag;
- seroconversia (aparitia Ac HBe);
- ameliorarea histologică.

Primul antiviral folosit a fost INTERFERONUL (IFN). Interferonul are atât efect antiviral cât și imunomodulator.

După ani de experiență se poate spune că rezultatele sunt parțial satisfăcătoare iar reacțiile secundare sunt frecvente.

Redăm în continuare datele lui Coocley referitor la rezultatele tratamentului a 194 pacienți

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Cârștina Dumitru, UMF „Iuliu Hațieganu”, Str. Victor Babeș, Nr. 8, Cluj Napoca, Cod poștal 4012

cu hepatita cronică B (HBe Antigen pozitiv).

Comparativ sunt redate rezultatele la 48 săptămâni de tratament cu IFN convențional și PEG Interferon alfa 2a (40 KD) Pegasys.

Conv. IFN 4,5 MIU 2 x /săpt.		Pegasys 180 mcg/săpt.
ALT normalizat	12 %	25 %
HBV DNA		
sub		
500 000 copii/mL	17 %	25 %

Se remarcă efectul mult mai bun al PEG IFN față de IFN convențional.

În ultimul timp au apărut noi antivirale cu efecte din cele mai promițătoare.

Încercările recente de tratament au folosit ca țintă HBV-DNA polimerază care deține rolul crucial în replicarea virală. Au fost încercate terapeuticele drogurile prezentate în continuare:

Analogi nucleozidici

- sunt droguri sintetizate chimic, capabili să mimeze nucleozidele naturale;
- sunt încorporate în nou sintetizatele HBV-DNA, modificând lanțul terminal, astfel inhibă replicarea virală;
- pentru a deveni active analogii nucleozidici necesită fosforilarea intracelulară.

LAMIVUDINA

Experimental în tratamentul infecției cu WHV - la marmotă - tratament îndelungat a condus la scăderea titrului viral sub 0,3% față de valorile inițiale, dar nu s-a obținut scăderea semnificativă a ccc DNA intrahepatocitar.

Studiile clinice efectuate de Lai (China) pe 2 loturi au arătat următoarele:

- 142 pacienți tratați 1 an cu Lamivudina 25 mg/zi;
 - la 49% dintre cazuri necroinflamația a scăzut obținându-se o ameliorare cu 2 puncte a scorului Knodell.
- 143 pacienți tratați 1 an cu 100 mg/zi Lamivudina:
 - la 56% s-a ameliorat scorul Knodell;
 - s-a redus fibroza;
 - rata înaltă a pierderii a Ag HBe;
 - s-a obținut seroconversia cu apariția Ac HBe;
 - supresie înaltă a HBV DNA (98%) după 1 an;
 - normalizarea susținută a nivelului ALT (72%).

Studiile lui Suzuki au arătat ameliorarea semnificativă în histologia ficatului după un an de tratament cu Lamivudina 100 mg/zi. Ameliorare histologică (52%) a scorului Knodell s-a obținut și la cazurile de hepatită cronică cu HBe negativ (precore mutant).

Lamivudina acționează prin două mecanisme:

- inhibă ADN-VHB polimeraza
 - stopează sinteza noului lanț ADN-VHB
- La adulți tratamentul cu Lamivudina a dat rezultate foarte bune în:
- hepatita cronică B – inclusiv și în cea cu HBV precore mutant;
 - ciroza hepatică – chiar cazuri decompensate, unde a prelungit supraviețuirea și a prelungit perioada de pretransplant.

Tratamentul cu lamivudina este absolut necesar și în faza posttransplant.

