



**5. Juni 2007**

**„Terapia Hepatitei  
Cronice de Tip C “**

**- Update 2007-**

**Referent:**

**Dr. Stephan Vetter**

Clinica medicală C  
(Gastroenterologie, Hepatologie,  
Diabetologie)  
Clinica oraşului Ludwigshafen

©2007 Expunerea si tablourile: **Dr. med. Stephan Vetter Klinikum Ludwigshafen**  
Pentru o descărcare rapidă tablourile au fost reduse la text pe fond gri.

©2007 **Acest document este un protocol după înregistrarea video Margrit Gräser**  
Hepatitis C Selbsthilfe Ludwigshafen/ Mannheim

Mail: [info@hepatitis-c-online.de](mailto:info@hepatitis-c-online.de)

Internet: <http://hepatitis-c-online.de>

Tel: **0621-67 09 631**

---

# „Terapia Hepatitei Cronice C”

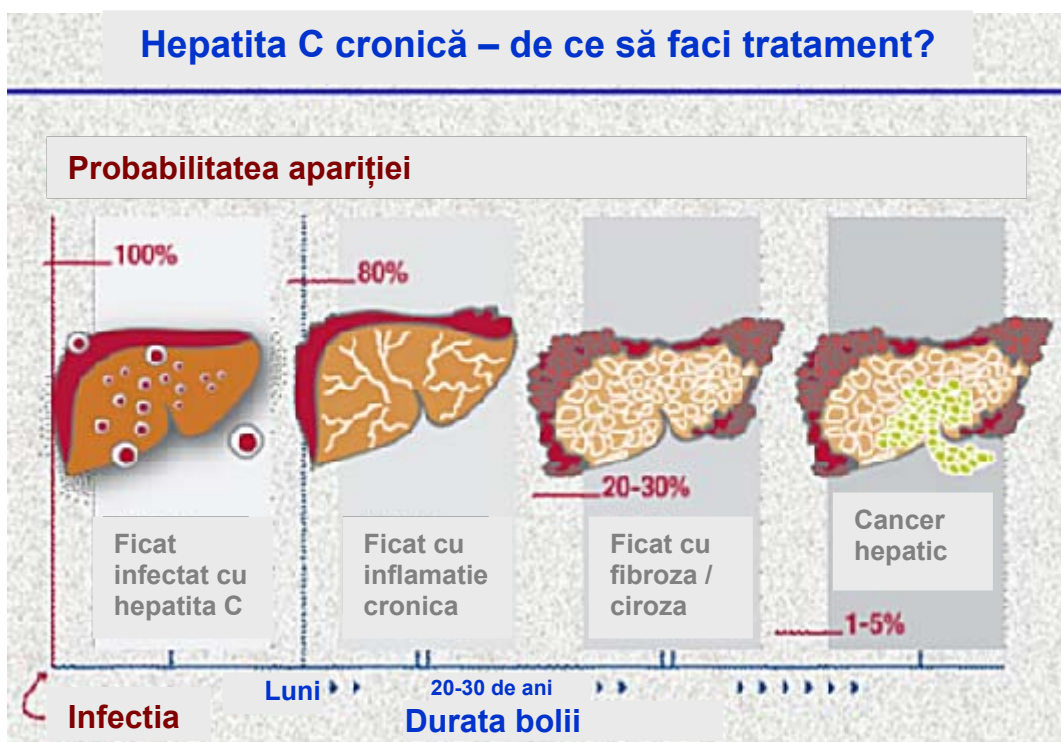
## - Update 2007 -

### Agenda

- Hepatita C cronică : de ce terapie?
- Terapia hepatitei C 2007 : Individualizare?
  - Genotip 1/4
  - Genotip 2/3
- Managementul problemelor în terapia Hepatitei C :
  - Ciroza hepatică
  - Therapia ține de varstă?
  - Non-Responder
  - Co-Infecțiile
- Strategii terapeutice de viitor - Update 2007
- Infectarea globală (180 Mil. infectați, 3% din populația pamantului)
- D: 400.000 – 800.000 infectați
- 2006: cca. 8300 noi-infectați (oficial)
- Transmiterea: doar prin sange / țesuturi
- Dar : nu există deocamdată vaccin!

