

## INFECȚIA CU VHC - POSIBILITĂȚI ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN 2002

Ileana Rebedea \*

### REZUMAT

Incidența infecțiilor cu VHC a fost apreciată la 1 - 3 cazuri /100.000 persoane, anual. VHC există ca variante sau genotipuri rezultate din erorile de mutație în replicarea ARN.

Hepatita acută C este moderată, debutând după 5 - 12 săptămâni de la infecție și marcată de variații ale concentrațiilor ALT. Hepatita cronică C este continuarea inflamației și necrozei hepatice, complicată cu ciroză sau carcinom hepatocelular primitiv.

Asocierea IFN (trei doze săptămânal) cu ribavirină (zilnic) pentru 12 luni este tratamentul optim al hepatitei cronice C. Interferonii consens și pegilați asigură concentrații clinice active, îmbunătățind eficiența, toleranța și ameliorează complianța prin doza unică săptămânală.

Sunt prezentate și alte combinații antivirale în tratamentul infecțiilor cu VHC.

**Cuvinte cheie:** VHC, interferoni consens, interferoni pegilați, ribavirină.

### ABSTRACT

#### HCV infection - possibilities and therapeutical expectations

The incidence of HCV infection has been estimated to be 1 - 3 cases/100.000 persons annually. HCV exists as variants or genotypes resulting from mutations with errors in RNA replication.

Acute hepatitis C are moderate, beginning 5 - 12 weeks after infection and marked by fluctuations in ALT concentrations. Acute hepatitis C is the continuation of hepatic inflammation and necrosis, complicated by cirrhosis or primary hepato-cellular carcinoma.

The combination of IFN (TIW) plus ribavirin (qd) for 12 months are an optimal treatment of chronic hepatitis C. Pegylated and consensus interferons provides sustained exposure to clinically effective drug levels, enhances efficacy, tolerability and once-weekly dosing may improve compliance.

It is presented another antiviral combination in the treatment of HCV infections.

**Key words:** HCV, consensus interferons, pegylated interferons, ribavirin.

Infecția cu VHC este una dintre cele mai importante în patologia hepatică, cu peste 300 milioane de purtători de virus, o rată anuală de infectare de 1 - 3 cazuri/100.000 persoane și evoluție spre cronicizare în 70 - 80% din cazuri.

VHC este un virus ARN monocatenar, cu anvelopă, de 50 - 60 nm, care conține 3011 aminoacizi, 9033 nucleotide și este asimilat flavivirusurilor. VHC este necultivabil și are o replicare rapidă ( $10^{12}$  virioni/zi).

Marea heterogenitate a VHC este confirmată de cele șase grupuri filogenice și 50 genotipuri cu prevalență geografică, la care se adaugă și cvasispecii rezultate din erorile de replicare a ARN-ului viral. Deși nu se integrează în genomul gazdei, variantele de VHC scapă de sub controlul imunitar al organismului, devenind infecții persistente ce favorizează rezistența la medicația antivirală și împiedică obținerea de vaccinuri.

VHC se transmite prin sânge sau produse de sânge infectate (30%) sau pe cale parenterală - frecventă la consumatorii de droguri injectabile. Infecția la donatori este mai mică în Europa de Nord (0,1 - 3%), mai mare în Sud și cu prevalențe de 20% în Egipt.

Transmiterea sexuală, verticală (sub 6%) sau intrafamilială, nu este frecventă.

Formele acute ale infecției cu VHC, ce apar după o incubatie de 5 - 12 săptămâni, pot evolua asimptomatic, dar păstrând un risc crescut de cronicizare. Din 20 - 30% de

pacienți simptomatici, jumătate au icter. Seroconversia, detectată prin teste Elisa de generația II sau III, apare după 14 zile de la creșterea transaminazelor și permite confirmarea diagnosticului.

Răspunsul imun celular mediază liza hepatocitelor infectate și clearance-ul incomplet al virusului, ceea ce favorizează persistența leziunilor hepatice.

