

# STUDIU CLINIC PRIVIND CRITERIILE DE MONITORIZARE A TRATAMENTULUI CU ENTECAVIR ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS B

*Clinical study on monitoring criteria of entecavir treatment in chronic hepatitis with B virus*

Elena Lelia Iordache, Gheorghita Aron, Omer Cecil, Raluca Oprea,  
Liliana Preotescu, Dan Georgescu  
Facultatea de Medicină Generală,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

## REZUMAT

**Introducere.** Sunt peste 50 de ani de la descoperirea antigenului Australia (AgHBs) și, în ciuda unor progrese uriașe, infecția cronică cu VHB rămâne o importantă problemă de sănătate. Metodologia de tratament a acestei infecții este în permanentă perfecționare, iar recent EASL a actualizat principiile fundamentale ale acesteia.

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

**Materiale și metode.** Au fost evaluați 48 de pacienți cu hepatită cronică cu VHB în dinamică, respectiv 0,3,6,12,24 luni, cu următorii parametri: încărcătura 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: 50% din toți pacienții incluși în studiu au avut seroconversie AgHBe, 76,4% au avut răspuns virologic menținut, 78% au avut răspuns biochimic, 37,5% răspuns histologic. Pacienții care au avut creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de nivelul minim constatat după 6, 12 luni aveau transmitere verticală, cu vârsta cuprinsă între 18-25 ani, AgHBe pozitiv, grad înalt de fibroză F3 respectiv F4 la inițierea tratamentului și urmaseră tratament anterior cu lamivudină.

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

## ABSTRACT

**Background.** There are over 50 years since the discovery of Australia antigen (HBsAg) and, despite tremendous progress, chronic HBV infection remains a major health issue. The treatment methodology for this infection is constantly perfecting and EASL has recently updated its fundamental principles.

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

**Material and method.** We selected for the study 48 patients who had at the initial evaluation, the results correlated of the tests FibroScan and FibroTest/FibroMax (initial and after 48 weeks), HBV- DNA- level, quantitative 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: 50% of all patients in the study had HBeAg seroconversion, 76.4% had a maintained virologic response, 78% had a biochemical response, 37.5% – a histological response. The cases which had virologic rebound at 12, 24, 48 weeks were correlated with male sex, age 18-30 years old, initial high fibrosis staging F3 (staging F3 fibrosis) and F4, HBe Ag positive and antiviral treatment previous.

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

Adresă de corespondență:

Elena Lelia Iordache, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitari nr. 8, Sector 5, București, 050474  
e-mail: lelia.iordache@gmail.com

## INTRODUCERE

Sunt peste 50 de ani de la descoperirea antigenului Australia (AgHBs) și, în ciuda unor progrese uriașe, infecția cronică cu VHB rămâne o importantă problemă de sănătate. Gradul de infecțiozitate al VHB este de circa 100 ori mai mare decât virusul imunodeficienței umane (HIV), astfel că aproximativ o treime din populația globului are semne serologice de infecție cu VHB (1). Infecția cu VHB reprezintă încă o cauză principală a cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular, fiind, după fumat, a doua cauză a deceselor prin cancer (1). Este demonstrat că pacienții infectați cu VHB pot face cancer hepatic în proporție de până la 50% dintre cazuri, chiar în absența cirozei hepatice. (2) În România incidența este de 2-7%. (2)

Metodologia de tratament a acestei infecții este în permanență perfecționare, iar recent EASL a actualizat principiile fundamentale ale acesteia (3). Astfel, se încearcă să se stabilească răspunsuri la principalele întrebări:

- care e scopul tratamentului;
- când și cum se alege cea mai indicată medicație pentru fiecare pacient;
- cum se poate prezice probabilitatea răspunsului terapeutic;
- care este durata optimă de tratament;
- definirea răspunsului la tratament sau a eșecului;
- cum se evaluează pacientul înainte de inițierea tratamentului.

## OBIECTIVE

Evaluarea în dinamică a încărcăturii virale și a gradului de fibroză, precum și stabilirea unor corelații între complianță, modul de transmitere, vârstă, sex, ICM, studii și statusul AgHBs/AcHBs, AgHBe/AcHBe sub tratamentul antiviral cu entecavir.

## MATERIALE ȘI METODE

Lotul studiat a inclus 48 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

Casa Națională de Asigurari de Sănătate (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 (concordante – nu mai mult de un grad de fibroză diferență între cele două rezultate) la 0, 12, 24 luni;
- alaninaminotransferaza ALT la 0, 3, 6, 12, 24 luni;
- complianța la 3, 6, 12, 24 luni;
- AgHBs cantitativ la 0, 3, 6, 12, 24 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

În studiu au fost incluși 48 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 18 și 55 ani. Caracteristicile pacienților incluși în studiu sunt evidențiate în Tabelul 1. Din cei 48 de pacienți, la inițierea tratamentului, 14 pacienți erau AgHBe negativi și 24 de pacienți AgHBe pozitivi, 10 pacienți AcHBe pozitivi.