În hepatita cronică la adult după un an de tratament:

- doza zilnică 100 mg administrat o dată pe zi - rezultatele au fost promițătoare în toate studiile. Efectele bune s-au materializat în plan:
 - clinic (ameliorare clinică),
 - virusologic și imunologic:
 - Supresia HBV DNA, seroconversia în sistemul HBe (apariția Ac HBe) și dispariția Ag HBe. Sub tratamentul cu Lamivudina s-a constatat creșterea rapidă a limfocitelor T CD8 și T CD4.
 - morfologic: reducerea necroinflamației și fibrozei:
 - : reduce/stopează progresia spre ciroză;
 - biochimic: ameliorarea/stoparea citolizei obiectivată prin scăderea/normalizarea nivelului transaminazelor;

Rezultatele clinice deosebite ale tratamentului cronic (până la 5 ani) cu Lamivudina au fost redate deasemeni în lucrările lui Lai (a 37-a Reuniune anuală a Asociației Europene de Hepatologie, 18-21 aprilie, 2002). În principal acestea au constat în:

- reducerea concentrației serice a Ag HBe până la nivele nedecelabile;
- apariția anticorpilor corespunzători cu obținerea seroconversiei în 50% dintre cazuri;
- valorile medii ALT și ADN VHB au scăzut și au rămas sub nivelul inițial în perioada tratamentului prelungit cu Lamivudina;
- reducerea semnificativă a procentului pacienților cu hepatită cronică care evoluează către ciroza hepatică.

Lamivudina este deasemeni drogul de elecție în cazul hepatitelor decompensate la pacienții cu imunosupresie. Lamivudina se poate administra

și la cei cu variante Y M D D în scopul supresiei tipului HBV sălbatic. S-a raportat rezistența la Lamivudina după cum urmează (Levin, 2002):

- 15% după 1 an;
- 32% după 2 ani;
- 67% după 4 ani.

Durata preconizată a tratamentului:

- 1 an la bolnavii cu HBe Ag negativ
- peste 1 an la cei cu HBe Ag pozitiv.

Un predictor al răspunsului favorabil la Lamivudina este nivelul ALT dinainte de tratament.

ALT normal	ALT crescut
Seroconversia HBe Ag/HBe Ac – 2%	47%

Lamivudina	12 luni	18 luni	24 luni
HBV DNA – scade	68%	52 %	41,6 %

Eficiența tratamentului prelungit cu lamivudina

După	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	Martor
Seroconversie HBe Ag/HBe Ac	17%	27%	36%	47 %	4-6%
Ameliorare histologică: cu 2 puncte	49-56%				25%

- 9% dintre pacienți pierd HBs Ag
 - 11 până la 20% pierd HBe Ag
- Rezistența virală: apar variante:
- Y M D D - Metionina poziția 552
 - Y V D D - Valina poziția 552
 - Y I D D - Izoleucina poziția 52

Lamivudina se cere administrată și la personalul medical HBV+ (în particular la specialități chirurgicale) pentru a nu permite transmiterea la pacienți.

LAMIVUDINA traversează placentă.

S-a folosit pentru prevenirea transmiterii VHB de la mamă la făt (după modelul infecției HIV la gravide). Rezultatele au fost concludente.

- la copiii din mame VHB pozitive, care au facut terapie cu Lamivudina începând cu săptămâna 34-36 nu s-a evidențiat AND HBV în sângele cordonului ombilical.
- la copiii născuți din mame VHB pozitive netratate s-a izolat HBV în sângele cordonului ombilical.

Chiar și în cazul în care gravida a fost tratată cu Lamivudina este necesară (prudența) imunoprofilaxia (activă și pasivă a nou-născutului) în vederea împiedicării transmisiei HBV perinatal, nefiind sigură sterilizarea mamei pentru HBV prin cură scurtă de Lamivudina anterioară nașterii.

Tratamentul cu Lamivudina se poate administra și la varste mici (3 mg/kgc/zi) până la vârsta de 12 ani.

COVIRACIL (Emtricitabine) (Analog Nucleozidic)

Anti - HIV;
- HBV.

Este inhibitor in vitro și in vivo al replicării HBV.

Acționează sinergic in vitro cu alți analogi nucleozidici (DAPD și L.FMAU) față de HBV și pe model animal.

La marmota WHV - 3 mg/kgc/zi reduce semnificativ nivelul WHV-DNA.

