

# ACTUALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN HEPATITELE CRONICE POSTVIRALE ACTIVE

G. Colțan\*

## REZUMAT

Sunt prezentate posibilitățile actuale de tratament în hepatitele virale de tip B, D și C. Pe lângă  $\alpha$ -interferon, consacrat în terapia patogenică a hepatitei virale cronice sunt înfățișate asocieri posibile cu: corticosteroizi; analogi de nucleozide (ribavirină, penciclovir); acizi biliari; vaccinarea terapeutică în cazul hepatitei B; oligonucleotide antisens; acyclovir; foscarnet; vidarabină; chimioterapice antiretrovirale. Cele mai bune rezultate par a fi obținute de asocierea  $\alpha$ -interferon cu ribavirină, precedată de o corticoterapie scurtă care să provoace replicarea virală.

**Cuvinte cheie:** hepatită cronică; interferon; ribavirină.

## ABSTRACT

### New therapeutical aspects in acute postviral hepatitis

The author presents the existing possibilities in hepatitis B, D and C treatment. Beside  $\alpha$ -interferon, already accepted for in pathogenical treatment of chronic viral hepatitis, possible associations with corticosteroids, nucleoside analogs (ribavirin, penciclovir), biliary acids, therapeutical immunization for B hepatitis, antisens oligonucleotides, acyclovir, foscarnet, vidarabin, antiretroviral chemotherapeutics are presented. The best results seem to be obtained with an association of  $\alpha$ -interferon and ribavirine, with a previous short corticotherapy cure which determine viral replication.

**Key words:** chronic hepatitis, interferon, ribavirine.

Sunt cunoscute în prezent șase tipuri de virusuri hepatice: A, B, C, D, E și G. Acestea sunt larg răspândite pe glob și, bineînțeles, și în țara noastră unde constituie încă o importantă problemă de sănătate publică. Sigur în România există hepatite virale A, B, C, D și, după unele studii, E. Nu s-au făcut încă determinări pentru hepatita G, recent descoperită, diagnosticul fiind deocamdată rezervat anumitor laboratoare din străinătate. Pentru hepatitele A, B, C și D există posibilități diagnostice, aproape toate fiind acum accesibile și României.

Hepatitele A și E sunt hepatite cu transmitere fecal-orală, digestivă și (foarte important) nu cronicizează. Există totuși unele studii, mai ales pentru hepatitele E, că acestea pot trece în hepatita cronică. Hepatitele acute B și C se pot croniciza și pot evolua spre ciroză post-virală activă și carcinom hepatocelular. Procentul de cronicizare este diferit.

Având în vedere numărul mare de cazuri de hepatite cu transmitere parenterală și consecințele cronicizării infecției, prevenirea transmiterii sau tratarea acestor cazuri devine de o importanță capitală. În afara respectării regulilor generale de dezinfecție, asepsie și antisepsie, un control riguros la nivelul centrelor de transfuzii, poate reduce la maximum și chiar elimina riscul transmiterii parenterale.

Din păcate și în țara noastră se înmulțesc unele practici cu risc asupra cărora nu există încă un control eficient: prostituția, consumul de droguri i.v. În spitalul nostru au apărut deja câteva cazuri de hepatite acute virale cu transmitere parenterală la drogați pe cale i.v.

Având aceleași căi de transmitere, la pacienții HIV+, procentul de infecții cu virusurile hepatice B și C este foarte mare (tabelul I).

### Tabelul I

Prevalența coinfecției HIV-HBV:		Prevalența coinfecției HIV-HCV:	
- homosexuali	21%	- hemofilici	78%
- heterosexuali	14%	- toxicomani	64%
- hemofilici	14%		
- toxicomani i.v.	7%		

## Profilaxia infecției cu virusurile hepatice parenterale

Profilaxia pasivă: imunoglobuline specifice (pentru hepatita B).