Din 1 - 5% persoane infectate cu VHC, 6% evoluează spre forme cronice cu risc crescut de carcinom hepatocelular (CHC). La 60 - 75% cronicizarea se produce după 4 ani, cu evoluție spre ciroză, în 2/3 cazuri în 9 ani și CHC după 18 ani.

Hepatita cronică se constituie după cel puțin 6 luni de zile de la episodul acut, caracterizată clinic prin astenie, iar histologic prin inflamații și necroză hepatocitară.

Hepatita cronică C se asociază cu manifestări extrahepatice mediate imun - crioglobulinemie mixtă, vasculite cu complexe imune, leziuni renale (glomerulonefrite membranoase sau membrano-proliferative), sialadenite limfocitare tip Sjögren, tiroidite autoimune, porfirie cutanată tardă ș.a.

Infecția cu VHC este persistentă la majoritatea cazurilor, cu tendință crescută cirogenă și scăzută spre vindecare spontană, cu prevalența de fenomene autoimune și imunitate slabă sau absentă față de reinfecții.

Tratamentul hepatitei cronice C include agenți

\*Prof. Dr. Ileana Rebedea, șeful Clinicii de Boli Infecțioase II, UMF "Carol Davila", medic primar șef de secție Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", București.

imunomodulatori, chimioterapie antivirală și terapie genică (oligonucleotide antisens, ribozomi) (2).

**Interferonii (IFN)** - studiați din 1980 și introduși în terapie în 1981 - sunt glicoproteine sintetizate in vivo de către leucocitele stimulate de virus sau obținute in vitro în culturi de celule sau prin tehnologii de recombinare.

Monoterapia cu IFN-a recombinat, inițial în cure scurte de 6 luni, cu 3 doze săptămânale a 3MU, deși a ameliorat pasager transaminazele serice (6 - 15%), era urmată de recăderi. IFN-a cresc IL-6 circulantă, prin activarea axului adeno-pituitar. O durată de 12 luni a dublat rata de răspuns (13 - 25%) și a devenit schemă standard de tratament. Răspunsurile terapeutice sunt durabile dacă persistă 6 luni de zile după întreruperea tratamentului (3).

Factorii predictivi ai răspunsului favorabil la terapia cu IFN constau în dispariția ARN VHC din ser, a VHC din ficat, a genomului ARN viral din mononucleare și celulele hepatice, ameliorarea histologică, vârsta pacientului sub 40 ani și genotipul viral.

Dozele mai mari de IFN accelerează clearance-ul viral: 64% după 5MU, 86% după 10MU, față de 41% după doza de 3MU.

Nu s-a obținut o creștere semnificativă a răspunsurilor terapeutice prin folosirea premedicației cortizonice (40 mg, 30 mg, 20 mg săptămânal), a N-acetyl-cisteinei (5) sau asocierea antiinflamatoarelor nesteroidiene (ketoprofen).

Asocierea analogilor nucleozidici cu IFN constituie alternative de succes terapeutic.

**Ribavirina** - nucleozid purinic sintetic, hidrosolubil, inhibă polimeraza ARN-dependentă a VHC, dar și a altor virusuri ARN (gripal, sincițial respirator) și ameliorează histologia ficatului. Asocierea ribavirinei cu IFN-a în doze zilnice de 1000 - 1200 mg, crește de 2 - 3 ori răspunsul favorabil virologic, biochimic și histologic la 40 - 50% din pacienți. Unii autori dau o rată de răspuns favorabil de 17 - 29% pentru genotipul 1 și 65 - 67% pentru genotipurile 2 și 3. Răspunsul este influențat de vârstă, vechimea infecției și nivelurile viremiei.

Dacă viremia este mai mare de 800.000 UI/ml, tratamentul va fi obligatoriu de 12 luni. Pentru genotipurile 2 și 3 cu viremii mai mici de 800.000 UI/ml se poate opta pentru 6 luni da tratament.