- Doze de 25, 50, 150, 200 mg au efecte bune și durabile.

DAPD (dioxolane purine nucleoside) metabolizat în dioxolane guanozine

Anti - HBV
- HIV

Este un inhibitor al replicării HBV. Administrat la marmotă - 12 săptămâni - are același efect ca și LAMIVUDINA.

L-FMAU (pirimidine nucleoside analog): FLUORO-METIL-ARABINOZIL URACIL (CLEVUDINE)

Experimentat pe:

- WOODCHUCKS (marmota);
- CYNOMOLOGUS (maimuța).

In vivo:

- după 7 zile de administrare nivelul seric al WHV-DNA a scăzut de 1000 ori (!).
- după 12 săptămâni de administrare (10 mg/kgc) nu au mai fost depistate evidente moleculare ale prezenței virale în ficat la intervale de 4-12-68 săptămâni.

Nu are efecte toxice (evaluează la 6-9-12 luni de administrare).

FAMCICLOVIR (analog nucleotidic)

- Inhibă sinteza HBVDNA - in vitro.
 - Inhibă - in vivo - replicarea intrahepatică a HBV la rata de Peking.
 - Reduce nivelul ccc DNA - Covalent Closed Circular DNA - care este rezistent la mulți analogi nucleosidici și interferon.
 - Reduce nivelul viral intrahepatic și seric cu 2-3 logi (500 mg 3 x zi, timp de 16 săptămâni).
 - Reduce replicarea HBV și la cazurile de hepatită cronică B cu HBe negativ.
 - Reduce nivelul ALAT menținut la același nivel după 8 luni la 50% dintre pacienți.
- Seroconversia în sistemul „e” este semnificativă. Rezultate bune se obțin și după cure scurte.
- ADEFOVIR (ADV)**

În ultimul timp adefovirul a intrat puternic în arsenalul terapeutic al infecției cu VHB. Dozele folosite sunt de 10 mg/zi și 30 mg/zi.

- este activ pe tipurile rezistente la Lamivudina;
- scade HBV DNA cu 99% după 2 săptămâni de tratament;
- crește CD 4+ T chiar după 2 săptămâni de tratament;

Nu s-a observat apariția de mutante rezistente la nivelul HBV DNA polimerazei în timpul tratamentului cu Adefovir.

Câteva trialuri sunt foarte sugestive referitor la efectul Adefovirului.

Marcelin, 2003

Tratament cu Adefovir la bolnavi cu hepatită cronică B (HBe Ag+) - 48 săptămâni.

Adefovir	10 mg	30 mg
Ameliorare histologică	53%	59%
HBV DNA scade cu	3,52 log (copii) mL	4,76%
ALT se normalizează	48%	55%
Seroconv HBe Ag/HBe Ac	12%	14%

Tratamentul cu ADV scade în medie de:

- 61 ori HBV DNA
- 11,5 ori ccc DNA

Hadzianis, 2003

Tratament cu ADV - Dipivoxil - 10 mg/zi - timp de 48 săptămâni la hepatita cronică B (HBe Ag negativ).

ADV Dipivoxil	- 10 mg	placebo
Ameliorare histologică	64%	33%
HBV DNA sub 400 copii/ mL	51%	0%
Normalizare ALT	72%	29%

Nu s-a observat HBV polimeraze mutante.

Tolerabilitate bună a dozei de 10 mg în timp ce doza de 30 mg afectează rinichiul.

Levin, 2002

ADV Dipivoxil – 10 mg/zi sau 30 mg/zi la 48 săptămâni de tratament:

- ameliorează cu două puncte componenta inflamatoare a scorului KNOVELL.
- stopează evoluția fibrozei:
 - 53% ADV - 10 mg 59%
 - ADV - 30 mg

Schift, 2002

ADV Dipivoxil pre și posttransplant

ADV - 10 mg/zi la:

- la pacienți pretransplant – 19 săptămâni tratament

- la pacienți posttransplant – 56 săptămâni tratament

Toți pacienții erau:

- HBs Ag pozitiv
- HBV DNA pozitiv

După 48 săptămâni de tratament:

ALT se normalizează la 60-61%;

HBV DNA scade la ambele loturi cu 4.3-4.6 log;

Fără efect la cei cu virus mutant YMDD.

