

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU POLIMERI AI ACIZILOR NUCLEICI ÎN HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ AGHBE NEGATIVĂ

Valentin CEBOTARESCU¹, Gheorghe PLĂCINTĂ¹, Victor PÂNTEA¹, Lilia COJUHARI¹, Liviu IAROVOP², Valentina SMESNOI⁴, Andrew VAILLANT³, Michel BAZINET³

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

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

³ Replicor Inc. Montreal, Canada

⁴ IMSP SCBI Toma Ciorba

Rezumat

În cadrul acestui studiu clinic, a fost investigat un eșantion de 40 de pacienți cu hepatită cronică virală B, AgHBe negativă. Aceștia au fost divizați în două loturi a câte 20 de pacienți: un lot experimental și un lot de control comparativ adaptiv. Durata studiului a fost de 24 de săptămâni, în timpul cărora pacienților li s-a administrat Tenofovir 245 mg zilnic. În cadrul lotului experimental, începând cu săptămâna a 25-a de tratament, 10 pacienți au primit Rep-2139 Mg, în timp ce alți 10 pacienți au primit Rep-2165 Mg, a câte 250 mg intravenos în perfuzie lentă împreună cu Pegasys 180mg s.c. săptămânal și Tenofovir 245 mg zilnic. Această schemă terapeutică a fost menținută timp de 48 de săptămâni, durata totală a tratamentului fiind de 72 de săptămâni. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice, biochimice, molecular biologice, serologice și imagistice, prin excluderea hepatitelor cu virusul C și D, a infecției citomegalice și HIV-infecției. În lotul de control comparativ adaptiv, din săptămâna a 25-a, pacienților li s-a administrat Pegasys 180mg s.c. săptămânal, împreună cu Tenofovir 245 mg zilnic, timp de 48 de săptămâni, iar începând cu săptămâna a 49-a, un subgrup de 10 pacienți a primit REP 2139-Mg, iar alți 10 pacienți au primit REP 2165-Mg câte 250 mg 2 intravenos în perfuzie lentă împreună cu Pegasys 180 mg s.c. săptămânal și Tenofovir 245 mg zilnic timp de 48 săptămâni suplimentare. Astfel, durata totală a tratamentului în lotul de control comparativ adaptiv a fost de 96 de săptămâni. Tratamentul a fost bine tolerat de către pacienți, seroconversia AgHBs-antiHBs a fost constatată în timpul tratamentului de 48 săptămâni la 15 din cei 20 de pacienți din lotul experimental și la 12 din cei 20 de pacienți din lotul de control comparativ adaptiv.

Cuvinte-cheie: hepatita virală B, tratament, REP-2139-Ca, Pegasys

Summary

Effectiveness of nucleic acid polymers treatment in chronic viral hepatitis B HBeAg negative

In the clinical study there were 40 patients with chronic viral hepatitis B, negative HBeAg, divided into two groups of 20 patients each (the experimental group and the adaptive comparative control group), for a period of 24 weeks with Tenofovir 245 mg daily, and in the experimental group from the 25th week, Rep-2139 Mg was administered to 10 patients and Rep-2165 Mg to another 10 patients, 250 mg

intravenously in slow infusion together with Pegasys 180 mg s.c. weekly and Tenofovir 245 mg daily for 48 weeks, the total duration of treatment being 72 weeks. The diagnosis was established on the basis of anamnestic, clinical, biochemical, molecular biological, serological and imaging data, by excluding hepatitis C and D virus, cytomegalic infection and HIV infection. In the adaptive comparative control group at week 25, Pegasys 180mg s.c. is administered. weekly, together with Tenofovir 245 mg daily, for 48 weeks, and from the 49th week REP 2139-Mg (in 10 patients), REP 2165-Mg (in another 10 patients) cit 250mg 2 intravenously in slow infusion is added together with Pegasys 180mg s.c. weekly and Tenofovir 245 mg daily for 48 weeks. The duration of treatment in the adaptive control group was 96 weeks.

