

GHIDURI DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT PENTRU PACIENȚII PEDIATRICI CU INFECTIE CRONICĂ CU VIRUS HEPATITIC B

1. SCOP: asigurarea unui diagnostic corect și precoce, unui tratament corect și a unei monitorizări optime a pacientului pediatric cu hepatita cronică VHB, în condițiile țării noastre

2. DOMENIU DE APLICARE. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ

- Spitalizare continuă sau de zi – secții / compartimente de gastroenterologie pediatrică / medici specialiști/primari în gastroenterologie pediatrică sau pediatrie
- Ambulator pediatrie /medici de familie

3. DEFINIȚII TERMENI UTILIZATI IN PROTOCOL

- Infecția cronică cu virus hepatitic B este definită prin prezenta AgHBs pozitiv timp de minim 6 luni.
- Hepatita cronică cu virus hepatitic B reprezintă afectare hepatică fără ameliorare biochimică, serologică sau histologică timp de minim 6 luni determinată de infecția cu virusul hepatitic B

4. ABREVIERI

Abreviere	Semnificație
VHB	Virus hepatitic B
VHC	Virus hepatitic C
VHD	Virus hepatitic D
CHC	Carcinom hepatocelular
CNAS	Casa Nationala de Asigurari de Sanatate
ANA	Anticorpi antinucleari
ASMA	Anticorpi antifibra musculara metede
LKM1	Anticorpi antimicrozomi hepatici si renali
pANCA	Anticorpi anti-citoplasma neutrofilului cu fluorescență perinucleară
OMS	Organizatia Mondiala a Sanatatii
Ac	Anticorpi
Ag	Antigen
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ALT	alaninaminotransferaza
AST	Aspartat aminotransferaza
LDH	Lactidehidrogenaza
AP	Activitate protrombinica
PT	Timp de protrombina
INR	International Normalized Ratio
RT PCR	Real time-polymerase chain reaction
VSH	Viteza de sedimentare a sangelui
HBIG	Imunoglobulina specifica anti VHB
SVR	Răspuns virusologic susținut
HIV	Virusul imunodeficientei umane
IFN	Interferon

5. IMPORTANTA PROBLEMEI

Mai mult de 360 de milioane de persoane din întreaga lume (6% din populația lumii) sunt infectate cronic de virusul hepatitei B (VHB), dar în ultima decada de timp incidența infecției cu VHB a scăzut prin implementarea măsurilor de imunizare universală și screening-ul donatorilor de sânge. Totuși un număr semnificativ de copii sunt încă infectați în fiecare an, dezvoltă hepatita cronică și necesită terapie și urmărire adecvată.[1]

În timpul copilăriei și adolescenței hepatita cronică B evoluează fără complicații importante, dar 3-5% din purtătorii cronici dezvoltă ciroză și 0,01-0,03% carcinom hepatocelular (CC) înainte de maturitate, riscul crescând la 9-24% pentru întreaga viață.

Deși sunt publicate numeroase Ghiduri internaționale pentru evaluarea și tratamentul pacienților adulți sau pediatrici cu infecție cu virus hepatitic B, în România abordarea terapeutică a copiilor infectați este într-un proces dinamic și se bazează în principal pe Protocolul CNAS din 2015 și este limitată de înregistrarea noilor terapii pentru utilizare pediatrică.

6. EPIDEMIOLOGIE

Prevalența este în scădere în câteva dintre zonele considerate endemice datorită îmbunătățirii statutului socio-economic, programelor eficiente de vaccinare și tratamentelor antivirale eficiente. Cu toate acestea, migrația populației modifică în prezent prevalența și incidența în mai multe dintre țările europene cu niveluri reduse ale infecției datorită ratelor mai mari de prevalență a HBsAg la imigranți și refugiații din afara Europei. Prevalența infecției cu VHB variază semnificativ în diferite zone geografice. Conform datelor OMS prevalența hepatitei B este cea mai mare în regiunea Pacificului de Vest și în regiunea africană unde 6,2% și respectiv 6,1% din populația adultă este infectată. În regiunea est-mediteraneană, regiunea Asia de Sud-Est și regiunea europeană rata de infecție cu VHB aproximativ 3,3%, 2,0% și, respectiv, 1,6% din populația generală. În America 0,7% din populația regiunii este infectată și în Europa de Vest 0,3%.