La pacienții tratați cu ADV Dipivoxil s-a obținut:

- ameliorare clinică
- creșterea numărului supraviețuitorilor
- rezultate terapeutice bune și la cei cu eșec la Lamivudina.

TENOFOVIR

- Se încorporează direct în DNA;
- Reduce HBV seric cu 4 log 10
- Induce seroconversia HBe Ag/HBe Ac la 25% după 1 an de tratament
- Este activ pe variantele rezistente la Lamivudina.

ENTECAVIR

Un nou analog nucleozidic folosit în tratamentul infecției cu virus B rezistent la Lamivudina.

Tin-Tsung-Chang (181 pacienți), 2002

Rezultatele lui după 48 săptămâni de tratament cu Entecavir

- mg/zi (o dată pe zi);
 - ALT se normalizează 68%
 - HBV DNA scade cu 5.11 log.
- 0.5 mg/zi
 - ALT se normalizează 59%
 - HBV DNA scade cu 4.46 log.

La 26% dintre pacienți cu oricare din doze HBV DNA a devenit nedetectabil.

Nu s-au semnalat rezistente la Entecavir, dar

- puțini pacienți au pierdut HBe Ag
- puțini pacienți au făcut seroconversia HBe Ag/HBe Ac.

LOBUCAVIR

Are efecte asemănătoare cu Adefovirul.

Retras din cauza inducerii de tumori.

TELBIVUDINE (LDT)

La 24 săptămâni de tratament nivelul HBV DNA a scăzut cu 6 log.

ALȚI ANALOGI NUCLEOZIDICI ÎN CERCETARE:

- ACH - 126 (L nucleozid analog) - 10-20 mg/zi a dovedit eficacitate in vitro asupra mutantelor YMDD.

- **FIAU (FIALURIDINE)**
- Supreseaza replicarea VHB;
- Are afinitate pentru polimeraza gama care încorporează drogul în mitocondrie.
- Îi induce acidoza lactică, motiv pentru care a fost retras.

COMBINAȚII DE ANTIVIRALE

După exemplul infecției HIV, asocierea de diferiți agenți anti HBV conferă potențarea efectului, având și acțiune sinergică. Se pare că acesta va fi viitorul terapiei și a infecției cu virus hepatitic VHB.

Astfel a fost folosită combinația LAMIVUDINA + PENCICLOVIR.

Combinația ADEFOVIR + TENOFOVIR a fost folosită în cazurile cu mutante virale.

Alte combinații:

- ADEFOVIR + PENCICLOVIR (ambele active pe ccc DNA).
- ADEFOVIR + LAMIVUDINA.

Combinația IFN alfa + Lamivudina (Karayianis 2003)

Interferon + Lamivudina		Lamivudina monoterapie
Seroconversie, negativare HBV DNA	33 %	15 %
Ameliorare histologică	46 %	27 %

Recaderi apar după 1-3 luni de la întreruperea tratamentului.

Combinația Famciclovir + Lamivudina

Combinația Famciclovir + Lamivudina	Lamivudina monoterapie
Recăderi 0	67 %

Se pare că cele mai bune combinații sunt între 2 analogi de nucleotide față de combinația IFN + analog de nucleotide.

Tratamentul infecției cu VHB trebuie să țină cont de existența HBV - ccc DNA (covalently closed circular) - care este un intermediar replicativ intracelular responsabil de persistența virusului. Existența acestuia chiar și la valori foarte mici poate influența reactivarea după oprirea terapiei.