Pe parcursul celor 24 de luni de urmărire sub tratament cu entecavir, un singur pacient a negativat AgHBs după 12 luni de tratament, dar fără a dezvoltat AcHBs.

Urmărind dinamica AgHBe pozitiv, s-a constatat că din cei 24 de pacienți AgHBe pozitivi, la 6 luni de tratament negativează AgHBe 8 din pacienții AgHBe pozitiv, la 12 luni alți 4 pacienți, iar la 24 luni, alți 3 pacienți.

Deși au negativat AgHBe 8 pacienți, doar 6 pacienți au dezvoltat AcHBe la 6 luni, la 12 luni de tratament, alți 4 pacienți au dezvoltat AcHBe, iar după 24 de luni de tratament 12 pacienți prezentau AcHBe comparativ cu 15 de pacienți care negativaseră AgHBe.

**TABELUL 1.** Caracteristicile pacienților incluși în studiu

Parametri	Valoare
Număr pacienți	48
Doza administrată (0,5 mg/zi/1 mg/zi)	30/18
Sex (Bărbați/Femei)	34/14
Transmitere (Orizontală/Verticală)	40/8
Vârsta medie (ani, medie ± SD/mediana)	33,16 ± 13,54
Valoare medie ALT seric (medie ± SD)	111,14 ± 57,28
Valoare medie ASTseric (medie ± SD)	91,14 ± 45,5
Valoare medie Viremie Log 10 (medie ± SD)	5,6 ± 1,46
Stadiul fibrozei inițial (FibroScan)	
F0	0
F1	0
F2	28
F3	15
F4	5
AgHBs (+),	48/48
AgHBe (+),	24/48
AcHBs (+),	0/48
AcHBe (+),	10/48
Mediu de proveniență urban/rural	30/18
Studii superioare	26
– medii	14
– inferioare	10
IMC subponderali	8
– normoponderali	19
– supraponderali	15
– obezitate grad I	4

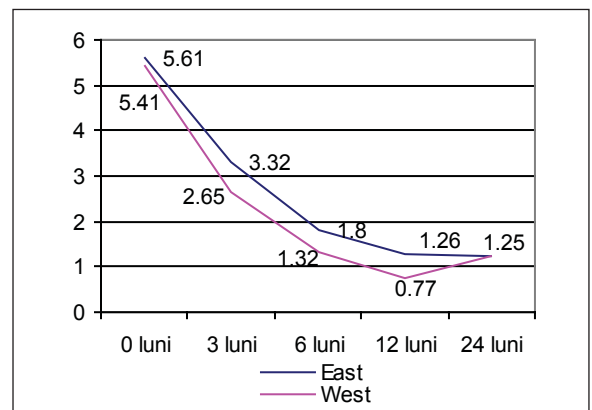
Urmărind dinamica AgHBs cantitativ, se constată că valoarea medie a AgHBs cantitativ scade cu 2,8 log<sub>10</sub> UI/ml la 3 luni, cu 0,5 log<sub>10</sub> UI/ml mai mult față de scăderea valorii medii a nivelului seric ADN VHB la 3 luni, respectiv 2,3 log<sub>10</sub> UI/ml.

La 6 luni de tratament, valoarea medie a AgHBs cantitativ scade cu 4,1 log<sub>10</sub> UI/ml față de baseline, cu 0,3 log<sub>10</sub> UI/ml mai mult față de valoarea medie a

nivelului seric ADN VHB, la 12 luni de tratament valoare AgHBs cantitativ scade cu 4,7 log<sub>10</sub> UI/ml față de baseline, cu 0,5 log<sub>10</sub> UI/ml mai mult față de scăderea valorii medii a încărcării virale la 12 luni față de baseline, respectiv 4,2 log<sub>10</sub> UI/ml.

Dacă la 3, 6, 12 luni, valorile medii ale AgHBs cantitativ și ale încărcăturii virale VHB au avut un trend descendent față de valorile de la baseline, la 24 de luni de tratament se remarcă un trend ușor ascendent față de valoarea medie a AgHBs cantitativ de la 12 luni de tratament. Astfel, după 24 de luni de tratament, valoarea medie a AgHBs crește cu 0,47 log<sub>10</sub> UI/ml față de nivelul de la 12 luni, iar valoarea medie a încărcăturii virale este relativ staționară.

