

STUDIUL CLINIC PRIVIND ROLUL ENTECAVIRULUI ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS B

Clinical study on the role of Entecavir in chronic hepatitis with B virus

Dr. Elena Lelia Iordache, Dr. Gheorghita Aron, Dr. Omer Cecil, Dr. Raluca Oprea, Dr. Liliana Preotescu, Dr. Dan Georgescu

Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Introducere. Studiul recent a evidențiat faptul că pacienții infectați cu virusul hepatitic B (VHB), cu încărcătură virală mare, se corelează cu risc crescut de carcinom hepatocelular, motiv pentru care menținerea sub control a încărcăturii virale (AND VHB) are un rol important.

Obiective. Evaluarea dinamicii încărcăturii virale și a gradului de fibroză, alaninaminotransferaza (ALT) și statusul în sistemul antigen HBs/anticorp HBs (AgHBs/AcHBs), sistemul antigen HBe/anticorp HBe (AgHBe/AcHBe) și stabilirea unor corelații.

Materiale și metode. Au fost selectați pentru studiu 86 de pacienți cu vârsta între 18 și 65 ani. Au fost evaluați în dinamică, respectiv 0, 3, 6, 12, 24 de luni, următorii parametri: încărcătură virală (AND VHB), AgHBs (cantitativ), AgHBe, Ac HBs, Ac HBe, gradul de fibroză (evaluat prin FibroTest/ FibroMax și FibroScan concordante), complianță.

Rezultate și concluzii. Terapia antivirală cu entecavir a îmbunătățit prognosticul pacienților incluși în studiu după 24 de luni de tratament, astfel: 3,46% au avut răspuns complet/vindecare, 32,5% din toți pacienții incluși în studiu au avut seroconversie AgHBe, 73,4% au avut răspuns virologic menținut, 76,4% au avut răspuns biochimic, 37% răspuns histologic.

Cuvinte cheie: fibroză hepatică, hepatită cronică, virus hepatitic B, entecavir, analog nucleozidic

ABSTRACT

Background. Recent studies have shown that in HBV (hepatitis B virus) infected patients, high level viral multiplication collocates with a high risk of hepatocellular carcinoma, thus underlying the importance of keeping under control viral multiplication in chronic hepatitis HBV patients.

Aims. To evaluate the status viral load replication seroconversion, fibrosis in dynamic ALT (alanin aminotransferase) in dynamic, and status HBs Ag (HBs antigen), HBe Ag (Hbe antigen) as well as to establish some correlations, under the antiviral treatment with entecavir.

Material and method. We selected for the study 86 patients with age between 18 and 65 years old, who had at the initial evaluation, the results correlated of the tests FibroScan and FibroTest/ FibroMax (initial and after 48 weeks), HBV- DNA- level, HBsAg, HBeAg, anti-HBs antibodies, anti-HBe antibodies in dynamic, adherence (0,3,6,12, months).

Results and conclusions. Antiviral therapy with entecavir has improved the prognosis of patients included in the study after 24 months of treatment as follows: 3,46% of all patient had HBsAg seroconversion 32,5% of all patients in the study had HBeAg seroconversion, 73,4% had a maintained virologic response, 76,4% had a biochemical response, 37% – a histological response.

Key words: hepatic fibrosis, chronic hepatitis with B virus, entecavir, nucleoside analog

Adresă de corespondență:

Dr. Elena Lelia Iordache, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul Eroilor Sanitari Nr. 8, București
e-mail: lelia.iordache@gmail.com

INTRODUCERE

La nivel mondial la ora actuală, Organizația Mondială a Sănătății estimează că virusul hepatitic B-VHB a infectat peste 2 miliarde de oameni, dintre care 350-400 de milioane sunt purtători cronici de VHB (1). Anual se înregistrează mai mult de un milion de decese din cauza infecției cu VHB, ca urmare a cirozei hepatice și a complicațiilor, precum și a cancerului hepatocelular (1,2).

OBIECTIVE

Evaluarea dinamicii încărcăturii virale și a gradului de fibroză, alaninaminotransferaza (ALT) și statusul în sistemul antigen HBs/anticorp HBs (AgHBs/AcHBs), sistemul antigen HBe/anticorp HBe (AgHBe/AcHBe) și stabilirea unor corelații sub tratamentul antiviral cu entecavir.