La copil, proporția de cazuri noi este mai mică, 8% nou infectați apar la copiii sub 10 ani și un procent adițional de 10% la grupa de vârstă 11-18 ani.[2][3]

Conform unui studiu realizat în 2013, prevalența infecției cronice cu VHB în România este de 4,4% și prevalența totală a prezenței Ac antiHBc ca dovadă a unei infecții anterioare cu VHB este 27,0%. Nu există date legate de incidența infecției cu virusuri hepatitice la copil în România.[2][4]

Riscul actual de infectare cu VHB după transfuzia de sânge este estimată la 1 din 500.000 pe unitate de expunere în regiunile în care screening-ul donatorilor și testarea sângelui au fost implementate. Transmiterea de la mamă la copil reprezintă mai mult de 50% din infecțiile cronice în zonele endemice. După expunere, riscul de cronicizare este de 90% la nou-născuți, de 25-30% la sugari și copii cu vârsta sub 5 ani și <5% la adolescenți sau adulți [1][5]

7. ISTORIA NATURALA

Hepatita cronică cu virus hepatitic B este definită prin prezența AgHBs pozitiv timp de minim 6 luni.

Momentele evolutive ale infecției cu VHB pot fi definite astfel:

- **Infecția acută:** după infecție primii markeri detectabili sunt AgHBs și anticorpii anti HBc de tip IgM. Aceștia apar în primele 1-2 luni de la infecție, înaintea apariției primelor simptome, concomitent cu

creșterea valorilor serice ale transaminazelor. Detectarea AgHBe reflectă replicarea virală și infecțiozitate crescută.

- vindecarea infecției acute: anticorpii antiHBc de tip IgM sunt înlocuiți de AcHBc de tip IgG. În același timp se dezvoltă și anticorpi antiHBs (Ac antiHBs) ce indică vindecarea infecției acute și imunitate pentru reinfecție. Perioada în care AgHBs a fost neutralizat de către antiHBs, când în ser nu se detectează AgHBs sau Ac antiHBs se numește “fereastră imunologică” și durează aproximativ 2 săptămâni. În această perioadă singurii markeri serologici al infecției virale sunt Ac antiHBc de tip IgM și nivelul încă detectabil al ADN-VHB. La persoanele ce au trecut prin infecție IgG antiHBc poate rămâne detectabil pentru toată viața.
- Seroconversia “e”: negativarea AgHBe și apariția Ac anti HBe
- Seroconversia “s”: negativarea AgHBs și apariția Ac anti HBs
- Reactivarea infecției cu VHB se datorează persistenței ADN-ului dublu catenar, circular, închis prin legături covalente (Covalently closed circular -cccDNA) la pacienții considerați vindecați de infecția cu VHB, dar care sunt supuși unor terapii imunosupresoare.
- Infecția cronică: este indicată de persistența AgHBs mai mult de 6 luni fără să se dezvolte Ac antiHBs. Asemănător infecției acute, anticorpii de tip IgM anti HBc sunt înlocuiți de anticorpi de tip IgG. AgHBe este prezent variabil în infecția cronică el fiind un indicator al replicării virale, viremiei înalte și infecțiozității crescute. Când AgHBe nu este prezent se pot detecta antiHBe.
- Imunizarea după vaccinare: prezenți Ac antiHBs și Ac antiHBe fără alți markeri pozitivi. [2]

Infecția cronică la copil este cel mai adesea asimptomatică, fără impact asupra creșterii și dezvoltării pe etape de vârstă și fără modificări la examenul clinic.[6]

În infecția perinatală se presupune că transferul transplacentar al AgHBe matern determină toleranța celulelor Th specifice la AgHBe / AgHbc în utero și explică rata de cronicitate mai mare la copiii născuți din mame cu AgHBe-pozitiv și diferențele de persistența a virusului la vârste diferite.

Anticorpii de tip IgG antiHBc și antiHBs sunt transferați de la mamă la făt transplacentar, prin urmare ei nu sunt utili ca markeri de diagnostic. Persistența Ac anti HBc de tip IgG mai mult de 18 luni și a Ac antiHBs transmiși de la mamă la făt mai mult de 2 ani reprezintă criteriu pentru infecție perinatală persistentă. Infecția perinatală adesea evoluează pentru 5-10 ani cu afectare hepatică minimă, viremie înaltă și transaminaze normale, fază de imunotoleranță. Copiii cu transaminaze crescute și AgHBe pozitivi pe termen lung în proporție de 1-5% dezvoltă ciroza și de 0,01- 0,03% dezvoltă carcinom hepatocelular (CHC). Rolul genotipului viral asupra riscului de dezvoltare CHC nu este clarificat la populația pediatrică (80% din CHC la copil apare la infecția cu VHB genotip B, în timp ce la adulți la genotipul C și F). Seroconversia la anti-HBe reduce riscul de dezvoltare a CHC, dar 0,2% dintre adulții cu AgHBe negativ și 1,6% din purtătorii de Ag HBs asimptomatici dezvoltă totuși CHC. Hepatita cu AgHBe-negativ (infecție cu virus mutant) afectează aproximativ 10% dintre pacienții pediatrici, care prezintă o progresie mai severă a bolii și au o incidență mai mare de CHC.