## Hepatita cronică C - de ce terapie?

Un motiv este că poate evolua foarte serios.



Infecția cu Hepatită C conduce 100% la o infecție acută. Unii o remarcă, alții nu! Adesea evoluează fără simptome și ca atare nu este remarcată. În 80% dintre cazuri devine cronică (posibilitatea unei vindecari spontane după 6 luni de la infecție este f. redusă. Din acești 80% cca 1/3 o să aibe probleme serioase. În cca 20-30 de ani evoluția poate conduce la fibroză și ciroză care atrag multe consecințe neplăcute după ele. Se poate ajunge la sangerări în esofag, cancer hepatic sau alte consecințe grave.

De aceea se impune tratarea hepatitei. Și avem mijloacele necesare.

### **Concluzii:**

- O hepatită infecțioasă poate conduce la complicații care pun viața în pericol.
- În stadiul de ciroză hepatică avansată nu mai avem opțiuni terapeutice. Singura șansă rămâne transplantul, și știm cu toții că organele se găsesc greu și nu fiecare poate primi un ficat nou. De aceea trebuie să încercăm terapia. (Atenționare Gräser : Chiar și bolnavii de HCV pot face un buletin de donator prin care ficatul lor poate fi donat unui alt infectat).
- Cca 60% din transplanturile de ficat se datorează Hepatitei C.
- Avem posibilitați de vindecare prin terapie. – Șansele de vindecare sunt de cca. 50% (GT1) până la 90% (GT2/3) !!!

## Terapia Hepatitei C cronice 2007 - Individualizare?

### Medicamente :

În principiu avem doua medicamente admise pe care le combinăm întotdeauna. Primul este **Interferonul**, o substanță proprie organismului, prin care acționează sistemul imunitar. Exista doi producători care oferă acest medicament. Rezultatele , efectivitatea ficaruia par asemanătoare dar se caută totuși prin studii să se demonstreza care-i mai bun.

Interferonul este însoțit în tratament întotdeauna de **Ribavirină**, care este un „reziduu” din cercetarea pentru HIV unde nu a avut efectul scontat , în schimb cu efect in terapia Hepatitei C!

### Medicamente

Interferon (INFa2a (Pegasys, Roche) / INF a2b (PegIntron, Essex))

Ribavirină (Copegus (Roche), Rebetol (Essex))

### Interferon

- din sistemul imun propriu organismului
- pegilat
- Se aplică subcutan (injectat sub piele)
- Doza funcție de greutate (1.5μg/ kg KG respectiv 180 μg)

Interferonul provine din sistemul imunitar. Cu ani înainte se administra singur de 3 ori pe săptămână. Din mai multe motive nu a fost prea bine. Actual se administreaza interferonul peghilat. Peghilat înseamnă ca substanța activă este legată de ceva care face sa fie mult mai lent asimilat de organism. Se administreaza ca atare doar o dată pe săptămână.

**Administrarea este subcutanata, funcție de greutate. La firma Roche există o doză standard.**

### Ribavirina

- Nu se cunoaște cum acționează
- Provine din terapia HIV
- Are efect sinergetic, nu acționează singură (sinergetic = acțiune adăugată)
- Administrare orală (2x zi - tablete sau capsule)
- Doza funcție de greutate și genotip (800 – 1200 mg/d)

La Ribavirină nu se cunoaște cum acționează. Inhibă înmulțirea virală dar nu se știe mecanismul. Nu are însă acțiune singură, de aceea nu aduce nimic administrarea ei, dar acționează doar împreună cu interferonul prin potențare. Avantajul este administrarea orala de 2 ori pe zi..