Profilaxia activă: vaccinare pentru hepatita B-Engerix-B și GenHevac B (se previne implicit apariția hepatitei D); pentru hepatita C vaccinurile sunt în lucru.

## Tratamentul medicamentos

Trebuie spus de la bun început că **nu există tratament etiologic**. Totuși, în analogie cu terapia combinată utilizată în tratamentul infecției HIV, controlul virologic al hepatitelor virale B și C poate fi obținut cu ajutorul unor **combinații antivirale**.

Tratamentul combinat are avantajul accelerării eliminării virale și, scurtând această perioadă, diminuează riscul apariției unei ciroze virale active. **Există și ideea tratării cirozei pentru prevenirea apariției cancerului hepatic** (în sprijinul acestei idei sunt multe studii cu alfa interferon).

## Posibilități terapeutice

1) **Alfa interferonul - agent antiviral și imunomodulator**. Există trei tipuri de alfa-interferon comercializate în România (făcând abstracție de produsele cubaneze și coreene considerate de specialiști prost dozate și prost condiționate):

alfa 2 a (Roferon A - Hoffman - La Roche)	recombinat
alfa 2 b (Intron A - Schering Plough)	recombinat
alfa N1 (Wellferon Glaxo - Wellcome)	limfoblastoid.

Dr. Gabriel Colțan, medic primar - Spitalul clinic de boli infecțioase "Colentina", București

2) **Antiinflamatoare nesteroidiene:**

indometacin 75 mg/zi  
ketoprofen 300 mg/zi

Deși agenții antiinflamatori nu au activitate antivirală specifică, ei inhibă **prostaglandinele**, care au efect imunosupresiv, ca de exemplu inhibarea proliferării de limfocite. Ei se pot folosi în combinație cu alfa-interferon, pe toată perioada terapiei cu acesta.

3) **Corticoizi** - prednison 40 mg/zi o săptămână, 30 mg/zi a doua săptămână și 20 mg/zi a treia săptămână; **acest pretratament de trei săptămâni contribuind la "expunerea" virusului la tratamentul cu alfa interferon.**

4) **Analogi de nucleozide:**

**Ribavirina** (Virazole, Virazid, Vilona - ICN Pharmaceuticals) este un analog de guanozină cu administrare orală, în doze de 800 - 1000 mg/zi. Nu este încă înregistrată în România.

**Penciclovir** (inhibă sigur replicarea virală), **Famciclovir** (SKB), **Lamivudina** (3 TC, Epivir Glaxo-Wellcome), **Lobucavir** (BMS), **Adefovir dipivoxil** (Gilead Sciences); toate aceste medicamente folosite în tratamentul infecției HIV, au față de alfa interferon avantajul administrării orale.

5) **Acizi biliari:** ac. taurodezoxicolic (TUDCA) și ac. ursodezoxicolic (Delursan, Ursofalk) în doze de 250 mg de două ori pe zi sunt dovediți utili în hepatitele cronice cu colestață.

6) **Vaccinarea terapeutică** pentru hepatita B. Se folosesc trei doze vaccinale la o lună interval (vaccinare accelerată). Rezultatele sunt încurajatoare, **vaccinarea reducând sau stopând replicarea HBV la aprox. 40% dintre purtătorii de AgHBs.**

7) **Alte încercări terapeutice:** Oligonucleotide antisens, ribozymes, interferon-gamma, tymosin, fialuridina, vidarabina, suramina, foscarnet, acyclovir, levamisol, AZT (Retrovir), DDI (Videx). Studiile despre acestea sunt încă insuficient documentate și puțin convingătoare.