The treatment was well tolerated, HBsAg-antiHBs seroconversion was found during the 48-week treatment in 15 of 20 patients in the experimental group and in 12 of 20 in the adaptive comparative control group.

Keywords: viral hepatitis B, treatment, REP-2139-Ca, Pegasys

Резюме

Эффективность лечения полимерами нуклеиновых кислот при хроническом вирусном гепатите HBeAg негатив

В клиническом исследовании приняли участие 40 пациентов с хроническим вирусным гепатитом B, отрицательными по HBeAg, разделенные на две группы по 20 пациентов в каждой (экспериментальная группа и группа адаптивного сравнительного контроля), в течение 24 недель получавшие тенофовир в дозе 245 мг ежедневно и в экспериментальной группе с 25-й недели 10 пациентам вводили Rep-2139 Mg и еще 10 пациентам Rep-2165 Mg по 250 мг внутривенно в медленной инфузии совместно с Пегасисом 180 мг п/к. еженедельно и тенофовир по 245 мг ежедневно в течение 48 недель, общая продолжительность лечения составила 72 недели. Диагноз устанавливался на основании анамнестических, клинических, биохимических, молекулярно-биологических, серологических и инструментальных данных путем исключения вируса гепатита C и D, цитомегалической инфекции и ВИЧ-инфекции. В адаптивной сравнительной контрольной группе на 25 неделе подкожно вводят Пегасис в дозе 180 мг. еженедельно совместно с Тенофовиром по 245 мг ежедневно, в течение 48 недель, а с 49-й недели вместе

с Пегасисом добавляют РЭП 2139-Мг (у 10 пациентов), РЭП 2165-Мг (еще у 10 пациентов) цит по 250мг 2 внутривенно в медленной инфузии. 180 мг п/к. еженедельно и тенофовир по 245 мг ежедневно в течение 48 недель. Продолжительность лечения в группе адаптивного контроля составила 96 недель. Лечение переносилось хорошо, сероконверсия HBsAg-антиHBs обнаружена в течение 48-недельного лечения у 15 из 20 пациентов основной группы и у 12 из 20 в группе адаптивного сравнительного контроля.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, лечение, REP-2139-Са, Пегасис

Introducere

Infecția cu VHB reprezintă o problemă majoră de sănătate publică pe plan mondial, afectând cel puțin 250 de milioane de persoane la nivel global și ducând la aproximativ 800000 de decese anual.

Terapiile actuale pentru infecția cu VHB includ analogi nucleozidici/nucleotidici, care inhibă replicarea virală prin blocarea transcriptazei inverse a VHB sau terapii imunologice, cum ar fi interferonul pegylat, care încearcă să restabilească controlul imun asupra infecției [7]. Cu toate acestea, deși sunt utilizate pe scară largă în tratamentul infecției cu VHB, fiind incluse în Programul Național de tratament al infecției cronice cu VHB, analogii nucleozidici/nucleotidici suprimă în mod eficient replicarea virală, pot inversa fibroza și pot preveni evoluția spre ciroză, dar necesită administrare pe toată durata vieții, iar pegIFN duce la restabilirea controlului imun, dar numai la o mică proporție de pacienți. Eșecul ambelor preparate (analogi nucleozidici/nucleotidici și pegIFN) de a atinge vindecarea funcțională este posibil în cazul majorității pacienților.

Scopul cercetării a constat în determinarea eficacității, siguranței și proprietăților antivirale ale preparatelor de studiu REP-2139 Mg ori REP-2165 Mg în combinație cu Tenofovir disoproxil și Pegasys în tratamentul hepatitei cronice virale B.

Materiale și metode

Studiul a inclus 40 de pacienți cu hepatită cronică virală B, AgHBe negativ, cu vârste cuprinse între 20 și 60 de ani. Acești pacienți au fost împărțiți în două grupuri a câte 20 de persoane: un lot de studiu și un lot martor. Criteriile de includere au fost următoarele: HBsAg > 1000 UI/ml, absența anticorpilor detectabili la HIV, HVD, HCV sau CMV, absența cirozei, consimțământul de a folosi metode contraceptive adecvate pe durata tratamentului cu REP-2139 Mg ori REP-2165 Mg și timp de 6 luni după încheierea acestuia, (BMI) ≥ 18 kg/m² și ≤ 30 kg/m².

