

OPINII ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE INFECȚIOASE CU VIRUS HEPATITIC B

Fl. Voinea*

REZUMAT

Autorul trece în revistă principalele concepte actuale în ceea ce privește tratamentul hepatitelor cronice infecțioase cu virus B, precum și indicațiile terapiei cu interferon (IFN) și Lamivudină. Sunt prezentate de asemenea rezultatele terapiei efectuate pe un lot semnificativ de bolnavi în Clinica Medicală I a Facultății de Medicină Constanța. Rezultatele confirmă utilitatea protocoalelor terapeutice folosite.

Cuvinte cheie: hepatita cronică infecțioasă cu virus B, Interferon, Lamivudină.

ABSTRACT

Opinions in chronic „B“ virus hepatitis treatment

The author is reviewing the main present concepts regarding the chronic „B“ virus hepatitis, treatment and the indications of IFN and Lamivudine treatment. He is presenting also the results of the therapy made in the Medical Clinic Nr. 1. (University of Medicine - Constanța) in a significant patients group. The results are confirming the utility of the therapeutical protocols used.

Key words: virus „B“ chronic hepatitis, Interferon, Lamivudine.

Introducere

Infecția cu virus hepatitic B este o problemă majoră de sănătate a omenirii. Se estimează că sunt infectați aproximativ 300 milioane de oameni adică 5% din populația globului. Consecințele acestei infecții sunt dintre cele mai grave și anume: ciroza hepatică și carcinomul hepato-celular.

Scopul tratamentului infecției cu virus hepatitic B (HBV) este triplu: supresia replicării înainte de apariția alterărilor hepatice ireversibile; remisiunea bolii hepatice existente și ameliorarea evoluției clinice.

- Supresia replicării este apreciată prin:

- dispariția din ser a Ag HBe
- seroconversia AgHBe - Ac anti HBe
- seroconversia AgHBs - Ac anti HBs

- Remisiunea bolii hepatice este apreciată prin:

- normalizarea nivelului transaminazelor serice
- descreșterea procesului necro-inflamator hepatic

- Ameliorarea evoluției clinice este apreciată prin:

- descreșterea riscului de a dezvolta ciroză hepatică, insuficiență hepatică și cancer hepatic
- creșterea ratei de supraviețuire.

În ultimii 5 ani s-au acumulat cunoștințe verificate statistic care ne permit să apreciem eficacitatea unor agenți antivirali. Mulți dintre aceștia induc o foarte rapidă și marcată descreștere a nivelului seric al HBV DNA dar rata dispariției AgHBe după cure scurte (3 - 6 luni) de tratament este foarte mică și reaparitia în ser a ADN-ului viral precum și a markerilor de replicare se produce la scurt timp după întreruperea tratamentului. Această limitare a succesului terapeutic este explicată prin persistența în nucleul hepatocitelor infectate a „covalently closed circular HBV DNA, (cccDNA)“ care este rezistent la tratamentul cu agenți antivirali.

Indicațiile tratamentului cu Interferon (IFN)

Prima condiție a indicației tratamentului cu IFN este infecția documentată cu HBV mai mult de 6 luni.

S-au departajat 5 grupe de pacienți care reacționează diferit la tratamentul cu IFN:

1. Pacienți cu AgHBe și DNA viral pozitive în ser, boală activă de ficat caracterizată prin creșterea transaminazelor și proces hepatitic constatat biptic. La acești pacienți tratamentul cu IFN este cel mai eficient.
2. Pacienți cu AgHBe și DNA pozitive în ser și transaminaze normale. Acest profil este determinat prin infecții perinatale și este mai frecvent în Asia. Se și numește „profilul asiatic“. Rata de răspuns la tratamentul cu IFN este mai mică de 10% și se explică prin fenomenul de imunotoleranță al virusului.
3. Pacienți cu DNA prezent în ser, cu AgHBe absent în ser și transaminaze crescute. Acest profil se datorează infecției cu virusuri mutante pre-core, se întâlnește cu precădere în jurul Mării Mediteranee dar și în Asia. Poartă numele de „profil mediteranean“. Tratamentul cu IFN produce scăderea DNA-ului viral și a transaminazelor, dar rata de recădere după oprirea tratamentului este foarte mare. Rezultatele sunt mult ameliorate după un tratament continuu îndelungat, 24 de luni.
4. Pacienți cu DNA prezent în ser și leziuni histologice de ciroză. La acești pacienți IFN inhibă replicarea virală și poate determina îmbunătățirea funcției hepatice dar există riscul unei distrucții masive de hepatocite și deci de insuficiență hepatică care să producă moartea bolnavilor. La acest grup de pacienți este mai indicat tratamentul cu Lamivudină.

