

RĂSPUNSUL VIRUSOLOGIC PRECOCE LA PACIENȚII CU HEPATITA CRONICĂ C TRATAȚI CU PEGINTERFERON ȘI RIBAVIRINĂ

Manuela Curescu*, Liliana Pentescu*

REZUMAT

Dintre toți factorii predictivi ai răspunsului la terapia cu peginterferon și ribavirină, genotipul viral al virusului hepatitic C este principalul factor. Deoarece în România mai mult decât 98% din pacienți sunt infectați cu genotipul 1, iar majoritatea sunt femei trecute de vârsta de 40 de ani, cu o viremie ARN VHC crescută, acești pacienți sunt din start considerați „pacienți dificil de tratat”. Luând în studiu 104 pacienți cu hepatită cronică cu VHC, tratați cu peginterferon plus ribavirină, care au realizat un răspuns virologic precoce (RVP), am obținut rezultate surprinzător mai bune decât cele raportate de datele din literatura de specialitate: 86% din pacienți au obținut un răspuns virologic precoce, deși: 54% au prezentat viremii crescute (peste 1 000 000 UI/ML), 53% au fost de sex feminin, iar 91% cu vârste de peste 40 de ani. Răspunsul la aceste rezultate mai bune decât cele citate în literatură pot rezulta din o aderență mai bună la tratament, motivate de dorința personală de a se debarasa de virus, de șansa de a evita insuficiența hepatică, hepatocarcinomul și transplantul hepatic, de costul ridicat al terapiei și de factori personali, cum ar fi susținerea din partea familiei și a prietenilor.

Cuvinte cheie: virus hepatitic C, genotip 1, răspuns virologic precoce (RVP), răspuns viral susținut (RVS)

ABSTRACT

Early virological response to the patients with C chronic hepatitis treated with Peginterferon and Ribavirin

HCV genotype is probably the primary predictor of response to interferon based therapy. Since in Romania more than 98% of the patients are infected with genotype 1 and most of them are women aged over 40 years with a high HCV RNA viral load, they are considered 'difficult-to-treat' patients. Studying 104 patients with chronic hepatitis C on treatment with peginterferon plus ribavirin, achieving early virological response (EVR) was surprisingly better than the data in medical literature: 86% of the patients achieved EVR, although: 54% had a high viral load (more than 1 000 000 IU/ml), 53% were women and 91% were aged over 40 years. The answer of these results, better than in the medical literature, can rely in a better adherence to the therapy, motivated by the personal desire to become virus free, the chance to avoid liver failure, liver cancer and liver transplantation, the high costs of the therapy and personal factors, like support from family and friends.

Key words: hepatitis C virus, genotype 1, early virological response (EVR), sustained virological response (SVR)

INTRODUCERE

În urmă cu un deceniu, cea mai performantă terapie antivirală pentru hepatita cronică era reprezentată de monoterapia cu interferon standard, ce producea un răspuns viral susținut la doar 5-10% din pacienții tratați, dar modificarea moleculei de interferon, prin adăugarea moleculei de polietilenglicol (PEG) a crescut rata de RVS la 54-61%⁽¹⁾.

Obiectivele principale ale terapiei infecției cronice VHC sunt⁽²⁾:

1. Obținerea unei eradicări susținute a virusului hepatitic C (a unui răspuns viral susținut, RVS), definit ca persistența absenței ARN-VHC seric la 6 luni sau mai mult după încheierea terapiei antivirale⁽³⁾
2. Prevenirea progresiei bolii hepatice spre ciroză hepatică, hepatocarcinom și decompensare, necesitând transplantul hepatic.⁽⁴⁾

OBIECTIVE

O cheie importantă a succesului terapeutic o reprezintă dorința și motivația pacienților de a începe și a continua

terapia antivirală (Fig.1.)

Factorii care motivează un pacient să înceapă terapia sunt:

- Dorința personală de a se debarasa de virus;
- Șansa de a evita insuficiența hepatică, hepatocarcinomul și transplantul hepatic;
- Factori personali, cum ar fi suportul psihologic din partea familiei și prietenilor.