Purtătorii inactivi nu au semne de progresie a bolii în aproximativ 20 de ani, 7% -25% dintre aceștia pierd AgHBs și prezintă Ac anti HBs pe parcursul vieții, marcând vindecarea infecției VHB, dar acest eveniment este rar în copilărie (0,6-1% / an). ADN covalent circular închis (ADNccc) persistă la infinit în hepatocite, replicarea virală se menține la nivel scăzut, chiar la testare negativă pentru Ag HBs și

prezenta ac anti HBs, reactivarea este posibila in situatii de imunosupresie. Genomul VHB se poate integra în genomul gazdei, cu risc de aparitie a CHC chiar și după pierderea AgHBs.[1]

8.STABILIREA DIAGNOSTICULUI

Anamneza

- Antecedente personale : interventii chirurgicale/stomatologice, transfuzii, dializa, transplant, tratamente injectabile cu masuri de sterilizare incerte, expunere posibila la infectie VHB (contact cu produse potential infectante la nivelul ochilor, cavitatii bucale, organe genitale), tatuaje, piercing
- Antecedente heredocolaterale: mama sau alti membri din familie infectati cu VHB, tipul nasterii, profilaxie specifica VHB
- data debutului/depistarii/diagnosticului
- afectiuni asociate
- tratamente anterioare: durata, tip medicatie, raspuns terapeutic, efecte adverse

Simptome/semne: sugestive pentru afectare hepatica (icter, urini hiperchrome, astenie, dispepsie, fenomene extrahepatice: poliartrita, afectare renala, eruptii, nevrita

Examenul obiectiv complet, cu determinare: greutatea, înălțimea, IMC, stadiul pubertar, dimensiuni ficat, splina, semne de decompensare hepatica (stelute vasculare, circulatie colaterala, ascita, sangerare din varice esofagiene, encefalopatie)

Investigațiile paraclinice – se efectuează teste pentru diagnosticul pozitiv și diferențial

- hemograma, teste biochimice care demonstreaza afectarea hepatica: transaminase (AST, ALT, LDH), bilirubina cu fractiuni, teste care evalueaza severitatea disfunctiei hepatice: teste de coagulare (PT, AP, INR), albumina serica
- teste serologice specifice infectiei VHB: AgHBs, Ac anti HBs, AgHBe, Ac anti HBe, Ac anti HBc IgM si IgG, ADN – VHB. Tehnica cea mai folosita, considerata “gold standard” este analiza ADN-ului VHB extras din plasmă realizat prin polymerase chain reaction (rtPCR). Folosind tehnicile de PCR o valoare mai mica de 10^5 copii/ml (2000ui/ml) corespunde unei forme inactivate, neprogresive de hepatita cronică cu VHB. Datorită fluctuațiilor viremiei în cursul bolii hepatice pentru a defini starea de purtător inactiv sunt necesare minim 2 determinări succesive ale viremiei în decurs de 1 an. Infecțiile oculte cu VHB se consideră că sunt prezente la viremii mai mari de 5 IU/mL.
- Teste pentru excluderea/coexistenta altor afectiuni hepatice: autoanticorpi (Ac AN, ASMA, LKM1, pANCA), ceruloplasmina, AcVHC, AcVHD, lipide, colesterol, trigliceride, cuprurie, VSH, electroforeza proteinelor serice, imunograma
- Ecografie abdominala: evidentiaza dimensiunile ficatului/splinei, modificarile de structura, fluxul si dimensiunile vaselor sanguine din sistemul porto-splenic, prezenta lichidului de ascita
- Teste pentru depistarea comorbiditatilor sau decompensarii bolii hepatice: creatinina serica (la pacientii cu insuficienta renala este necesara si rata de filtrare glomerulara), endoscopie digestiva superioara, alfa fetoproteina (la nivel seric al alfa fetoproteinei > 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM de abdomen cu substanta de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului)

- Evaluarea fibrozei hepatice prin tehnici non-invazive: Fibroscan, Fibrotest, Fibromax in situatii specifice (status de imunotoleranta pentru a demonstra afectarea hepatica)
- Biopsie hepatica si examen histopatologic in situatii specifice (status de imunotoleranta pentru a demonstra afectarea hepatica)