## Tratamentul hepatitei B

**Alfa interferonul** este recunoscut ca fiind singurul agent cu efect de durată. La o schema terapeutică de 6 MU x 3/săptămână, timp de 6 luni, 50% din pacienții tratați au răspuns inițial favorabil, iar 25 - 40% au prezentat răspuns susținut. Alte scheme terapeutice folosesc 5 MU zilnic sau 10 MU x 3/săptămână timp de 6 luni. Administrarea de corticoizi înainte de tratamentul cu alfa interferon crește răspunsul favorabil la interferon. Se propune chiar tratamentul fazei acute a hepatitei virale de tip B, dacă Ag Hbe persistă mai mult de 2 luni. Criterii de includere în tratamentul cu alfa interferon:

- **Transaminaze crescute și Ag HBs și Ag Hbe prezenți în ser;** se determină la debut, la sfârșitul tratamentului și la 6 luni de la oprirea lui.
- **HBV-DNA prezent, determinat prin PCR**
- **Biopsia hepatică - leziuni de hepatită cronică cu fibroză.**

La debutul tratamentului poate să apară un sindrom pseudo-gripal cu febră, cefalee, mialgii, în 10 - 40% din cazuri fiind necesară reducerea dozelor. Totuși simptomatologia poate persista apărând oboseală, depresie, afectare medulară, în 5 - 10% din cazuri fiind necesară oprirea tratamentului. Efectele adverse ale interferonului sunt multiple: **sistemice** - febră, oboseală, cefalee, mialgii,

artralgii, anorexie, scădere în greutate, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, căderea părului, reacții de hipersensibilizare; neurologice - dificultate în concentrare, lipsa de motivație, tulburări de somn, delirium, dezorientare, convulsii, comă, tulburări de auz, tinitus, vertij, tulburări de vedere, microhemoragii retiniene, modificări eeg; **psihice** - anxietate, iritabilitate, depresie, scăderea libidoului, ideatie paranoidă sau sinucigașă; **hematologice** - scăderea granulocitelor, trombocitelor și a hemotocritului; **imunologice** - creșterea susceptibilității la infecții bacteriene; apariția de anticorpi antiinterferon și de autoanticorpi hipertiroidism, lichen plan, diabet, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, sindroame lupoide.

**Factorii prognostici pozitivi** sunt: concentrații mari de aminotransferaze, concentrații scăzute de HBV-DNA în ser, evoluție de scurtă durată a bolii înainte de tratament, absența complicațiilor (insuficiență renală) și a bolilor asociate (HIV), intensitatea modificărilor histologice la biopsia hepatică. La copii rata răspunsului favorabil este mai scăzută, doza va fi de 6 MU/m<sup>2</sup> de suprafață corporală x 3/săptămână, timp de 4 - 6 luni.

**Pacienții cu AgHBs, AgHbe și HBV-DNA în ser, dar cu transaminaze normale răspund greu sau deloc la tratamentul cu alfa interferon.** Par să aibă toleranță imună HBV și nu au decât leziuni minime hepatice. **Ei trebuie monitorizați, nu tratați.**

Hepatitele cronice cu HBV-DNA prezent în ser, dar fără AgHBe răspund de asemenea greu la tratament.

**Lamivudina** este activă pe HBV. Această moleculă posedă o activitate inhibitorie importantă asupra replicării virusului hepatitei B inhibând transcriptaza inversă virală.

Doza recomandată este 100 mg/zi, timp de 3 luni. La oprirea tratamentului, 70% din cazurile tratate au prezentat reactivare virală și numai 18% din pacienți au prezentat un răspuns viral prelungit, cu DNA-viral și AgHBe negative. Există riscul apariției unor mutante rezistente.

**Famciclovirul** - precursorul penciclovirului, în afara activității antiherpetice are și activitate anti-HBV, atât la imunocompetenți, cât și la imunodeprimați (ex: transplant hepatic pentru ciroză B + HIV). Spre deosebire de lamivudină, la oprirea tratamentului, nu apare reactivare citolică. Riscul apariției de mutante sub Famciclovir este scăzut și nu privește ciclul catalitic al transcriptazei inverse.

Pentru coinfecția HIV + HBV se poate folosi combinația lamivudină + famciclovir.

