

NOI TENDINȚE DE TRATAMENT ÎN HEPATITA VIRALĂ B+D

Lilia COJUHARI¹, Gheorghe PLĂCINTĂ¹, Victor PÂNTEA¹, Valentin CEBOTARESCU¹, Liviu IAROVOP², Andrew VAILLANT³, Michel BAZINET³

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

³ Replicor Inc., Montreal, Canada

Rezumat

În cadrul studiului clinic au fost investigați 12 pacienți cu hepatită virală B+D, cu vârste cuprinsă între 18 și 55 de ani, dintre care 7 bărbați și 5 femei. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice, biochimice, molecular biologice, serologice și imagistice. Pacienții au fost supuși unui tratament combinat cu polimeri pe bază de acizi nucleici (REP 2139-Ca) și interferoni pegilați, timp de 48 de săptămâni, fiind ulterior supravegheați post-tratament timp de 1 an. Rezultatele au arătat o vindecare funcțională, exprimată prin seroconversia antiHBs la 5 din cei 12 pacienți, negativarea ARN-VHD la 8 pacienți din 12, iar ADN-VHB a fost nedetectabil la toți bolnavii. De asemenea, s-a înregistrat normalizarea indicilor sindromului de citoliză la un an de monitorizare post-tratament.

Cuvinte-cheie: hepatita virală B+D, tratament, REP-2139 Ca, PegIFN

Summary**New treatment trends in viral hepatitis B+D**

In the clinical study there were 12 patients with viral hepatitis B+D, aged between 18-55 years, of which 7 men and 5 women. The diagnosis was established based on anamnestic, clinical, biochemical, molecular biological, serological and imaging data. Combined treatment with nucleic acid polymers (REP 2139-Ca) and pegylated interferons was performed for 48 weeks with 1-year post-treatment follow-up. A functional cure expressed by anti-HBs seroconversion was found in 5 patients out of 12, VHD-RNA negativity in 8 patients out of 12, and HBV-DNA was undetectable in all patients and normalization of cytotoxicity syndrome indices at 1 year post-treatment follow-up.

Keywords: viral hepatitis B+D, treatment, REP-2139-Ca, PegIFN

Резюме**Новые тенденции в лечении вирусного гепатита B+D**

В клиническом исследовании приняли участие 12 больных вирусным гепатитом B+D в возрасте от 18 до 55 лет, из них 7 мужчин и 5 женщин. Диагноз был установлен на основании анамнестических, клинических,

биохимических, молекулярно-биологических, серологических и данных имажистики. Комбинированное лечение полимерами нуклеиновых кислот (REP 2139-Ca) и пегилированными интерферонами проводилось в течение 48 недель с последующим наблюдением в течение 1 года после лечения. Функциональное излечение, выраженное сероконверсией против HBs, было обнаружено у 5 пациентов из 12, отрицательная РНК-BGD - у 8 пациентов из 12, ДНК-BGD не выявлялась у всех пациентов и нормализация показателей синдрома цитолиза через 1 год после лечения.

Ключевые слова: вирусный гепатит B+D, лечение, REP-2139 Ca, PegIFN

Introducere

În întreaga lume, aproximativ 15-20 milioane de persoane suferă o infecție cronică cu virusul hepatitei D (VHD) [1, 4]. Evoluția bolii presupune că la 80% din pacienți cu HVD netratați, ciroza hepatică se va dezvolta într-un interval de 10 ani de la momentul infecției [5, 8]. Infecția cu VHD este întotdeauna asociată cu infecția cronică cu virusul hepatic B, deoarece el necesită proteinele membranei superficiale a VHB (AgHBs) pentru a se forma [11]. Necesitatea prezenței antigenului de suprafață explică de ce VHD nu poate exista fără VHB și de ce pacienții imunizați împotriva VHB sunt protejați în fața VHD. De asemenea, aceasta explică de ce analogii nucleozidici/tidici folosiți împotriva VHB sunt ineficienți în tratamentul infecției cu VHD, deoarece aceștia pot reduce titrele virionilor VHB, dar nu afectează nivelul de AgHBs produs în celulele infectate. În prezent, clearance-ul HBsAg în timpul terapiei este singurul punct final stabilit care prezice în mod fiabil funcționalitatea și vindecarea VHB [2, 9]. S-a demonstrat că VHD suprimă replicarea VHB, iar afectarea hepatică este cauzată de VHD [10]. Chiar dacă în ultimul deceniu s-au înregistrat progrese semnificative în tratamentul hepatitei virale cronice, țintirea HDV rămâne o provocare majoră din cauza naturii neconvenționale a acestui virus și a severității bolii. Conform EASL 2023, se recomandă ca