## Managementul problemelor în terapia Hepatitei C

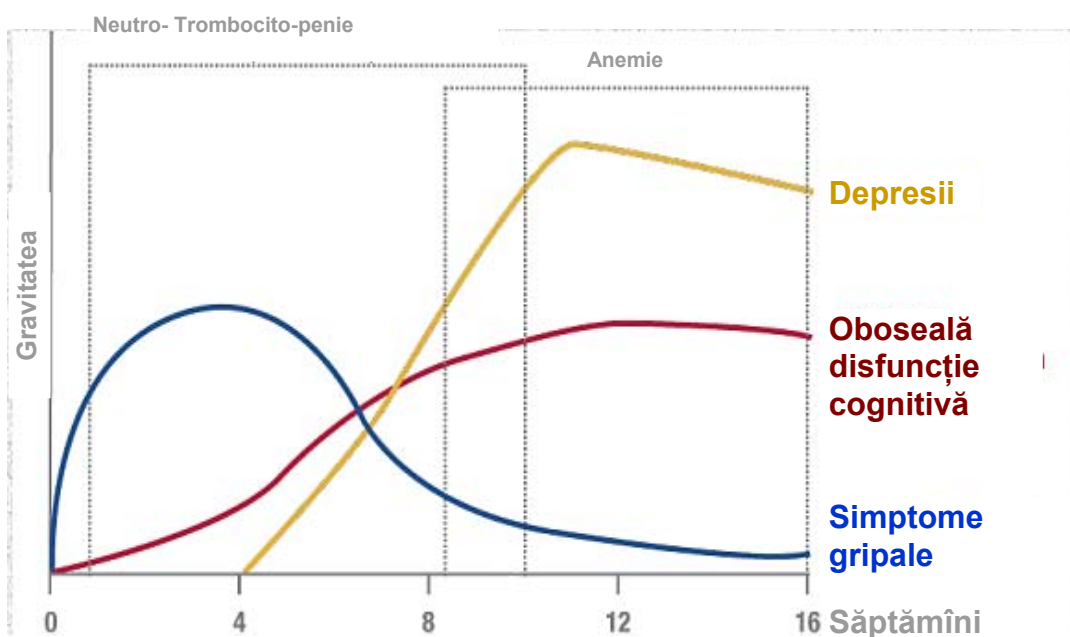
Orice terapie eficientă are de regulă **efecte secundare**. Așa-i și în terapia Hepatitei C. Medicamentele de astăzi sunt puternice dar aduc și efecte secundare neplăcute.

Se întâlnesc modificări sanguine care modifică puțin starea generală. Se pot reduce leucocitele, lucru care afectează apărarea imunitară, sau se reduc trombocitele adesea. Trombocitele sunt răspunzătoare pentru coagularea sângelui. Medicamentele pot produce anemie în urma căreia vă simțiți "rău, obosit". Toate se pot contracara prin reducerea dozei sau prin medicamentatie compensatorie. Aproape toți pacienții au la începutul terapiei simptome gripale. La 3-4 ore de la injecție simt ca „o să primească o gripă”. Apare febra, durerile musculare, dureri de cap...care dispar a doua zi! Acesta este interferonul. La foarte mulți dispar sau se diminuează aceste simptome după câteva săptămâni de tratament.

Apar în schimb altele: oboseala, lipsa de „chef”, greșeli în gândire (în sensul reducerii capacității intelectuale), dar și acestea sunt reversibile; totul revine la normal odată cu terminarea terapiei.

O mare problemă sunt efectele psihiatrice ale interferonului, deoarece Interferonul intervine în schimbul de materii la nivelul creierului, pot apărea aici modificări.

Pacientul care are tendințe depresive, eventual a avut antecedente în acest sens sau a avut alte probleme psihice, este un pacient expus. Aceste aspecte trebuie observate și chiar și partenerul pacientului trebuie să fie informat și foarte atent, pentru a recunoaște și interveni cât mai timpuriu în cazul apariției unor probleme psihice. Problemele psihiatrice pot merge până la psihoze, obsesia urmăririi și alte astfel de simptome. Așa ceva nu se întâmplă foarte des, dar totuși au putut fi observate astfel de cazuri.



Interferonul este cu siguranță medicamentul care ne provoacă cele mai multe efecte secundare.