În prezent este posibil de cuantificat ccc DNA în preparatul bioptic. Folosind aceasta metodă s-au constatat următoarele:

- pacienții HBe Ag pozitiv au nivel ccc DNA de 97 ori mai mare (1,0 copii/celula față de
- pacienții cu HBe Ag negativ (precore mutant) care au 0,01 copii/celula
- pacienții HBe Ag pozitiv au nivel HBV DNA de 121 ori mai mare 114.9 copii/celula față de
- pacienții HBe Ag negativ (0,95 copii/celula)
- pacienții cu HBs Ag și anti HBs Ac (clearance

HBs Ag) au nivele scăzute ale ccc DNA (0,006 copii/celula).

Cuantificarea ccc DNA pe preparatul biopsic este un marker prețios al replicării virale intrahepatice superior determinării HBV DNA seric și intrahepatice.

Determinarea ccc DNA intracelular este un element de monitorizare terapeutică și predicție evolutivă.

TRATAMENTUL HEPATITEI B FULMINANTE

Interferonul este imunostimulant și poate fi periculos în hepatita fulminantă B unde răspunsul imun exagerat este incriminat în patogeneză.

Lamivudina influențând replicarea virală scade nivelul seric al HBV DNA.

Tilman (2002) pe un lot de 8 bolnavi cu hepatită fulminantă tratați imediat după stabilirea diagnosticului, cu Lamivudina 150 mg/zi - oral, obține ameliorarea rapidă la 7 din 8 bolnavi (la cel fără succes a fost vorba de hepatita fulminantă după paracetamol.

Vincenti A. (2002) a raportat un caz de hepatită acută B cu fenomene de insuficiență hepatică, biochimică și encefalopatie - neinfluențate de 4 ședințe de plasmafereza - dar influențat favorabil de tratamentul cu Lamivudina 100 mg/zi oral.

TRATAMENTUL HEPATITEI C

Virusul C (VHC) are 9 genotipuri majore.

Genotipul 1b - realizează viremii înalte;

- alterează profund mitocondria;
- răspunde mai slab la interferon.

Patogenetic aceleași mecanisme sunt implicate ca în infecția cu VHB.

Experimental la cimpanzeu în timpul fazei acute (sub 20 săptămâni) celulele CD 8+ (CTL) intrahepatice sunt reprezentate intens la cei la care infecția a fost autolimitată. Aceleași CD 8+ la cei care se vindecă au 9 peptide epitop și restricție pentru toate cele 6 alotipuri MHC clasa I. Evident în aceste cazuri prezența CD 8+ CTL intrahepatice se corelează cu vindecarea față de VHC. La aceleași cazuri cu evoluție autolimitată s-a constatat că răspunsul în anticorpi HCV este mai slab (!) - deci o disociație - atestând importanța imunității celulare în rezolvarea infecției.

Virusul C (VHC) se întâlnește în ficat, ser, mononucleare circulante. În timp există posibilitatea apariției cvasispeciilor (genomi înrudiți existenți la același subiect).

Diagnosticarea infecției în faza acută se face în procent redus, infecția evoluează cu simptomatologie minimă sau asimptomatic. Cronicizarea se produce până la 80% dintre cazuri. Din aceste motive terapia antivirală se impune practic în majoritatea cazurilor diagnosticate (ne impunându-se examenul histopatologic). Se pare ca biopsia hepatică (aspectul morfologic) nu mai este hotărâtoare pentru stabilirea momentului instituirii terapiei bolnavilor cu hepatita C în special la cei infectați cu genotip 2 și 3.

În terapie a fost folosit interferonul chiar în faza acută (3 MU x 3 ori/săptămână), timp de 3 luni. La cazurile cu evoluție cronică interferonul a fost folosit în diferite scheme și protocoale dar rata răspunsurilor favorabile a fost doar în aproximativ 15% dintre cazuri. Asocierea Ribavirinei la Interferon a crescut rata răspunsurilor favorabile.