9. STABILIREA FAZEI EVOLUTIVE A INFECTIEI

Interrelația dintre replicarea virală și răspunsul imun al gazdei are implicații în patogenia și progresia leziunilor hepatice. Pacienții cu hepatită cronică VHB pot evolua în trei faze diferite

- faza de imunotoleranță (AgHBe pozitiv, AgHBs pozitiv, nivel seric ridicat al viremiei, transaminase normale, absența bolii hepatice active la examen histologic). Această situație este mai frecvent întâlnită în infecțiile perinatale și poate persista 10-30 de ani,
- faza de clearance imun sau imunoactiva: AgHBs pozitiv, Ag HBe pozitiv/negativ, nivel seric ridicat al ADN-VHB, transaminase crescute, boală hepatică activă la examen histologic Aceasta forma de boala se poate complica cu ciroză hepatică, carcinom hepatocelular sau decompensare hepatică.
- purtător cronic de VHB inactiv și asimptomatic (Control imunitar „low level carrier”) AgHBs pozitiv, AgHBe negativ nivel seric al ADN-VHB<2000 UI/ml), transaminase normale, absența bolii hepatice activă la examen histologic.
- infecție ocultă HBV: AgHBs negativ și anticorpi pozitivi anti HBc cu sau fără anticorpi detectabili anti-HBs. Tehnicile de amplificare sensibile pentru detecția ADN-VHB reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul acestei afecțiuni. [1][2]

10. TRATAMENT

TRATAMENT PROFILACTIC

Screening-ul universal. Prezenta AgHBs la testare serologica confirma infectia cu VHB. La femeia gravida în timpul sarcinii (luna 2 și luna 7 de sarcină) este intens recomandat pentru reducerea riscului de infecție neonatală. La sugarul provenit din mama VHB pozitiva prezența AgHBs la 24 ore și/sau la vârsta de 1 lună si un test pozitiv la vârsta de 6 luni confirma infectia. [7]

Vaccinarea este cea mai eficientă măsură de prevenire a transmiterii VHB.

Vaccinul recombinant induce răspuns seroprotector (anti-HBs >10 mIU/ml) la 95% din subiecți vaccinați cu trei doze. Prima doză de vaccin monovalent se administrează intramuscular tuturor nou născuților în primele 24 de ore de la naștere și este urmat de 2 sau 3 doze (monovalent sau combinat) la interval minim de 4 săptămâni. Prematurii cu greutatea la naștere <2000 g trebuie să primească 3 doze după doza de la naștere. Demonstrarea imunitatii după vaccinare prin dozarea Ac anti-HBs este recomandată pentru populațiile cu risc crescut (sugari născuți de mame HBsAg pozitive și sau alți subiecți imunocompromiși), si se efectueaza la 1-2 luni de la sfârșitul programului de vaccinare. Revaccinarea cu alte 3 doze induce un răspuns protector anti-HBs la majoritatea celor care nu răspund la prima vaccinare. Subiecții imunocompromiși trebuie testati anual și revaccinati dacă Ac anti-HBs <10 mIU / ml protecția la subiecții vaccinați dovedita prin prezenta Ac anti-HBs nedetectabile este de lunga durata, nu există dovezi clare pentru recomandarea administrării unei doze de rapel la persoanele imunocompetente vaccinate complet. [1]

Vor fi, deasemenea, vaccinati toti copiii mai mici de 18 ani nevaccinați [3]

Imunoglobulina specifica anti VHB (HBIG) se recomanda a fi administrata intramuscular tuturor nou nascutilor proveniti din mame infectate cu VHB ca masura de imunizare pasivă imediată. Administrarea vaccinului și a HBIG la nou-născuții din mame Ag HBe pozitive în decurs de 12-24 ore de la naștere permite obținerea unei rate de protecție de 90% (98% atunci când mamele sunt Ag HBe-negative).[1]

La nou nascutii proveniti din mame cu AgHBe pozitiv protectia prin imunizare active si pasiva este doar de 83% si rata de cronicizare a infectiei VHB este de 54%, riscul fiind mai mare daca mama este infectata cu genotipul C, mamele prezinta titru inalt de AgHBs sau nasterea a fost pe cale vaginala.[8]

Tratament cu analogi nucleosidici/nucleotidici la gravidele infectate cu VHB cu viremie $> 2 \times 10^5$ IU/mL în ultimul trimestru de sarcină (Saptamana 28) este recomandat în prezent pentru a preveni transmiterea verticală a VHB [7]