MATERIALE ȘI METODE

Lotul studiat a inclus 86 de pacienți diagnosticați cu hepatită cronică cu VHB internați și tratați în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Ioan” – București și la Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” în perioada ianuarie 2008 – decembrie 2011. Au primit tratament cu entecavir: doza 0,5 mg/zi pentru pacienții naivi și 1 mg/zi pentru pacienții ce au primit tratament anterior cu lamivudină. Majoritatea pacienților au primit tratamentul prin programul susținut de CNAS. Studiul a fost un studiu prospectiv, pacienții fiind monitorizați pe o perioadă de 24 de luni de la momentul inițierii tratamentului cu entecavir.

Acest studiu a constatat în determinarea, la momentul inițierii tratamentului și la momentele cheie în decursul terapiei și la sfârșitul monitorizării, pe parcursul a 24 de luni, a următorilor parametri:

- nivelul seric al ADN HBV la 0, 3, 6, 12, 24 luni;
- markeri serici ai infecției cu VHB: AgHBs, AcHBs, AgHBe, AcHBe la 0, 3, 6, 12, 24 luni;
- evaluarea fibrozei prin FibroScan, FibroTest/FibroMax (concordanțe – nu mai mult de un grad de fibroză diferența între cele două rezultate) la 0, 12, 24 de luni;
- Marker biochimic: ALT la 0, 3, 6, 12, 24 de luni;
- Complanța la 3, 6, 12, 24 de luni.

Studiul a beneficiat de o bază de date în Excel pentru introducerea datelor. Rezultatele au fost corelate cu datele din literatura de specialitate. Analiza statistică a bazelor de date ale studiului nostru

s-a realizat cu softurile SPSS și SPSS Modeler. S-au folosit colerații Pearson, Spearman, Kendall. Pragul minim acceptat ca și corelație semnificativă statistic este 0,05.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

O analiză elaborată a studiului a luat în calcul dinamica principalilor parametri care pot fi considerați criterii de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică cu VHB:

1. seroconversia AgHBs/AcHBs;
2. seroconversia AgHBe/AcHBe;
3. dinamica HBV-DNA;
4. dinamica fibrozei;
5. dinamica ALT-ului.

Dinamica AgHBs/AcHBs

Urmărind Ag HBs în dinamică, s-a constatat că, după 12 luni de tratament cu entecavir, apare negativarea AgHBs la 2 pacienți (2,3%), iar după 24 de luni alți 3 pacienți (3,46%). Negativează AgHBs 5,76% dintre pacienți. De menționat că: la 12 luni de tratament un pacient AgHBe pozitiv s-a negativat AgHBs și unul din lotul cu AgHBe negativ. După 24 de luni de tratament, un pacient Ag HBe pozitiv și 2 AgHBe negativ au negativat AgHBs.

La intrarea în studiu, 3 pacienți prezentau AcHBs în titru neprotector, ce s-au infectat cu virus mutant. Acești 3 pacienți (3,46%) au dezvoltat titruri protectoare (AcHBs > 100 UI/ml), unul după 12 luni, iar ceilalți doi, la 24 de luni.

Dinamica AgHBe/AcHBe

Lotul studiat include 86 de cazuri de hepatită cronică virală de tip B. Pe baza prezenței sau absenței AgHBe la includerea în studiu, pacienții au fost împărțiți în două subgrupe:

1. lot 1a: 62 pts (72,1%) AgHBe pozitiv, din care 21 de pacienți erau AcHBe+ la inițierea tratamentului cu entecavir

2. lot 1b: 24 pts (27,9%) AgHBe negativ

S-a remarcat faptul că, din cei 41 de pacienți cu Ag HBe pozitiv, au negativat AgHBe de la inițierea tratamentului cu entecavir, astfel:

- la 6 luni de tratament – 18 pacienți;
- la 12 luni de tratament – 28 de pacienți;
- la 24 luni de tratament – 30 de pacienți.