### **Efecte secundare - Interferon**

- Simptome gripale,
- Reacții inflamatorii la locul aplicării injecției,
- Greață, lipsa de apetit, diaree,
- Depresii și deranjamente de somn,
- Caderea părului,
- Modificări în sânge:
  - leucopenie (număr mic de leucocite))
  - trombocitopenie (număr mic de trombocite)
  - neutropenie (număr mic de granulocite neutrofile)
- Tireoidită (inflamarea glandei tiroide)

Lista de efecte secundare a Ribavirinului este mai mică. Ne putem teme, de altfel, numai de anemia hemolitică (sângerii), care se poate forma în săptămâni sau luni. Aici există posibilitatea unei ajustări a terapiei, sau a administrării de medicamente care pot ajuta formarea sângelui.

### **Efecte secundare – Ribavirina**

- anemie hemolitică (deteriorarea globulelor roșii),
- tuse și sufocare,
- probleme ale pielii, mâncărimi,
- insomnii,
- lipsa poftei de mâncare.

### **Ce vrem să obținem prin terapie?**

#### **Scopul terapiei :**

Vindecarea infecției cu virusul Hepatitei C;

Alte obiective ale terapiei:

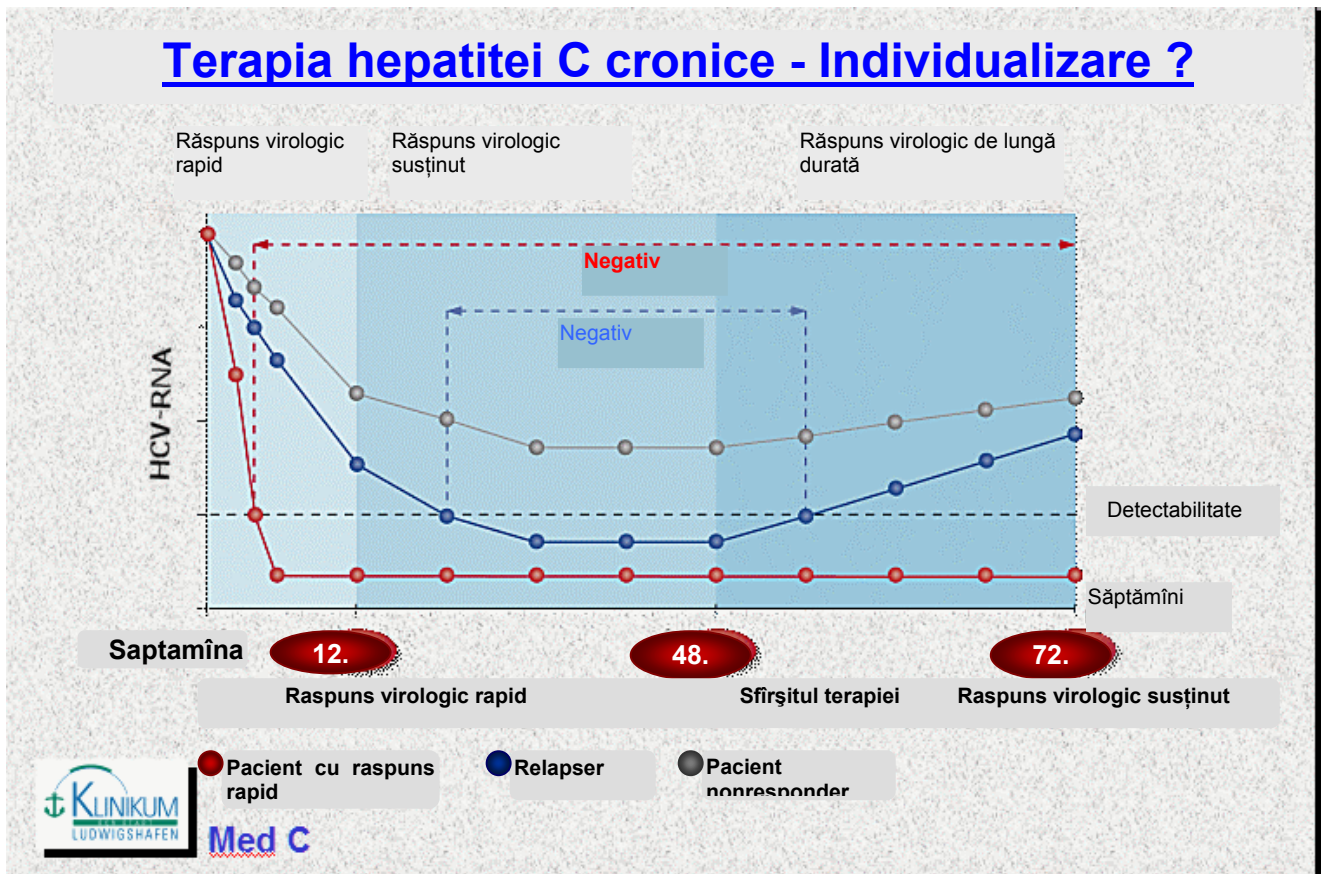
- diminuarea inflamației ficatului,
- diminuarea fibrozării ficatului,
- împiedicare, respectiv încetinirea evoluției spre ciroză,
- diminuarea riscului unei evoluții spre cancer al ficatului.