Factorii care motivează un pacient de a continua terapia sunt:

- Managementul efectelor adverse⁽⁵⁾ ;
- Conștientizarea faptului că aderența la tratament crește șansele de vindecare;
- Factori personali, cum ar fi suportul psihologic din partea familiei, prietenilor și asociațiilor non-guvernamentale de suport psihologic pentru pacienții cu hepatită cronică C.⁽⁶⁾

Factorii predictivi pre-terapie

Identificați sunt o serie de factori demografici, virusologici și histologici ce pot fi considerați factori predictivi pre-terapie. Cei mai importanți parametri sunt reprezentați de genotipul virusului hepatitic C și nivelul viremiei ARN – VHC. Geno-

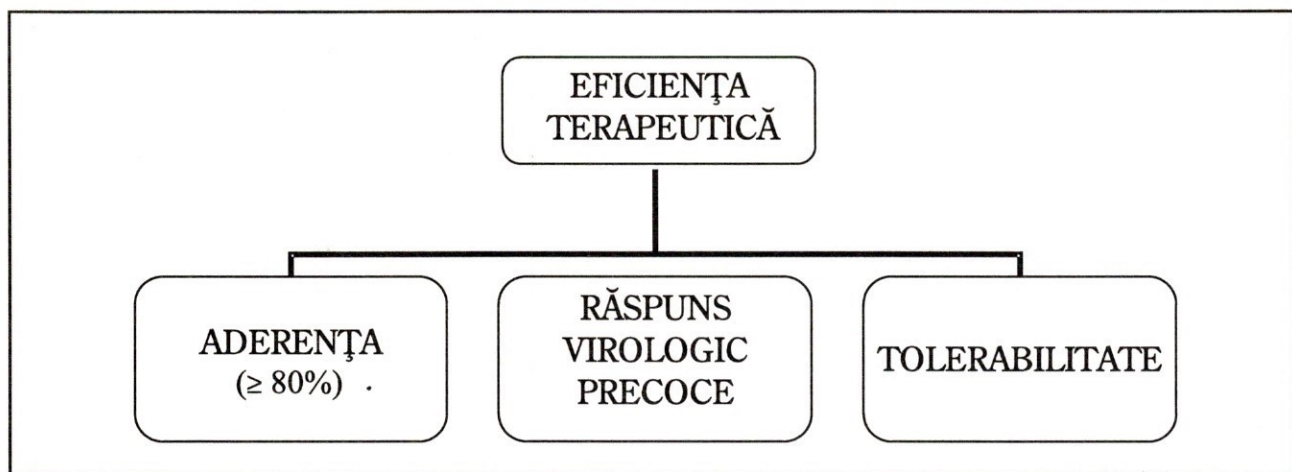


Fig. 1. Succesul terapeutic: factori critici

tipul 1 este cel mai rezistent la terapia antivirală, în timp ce genotipurile 2 și 3 sunt cele mai sensibile la terapie. O încărcătură virală redusă, sub 800 000 UI/ML este asociată cu o probabilitate semnificativ mai mare de a realiza un răspuns viral susținut. Alți factori predictivi favorabili reușitei terapeutice includ: durata mai scurtă a infecției, vârsta sub 40 de ani, absența obezității, absența cirozei hepatice, sexul feminin. (7-11)

Răspunsul viral susținut indus de terapia cu peginterferon + ribavirină diferă în funcție de genotip: pentru genotipul 1, RVS este de 42 – 51%, în timp ce pentru genotipul 2 și 3, RVS este de 76-82%, fapt ce argumentează rolul genotipului ca cel mai puternic factor predictiv al răspunsului viral susținut.

Factori predictivi după inițierea terapiei

Conceptul de răspuns virusologic precoce (RVP) este definit ca absența detectării sau reducerea cu $>2 \log_{10}$ a viremiei ARN-VHC în săptămâna a 12-a de terapie antivirală. Valoarea predictivă pozitivă, definită ca șansa de a identifica un responder, este de aproximativ 50 – 80%, în timp ce valoarea predictivă negativă, deci șansa de a identifica în mod corect un non-responder, depășește, de regulă 90%. Din acest motiv, decizia de a continua sau de a stopa terapia depinde de răspunsul virusologic precoce.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat în Clinica de Boli Infecțioase Timișoara, la 104 pacienți cu hepatită cronică tratați cu combinația Peginterferon plus Ribavirină.