Alăptarea nu contribuie semnificativ la transmiterea VHB de la mamele infectate la sugarii care au primit imunoprofilaxie activă și pasivă, Contraindicatiile alaptarii sunt prezenta ragadelor sangerande mamelonare. Nu exista date suficiente legate de excretia in lapte a analogilor nucleotidici sau nucleosidici administrati la mama, dar se stie ca administrarea Lamivudinei si Tenofovirului in perioada de alaptare este sigura, Entecavirul nu este complet studiat pentru potentialul sau cancerigen, nu exista date pentru Telbivudina.[1][7][9]

Aplicarea masurilor de profilaxie pasiva, activa si a terapiei cu analogi nucleotidici sau nucleosidici la mama in ultimul trimestru scade riscul transmiterii vertical a VHB la 0,85%.[10]

TRATAMENT ANTIVIRAL

Necesitatea tratamentului trebuie evaluată periodic pentru a initia terapia la depistarea afectarii hepatice. La 6 luni este necesara evaluarea citolizei si a AgHBe. La pacienții cu ALT crescut si AgHBe pozitiv evaluarea se va face la fiecare 3 luni timp de cel puțin un an. La pacienții cu AgHBe negativi,viremia si ALT trebuie monitorizate la 4 luni in primul an pentru a exclude hepatita AgHBe-negativă. Purtătorii inactivi (ADN normal ALT și VHB <2000 UI / ml)sunt monitorizați la 6 luni pe toata durata vietii. Investigatia trebuie sa cuprinda evaluarea completa a functiei hepatice si ecografie hepatica pentru depistarea CHC. Alfa-fetoproteina (AFP) nu oferă sensibilitate și specificitate suficiente pentru supravegherea eficientă.

HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI

.Criterii de includere în tratament[11][12]:

- Varsta
 - ≥ 3 ani pentru terapia cu Interferon
 - ≥ 2 ani pentru terapie cu Entecavir sirop si greutate $\geq 32,6$ kg pentru Entecavir tablete
 - ≥ 12 ani si ≥ 35 kg pentru terapie cu Tenofovir
- biochimic: ALT peste valoarea normala ($>1,5$ x VN sau >60 UI/L)
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv – la doua determinari succesive la minim 6 luni interval intre determinari
 - Indiferent de prezenta sau absenta AgHBe
 - ADN- VHB ≥ 2000 UI/ ml*
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibro-actitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacientilor cu valori normale ale transaminazelor si viremie VHB

>2000 ui/ml, înainte de initierea medicatiei antivirale. Daca evaluarea histologica arata cel putin F1 sau A1 pacientii sunt eligibili pentru medicatia antivirala

*Conform ghidului ESPGHAN terapia antivirala este initiata la pacientii cu AgHBe pozitiv la incarcatura virala >20 000UI/ml si la pacientii cu AgHBe negativ la viremie > 2000UI/ml. Conform Ghidulul CNAS Romania din 2015 terapia antivirala este initiata la pacientii cu VHB cu AgHBe pozitiv sau negativ la incarcatura virala >2000UI/ml.

Schema de tratament la pacientul naiv[11][12]

- Interferon standard α -2b
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6milioane ui/m²/administrare (100 000ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni
- Tenofovir disoproxil fumarate
 - Adolescenti cu varsta cuprinsa intre 12 si <18 ani, si greutate \geq 35kg
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: minim 2 ani, nu se cunoaste durata optima a tratamentului (se continua pana la disparitia AgHBs)
- Entecavir
 - Doza recomandată:
 - 0,5 mg/zi pentru pacienti cu greutate corporala peste 32,6 kg
 - La pacientii cu greutate corporala <32,6 kg ar trebui administrata solutie** (tabel 1)
 - Durata terapiei: – 6 luni dupa ce se obtine seroconversia HBs
 - Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii si adolescentii cu insuficienta renala si hepatica
 - Pentru initierea terapiei cu Entecavir pacientii trebuie sa nu fi primit anterior terapie cu analogi nucleosidici (Lamivudina)

Greutate corporala (rotunjita la cea mai apropiata valoare 0,1kg)	Doza in administrare unica zilnica
10,0-14,1 kg	4,0 ml
14,2-15,8 kg	4,5 ml
15,9- 17,4 kg	5,0 ml
17,5 – 19,1 kg	5,5 ml
19,2-20,8 kg	6,0 ml
20,9-22,5 kg	6,5 ml
22,6-24,1 kg	7,0 ml
24,2-25,8 kg	7,5 ml
25,9-27,5 kg	8,0 ml
27,6- 29,1 kg	8,5 ml
29,2- 30,8 kg	9,0 ml
30,9-32,5 kg	9,5 ml
Peste 32,6 kg	10,0 ml

Tabel 1. Doza de Entecavir in functie de greutatea corporala la copil[2]

** Entecavir solutie nu este disponibil pentru moment in Romania[11][12]

Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b , Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina , Adefovir nu au aprobare in Romania la pacientul cu varsta sub 18 ani.