Au dezvoltat AcHBe+ de la inițierea tratamentului cu entecavir:

- la 6 luni de tratament – 14 pacienți;
- la 12 luni de tratament – 24 de pacienți;

- la 24 de luni de tratament – 28 de pacienți prezentau AcHBe comparativ cu 30 de pacienți care negativaseră AgHBe.

Spre deosebire de trendul AgHBs, dinamica seroconversiei AgHBe/AcHBe denotă 2 particularități: una asociată lunii 6 și alta asociată lunii 12. Seroconversia în sistemul AgHBs/AcHBs s-a evidențiat la 12 luni, respectiv 24 de luni de tratament (Fig. 1).

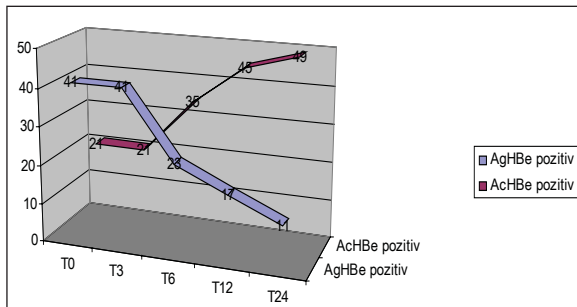


FIGURA 1. Dinamica AgHBe/AcHBe

Se constată un fenomen de negativare a AgHBe și apariție a AcHBe după 6 luni de tratament cu entecavir, urmând un fenomen de convergență a curbelor la lunile 12 și 24 de tratament, unde se produce intersectarea curbei de negativare a AgHBe cu cea de apariție a AcHBe. Acest fapt ar putea fi legat de genetica HBV care în zona asociată *care* include și genele care codifică pentru AgHBe. De îndată ce replicarea virală are tendința de a se remodela (posibil prin trecerea de la faza replicativă la cea integrativă) ar *ignora* sinteza AgHBe folosindu-l pe acesta ca momeală – *distracting factor* – pentru sistemul imun al gazdei (3).

În dezvoltarea de AcHBe, problema este că apariția AcHBe nu asociază și vindecarea și mai mult decât atât, permite VHB dezvoltarea unei mutante *precoce* (3,4). Apariția acestui tip de mutantă ar putea fi definitorie din punct de vedere al sensibilității virusului la terapia antivirală specifică în cazul nostru cu entecavir. Din păcate în cadrul studiului nostru evaluarea pentru mutațiile precoce nu s-a făcut.

Este știut faptul că seroconversia reprezintă momentul de referință în dinamica unui marker serologic,

dar în același timp nu trebuie să uităm că până la acest moment există sistemul de negativare al unui marker în afara seroconversiei și mai mult decât atât se pot înregistra și seroconversii ambisens din Ac în Ag HBe - moment ce se suprapune cu un nou episod de citoliza și reluarea replicării virale la un nivel net superior (5,6), ceea ce s-a întâmplat într-un singur caz în studiul nostru.

În cazul pacientului nostru, acesta la 6 luni a negativat AgHBe, la un 12 luni de tratament prezenta AcHBe pozitiv, iar la 24 de luni a apărut seroconversia AgHBe+/AcHBe negativ corelată cu breakthrough biochimic și virologic. Acest fenomen l-am pus pe seama faptului că pacientul, după 12 luni de tratament, a devenit necompliant.

În cazul lotului studiat, nu se pot face corelații între dinamica seroconversiei AgHBe/AcHBe și seroconversia AgHBs/AcHBs, deoarece pacienții care au făcut seroconversie în sistemul HBs, au fost AgHBe negativi.

Dinamica încărcăturii virale

Evaluând dinamica viremiei medii față de momentul inițial, de 5,6 log₁₀ s-a remarcat o scădere de 2,3 log₁₀ la 3 luni de tratament, urmată de o scădere de 3,8 log₁₀ la 6 luni de tratament față de momentul inițial, 4,34 log₁₀ la 12 luni față de momentul inițial și 4,35 log₁₀ la 24 de luni de tratament față de momentul inițial. Se remarcă scăderi importante ale viremiei la 3, 6, 12 luni față de momentul inițial urmată de staționare la 24 față de 12 luni. Din analiza datelor, se observă faptul că valorile viremiei ale pacienților la intrarea în studiu au fost cuprinse între 1.4910 log₁₀ și 8.1480 log₁₀, cu o valoare medie/mediană de 5.605/5.3595 log₁₀. La 12 luni de tratament cu entecavir valorile viremiei au fost cuprinse între 7.5 log₁₀ și viremie nedetectabilă cu o medie/mediană 1.26 log₁₀, iar la 24 luni viremia a variat între 7.04 log₁₀ și viremie nedetectabilă, iar media/mediana a fost de 1.24 log₁₀ (Tabelul 1).