Scopul studiului a fost reprezentat de tentativa de identificare a factorilor ce decid răspunsul virusologic precoce (vârsta, sex, încărcătura virală), știut fiind faptul că 98% din pacienți sunt infectați cu genotipul 1.

REZULTATE

Răspunsul virusologic precoce (RVP) a fost obținut la 89 din cei 104 pacienți supuși terapiei cu peginterferon plus ribavirină, ceea ce reprezintă 86% din totalul pacienților (Fig. 2)

În ceea ce privește viremia ARN-VHC inițială, pacienții au fost grupați în pacienți cu viremie mare (ARN-VHC > 1000000 UI/ML) și pacienți cu viremie joasă (ARN-VHC $<$

1000000 UI/ML). Din totalul de 104 pacienți care au obținut un răspuns virusologic precoce, 48 au prezentat viremii inițiale joase și 41 viremii inițiale mari (Fig. 3.)

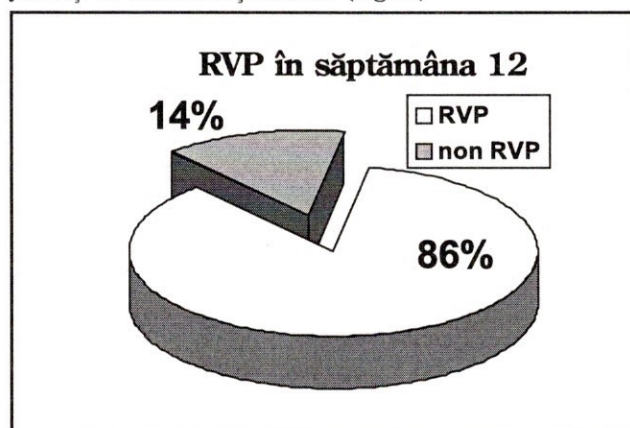


Fig. 2.

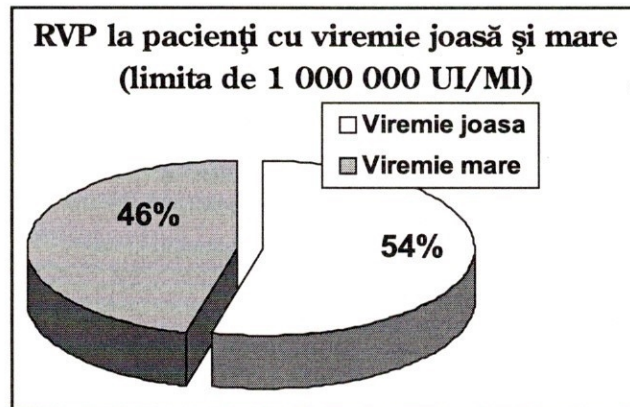


Fig. 3.

Pacienții „difícil de tratat” sunt considerați cei cu genotip 1, viremie ARN-VHC foarte mare și boala hepatică avansată (2, 4) În cercetarea efectuată, 23 din pacienții care au obținut un răspuns virusologic precoce (RVP) au prezentat viremii inițiale de peste 2000000 UI/ML (Fig. 4)

Din cei 89 pacienți cu RVP, 42 au fost de sex masculin și 47 de sex feminin (Fig.5), cu vârste sub 40 de ani: 8 pacienți, și peste 40 de ani: 81 de pacienți (Fig. 6.)