Pentru stabilirea diagnosticului și monitorizarea progresului tratamentului, s-au efectuat investigații biochimice (bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST,

GGT, FA, ureea, creatinina), hemoleucograma + trombocite, investigațiile serologice (Anti HBcor sum, anti HBs), de asemenea imunologice – ANA, AFP. S-au efectuat investigații imagistice, inclusiv ecografia organelor abdominale și fibroscanul. Inițial, pacienții din ambele grupuri au administrat tratament cu Tenofovir disoproxil 245 mg, timp de 24 de săptămâni, acest tratament fiind continuat pe toată durata studiului. Cura de tratament în grupul de studiu a constat din REP-2139 Mg/REP-2165 Mg (1:1) 250 mg, în perfuzie intravenos lent plus Pegasys 180 mcg s/c în asociere cu Tenofovir disoproxil 245 mg, timp de 48 de săptămâni. Pacienții din grupul martor au administrat Pegasys 180 mcg s/c în asociere cu Tenofovir, timp de 24 de săptămâni, apoi în asociere cu REP-2139 Mg/REP-2165 Mg(1:1) 250 mg, în perfuzie intravenos lent, timp de 48 de săptămâni. Astfel, durata totală a tratamentului a fost de 96 de săptămâni.

Rezultate

Tabloul clinic al pacienților incluși în acest studiu a fost sărac, caracteristic hepatitelor virale cronice, caracterizat prin simptome precum fatigabilitate, astenie fizică, dispepsie și artralgie, cu prezența hepatomegaliei, iar la unii și splenomegalie. Pe parcursul tratamentului, manifestările clinice au fost marcate de apariția semnelor caracteristice efectelor adverse asociate tratamentului cu interferon pegilat, incluzând modificări hematologice, cum ar fi leucopenia și trombocitopenia.

Dintre cei 40 de pacienți implicați în studiu, 36 au prezentat un efect antiviral evident, cu scăderea nivelului de AgHBs de diferite grade. Doar patru dintre acești pacienți au fost considerați non-respondenți.

Seroconversia AgHBs – anti-HBs a fost constatată în timpul tratamentului de 48 de săptămâni la 15 din cei 20 de pacienți din grupul experimental și la 12 din cei 20 de bolnavi din grupul de control. De menționat că s-a observat o creștere semnificativă a nivelului de anti-HBs, odată cu inițierea tratamentului cu Pegasys.

Nivelul ADN VHB s-a redus pe parcursul tratamentului, ajungând la valori nedetectabile la 22 din cei 40 de pacienți la sfârșitul tratamentului (55%).

Valorile ALT erau inițial normale la 47% dintre pacienți, cu variații nesemnificative pe parcursul tratamentului, păstrându-se normale la 32% pacienți, ceea ce poate fi explicat prin menținerea nivelului crescut al ALT, pe fundalul tratamentului cu Pegasys, însă la supravegherea ulterioară s-a observat o creștere a procentului pacienților cu valori normale la 91%, la 24 de săptămâni și 94%, la 48 de săptămâni de la începutul tratamentului.

Investigațiile imagistice au arătat o fibroză hepatică <7 kPa doar la 52% dintre pacienți, cu ameliorarea fibrozei <7 kPa la 81% după tratament.

La administrarea peg-IFN, cele mai frecvente reacții adverse au fost trombocitopenia și neutropenia, constatate la toți pacienții, care nu au necesitat reducerea dozei de peg-IFN sau terapie de susținere (el-trombopag).

Febra, însoțită de frisoane și mialgie, a fost observată la unii pacienți la începutul tratamentului cu NAP, dar a fost tranzitorie și nu a necesitat intervenții medicamentoase.