Decizia terapeutica initiala respecta algoritmul din fig 1, algoritmul de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita conica VHB in cazul schemelor terapeutice continand interferon este prezentat in fig 2 si cel de monitorizare a terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici este prezentat in Fig 3



Figura 1 – Algoritm de evaluare si indicatie terapeutica in hepatita conica VHB [1]

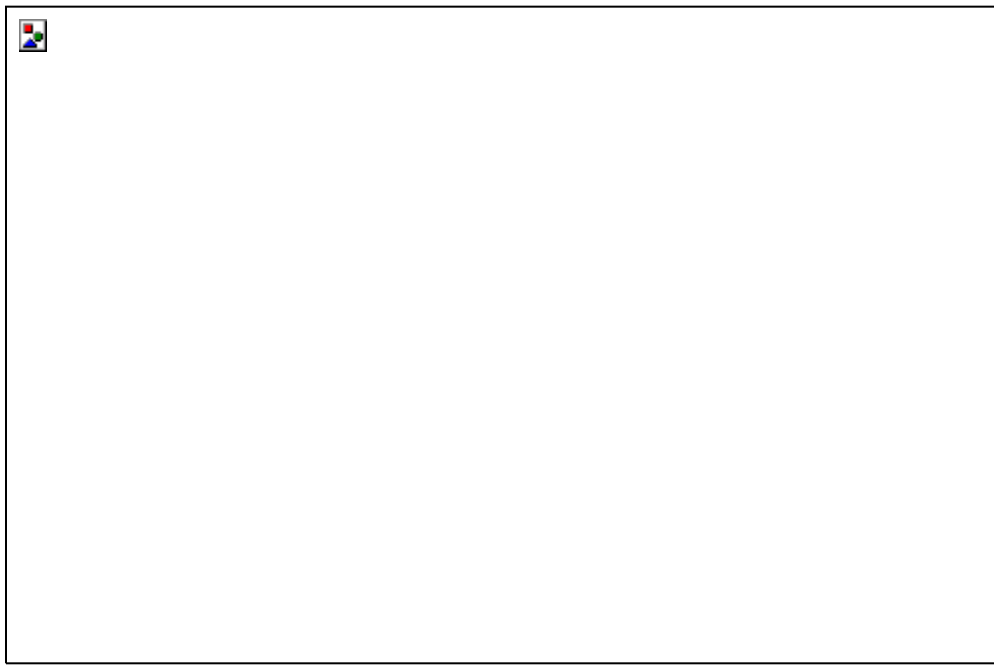


Figura 2 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita conica VHB in cazul schemelor terapeutice continand interferon [11]