Țelul nostru principal trebuie să fie vindecarea bolii, adică eliminarea virusului din organism. Realizarea acestui scop depinde de genotip și subtip în multe cazuri. Deci nu întotdeauna acest scop este realizat. Totuși terapia are sens căci, chiar dacă virusul nu este eliminat din organism, terapia are însă întotdeauna ca efect o reducere a inflamării ficatului. Prin aceasta va fi și evoluția ulterioară a bolii influențată, mai ales în ceea ce privește evoluția spre celule canceroase în ficat. Chiar și evoluția spre ciroză va fi încetinită, chiar dacă virusul rămâne în corp. Evoluția bolii va fi încetinită, uneori va rămâne chiar pe loc, și prin aceasta este redus riscul apariției unui cancer hepatic.

## Detaliile terapiei

Se vorbește mult despre o individualizare a terapiei. Această individualizare are în vedere în principal doua aspecte: o dată este vorba de genotip. Exista diferite genotipuri ale Hepatitei C, ca să spunem așa, subclase, diferite radacini virotice. În Germania avem cu precădere tipurile 1 și 4, majoritar fiind 1, in procent de 60%. Tipurile 2 și 3 sunt rare și se găsesc mai ales printre dependentii de droguri. Tipul 4 este mai degrabă rar în Germania. Celelalte tipuri sunt mai degrabă „academice” la noi, de aceea nici nu vom intra în detalii asupra lor.

**Tipul 1** este deci cel mai răspândit, și din păcate și genotipul care se lasă cel mai greu eliminat, deci cel cu prognoza cea mai nefavorabilă.