*Prof. Dr. Fl. Voinea - Facultatea de Medicină - Constanța

5. Copiii cu AgHBe și DNA prezenți în ser și transaminaze crescute. Răspund bine la tratamentul cu IFN, rezultatele și toleranța sunt similare cu cele întâlnite la adulți.
6. Copiii cu infecții replicative și transaminaze normale nu au indicație de tratament cu IFN deoarece răspunsul este slab - sub 10%.

Doze. Regimuri

Cei mai mulți cercetători recomandă administrarea subcutanată în doze de 5 M.U. sau 10 M.U. de 3 x/săptămână pentru 16 săptămâni. În documentele Consensului Societății Naționale de Gastroenterologie de la Târgu Mureș 1997 este prevăzută administrarea a 3 M.U. de 3 x/săptămână timp de 6 luni cu controlul eficienței la 4 luni. La unii pacienți răspunsul poate fi îmbunătățit prin administrarea unei cure scurte de Prednison înainte de începerea tratamentului cu IFN.

Factori predictivi ai răspunsului la tratamentul cu IFN.

Factori care favorizează răspunsul la tratament:

- nivelurile mari ale transaminazelor serice
- nivelurile joase ale DNA-ului seric
- momentul infecției la vârsta adultă
- activitate histologică necroinflamatorie
- sexul feminin

Factori care influențează negativ răspunsul la tratament:

- infecția asociată cu un virus hepatitic D
- infecția asociată cu HIV
- infecția survenită la copii

Efecte adverse

Efectele adverse ale tratamentului cu IFN sunt multiple. Cele mai comune sunt:

- starea pseudogripală la începutul tratamentului
- slăbiciunea, anorexia, scăderea ponderală
- căderea părului, neutropenia, trombopenia
- labilitatea psihoemoțională, anxietatea, iritabilitatea
- depresie psihică uneori cu tentative de suicid

Eficiența tratamentului cu Lamivudină

Lamivudina - analog nucleotidic [3TC (-) enantiomer al 2'3' - dideoxy- 3' thiacytidinei] împiedică sinteza DNA-ului viral prin încorporare competitivă, scade viremia și crește indirect responsivitatea limfocitelor T, care altfel este scăzută la bolnavii infectați.

La ora actuală sunt suficiente statistici care demonstrează că Lamivudina este bine tolerată și produce rapid o descrescere importantă a concentrației serice a DNA-ului viral, dar în termen scurt de la întreruperea tratamentului, DNA-ul viral reapare. Clearance-ul AgHBe se produce până la maximum 12% dintre pacienți. S-au făcut cercetări asupra eficacității Lamivudinei în scheme variabile în ce privește durata tratamentului și asociația cu IFN.

Concluziile care se desprind din aceste studii atestă următoarele:

- Lamivudina este utilă în tratamentul hepatitelor cronice cu HBV;
- Timpul de administrare cel mai optim este de un an;
- Doza optimă este de 100 mg/zi;
- Seroconversia AgHBe cu această schemă se obține la 16 - 17% dintre bolnavi;
- Ameliorarea histologică se obține la 50% dintre bolnavi;
- Terapia combinată cu IFN se pare că nu aduce avantaje.

După cum se observă ameliorarea histologică se obține chiar și la unii pacienți la care nu s-a produs conversia AgHBe. Tratamentul cu Lamivudină aplicat după schema de mai sus este eficient în aceeași măsură și la pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu IFN și de asemenea și la pacienții infectați cu virusuri mutante pre core.

Efecte adverse

Efectele adverse sunt extrem de rare. S-au descris creșteri temporare fără răsunet clinic ale transaminazelor și bilirubinemiei.

Rezistența la tratamentul cu Lamivudină

O problemă majoră a tratamentului este rezistența indusă de Lamivudină prin două mutații genetice:

- substituirea metioninei cu valina sau izoleucina în locusul YMDD al domeniului catalitic al polimerazei;
- substituția leucinei cu metionină în codonul 528 din domeniul B al polimerazei.

Mutații virali cu rezistență genotipică la tratament apar după aproximativ 6 luni și apariția este întâlnită cu o frecvență de 15 - 20% la pacienții care au făcut tratament 1 an. La 2 ani de tratament, procentul virusurilor mutante crește la 40% iar la pacienții co-infecțați cu HIV virusurile mutante apar mai repede, după 3 - 4 luni.

Alți agenți antivirali încercați dar care nu beneficiază de studii statistice suficiente sunt:

- analogi nucleozidici: Famciclovir, Adefovir, Lobucavir
- terapie antisens. Administrarea de molecule sau ribozomi complementari cu DNA care alterează transcripția și translația DNA-ului. Impedimente: degradarea rapidă a moleculelor antisens in vivo.
- terapia imunomodulatoare nespecifică: Thymosina, Levamisol, IL-2, IL12, Ifigama, prin stimularea activității limfocitelor T.
- terapia imunomodulatoare specifică: vaccinuri (terapeutice) „S și pre S”; vaccinuri DNA (cu plasmide DNA); vaccinuri T cells (epitopi de limfocite citotoxice anti HBe).
- terapia prin transfer de imunitate adoptivă: transplant de măduvă; administrarea de limfocite autologe.