Terapia actuală a infecției cu VHC este o terapie combinată (Interferon și Ribavirina). Dozele inițiale mari (5-10 mil. MU/zi IFN) și administrarea zilnică, asigură o concentrație corespunzătoare a drogului. Această terapie este justificată de dinamica foarte accelerată a replicării virale cu posibilitatea apariției în timp scurt a mutantelor virale.

Într-un caz de hepatită acută virală C - contractată accidental - interferonul a fost folosit după următoarea schemă:

- IFN 3 MU administrat de 2 ori pe zi i.v. timp de 4 săptămâni; apoi
- IFN 3 MU administrat de 3 ori pe săptămână timp de 18 săptămâni.

Răspunsul la această schemă a fost complet (Oketani).

Cei cu viremie înaltă (ARN viral seric mai mare de 3 milioane virioni/ml), răspund mai puțin bine. Nivelul ARN viral intrahepatic are valoare prognostică mai mare ca nivelul ARN viral seric.

Interferonul alfa pegylat (PEG) realizează concentrații plasmatiche mai stabile și prelungite. Se administrează o dată pe săptămână. În ultimul timp s-au obținut rezultate favorabile în infecția acută cu VHC, obținându-se vindecarea infecției acute în procente impresionante.

Este demn de semnalat tratamentul a 44 pacienți cu hepatită acută C (Jaekel, 2001).

Administrarea interferonului cate 5 MU interferon alfa 2 b subcutanat zilnic în primele 4 săptămâni urmate apoi de administrarea aceleași cantități de interferon de 3 ori pe săptămână în următoarele 20 de săptămâni a condus la rezultatele spectaculare menționate mai sus (27).

În această statistică la 98% dintre pacienți la sfârșitul tratamentului (și control după 24 de săptămâni de la terminarea tratamentului) ARN-HCV nu a mai fost detectabil iar transaminazele (nivelul ALAT) erau normale. Este important de semnalat în această statistică faptul că deja la 3 săptămâni de tratament, ARN - HCV seric nu a mai fost detectat în ser.

Concluzia acestei statistici este fermă: tratamentul hepatitei acute C cu interferon alfa 2b previne cronicizarea (care în lipsa tratamentului se produce în procent de 50-84%). În tratamentul hepatitei cronice HCV combinația PEG interferon alfa 2a sau alfa 2b + ribavirina poate elimina virusul în 54-56% cazuri.

Alte tratamente în hepatita virală C: interferența asupra enzimelor (helicaza și serinproteaza).

ANTIVIRALE NOI ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI C

VIRAMIDINA (Taribavirin) - prodrug al Ribavirinei mai puțin toxic.

INHIBITORI DE PROTEAZE:

- **BOCEPREVIR**
- **TELAPREVIR** (de administrare orală) induce SVR la 24 săptămâni (în combinație cu Peg Interferon + Ribavirina) folosit în terapia scurtă a hepatitei cronice C cu genotip 1
- **CELGOSIVIR** - prin metabolitul său Castanospermina este inhibitor al glucosidazei 1, enzimă a gazdei necesară virusului pentru asamblare și ieșire. În combinații induce răspuns virusologic precoce la non-responderii cu scheme anterioare.
- **SUVUS** - după 50 de zile de tratament încărcătura virală (VL) scade în procent de 83% iar după 100 de zile VL scade în procent de 92%.
- **VALOPICITABINA**

NOI INTERFERONI

Alături de interferonul classic și Pegylat au apărut noi interferoni cu acțiune lungă (long acting):

- IL - 2a - peg interferon lambda
- BELEROFON - injectabil
- „BELEROFON ORAL“
- ORAL INTERFERON ALFA
- LOCTERON
- OMEGA INTERFERON
- MULTIFERON
- CONSENSUS INTERFERON
- ALBUFERON - administrare la 2 săptămâni

ALTE TRATAMENTE

- Imunomodulator/antiviral/THYMALFASIN
 - OGLUFANID DISODIUM
 - NOV - 205
 - SCV - 07
 - CPG - 10101
- Inhibitori ai inflamației/fibrozei/MITOQUINONE
 - Blocanți ai receptorilor de Angiotensină (CANDESARTAN)