Din Fig. 1 se poate remarca faptul că valorile medii ale Ag HBs cantitativ au fost ușor mai mici decât valorile medii ale încărcăturii virale VHB la cei 48 de pacienți în dinamică. La pacienții AgHBe pozitiv s-a observat că scăderea încărcăturii virale este urmată de scăderea AgHBs cantitativ, trend ce nu s-a respectat și la pacienții cu AgHBs negativ.

**FIGURA 1.** Dinamica nivelurilor serice medii ale AgHBs și a nivelurilor serice medii ADN VHB.**TABELUL 2.** Dinamica AgHBs cantitativ, nivelul seric AND VHB, nivelul seric ALT

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std, Deviation
AgHBs0_cant	48	2,70	6,10	5,4139	1,41886
AgHBs3_cant	48	1,09	5,60	2,6568	1,87446
AgHBs6_cant	48	1,12	5,50	1,3221	2,13908
AgHBs12_cant	48	0,86	3,30	0,7714	1,63477
AgHBs24_cant	48	0,00	5,20	1,2464	2,06406
Viremie 0	48	1,4910	8,1480	5,614417	1,5700659
Viremie 3	48	,0000	8,0410	3,328292	2,2363147
Viremie 6	48	,0000	7,9390	1,82604	2,0771182
Viremie 12	48	,0000	6,8930	1,269146	2,0522286
Viremie 24	48	,0000	6,8960	1,252875	1,9864097
ALT 0	48	16	233	113,60	57,040
ALT 3	48	21	168	66,10	37,242
ALT 6	48	17	197	52,17	30,125
ALT 12	48	18	352	53,17	51,328
ALT 24	48	13	365	50,40	59,101

Urmărind Fig. 1, evaluând viremia medie la momentul inițial, se remarcă o valoare medie de 5,6 lg cu o scădere de 2,3 lg la 3 luni, de 3,8 lg la 6 luni față de momentul inițial 4,34 lg la 12 luni față de momentul inițial și 4,35 lg la 24 luni față de momentul inițial. Se remarcă scăderi importante ale viremiei la 3, 6, 12 luni față de momentul inițial urmată de staționare la 24 luni față de 12 luni.

Aceste puncte de inflexiune se corelează cu reducerea drastică a nivelului încărcăturii virale, ceea ce ar trebui să se traducă ulterior în negativarea AgHBe și respectiv în apariția AcHBe.

Acest lucru este cunoscut drept seroconversie Ag/AcHBe și se corelează cu inactivarea bolii și cu reducerea activității necroinflamatorii urmată de ameliorarea gradului de fibroză.

Urmărind datele din Tabelul 3 observăm că după 3 luni de tratament cu entecavir, 2 pacienți au prezentat non-răspuns primar și un pacient a prezentat creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de nivelul minim constatat, toți fiind necomplianți la tratament.

**TABELUL 3. Răspunsul la tratament**

Răspuns la tratament	T3	T6	T12	T24
Non-răspuns primar	2	0	0	0
Răspuns virologic	8	23	36	34
Răspuns virologic parțial	–	–	5	7
Breakthrough	1	4	2	0

Pacienții care au avut creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de nivelul minim constatat după 6, 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 1mg/zi, iar 5 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 creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de nivelul minim constatat la pacienți la care, după primele luni de tratament, au avut răspuns virologic parțial.

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.

În ceea ce privește dinamica fibrozei, se constată la sfârșitul celor 24 de luni de tratament, din analiza

rezultatelor, că fibroza a regresat la 18 pacienți (37,5%), la 29 pacienți (60,4%) fibroza a staționat, iar la 1 pacient (2,05%) a progresat.

**TABELUL 4. Patternul evolutiv al fibrozei în timpul tratamentului**

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 (2,05%)
Staționare	36 (75%)	29 (60,4%)
Regresie	12 (25%)	18 (37,5%)
Total pacienți	48 (100%)	48 (100%)

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 luni de tratament aveau la momentul inițial F2 – 16 pacienți (33,3%) și F3 – 13 pacienți (27%).

Urmărind dinamica transaminazelor, se remarcă faptul că după 3 luni de tratament 30,4% dintre pacienți aveau răspuns biochimic, la 6 luni 49,6% aveau ALT în limite normale, la 12 luni, 66%, iar la 24 de luni 78% dintre pacienți prezentau răspuns biochimic.

Toate cazurile cu creșterea viremiei cu cel puțin 1 log față de nivelul minim constatat virologic, au fost precedate de creșterea transaminazelor.

La momentul inițial de intrare în lot, 6 (12,5%) pacienți au avut ALT valori normale, dar au avut viremii cu valori medii și grad de fibroză F2, F3, cu toate că, la momentul respectiv, ghidul nu prevedea indicație de tratament.