toți pacienții cu hepatită virală D cronică și boală hepatică compensată, indiferent dacă au sau nu ciroză, să fie luați în considerare pentru tratamentul antiviral [6]. Obiectivele tratamentului antiviral în hepatita cronică D includ eradicarea HDV și HBV și prevenirea sechelelor pe termen lung ale hepatitei D cronice, cum ar fi ciroza, decompensarea hepatică și HCC, care pot duce la decese legate de afecțiunile hepatice sau la necesitatea transplantului hepatic [7]. Eficacitatea IFN- α pegilat pe termen lung a clearance-ului ARN-ului HDV, urmat de clearance-ul HBsAg, a fost obținut doar la 25% dintre pacienți. În prezent, sunt studiate trei noi clase de medicamente care interferează cu ciclul de viață al HDV, care includ inhibitori ai receptorului NTCP, inhibitori ai farnesiltransferazei (FTI) și polimeri ai acidului nucleic (NAP) [7]. Polimerii acidului nucleic (REP 2139) au efect antiviral asupra replicării VHD, ceea ce duce la blocarea HBsAg și inhibarea mai multor etape în ciclul de replicare a VHD. Atunci când sunt administrați în combinație cu interferon pegilat (pegIFN), duc la rate mari de pierdere a HBsAg ($<0,005$ UI/ml) și la seroconversie, precum și la rate ridicate de vindecare funcțională a HBV cu persistența ARN HDV nedetectabil [3].

Scopul cercetării a constat în studierea rezultatelor tratamentului cu preparatul de studiu REP 2139-Ca în combinație cu PegIFN la pacienții cu hepatită virală cronică B+D, pentru a determina eficacitatea acestei terapii, nivelul de siguranță și proprietățile ei virale.

Materiale și metode

În studiu s-au aflat 12 pacienți cu hepatită cronică virală B+D, cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani, dintre care 17 bărbați și 5 femei. Pacienții au fost selectați pe baza unor criterii specifice, și anume: HBsAg > 1000 UI/ml, HDV-RNA pozitiv, lipsa anticorpilor detectabili la HIV, HCV sau CMV, lipsa cirozei, consimțământul de a folosi metode de contracepție adecvate în timpul tratamentului cu REP2139-Ca și timp de 6 luni după încheierea acestuia și un BMI ≥ 18 kg/m² și ≤ 30 kg/m².

Pentru stabilirea diagnosticului și monitorizarea tratamentului, s-au efectuat o serie de investigații, inclusiv PCR (real time) pentru determinarea ADN-VHB și ARN-VHD, analize biochimice ale sângelui (bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST, GGT, FA, ureea, creatinina, hemoleucograma + trombocite, analize imunologice – ANA, precum și investigații instrumentale – ecografia organelor abdominale și fibroscan. Cura de tratament a constat în administrarea de REP 2139-Ca 500 mg timp de 15 săptămâni (i/v) în perfuzie lentă, urmată de ajustarea dozei la 250 mg timp de 15 săptămâni în asociere cu Pegasys 180 mcg timp de 48 săptămâni.

Rezultate

Manifestările clinice la pacienții aflați în studiu au constat în prezența sindromului astenovegetativ, dispeptic și discomfort în hipocondrul drept și regiunea epigastică, însoțite de hepatomegalie, iar la unii pacienți și splenomegalie. Pe parcursul tratamentului, s-a asociat simptomatologia care însoțește terapia cu interferoni (sindrom pseudogripal, irascibilitate, artralгии, pierderea ponderală). Tratamentul a fost tolerat satisfăcător de către toți pacienții, cu excepția unuia, care a fost exclus din tratament din cauza unei creșteri nesemnificative a bilirubinei directe (unul din criteriile de excludere).

Indicii hemoleucogramei au suportat modificări pe parcursul tratamentului cu interferoni: leucopenie la majoritatea pacienților, trombocitopenie moderată la 9 pacienți, iar la 2 pacienți a fost semnificativă sub 50×10^9 /l, necesitând administrarea de eltrombopag 50 mg/zi.

Analizând datele valorilor HBsAg cantitativ, s-a constatat că la începutul tratamentului, acesta a prezentat valori ridicate, variind între 5800-27300 IU/ml, care au scăzut pe parcursul tratamentului, conducând la seroconversia HBsAg-anti HBs la 5 din cei 12 pacienți la sfârșitul terapiei. În ceea ce privește valorile ARN-VHD, la începutul tratamentului acestea au variat între 2.11×10^4 - 4.71×10^7 U/ml, scăzând pe parcursul terapiei până la valori nedetectabile la 7 pacienți. ADN-VHB a fost detectabil la 2 pacienți la începutul tratamentului, cu valori nesemnificative, dar a devenit negativ pe parcursul tratamentului. Toți pacienții au prezentat valori crescute ale ALT și AST la începutul tratamentului, cu fluctuații nesemnificative la asocierea tratamentului cu interferoni pegilați, atingând valori normale la 8 din cei 12 pacienți la sfârșitul tratamentului. Valorile GGT, FA, ureea și creatinina nu au prezentat variații semnificative pe parcursul tratamentului.

Rezultatele investigațiilor imagistice au confirmat prezența hepatomegaliei la toți pacienții, iar la unii și splenomegalie. De asemenea, gradul de fibroză avea tendința de a scădea.