La imunocompetenți, lamivudina sau famciclovirul, se pot asocia imunoterapiei active (vaccinoterapie sau citokine).

## Hepatita D cu HDV

Pentru acest tip de hepatită (pacienți cu hepatita cronică cu Ag HBs prezent și cu prezența de anti-HDV), tratamentul cu alfa interferon **este diferit ca doză și durată.** Se recomandă 9 MU x 3/săptămână timp de 12 luni, dar rezultatul este favorabil doar în 15 - 25% din cazuri.

Alte droguri antivirale au fost puțin evaluate.

## Hepatita G cu HGV

2/3 din cazuri apar în coinfecție cu HCV. 20% din pacienții politransfuzati, 30% din utilizatorii de droguri i.v., 28% dintre homosexuali și 3% din populația heterosexuală au markeri de hepatita G. Deși virusul G pare sensibil la alfa-

interferon, nu s-au obținut răspunsuri de durată ca în cazul hepatitelor B și C.

## Hepatita C cu HCV

Absența unui model animal și absența unui sistem de cultură au limitat dezvoltarea posibilităților terapeutice.

Evaluarea răspunsului este dificilă, clinicianul având la dispoziție doar transaminazele serice și eventual datele histologice, determinarea încărcăturii virale nefiind la îndemâna tuturor laboratoarelor.

De asemenea mai sunt probleme legate de diagnosticul biologic al infecției cu HCV.

**Diagnosticul infecției** se face în mod obișnuit prin determinarea anticorpilor specifici anti-HCV, depistarea cu teste ELISA, confirmarea cu RIBA. Problemele legate de așa-numitul profil incomplet în anticorpi (debutul seroconversiei, sechele serologice, falsa reactivitate) au fost eliminate prin apariția testelor de a 3-a generație ABBOT și ORTHO (cu brevet CHIRON). Pentru terapie este importantă cunoașterea genotipului (sau serotipului).

**Genotipare = detecția genomului viral prin amplificare genomică (PCR).**

**Serotipare = tiparea anticorpilor anti-HCV din ser sau plasmă cu un test ELISA (ex. MUREX).** Are o bună concordanță cu genotiparea, fără să se recurgă la PCR. Există 6 genotipuri (numerotate de la 1 la 6) și, implicit, 6 serotipuri, unele fiind asociate cu un răspuns mai puțin bun la tratamentul cu alfa-interferon.

Terapia se face cu **alfa interferon** care a fost folosit încă din 1986 (înainte de descoperirea virusului C) de către Hoofnagle ca tratament în hepatite non-A, non-B, tratament ce conduce la normalizarea transaminazelor serice.

Vârsta, durata infecției HCV, apariția hepatitei cronice active și a cirozei, sarcina virală foarte mare la debutul tratamentului și genotipul 1b, sunt **factori predictivi de răspuns mai puțin favorabil**. Contraindicații absolute la terapia cu alfa interferon: sarina, depresia endogenă gravă, insuficiența renală severă, hepatita autoimună, tiroidita autoimună, cardiopatie severă, epilepsie, citopenie severă, infecție HIV cu depleție limfocitară și, sub rezervă, transplantul renal, cardiac și hepatic.

Pentru **hepatita C acută** se propune **tratament cu alfa interferon, 3 MU x 3/săptămână timp de 3 luni**. Dacă HCV - RNA persistă în ser, se continuă încă 3 luni. Hepatita C acută este însă greu de diagnosticat, fiind cel mai adesea **asimptomatică**.

Pentru **hepatita C cronică** se recomandă **tratament cu alfa interferon 3 MU x 3/săptămână, timp de 6 - 12 luni, sau 6 MU x 3/săptămână, timp de 3 luni apoi încă 3 luni 3 MU x 3/săptămână**.

După răspunsul la tratament pacienții se împart în:

● **Responsivi** - inițial; la 50% din pacienți **transaminazele revin la normal**.