TABELUL 1. Dinamica nivelului seric AND VHB

		Viremie 0	Viremie 3	Viremie 6	Viremie 12	Viremie 24
N	Valid	86	86	86	86	86
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		5.605326	3.319779	1.797174	1.261477	1.248442
Std. Error of Mean		0.1580676	0.2265477	0.2454781	0.2298968	0.2324580
Median		5.359500	3.009000	.812500	0.000000	0.000000
Mode		8.0410	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Std. Deviation		1.4658590	2.1009171	2.2764703	2.1319750	2.1557271
Variance		2.149	4.414	5.182	4.545	4.647
Minimum		1.4910	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Maximum		8.1480	8.0410	8.5070	7.5080	7.0410

Dacă la 3 luni doar 10 pacienți (11,6%) aveau viremie nedetectabilă, la 6 luni 43 de pacienți (50%) aveau viremie nedetectabilă, la 12 luni 69,7% (60 pacienți), urmat la 24 de luni de o relativă staționare a procentului pacienților cu viremie nedetectabilă, respectiv 73,2% (63 pacienți).

În funcție de răspunsul la tratament, după 3 luni de tratament cu entecavir, 3 pacienți au prezentat non răspuns primar și 2 pacienți breakthrough virologic, toți fiind necomplianți la tratament (Tabelul 2).

TABELUL 2. Analiza răspunsului la tratament în funcție de viremie

Răspuns la tratament	T3	T6	T12	T24
Non răspuns primar	3	0	0	0
Răspuns virologic	10	43	70	63
Răspuns virologic parțial	71	30	8	7
Breakthrough	2	8	3	0

Pacienții care au avut breakthrough virologic după 3 luni, 6 luni, 12 luni aveau transmitere verticală, cu vârsta cuprinsă între 18-25 ani, AgHBe+, din mediu rural, grad înalt de fibroză F3 respectiv F4, au urmat tratament cu doză de 1 mg/zi, iar 7 din ei au fost necomplianți la tratament.

Deoarece în cadrul studiului nu s-au făcut teste care să evidențieze mutații ce determină rezistența la entecavir, nu putem spune cu certitudine ci doar presupune faptul că non-complianța, tratamentul anterior cu lamivudină au favorizat rezistența la tratamentul cu entecavir și apariția breakthrough virologic.

După 24 de luni de tratament cu entecavir, 7 pacienți prezentau răspuns virologic parțial. Acești pacienți au asociat sexul masculin, cu grad mare de fibroză la 24 de luni F3-F4, AgHBe pozitiv.

Răspuns virologic menținut la 24 de luni de tratament, au prezentat pacienții cu nivelul ALT la 24 luni de tratament în limite normale, grad de fibroză F0, F1, F2, mod de transmitere orizontal, mediu urban, studii medii și superioare.

Răspunsul virologic menținut la 24 de luni de tratament a fost corelat negativ cu vârsta 18-25 de ani, ICM extreme (subponderal, obezitate grad I) și absența AcHBe.

Cazurile cu rebound virusologic la 6, 12, 24 de luni s-au corelat cu: sex masculin, vârsta 18-25 ani, grad înalt de fibroză inițială F3, F4, AgHBe+, transmitere verticală și tratament antiviral anterior.

Cazurile de răspuns virologic parțial la 24 de luni s-au asociat cu sexul masculin, gradul mare de fibroză F3-F4 la 24 de luni și persistența la 24 de luni de la tratament a AgHBe.

Dinamica fibrozei

S-a constatat că din cei 86 de pacienți introduși în studiu 66,3% pacienți au avut fibroză F2, 25,6% pacienți au avut fibroză F3, iar 8,1% dintre pacienți au avut fibroză F4.