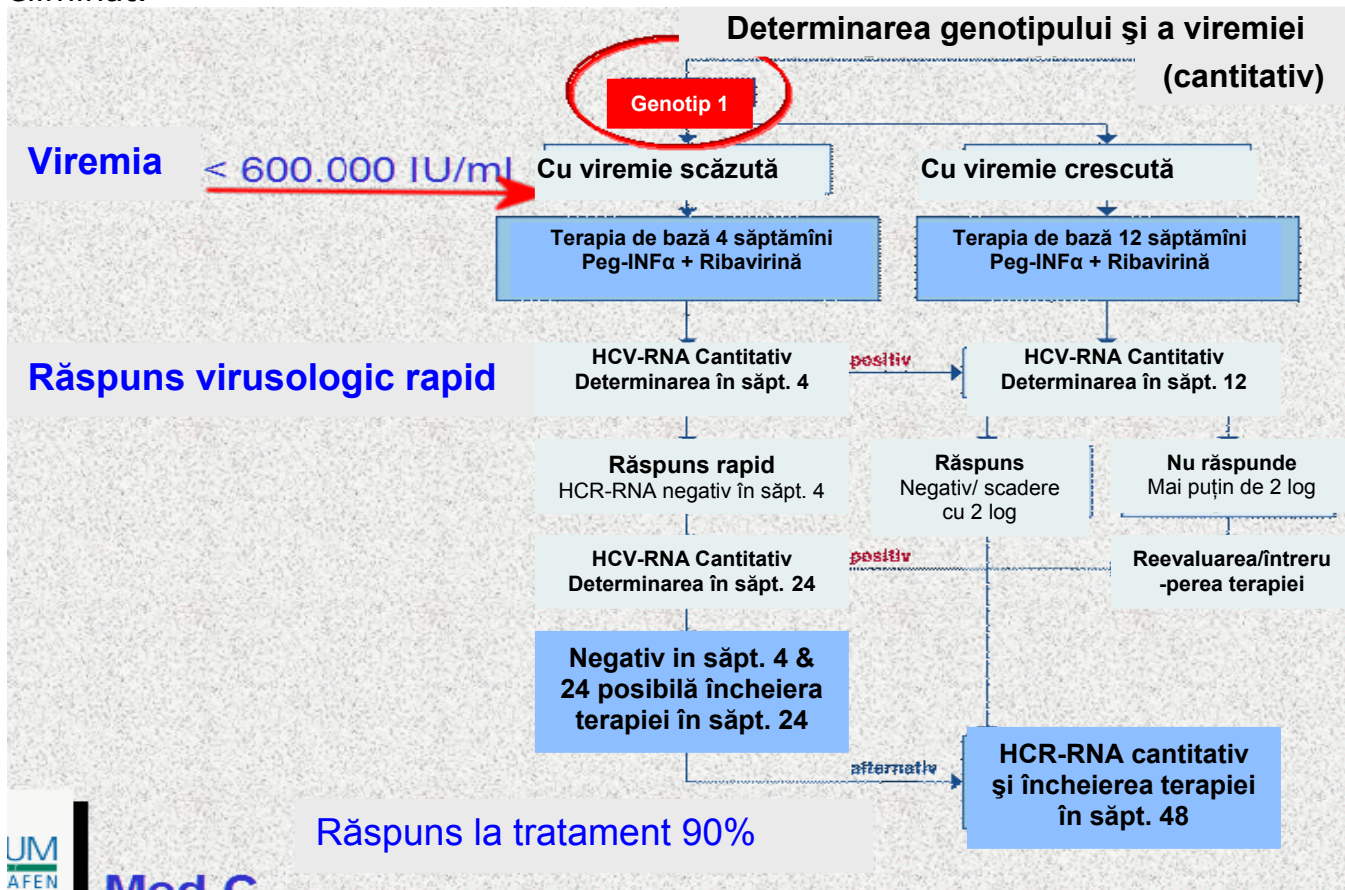
● cu reacție timpurie împotriva virusului,

● un pacient cu reacții normale la început, încărcarea virotică scade, și după 12 săptămâni scade cu două trepte Log (adică la 99%), după care probabil trece sub limita de detectare a virusului, rămânând chiar sub această limită până la terminarea terapiei după săptămâna a 48-a. Aici este însă reprezentat un caz în care după terminarea terapiei virusul revine. Acest caz este așa-zisul Relapser, în care inițial virusul pare eliminat, dar revine la un oarecare timp după încetarea terapiei.

● Aici este reprezentat un caz în care virusul inițial da înapoi, dar nu se ajunge la o diminuare efectivă a numărului de virusi, ei rămânând în continuare detectabili în sânge, iar după terminarea terapiei numărul lor crește din nou. Acesta este așa-zisul caz de pacient Non-Responder. (În ovalele roșii este numărul de săptămâni trecute de la începerea terapiei).