- susținut; 1/3 dintre pacienți. Se pare că există o concordanță de 80% între normalizarea ALT și negativarea RNA-HCV. Dacă transaminazele se mențin normale la 6 - 12 luni de la oprirea tratamentului, evoluția bolii e stopată pentru mai mulți ani.

● **Recăderi** - normalizarea transaminazelor în timpul tratamentului și creșterea la oprirea acestuia.

● **Non responsiv** - absența normalizării transaminazelor (ALT) și persistența HCV - RNA în timpul tratamentului.

Dacă nu se produce normalizarea ALT în primele 3 luni de tratament, probabilitatea unui răspuns ulterior este infimă.

**Pentru recăderi și la non-responsivi se poate încerca tratamentul asociat alfa-interferon cu Ribavirina sau cu amantadina.** Dacă pentru recăderi această asociere și-a dovedit eficacitatea, răspunsul pozitiv este mai puțin net la non-responderi.

**Ribavirina**, analog de guanozină, cu administrare orală, duce la normalizarea transaminazelor, dar HCV-RNA rămâne detectabil pe durata tratamentului și la oprirea lui.

Este un agent antiviral cu spectru larg și cu mecanism de acțiune multiplu, **întârziind rata replicării virale** și permițând astfel sistemului imun al gazdei să controleze infecția virală.

Se folosește și în infecțiile cu virusul sincițial respirator, gripă, stadiile incipiente ale infecției HIV, herpes zoster, varicelă, herpes simplex 1 și 2, rujeolă, febrele hemoragice de Lassa și coreeană, hepatitele acute A și B și, recent, hepatita C.

Este condiționată atât în capsule de 200 mg cât și sub formă de fiole, sirop și pudră liofilizată pentru aerosoli.

Singurul efect advers cunoscut este o anemie ușoară sau moderată, complet reversibilă la oprirea tratamentului. Prețul de cost este ridicat.

Alte încercări terapeutice nu sunt suficient documentate. Se recomandă totuși asocierea ac. Ursodezoxicolic (Delursan, Ursofalk) cu interferon la pacienți cu coleastăz. S-a sugerat sângerarea prealabilă a pacienților cu suprasarcină de fier, înaintea tratamentului cu alfa interferon.

## BIBLIOGRAFIE

- Booth J.C.L., Brown J.L., Thomas H.C.: The management of chronic hepatitis C virus infection. *GUT* oct. 1995 vol. 37, no. 4, p. 449 - 454
- Fattovich Giovana et al.: A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa-interferon. *Journal of Hepatology* 1996: 24: 38-47
- \*\*\* - Hepatite C depistage et traitement, *Conférence de consensus, Paris 16 - 17, Janvier 1997, Virologie vol. 1 no. 2 mars - avril 1997*
- Hoofnagle, Jay H., Biscelie, M. di: The treatment of chronic viral hepatitis; *The New England Journal of Medicine*, vol. 336 no. 5, p. 347, 354, January 30, 1997.
- Mazzela Giuseppe et al.: Alfa-interferon treatment may prevent hepato-cellular carcinoma in HCV liver cirrhosis; *Journal of Hepatology*, 1996: 24: 141 - 147
- Thierry Poynard et al.: Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration *Hepatology* oct. 1996, vol. 24, no. 4 p. 778 - 789
- Rumi Mariagrazia et al.: A prospective, randomized trial comparing lymphoblastoid recombinant interferon alfa 2 a as therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* vol. 24 o 6 dec. 1996, p. 1366 - 1370
- Lai I. et al.: Long term efficacy of Ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* vol. 111 no. 5 nov. 1996, p. 1307 - 1312
- Cees L., Poel H., Cuyper Theo, Reesink H.W.: Hepatitis C virus six years on *The Lancet* vol 344, no. 26, 1994, p. 1475 - 1479
- Dussaix E.: Le virus de l'hépatite, *La lettre de l'inféctiologie Tome X mars 1995*, no. 4 p. 116 - 120.