După 12 luni de tratament entecavir, la 20 pacienți (23,25%) fibroza a regresat, iar la 66 de pacienți (76,75%) s-a înregistrat un scor staționar al fibrozei. În nici un caz din cele tratate nu s-a înregistrat progresia fibrozei.

La sfârșitul celor 24 de luni de tratament, din analiza rezultatelor, s-a constatat că fibroza a regresat la 32 de pacienți (37,28%), la 53 de pacienți (61,6%) fibroza a staționat, iar la un pacient (1,16%) a progresat (Tabelul 3).

TABELUL 3. Analiza patternului evolutiv al fibrozei la pacienții tratați

Patternul evolutiv al fibrozei din timpul tratamentului	Pacienți tratați (%)	
	După 12 luni de la tratament	După 24 luni de la tratament
Progresie	0 (0,00%)	1 (1,16%)
Staționare	66 (76,75%)	53 (61,6%)
Regresie	20 (23,25%)	32 (37,28%)
Total pacienți	86 (100%)	86 (100%)

Din dinamica fibrozei pe grade de fibroză, se remarcă faptul că majoritatea din cei ce aveau grad de fibroză F2 și F3 la momentul inițial, au înregistrat regresia fibrozei. Astfel, după 12 luni de tratament, 21 pacienți au regresat de la gradul de fibroză F2 la F1, iar la 24 de luni 24 pacienți aveau F1 față de momentul intrării în studiu.

Regresie de la F3 la F2 au înregistrat 3 pacienți la 12 luni de tratament și 5 pacienți la 24 de luni de tratament față de momentul inițial. Un pacient a înregistrat progresia fibrozei de la F3 la F4. Nici un pacient care la momentul inițial avea F4 nu a regresat. Cei mai mulți pacienți care au înregistrat staționarea fibrozei pe parcursul celor 24 de luni de tratament aveau la momentul inițial F2 – 17 pacienți (19,7%) și F3 – 16 pacienți (18,6%).

Urmărind dinamica fibrozei de la momentul intrării în studiu, la 12 luni de tratament, cât și la 24 de luni de tratament, la grupa de vârstă 18-24 de ani, predomină gradul de fibroză F3 și F4. Acest lucru se datorează faptului că, în studiu au fost incluși pacienți cu transmitere verticală, care la momentul includerii în studiu se încadrau în grupa de vârstă 18-24 de ani, iar la momentul respectiv aveau grad avansat de fibroză F3 – F4.

Dinamica ALT seric

Analizând dinamica ALT seric în lotul studiat, se observă faptul că, la inițierea tratamentului, valoarea

ALT maximă depășea $5 \times N$, cu o valoare medie de aproximativ $2,5 \times N$, urmând a avea o pantă descendentă a valorilor maxime și la 3 luni, respectiv 6 luni de tratament.

La momentul inițierii tratamentului, 10 (11,6%) pacienți au avut ALT valori la limita superioară a normalului, asociind încărcături virale cu valori medii și mari și grad de fibroză F2, F3. Deși la momentul respectiv, ghidul nu prevedea indicație de tratament, cei 10 pacienți au primit tratament cu entecavir (nu prin programul CNAS). (2,3,7,8)

De menționat faptul că, cei 10 pacienți au avut viremii nedetectabile după 12 luni de tratament și au avut răspuns virologic menținut la 24 luni de tratament cu entecavir.

Pe parcursul celor 24 de luni de tratament cu entecavir, au avut răspuns biochimic:

- la 3 luni de tratament 31,4% dintre pacienți;
- la 6 luni – 47,6% dintre pacienți;
- la 12 luni – 64% dintre pacienți;
- la 24 de luni – 76,4% dintre pacienți.

Toate cazurile cu breakthrough virologic au fost precedate de breakthrough biochimic, situație în concordanță cu literatura de specialitate. (2,3,9,10,11)

Corelații și factori de predicție

După 24 de luni de tratament, valorile încărcăturii virale VHB se corelează liniar pozitiv cu mediul de proveniență ($p = 0,0047$) (mediul rural favorizează valori mai mari ale viremiei), modul de transmitere ($p = 0,0041$), studiile ($p = 0,0051$), nivelul de fibroză (gradele avansate de fibroză F3 – F4 asociază valori mari ale viremiei VHB) ($p = 0,0047$), AgHBe la 24 de luni ($p = 0,0027$), ALT seric la 24 de luni ($p = 0,0058$).