Efectele secundare ale asocierii IFN cu ribavirină le combină pe cele ale interferonilor (simptome „gripale“, oboseală, erupție) cu cele ale ribavirinei (anemie hemolitică, erupții, gust metalic și arsuri bucale) (6).

Terapia „de inducție“ („combinată zilnic“) constă în administrarea zilnică de IFN-a 5 - 10MU, cu ribavirină 1000 - 1200 mg, timp de 6 - 12 săptămâni și continuată ulterior cu terapia standard de 3 doze de IFN-a săptămânal pentru 12 - 18 luni; 92% din pacienți au răspuns favorabil. Dacă tratamentul de inducție a fost de 5 zile (cu IFN-a 10MU) și succedat de 3 ori pe săptămână asociat ribavirinei, viremia a scăzut rapid la început și apoi mai lent.

Terapia de inducție scade riscul apariției de mutante virale.

Au fost identificate două tipuri majore de IFN (1 și 2). Tipul 1 include peste 25  $\alpha$ -IFN,  $\beta$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, cu acțiune antivirală, antiproliferativă și imunomodulatoare (reglarea antigenelor majore de histocompatibilitate - HLA clasa I și II - pe suprafața celulelor și inducerea de citokine) (8).

Tipurile noi de IFN - „consensus interferon“ (Infergen) și „interferonii pegilați“ - au efecte net superioare tipurilor clasice de IFN.

**Infergen** - „consensus interferon“ (CIFN) - este o proteină umană recombinată, sintetică cu o secvență de aminoacizi elaborată în consens; este 30% omoloagă IFN- $\beta$ , cu acțiune imunomodulatoare, imunoreglatoare, antivirală și antiproliferativă.

**Interferonii „pegilați“** (PEG-IFN) sunt IFN-a caracterizați prin adăugarea în moleculă a unor particule de polietilenglicol (PEG), ceea ce crește persistența în sânge la un nivel constant timp de 168 ore. Activitatea antivirală durează 7 zile, ceea ce permite administrarea unei singure doze săptămânale, cu efecte duble față de ceilalți IFN.

Există două tipuri de PEG-IFN: PEG-IFN a2a (PEGASYS) și PEG-IFN a2b (PEG-INTRON).

PEG-IFN 1,5  $\mu$ g/kg corp o dată pe săptămână în asociere cu 800 - 1200 mg ribavirină zilnic este cea mai eficientă combinație actuală.

Un răspuns terapeutic de durată la asocierea de PEG-IFN cu ribavirină se obține în 42 - 46% din infecțiile cu genotipul 1 și în 76 - 82% din cele cu genotipurile 2 sau 3 (4).

Clearance-ul viral permite ameliorarea histologiei hepatice, cu reducerea inflamației și a indicelui de fibroză și, implicit, reducerea morbidității și riscului letal.

Pentru pacienții care nu răspund la tratament („non-responders“) se reia tratamentul cu doze mai mari de IFN asociat cu ribavirină. Asocierea IFN cu amantadină sau vitamina E nu a dat rezultate benefice.

Tripla terapie IFN 5MU + ribavirină + amantadină este urmată de succes terapeutic la 48 - 57% din acești pacienți (1).

Alte medicamente folosite în tratamentul infecției cronice cu VHC sunt potențiali parteneri ai interferonilor.

**Amantadina**, amină hidrosolubilă ce blochează transcripția virală, este folosită în profilaxia și tratamentul gripei A, a bolii herpetice (VVZ) și a unor boli neurologice - maladia Parkinson, scleroza multiplă, sindroame extrapiramidale medicamentoase (fenotizine, antipsihotice). Din 1997 a fost administrată în hepatita cronică cu răspuns favorabil în 18% din cazuri.

**Glicirizina** produce la 71% din pacienții tratați scăderea transaminazemiei și ameliorarea histologică. Administrarea i.v. și răspunsul inconstant sunt elemente ce defavorizează această terapie.