Pacienții au fost monitorizați timp de 48 de săptămâni după tratament. Pe parcursul acestei perioade, starea subiectivă și obiectivă a pacienților s-a ameliorat: simptomele sindroamelor astenovegetativ și dispeptic s-au redus, gradele de hepatomegalie s-au diminuat, iar valorile aminotransferazelor s-au normalizat la toți pacienții. Seroconversia HBsAg-antiHBs s-a menținut la 5 pacienți, iar la ceilalți s-a observat o scădere semnificativă a HBsAg cantitativ. ARN-VHD a rămas nedetectabil la 7 pacienți, iar ADN-VHB a fost nedetectabil la toți pacienții.

Discuții

Tratamentul HVB+D cronic ramâne încă o piatră de încercare. Până în prezent, tratamentul aprobat la nivel mondial, bazat pe interferon pegilat, duce la o vindecare funcțională la doar 25% din pacienți. Recent, EASL 2023 a aprobat un nou medicament numit Bulevirtide pentru tratamentul HVB+HVD, unde se demonstrează eficacitatea acestui preparat cu suprimarea încărcăturii virale, dar seroconversia antiHBs este foarte rară [6]. Tratamentul cu REP 2139-Ca a demonstrat o eficacitate antivirală înaltă care a fost confirmată prin negativarea ARN-VHD la 64 % din pacienți și formarea de antiHBs în 46%, care s-au menținut și în perioada de supraveghere post-tratament.

REP 2139-Ca blochează pătrunderea VHB în hepatocitele primare, datorită similitudinii chimice cu polizaharidele sulfatate. De asemenea, se presupune că NAPs blochează și pătrunderea VHD, deoarece utilizează același mecanism de pătrundere ca și VHB.

Concluzii

REP 2139-Ca reduce simultan ARN-VHD și HBsAg cantitativ în cazul coinfecției cu VHB/VHD. Pragul de clearance al HBsAg pentru activarea imunoterapiei a fost <1 UI / ml. Controlul funcțional al infecției cu VHB (integrat) a fost obținut la 5 din cei 12 pacienți, iar controlul infecției cu HDV a fost stabilit la 7 dintre aceștia, după o perioadă de 48 de săptămâni de la încheierea tratamentului.

Declarație de conflict de interese. Toți autorii nu prezintă conflicte de interese.

Lista abrevierilor utilizate

ALT – alaninaminotransferaza
 ANA - anticorpi antinucleari
 AST – aspartataminotransferaza
 BMI - indicele masei corporale
 CMV – citomegalovirus
 HIV – virusul imunodeficienței
 HCC - hepatocarcinom
 HCV – hepatita virală C
 GGT – gamaglutamiltranspeptidaza
 FA – fosfataza alcalină
 NAP - polimeri pe bază de acizi nucleici
 PCR – reacția de polimerizare în lanț
 VHB – virus hepatic B
 VHD – virus hepatic D

Bibliografia

1. Abbas M., Abbas Z. Serum cholinesterase: A predictive biomarker of hepatic reserves in chronic hepatitis D. In: *World Journal of Hepatology*. 2017, vol. 9, pp. 967–972. ISSN 1948- 5182.
2. Anderson R.T., Choi H., Lenz O., Peters M. G., et al. Association between seroclearance of hepatitis B surface antigen and long-term clinical outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection: systematic review and meta-analysis. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19:463–72.
3. Bazinet M., Anderson M., Pântea V., Placinta G., et al. HBsAg isoform dynamics during NAP-based therapy of HBeAg-negative chronic HBV and HBV/HDV infection. In: *Hepatology communications*. 2022, vol 6(8), p.1870-1880. Online ISSN:2471-254X.
4. Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et.al. Establishment of persistent functional remission of HBV and HDV infection following REP 2139 and pegylated interferon alpha 2a therapy in patients with chronic HBV/HDV co-infection: 18 month follow-up results 187 from the REP 301-LTF study. In: *Journal of Hepatology*. 2018, vol. 68, nr. 1. ISSN 0168- 8278.
5. Croagh C. et al. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. In: *World Journal of Hepatology*. 2015, vol. 7, nr. 3, pp. 289-292. ISSN 1948-5182.
6. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. In: *Journal of hepatology*. 2023, vol. 79, p. 433-460
7. Farci P, Anna Niro G. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 Jun;14(6):342-351. PMID: 30166948; PMCID: PMC6111511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111511/>.
8. Kamili,S., Drobeniuc J., Mixson-Hayden T., Kodani M. Delta hepatitis: toward improved diagnostics. In: *Hepatology*, 2017; 66:1716–18.
9. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O., Ripault M-P., et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. In: *Hepatology*. 2009;49:1151–7.
10. Rizzetto M. Hepatitis D. Virus: Introduction and Epidemiology. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015, nr. 5, pp. a021576. ISSN 2157-1422.
11. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. In: *Journal of Hepatology*. 2016;64:S102–S116.

Autor corespondent:

Lilia Cojuhari, dr. șt. med., conf. univ.,
 Catedra de boli infecțioase,
 Universitatea de Stat de Medicină
 și Farmacie Nicolae Testemițanu,
 tel.: 022 205-243,
 e-mail: lilia.cojuhari@usmf.md.