Valorile încărcăturii virale VHB după 24 de luni de tratament se corelează liniar negativ cu vârsta pacienților $p = -0,027$ (tinerii asociază viremii mai mari la acel moment) și ICM cu $p = -0,029$ și AchBe $p = -0,042$. Se remarcă faptul că pacienții cu ICM la ex-

treme, fie subponderali, fie obezitate gr I) asociază valori ale încărcăturii virale mai mari (Tabelul 4).

După 24 de luni de tratament, gradul de fibroză a fost corelat liniar pozitiv cu încărcătura virală la 24 de luni ($p = 0,0047$), mediul de proveniență ($p = 0,0042$), nivelul de instruire ($p = 0,0044$) și doza administrată ($p = 0,0043$), transmitere ($p = 0,0052$) și corelat liniar negativ cu ICM ($p = -0,0038$) și AchBe ($p = -0,0047$) (Tabelul 5).

Dinamica AgHBe la 24 de luni de tratament a fost corelată liniar pozitiv cu nivelul ALT seric la 24 de luni ($p = 0,0365$), nivelul seric al încărcăturii virale VHB la 24 de luni ($p = 0,0027$), modul de transmitere ($p = 0,00388$) și doza administrată ($p = 0,0356$).

Dinamica AchBe la 24 de luni de tratament a fost corelată liniar negativ cu modul de transmitere ($p = -0,00306$), mediul de proveniență ($p = -0,00376$), doza administrată ($p = -0,00346$), nivelul seric ALT, nivelul seric ADN VHB și gradul de fibroză.

Hepatita cronică VHB este o boală tratată de gastroenterologi și infecționiști. Pe parcursul studiului ghidul terapeutic s-a modificat succesiv. Au existat controverse în ceea ce privește momentul inițierii tratamentului. (2,3,11,13,14)

În privința diagnosticului, evaluării și monitorizării pacienților, s-au evidențiat două aspecte constatate în practică: insuficienta disponibilitate pe scară largă a unor metode de diagnostic (atât cele biologice, imagistice, histologice), precum și suprautilizarea uneori a metodelor existente.

De menționat că în țara noastră predomină genotipul D al VHB, iar procentul celor infectați cu VHB la depistarea bolii ce prezintă AchBe pozitiv este mult mai mare față de procentul găsit în studiul nostru (2,3,4). Acest lucru se datorează și faptului că pacienții incluși în studiul nostru au fost atent selecționați.

S-au evidențiat două subploturi:

- 10 pacienți – cu ALT în limite normale ce asociau încărcătura virală mare și fibroză F2,

TABELUL 4. Factori ce influențează pozitiv sau negativ dinamica ADN VHB

	P value viremie 0	Pvalue viremie 3	P value viremie 6	Pvalue viremie 12	P value viremie 24
ALT 0/3/6/12/24	0,0039	0,0054	0,0039	0,0044	0,0058
AgHBe 0/3/6/12/24		0,024	0,0057	0,0039	0,0027
AchBe 0/3/6/12/24		-	-0,0039	-0,0031	-0,042
FibroScan/Fibrotest 0/12/24-			-	0,0043	0,0047
Transmitere		-	0,003	0,003	0,0041
Mediu de provenienta			-	0,00291	0,0047
Studii	0,023	0,0034	0,023	0,004	0,0051
ICM	-	-	-	-0,022	-0,0029
Doza	-	-	-	0,0029	
Varsta pacient		-	-0,021	-0,025	-0,0027
Complianta	-	-	-0,00345	-0,0236	-0,0071

TABELUL 5. Factori ce influențează pozitiv sau negativ dinamica fibrozei

	ICM	AchBe 0/12/24	mediu	transmitere	studii	doza	viremie 0/12/24
Coefficient de corelație Spearman FibroScan 0	-0,0029		0,0033	0,0046	0,0033	0,0043	
Coefficient de corelație Spearman FibroScan 12	-0,0034	-0,0031	0,0038	0,0051	0,004	0,0044	-0,0043
Coefficient de corelație Spearman FibroScan 24	-0,0038	-0,0047	0,0042	0,0052	0,0044	0,0043	-0,0047

F3, cu răspuns virologic la 6 și 12 luni de tratament; menținut la 24 de luni de tratament și regresia fibrozei.