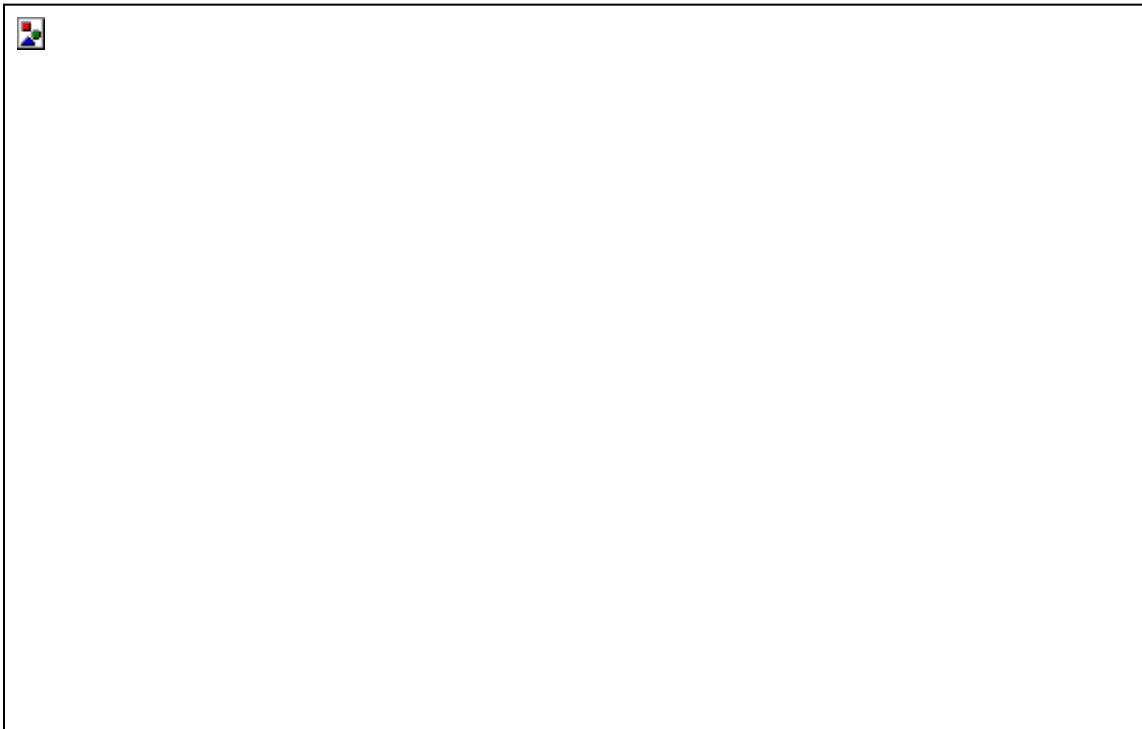


Figura 3 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita cronica VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici [11] [12]

DEFINIREA RASPUNSULUI

Raspuns biochimic normalizarea nivelurilor ALT, care reflectă reducerea indicelui de activitate histologică. Nivelul ALT poate fluctua foarte mult în timp și poate rămâne ridicat chiar 6-12 luni după seroconversia “e”. Nivel ALT trebuie monitorizat la fiecare 3 luni în primul an post-tratament și la 6 luni în al doilea an post-tratament.[1]

Răspunsul serologic

Seroconversia”e” este definita ca pierderea AgHBe și seroconversie la Ac anti-HBe

Seroconversia”s” este definita ca pierderea de AgHBs și dezvoltarea Ac anti-HBs

Răspuns virusologic: niveluri nedetectabile de ADN VHB

la 3-6 luni de tratament pentru pacienții tratați cu analogi nucleotidici sau nucleosidici sau ADN VHB <2000 UI / ml după 6 luni și la sfârșitul tratamentului cu IFN.

Răspuns complet: raspuns biochimic si virusologic asociat cu seroconversie „e” si „s”

Răspuns virusologic susținut (SVR): raspuns virusologic persistent minim 12 luni de la oprirea tratamentului.

Răspuns virologic menținut: ADN VHB nedetectabil sub terapie antivirală pe termen lung.

Răspuns virologic parțial: scăderea ADN-VHB cu mai mult mai mult de 1 log₁₀UI/ml dar detectabil după cel puțin 6 luni de tratament cu analogi ncleosidici sau nucleotidici.

Non-răspuns primar: scădere mai mică de 1 log₁₀ UI/ml a nivelului ADN VHB de la momentul inițial la 3 luni de terapie.

Recadere virusologica: creșterea nivelului ADN VHB cu mai mult de 1 log₁₀ UI/ml în timpul terapiei, cel mai adesea prin noncompliance sau apariția rezistenței.

Evaluarea histologică a activității necroinflamatorii nu este un criteriu de evaluare a răspunsului la tratament în studiile pediatrice.[1][11]

SITUATII PARTICULARE

. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți fara raspuns sau cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu Interferon/Entecavir/Tenofovir care indeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu un alt medicament antiviral conform schemei terapeutice si de monotizare identica cu cea a pacientilor naivi

CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ VHB (clasa Child Pugh A)

Entecavir este recomandat pacientilor pediatrici cu boala hepatica compensata, fara a fi mentionat in indicatiile terapeutice termenul de ciroza. Ciroza hepatica trebuie demonstrata prin examen histopatologic si apreciata ca si grad de compensare prin sistemul de scor pentru ciroza Child-Turcotte-Pugh. Pacientii cu ciroza hepatică compensată VHB (clasa Child Pugh A) primesc terapie cu Entecavir in aceeasi schema terapeutica precum hepatita cronica VHB

CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ VHB

In acest moment nu exista terapie antivirala specifica pentru aceasta categorie de pacienti

HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul aflat in stadiul replicativ ;
 - la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutica cu Interferon alfa 2b conform schemei si monitorizarii pacientilor naivi cu hepatita cronica VHB
 - la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie si monitorizare pentru pacientii naivi cu hepatita cronica VHC (PegIFN si Ribavirina)