**Analogul nucleozidic VX-497** și **acidul ursodeoxycholic** asociați IFN sunt alternative în tratamentul celor ce nu răspund la alte terapii, producând normalizări ale valorilor ALT serice în proporție de 20 - 25% și respectiv 38%, deși nu au acțiune antivirală.

Dintre **antiinflamatoarele nesteroidiene** - indometacin, tenoxicam, ketoprofen - numai ultimul asociat IFN-a, a determinat, în doze de 300 mg/zi, 4 luni de zile, cu 1 - 3h înaintea IFN-a, un răspuns de durată, comparativ cu monoterapia interferonică. Aceste medicamente inhibă prostaglandinele și au avantajul costului redus și a lipsei efectelor adverse hematologice induse de ribavirină.

Se află în studiu de fază II preparatul „maxamină“ (**histamină dihidroclorid**), cu rezultate preliminare promițătoare, ce indică efecte favorabile în 61% din cazuri.

**Isoprinozina** diminuează activarea sintezei de IL-10 de către IFN și îmbunătățește răspunsul la tratament. Se administrează oral 3 g/zi, 5 zile săptămânal, timp de 2 săptămâni, o săptămână pauză, cu continuare timp de 24 săptămâni.

**Thymozina-a1** potențează acțiunea IFN- $\alpha$  la pacienții ce nu răspund la tratament.

**Levovirin-ul**, analog nucleozidic, se află în studiu clinic. Rezultate nesatisfăcătoare au dat terapiile cu pentoxifilină, rimantadină, colchicină, cimetidină, G-CSF, GM-CSF.

**Citokinele** acționează imunomodulator (nu și antiviral); au însă efecte toxice și toleranță redusă. Numai IL-10 scade valorile ALT și reduce inflamația hepatică.

**Terapia genică** constă în folosirea ribozomilor (care blochează ARN-ul viral), a ADN-enzimelor (7) sau a oligonucleotidelor antisens.

Ciroza hepatică tip C este principala indicație de transplant hepatic, cu supraviețuire de 5 ani.

Viremia poate apărea post-transplant și generează hepatite recurente (50%).

Tratamentul infecțiilor cu VHC presupune o complianță deosebită a pacienților, implică eforturi economice foarte mari, fără garantarea unor rezultate constante și de durată, dar pe de altă parte rămâne singura variantă și speranță de prelungire a duratei de viață.

**BIBLIOGRAFIE**

1. **Brillanti S., Levantesi F., Masi L., Foli M.:** „Triple antiviral therapy as a new optio for patients with

interferon nonresponsive chronic hepatitis C”, *Hepatology* 2000; 32: 630-4

2. **Carreno V.:** „Present treatment expectations and risks of chronic hepatitis C”, *Clinical Microbiology and Infect.* 2002, vol. 8, nr. 2: 74-79

3. **Davies G.L.:** „Treatment of chronic hepatitis C”, *British Med. J.* 2001; 323: 1141-2

4. **Glue P., Ronzie-Panis R., Raffanel C.:** „A dose-ranging study of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C”, *Hepatology* 2000; 32: 647-53

5. **Grant P.R., Black A., Garcia N., Prieto J., Garson I.A.:** „Combination therapy with interferon-alpha plus N-acetyl cysteine for chronic hepatitis C”, *J. Med. Virol.* 2000; 61: 439-42

6. **Mc Hutchinson J., Gordon S., Schiff E.:** „Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C”, *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1485-92

7. **Oketani M., Asahina Y., Wu G.Y.:** „Inhibition of hepatitis C virus-directed gene expression by a DNA ribonuclease”, *J. Hepatol.* 1999; 31: 628-34

8. **Prado M., Castillo I., Oliva H.:** „A pilot study of recombinant interleukin-2 for treatment of chronic hepatitis C”, *Hepatology* 1997; 26: 1318-21