- 11 pacienți cu breakthrough virologic după 6, 12 luni tratament, ce se caracterizau prin: transmitere verticală, vârsta cuprinsă între 18-24 de ani, AgHBe pozitiv, mediu rural, fibroză F3, F4, sex masculin, doză de 1 mg/zi.

Limita principală a acestui studiu este reprezentată de absența puncției biopsiei hepatice, a testelor de genotipare și testelor de rezistență la tratament.

O altă limitare a studiului ține de durata scurtă a monitorizării, respectiv de 24 de luni.

Numărul relativ mic de pacienți incluși în studiu este o altă limită, nepermițând astfel o prelucrare statistică completă. În aceste condiții, prelucrarea statistică are putere limitată, iar comparațiile între subloturi nu au avut totdeauna semnificație statistică.

CONCLUZII

În acest studiu pe termen scurt, tratamentul cu entecavir a avut rezultate în supresia durabilă a replicării virale și indirect regresia fibrozei, respectiv a cirozei.

Terapia antivirală cu entecavir a îmbunătățit prognosticul pacienților incluși în studiu după 24 de luni de tratament astfel: 3,46% au avut răspuns complet/ indecare, 32,5% dintre toți pacienții incluși în studiu au avut seroconversie AgHBe, 73,4% au avut răspuns virologic menținut, 76,4% au avut răspuns biochimic, 37% răspuns histologic.

Țin să mulțumesc în mod deosebit colectivelor de medici din Clinica de Medicină Internă și Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență „Sfântul Ioan” și Clinica de Boli Infecțioase II a Institutului de Boli Infecțioase „Matei Balș”.

BIBLIOGRAFIE

1. **Gale Encyclopedia of Medicine.** Copyright 2008 The Gale Group, Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. 2009, Elsevier
2. **Streinu-Cercel A.** – Totul despre hepatitele și virusurile hepatice. 2009, Coreus Publishing. ISBN 978-973-87499-7-9
3. **EASLD Guidelines 2012 - EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of chronic hepatitis B virus infection – www.journal-of-hepatology.eu
4. **Liaw Y.F., Leung N., Kao J.H., Piratvisuth T., Gane E., Han K.H. et al.** – Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International*, Volume 2, Number 3/September, 2008. DOI: 10.1007/s12072-008-9080-3
5. **Lok A.S.F.** – Does interferon therapy for chronic hepatitis B reduce the risks of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma; *Hepatology*, 2005 Volume 22 issue 4, Pages 1336-1338
6. **Streinu-Cercel Anca** – Antiviral therapy in chronic Hepatitis B. 19^h International Medical Sciences Student Congress, Istanbul Turkey 2004 - abstract book
7. **Simpson H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Padwal R.S., Tsuyuki R.T., Varney J. et al.** – A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333:15 (1 July), doi:10.1136/bmj.38875.675486.55
8. **Lok A.S. and McMahon B.J.** – Chronic hepatitis B: update 2009, *Hepatology*, September 2009, 50(3):661-662
9. **J Viral Hepatology.** 2012 Jun;19(6):377-86. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01602.x. Epub 2012 Mar 28.
10. **Jung Y.K., Chloe W.H., Hong S.P., Kim B.K., Ko S.Y., Kim J.H., et al.** – Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *Antivir Ther* 2009; 14(7): 985-93
11. **Wang F.S., Zhang Z.** – Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct; 3(5):499-512
12. **Wang S.H., Yeh S.H., Lin W.H., Wang H.Y., Chen D.S., Chen P.J.** – Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009 Nov; 50(5): 1392-402
13. **Sorrell M.F., Belongia E.A., Costa J., et al.** – National Institutes of Health consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Medicine* 2009; 150(2)
14. **Reijnders J.G., Deterding K., Petersen, et al.** – Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t) ide analogues. *J Hepatol.* 2010; 52(4):493-500