COINFECTIE VHB-HIV – fără criterii de inițiere a terapiei antiretrovirale

- Hepatita cronica cu VHB-HIV are aceleasi indicatii de terapie ca monoinfectia VHB
- Pacient fara criterii de initiere terapie pentru hepatita cronica VHB va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV
- Pacientii infectati cu HIV/VHB au risc crescut de rezistenta la Lamivudina Entecavir si tenofovir administrate in monoterapie (pot fi folosite concomitent cu terapia antiretrovirala)
- La pacientii infectati cu VHB/HIV combinația de tenofovir (aprobat in infectia cu HIV la copii ≥ 2 ani) și emtricitabină sau lamivudină este tratamentul recomandat.
- VHB poate fi tratat înainte de instituirea unei terapii anti-HIV cu medicamente inactice împotriva HIV (IFN) .[1][9]

COINFECTIE VHB + VHD

- IFN-a este medicament de elecție pentru acești pacienți,

PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Toți copiii care necesita chimioterapie sau imunosupresie trebuie testati pentru AgHBs, Ac anti-HBs și Ac anti-HBc, pacienții seronegativi trebuie vaccinați.

- Purtatorii inactivi de VHB care necesita terapie cu imunosupresoare (transplantat de organe, transplant medular sau de celule stem, chimioterapie, corticosteroizi, terapie biologica) trebuie sa primeasca tratament profilactic cu analogi nucleotidici sau nucleosidici pentru a preveni reactivarea VHB, durata tratamentului fiind de 12 luni de la incetarea imunosupresoarelor. Lamivudina poate fi suficienta la pacientii cu viremii mici, dar analogii nucleotidici sau nucleozidici cu rate mici de rezistenta vor fi folositi la pacientii cu cure repetate sau prelungite de imunosupresie.
- Copiii cu AgHBs negativ, dar Ac anti-HBc pozitivi (infecție VHB in antecedente) si ADN-VHB detectabil sunt tratati ca pacienti cu AgHBs pozitiv. Dacă au ADN VHB nedetectabil primesc profilaxie de reactivare a infecției cu VHB. [1]

TRANSPLANTUL DE ORGANE

- Dacă beneficiarul transplantului a fost imunizat cu succes înainte de operație, riscul infecției cu VHB după transplantul de organe solide (altul decat cel hepatic) de la donatori AgHBs negativ, Ac anti-HBc-pozitiv (donator cu antecedente de infectie VHB) este scăzut, chiar daca primesc imunosupresie. Riscul de infecție este mai mare după transplantul de ficat de la donatori Ac anti-HBc pozitivi, cu risc de 10% a hepatitei de novo si de 69% de reactivare a unei infectii.
- La pacienții vaccinați cu succes doar prezența Ac anti-HBs nu garantează protecția împotriva infecției de novo cu VHB, este necesar un titru protector de Ac anti-HBs (> 200 mIU / ml).
- In situatia transplantului de la un donator cu Ac anti HBc pozitivi este necesara imunizare (titru Ac anti-HBs adecvat), profilaxie cu Lamivudină, Tenofovir sau Entecavir pentru o perioadă de timp nedeterminată și HBIG. Cel mai bine in pediatrie ar trebui sa nu se ia in considerare posibilitatea transplantului hepatic de la donator anti HBc pozitiv.

Bibliografie

1. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Journal of Hepatology 2013 vol. 59 j 814–829
2. Pacurar D, Hepatitele cronice virale in *Tratat de Pediatrie Iordachescu F, Georgescu A, Miron I, Marginean O, Ed ALL, 2019; 993-1011*
3. WHO GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, updated 18 Jul 2019
4. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C. The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan;25(1):56-64.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398
6. R Iorio, A Giannattasio, F Cirillo, L D'Alessandro, et al Long-Term Outcome in Children with Chronic Hepatitis B: A 24-Year Observation Period *Clinical Infectious Diseases*, Volume 45, Issue 8, 15 October 2007, Pages 943–949,

7. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100. Epub 2015 Oct 8.
8. Mavilia MG, Wu GY Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis *J Clin Transl Hepatol.* 2017 Jun 28; 5(2): 119–129.
9. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, et al Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 49, No. 1, July 2009
10. Joshi SS., Coffin CS Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics *Hepatology Communications*, VOL. 4, NO. 2, 2020
11. www.cnas.ro. Casa Nationala de Asigurari de Sanatate. 12 martie 2015. http://www.cnas.ro/hih//theme/cnas/js/ckeditor/filemanager/userfiles/DIM/MO0172Bis_ANEXE1_28.pdf.
12. http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Lista%20protocoalelor%20%20terapeutice%20actualizate%20prin%20Ordinul%20MSCNAS%20nr%20846-818_2017-25.07.2017%20%20.pdf, iulie 2017