Strategii actuale în tratamentul hepatitei cronice cu virus B în anul 1999

AgHBe	HBV DNA	ALT	Tratament
+	+	Normal	IFN ineficient Alte mijloace neevaluate
+	+	Crescut	IFN 5 MU sau 10 MU x 3/săpt. Lamivudina 100 mg/zi ≥ 1 an IFN nonresponder și pacienții cu contraindicații la IFN - Lamivudina sau R x experimental
-	+	Crescut	IFN Rx dar cu o rată mare de recăderi sau Lamivudină dar cu o rată de recăderi necunoscută
-	-	Normal	Nu necesită tratament
+/-	+	Ciroză	Bine compensată. IFN în doze mici sau Lamivudina Decompensată. Lamivudina până la un eventual transplant.
+/-	-	Ciroză	Bine compensată. Se urmărește. Decompensată. Se așteaptă un transplant.

În Clinica Medicală 1 a Facultății de Medicină din Constanța începând din martie 1996 - octombrie 1999 am aplicat următoarele scheme de tratament și am obținut următoarele rezultate:

I. Scheme terapeutice:

- Hepatita cronică B: 3 x 3 M.U./săpt., 6 luni
- Hepatita cronică C: 3 x 3 M.U./săpt., 12 luni, cu întreruperea terapiei la 6 luni dacă nu s-a obținut răspuns până la acea dată.
- Hepatită cronică D: 3 x 3 M.U./săpt., 6 luni
- Hepatită cronică B+C, B+C+D: schema de la hepatita C

II. Rezultate:

Virus	Nr. pacienți	Răspuns	Recăderi absent	Răspuns susținut*
B	22	12	0	10 (45%)
C	23	8	9	6 (26%)
B + D	4	2	0	2 (50%)
B + C	3	0	2	1 (33%)
B + D + C	1	0	1	0 (0%)
Total	53	22	12	19 (36%)

*Răspunsul terapeutic a fost evaluat la 6 luni de la întreruperea terapiei.

Dintre pacienții cu răspuns absent sau recăderi, o parte au reluat cura de interferon, obținându-se următoarele rezultate:

Virus	Reluări	Răspunsuri susținute
B	3	1
C	8	1
B + D	0	0
B + C	0	0
B + D + C	1	2
Total	11	2

În alte cazuri, s-a făcut tratament asociat, astfel:

Hepatita B: IFN + Lamivudină 150 mg/zi (2 luni): 2 pacienți care au răspuns parțial, apoi au înregistrat recăderi.

Hepatita C: IFN + Ribavirină 1, 1,2 g/zi: 6 pacienți din care 2 au răspuns susținut.

În prezent se află în tratament 14 bolnavi cu hepatită C (IFN + Ribavirină); 5 pacienți cu hepatită B (IFN) și 1 pacient cu hepatită B (IFN + Lamivudină).

Concluzie:

Judecând rezultatele comunicate în literatura de specialitate, rezultatele obținute de noi precum și studii referitoare la cost și eficiența tratamentului considerăm că tratamentul este necesar și util din mai multe puncte de vedere printre care îmbunătățirea calității vieții bolnavilor și economii pe termen mediu și lung a unor sume importante de bani.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ahmed A. et al.:** Lamivudine therapy for chemotherapy - induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Jan; 94 (1): 249 - 51
2. **Allen M.I. et al.:** Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998 Jun; 27(6): 1670 - 7
3. **Alexopoulou A., et al.:** Core variability does not affect response to interferon alpha in HBeAg negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 1998 Sep. 29 (3): 345 - 51
4. **Andreone P. et al.:** Lamivudine treatment for acute hepatitis B after liver transplantation. *J. Hepatol.* 1998 Dec.; 29 (6): 985 - 9
5. **Arroya V. et al.:** Treatment of liver diseases. *Masson.* 1999
6. **Arya S.C.:** Global warming and therapeutic intervention for hepatitis B and C virus infection. *Hepatology* 1999 Feb. 29 (2): 610 - 11.
7. **Atkins M. et al.:** Lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 1998, Jan 28 (1): 169.
8. **Ben-Ari Z., et al.:** Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B virus precore mutant infection before and after liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Mar; 94 (3): 663 - 7
9. **Bouroz-Joly J. et al.:** [Between the infection and the vaccine, one must choose.] *Rev. Med. Interne.* 1998; 19 Suppl 2: 286s- 289s. *French.*
10. **Carrono V. et al.:** Pretreatment of chronic hepatitis B - antigen-positive patients with recombinant interferon alfa-2a. *The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP).* *Hepatology* 1999 Jul. 30 (1): 277 - 82
11. **Chayama K. et al.:** Emergence and takeover of

YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998 Jun; 27 (6): 1711 - 6

12. **Di Marco V. et al.:** The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999 Jul; 30 (1): 257 - 64

13. **de Man R.A. et al.:** The sequential occurrence of viral mutations in a liver transplant recipient reinfected with hepatitis B: hepatitis B immune globulin escape, famciclovir non-response, followed by lamivudine resistance resulting in graft loss. *J. Hepatol.* 1998 Oct; 29 (4): 669 - 75

14. **Gunther S. et al.:** Absence of mutations in the YMDD motif/B region of the hepatitis B virus polymerase in famciclovir therapy failure. *J. Hepatol.* 1999 May; 30 (5): 749 - 54

15. **Han S.H. et al.:** Resolution of recurrent hepatitis B in two liver transplant recipients treated with famciclovir. *Am. J. Gastroenterol.* 1998 Nov; 93 (11): 2245 - 7

16. **Herrero J.I. et al.:** Effectiveness of lamivudine in treatment of acute recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Dig. Dis. Sci.* 1998 Jun 43 (6): 1186 - 9.

17. **Honkoop P. et al.:** Quantitative assessment of hepatitis B virus DNA during a 24-week course of lamivudine therapy. *Ann. Intern. Med.* 1998 Apr. 15; 128 (8): 697.

18. **Ilan E. et al.:** The hepatitis B virus-trimer mouse a model for human HBV infection and evaluation of anti-HBV therapeutic agents. *Hepatology* 1999, Feb. 29 (2): 553 - 62

19. **Janssen H.L. et al.:** Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. *The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP).* *Hepatology* 1999; Jul; 30(1): 238 - 43

20. **Josefson D.:** Oral treatment for hepatitis B gets approval in the United States. *BMJ* 1998 Oct 17; 317 (7165): 1034

21. **Kaymakoglu S. et al.:** Combination therapy with hepatitis B vaccine and interferon alfa in chronic hepatitis B. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Mar. 94 (3): 856 - 7.

22. **Liaw Y.F. et al.:** Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999 Aug.; 30 (2): 567 - 72

23. **Lin S.M. et al.:** Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999 Mar 29 (3): 971 - 5

24. **Manesis E.K. et al.:** Neurovisual impairment: a frequent complication of alpha-interferon treatment in chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1998 May; 27 (5): 1421 - 7

25. **Mazzella G. et al.:** Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Aug. 94 (8): 2246 - 50

26. **Mutimer D. et al.:** Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-Interferon-resistant chronic

hepatitis B infection: results of a pilot study *J. Hepatol.* 1998 Jun; 28 (6): 923 - 9

27. **Mutimer D. et al.:** High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J. Hepatol.* 199 Apr. 30 (4): 715 - 21

28. **Nagata I. et al.:** The role of HBV DNA quantitative PCR in monitoring the response to interferon treatment in chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 1999 Jun; 30 (6): 965 - 9

29. **Niederer C. et al.:** Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Leich Study Group. Hepatogastroenterology* 1998 May - Jun. 45 (21): 797 - 804

30. **Nicoll A. et al.:** Review: Present and future directions in the treatment of chronic hepatitis B infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997 Dec; 12 (12): 843 - 54. Review.

31. **Oliveri F. et al.:** Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 May 94 (5): 1366 - 72

32. **Pessoa M.G. et al.:** Update on critical trials in the treatment of hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999 May; 14 Suppl: S6 - 11. Review.

33. **perrillo R. et al.:** Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver. *Transplantation. Lamivudine Transplant Group. Hepatology* 1999 May 29 (5): 1581 - 6

34. **Shindo M. et al.:** The clinical significance of core promoter and precore mutations during the natural course and interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Aug. 94 (8): 2237 - 45

35. **Santantonio T. et al.:** Lamivudine is safe and effective in fulminant hepatitis B. *J. Hepatol.* 1999 Mar. 30 (3): 551

36. **Toccali E. et al.:** Leukocyte and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment. *Hepatogastroenterology.* 1998 Sept-Oct. 45 (23): 1748 - 52.

37. **Zoulim F. et al.:** New antiviral agents for the therapy of chronic hepatitis B virus infection. *Intervirology* 1999 Sep; 42 (2 - 3): 125 - 44

38. **Wolters L.M. et al.:** Efficacy of famciclovir treatment in chronic hepatitis B patients with different mutations at position 552 of the DNA polymerase gene. *J. Hepatol.* 1998 May 28 (5) 909 - 10.

39. *** Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs.* 1999 Jul. 58 (1): 101 - 41 Review.

40. *** Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Lancet.* 1998 May 23; 351 (9115): 1535 - 9.