- CTS - 1027
- JBK - 122
- Imunoglobuline VHC (CIVACIR)
- Vaccinuri terapeutice
 - CHRON VAC - C
 - PEVIPROTM
 - TG - 4040
 - HCV / MF 59
 - G1 - 5105
 - IC - 41

BIBLIOGRAFIE

1. **Ching Lung Lai** – Rezultate clinice consecutive tratamentului cronic cu lamivudina, A 37-a Reuniune anuală a Asociației Europene de Hepatologie, Madrid, 18-21 aprilie, 2002, pg.5-7.
2. **Clercq De Eric** – Perspectives for treatment of hepatitis B virus infections, *International Journal of Antimicrobial Agents* Nr.2, (1999), pg. 81-95.
3. **Elmar Jaeckel, Markus Cornberg, Heiner Wedemeyer, Teresa Santantonio, Julika Mayer, Myrka Zankel, Giseppa Pastore, Manfred Dietrich, Cristian Trautwein and Michael P Manns** – Treatment of acute Hepatitis C with Interferon alfa-2b, *The New England Journal of Medicine*, 2001.
4. **Foster GR** – Management of chronic hepatitis C - time for change *Journal of Viral Hepatitis*, 2002, 9, 82-83.
5. **Grigorescu M, Pascu O, Strain R, Georgescu M, Voinea F, Voiosu R, Deac M, Bratea A, Ionita A** – Hepatitele cronice virale - recomandari terapeutice. *Romanian Journal of Gastroenterology*, 1999, vol.8, nr.4, pg. 295-300.
6. **Jorvs Blair, Franlds Diana** – Lamivudine: A review of its therapeutic Potential in chronic Hepatitis B, *Drugs*, 1999, 58 (1), 101-141.
7. **Jules Levin** – Treatment for Hepatitis B Looks Promising, American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA., Nov. 2-5, 2002.
8. **Molcom BA** – Hepatitis C virus serine proteinase and helicase as therapeutic targes. 8th Congr. Inf. Disease, 1998, pg.8.
9. **Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL** – Adefovir Dipivoxil 437 Study Group, *N.Engl J.Med.* 2003 Feb., 348 (9): 848-50.
10. **Pascu O, Grigorescu M, Strain R, Voiosu R, Ionita A, Voinea F, Georgescu M, Deac M, Bratu A** – Hepatitele cronice virale - probleme de diagnostic, *Romanian Journal of Gastroenterology*, 1999, vol.8, nr.4, pg.293-5.
11. **Solko W Scham, Andeltje B van Nunen, Robert A de Man, Hubert GM Niesters** – Lamivudina in prevenirea transmiterii perinatale și nosocomiale in hepatita cronica B cu viremie importanta. Monografie gsk Extinderea posibilităților de management clinic in hepatita cronica B, aprilie 2001, pg.2.
12. **Stephanos J Hadziyannis, Nicolaos CT Tassopoulos, E Jenny Heathcote, Ting-Tsung Chang, George Kitis, Mario Rizzetto, Patrick Mercellin, Seng Gee Lim, Zachary Goodman, Michael S.Wulfsohn, Shelly Xiong, John Fry, Barol L** – Brosgard, for the Adefovir Dipivoxil 438, Study Group: Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B, *New E.J.of Medicine*, vol. 348: 800 807, Nr.9, Febr.27, 2003.
13. **Suzuki Y** – Histological changes in liver biopsies after one year lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*, 1999, 30, 743-748.
14. **XXX** Consensus statements on the prevention and management of chronic hepatitis B and C in the Asia-Pacific region *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15: 825-841.
15. **Vincenti A, Meini M, Luchi S, De Gennaro M, Riciardi L, Moneta S, Scasso A** – Infectious Diseases Department, Infectious Diseases, Lucca, Italy, Lamivudine in the treatment of acute hepatitis B, 4th Eur. Congress of Chemotherapy and Infections, 2002.