În momentul de față, această situație are indicație de inițiere a tratamentului în ghidul actual EASLD 2012 al infecțiilor cronice cu VHB.(4)

De menționat faptul că cei 6 pacienți au avut viremii nedetectabile după 12 luni de tratament și au avut răspuns virologic susținut după 24 luni de tratament.

### Corelații AgHBs cantitativ

Dinamica Ag HBs cantitativ la 24 de luni de tratament a fost corelată pozitiv cu modul de transmitere, mediul de proveniență, studiile, doza administrată, vârsta pacientului, nivelul ALT la 24 de luni, nivelul seric ADN VHB la 24 de luni, gradul de fibroză. A fost corelat negativ cu complianța, sexul și IMC (vezi Tabelul 5).



**TABELUL 5. Corelații cu AgHBs cantitativ**

Spearman's rho		transmitere	mediu	studii	ICM	Doza mg/zi	Sex	Vârsta	FibroTest 24	ALT 24	Complianța 24	Viremie 24
AgHBs 24	Correlation Coeff.	.512**	.649**	.661**	-.379**	.403**	-.335*	-.286*	.702**	.582**	-.327*	.998**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.008	.005	.020	.049	.000	.000	.023	.000
	N	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48

\*\*Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

## DISCUȚII

Au existat controverse în ceea ce privește momentul inițierii tratamentului, precum și algoritmul de monitorizare a evoluției infecției VHB sub tratament cu entecavir, întrucât pe parcursul studiului ghidul terapeutic s-a modificat.

Sunt date limitate și în studii cu un număr relativ mic care să urmărească corelații între AgHBs cantitativ și încărcătura virală VHB în tratamentul hepatitei cronice cu VHB cu entecavir.

Un studiu efectuat de Reijnders JG et al a inclus 70 de pacienți cu hepatită cronică cu VHB, din care 33 de pacienți AgHB+ și 37 pacienți AgHB<sub>e</sub>, ce au urmat tratament cu entecavir timp de 48 de săptămâni. Acest studiu a evidențiat faptul că pacienții AgHB<sub>e</sub>+ la baseline, ce pe durata tratamentului au negativat AgHB<sub>e</sub>, au avut scăderi importante ale AgHBs cantitativ în dinamică. În cazul pacienților AgHB<sub>e</sub>-, nivelul AgHBs cantitativ nu a scăzut pe durata tratamentului cu entecavir. (5,6)

Un alt studiu efectuat de Jung et al. pe 28 de pacienți AgHB<sub>e</sub>+, ce au primit tratament cu entecavir, monitorizați pe durata a 12 luni, a evidențiat faptul că scăderea nivelului AgHBs cantitativ a fost puternic corelată cu scăderea încărcăturii virale (p value = 0,044). (7)

Un studiu din 2009 a identificat un mecanism de disparitate între sexe a hepatitei cronice cu VHB pe baza elementelor răspunsului androgen de la nivelul enhancerului I al lui VHB. (8,9)

În cazul studiului nostru, singura corelație în funcție de sex a fost cu AgHBs cantitativ și a fost o corelație liniară negativă.

O limită principală a acestui studiu este reprezentată absența puncției biopsiei hepatice, a testelor de genotipare și testelor de rezistență la tratament, precum și 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

Terapia antivirală cu entecavir a îmbunătățit prognosticul pacienților incluși în studiu după 24 de luni de tratament astfel: 50% dintre toți pacienții incluși în studiu au avut seroconversie AgHB<sub>e</sub>, 76,4% au avut răspuns virologic menținut, 78% au avut răspuns biologic, 37,5% răspuns histologic.

Utilitatea lucrării este legată în primul rând de încercarea de caracterizare actuală a monitorizării tratamentului hepatitei cronice la noi în țară, mai ales că studiile din literatură sunt în mare parte efectuate pe subiecți cu alte constelații genetice (multe pe populații asiatice), cu genotipuri virale distincte față de cele de la noi din țară.

***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. Lok A.S. and McMahon B.J. Chronic hepatitis B:update 2009, *Hepatology*, September 2009, 50(3):661-662
2. Streinu-Cercel A. Totul despre hepatitele și virusurile hepatice. 2009, Coreus Publishing. ISBN 978-973-87499-7-9
3. J. *Viral Hepatology*. 2012 Jun; 19(6):377-86. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01602.x. Epub 2012 Mar 28
4. **EASLD Guidelines 2012** - EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection –www.journal-of-hepatology.eu
5. Reijnders J.G., Perquin M.J., Zhang N., Hansen B.E., Janssen H.L. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2010; 139(2):491-8:104-110
6. 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.
7. 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
8. **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
9. **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