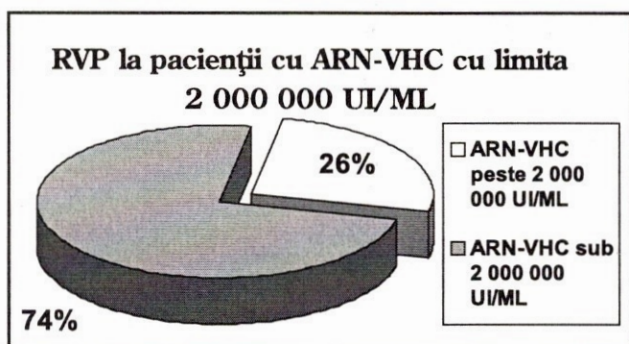


Fig. 4

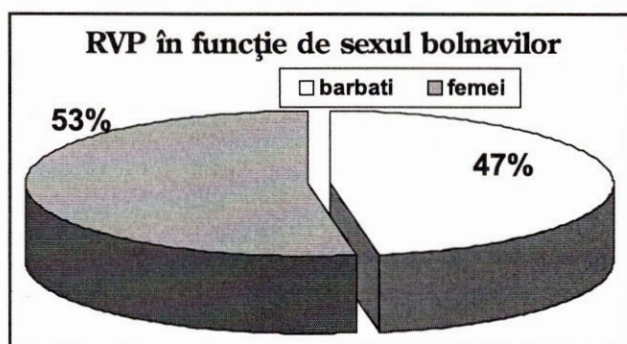


Fig. 5

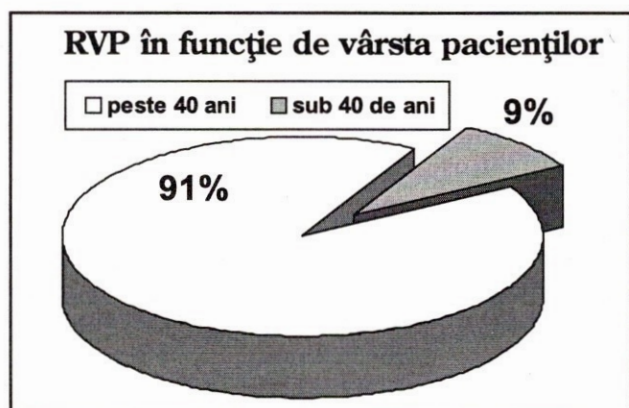


Fig. 6

CONCLUZII

Deși în România peste 98% din pacienții cu hepatită cronică cu VHC sunt infectați cu genotipul 1, considerați deci „difil de tratat”, rezultatele terapeutice diferă de cele raportate de alți autori.

1. Răspunsul virusologic precoce a fost obținut la 86% din pacienți;
2. 54% din pacienți au prezentat o viremie inițială ARN-VHC de peste 1 000 000 UI/ML, respectiv 26% o viremie inițială de peste 2 000 000 UI/ML;
3. Sexul pacienților nu a jucat un rol deosebit în obținerea RVP, fiind echilibrat între cel feminin și cel masculin: 53% sex feminin și 47% sex masculin;
4. Vârsta sub 40 de ani nu a avut nici ea un rol deosebit, cât timp 91% din pacienții cu RVP au avut vârsta peste 40 de ani (de menționat însă că majoritatea bolnavilor diagnosticați au avut peste 40 de ani).

BIBLIOGRAFIE

1. Ferenci P et al. AASLD.2001.
2. National Institutes of Health: NIH Consensus Statement

on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements 2002 Jun 10-12; 19(3): 1-46.

3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004 Apr; 39(4): 1147-71.

4. Tong MJ, Reddy KR, Lee WM, et al: Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial. Consensus Interferon Study Group. Hepatology 1997 Sep; 26(3): 747-54.

5. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, et al: A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. Liver Transpl 2002 Apr; 8(4): 350-5.

6. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM: Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. Liver Transpl 2003 Apr; 9(4): 331-8

7. Poynard, T., Marcellin, P., Lee, S. S., Niederaum, C., Minuk, G. S., Ideo, G. et al. (1998). Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 352, 1426-32.

8. McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Schiff, E. R., Shiffman, M. L., Lee, W. M., Rustgi, V. K. et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. New England Journal of Medicine 339, 1485-92.

9. Davis, G. L., Esteban-Mur, R., Rustgi, V., Hoefs, J., Gordon, S. C., Trepo, C. et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. New England Journal of Medicine 339, 1493-9.

10. Shiratori, Y., Kato, N., Yokosuka, O., Imazeki, F., Hashimoto, E., Hayashi, N. et al. (1997). Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Gastroenterology 113, 558-66.

11. Martinot-Peignoux, M., Boyer, N., Pouteau, M., Castelnau, C., Giuily, N., Duchatelle, V. et al. (1998). Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 29, 214-23.