Discuții

Hepatitele virale cronice AgHBe negative ridică probleme terapeutice importante. Din punct de vedere morfologic, peste 50% dintre pacienți prezintă leziuni necroinflamatorii severe, iar la 20-30% se constată deja prezența cirozei la momentul diagnosticului. Din punct de vedere virusologic, boala se caracterizează prin fluctuații ale viremiei urmate de remisiuni spontane. Din punct de vedere biochimic, se observă creșteri ale ALT și AST în episoadele de acutizare, urmate de normalizări în perioadele de remisie [4, 5].

În tratamentul hepatitei cronice virale B, în ultimele decenii s-au înregistrat progrese considerabile odată cu aprobarea de către forumul medical mondial a analogilor nucleotidici/nucleozidici, în special a Tenofovirului și Entecavirului. Acești agenți antivirali au permis obținerea atingerii nivelului nedetectabil al ADN-ului viral, normalizarea probelor biochimice și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Cu toate acestea, clearance-ul AgHBs se produce foarte rar, doar la 0,5% anual [1, 7]. Studiul actual, unul dintre primele de acest fel la nivel mondial, a demonstrat înalta activitate antivirală a polimerilor acizilor nucleici, precum REP-2139 Mg și REP-2165 Mg, în combinație cu Tenofovir și Pegasys. Acest tratament a condus la seroconversia AgHBs - anti-HBs la 75% dintre pacienții din lotul experimental și la 60% dintre cei din lotul de control adaptiv, timp de 48 de săptămâni de tratament. De asemenea, s-a observat negativarea ADN-VHB și normalizarea ALAT după 48 de săptămâni de tratament [2, 3].

Concluzii

Tratamentul combinat REP 2139-Mg sau REP 2165-Mg aplicat la cei 40 de pacienți incluși în studiu a fost bine tolerat și a avut ca rezultat controlul infecției, fără a necesita terapie suplimentară.

Seroconversia AgHBs – anti-HBs a fost constatată în timpul celor 48 de săptămâni de tratament la 15

dintre cei 20 de pacienți din grupul experimental și la 12 dintre cei 20 de pacienți din grupul de control.

Controlul funcțional (ADN-VHB < 2000 UI/ml cu ALT normal) a fost prezent la 29 din 35 de pacienți, ceea ce reprezintă 80% din eșantionul studiat. Dintre aceștia, 49% au obținut vindecarea funcțională, caracterizată prin ADN-VHB nedetectabil, AgHBs < LOQ și ALT normal.

Creșterea nivelului transaminazelor a fost observată la 38 din cei 40 de pacienți, această apărând pe fondul tratamentului cu Pegasys.

Lista abrevierilor utilizate

- ALT – alaninaminotransferaza
- ANA - anticorpi antinucleari
- AST – aspartataminotransferaza
- BMI - indicele masei corporale
- CMV – citomegalovirus
- HIV – virusul imunodeficienței
- 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
- AFP – Alfa-feto proteina

Declarație de conflict de interese. Toți autorii nu declară niciun conflict de interese.

Bibliografia

1. Bazinet M. et al. *Journal of Hepatology* 2020;73:5142.
2. Blanchet M. et al. *earch*2019;164:97–105.
3. Boulon R. et al. *earch* 2020:104853.
4. Choi H. J. et al. *Journal of Hepatology* 2020;73:714–715.
5. Chow N., Wong D., Lai C., Mak L., Fung J., Ma H., Lei M. et al. Effect of antiviral treatment on hepatitis B virus integration and hepatocyte clonal expansion. *icalouseases*2022.
6. Shekhtman L., Cotler S., Hershkovich L., Uprichard S., Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et al. Modelling hepatitis D virus RNA and HBsAg dynamics during nucleic acid polymer monotherapy suggest rapid turnover of HBsAg. *entificorts*2020;10:7837.
7. World Health Organization. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. In; 2021.

Autor corespondent:

Valentin Cebotarescu, dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de boli infecțioase,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel: +37379505146,
e-mail: valentin.cebotarescu@usmf.md.