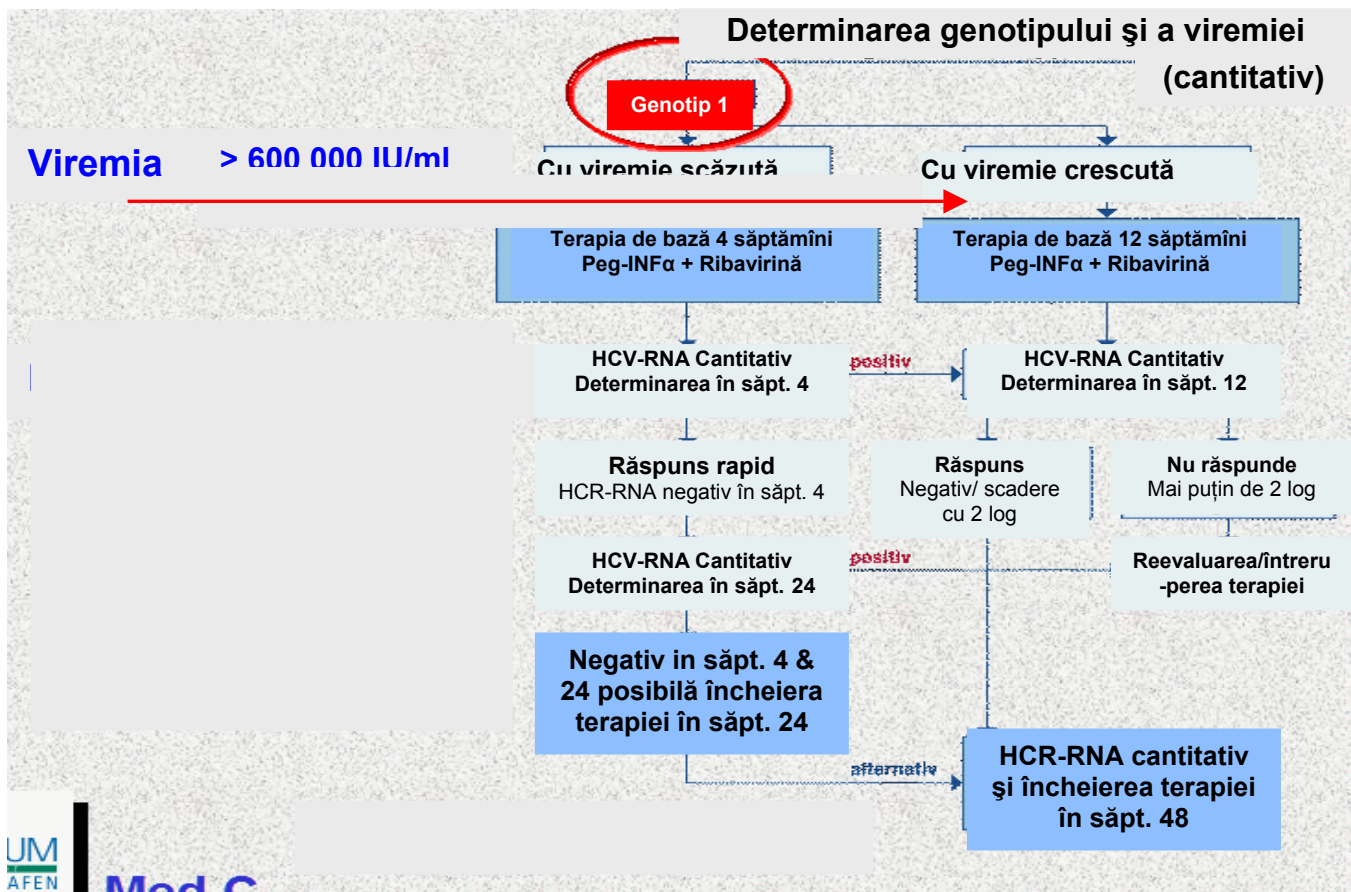
## Genotipul 1 – individualizarea terapiei

Sa plecam de la primul caz: genotipul 1 este dovedit, iar numarul de virusi din sangele pacientului este masura. Există o graniță de 600.000 UI/ml, unii vorbesc chiar de 800.00 UI/ml. Pare destul de mult, dar pentru Hepatita C de fapt este destul de puțin. În acest caz se știe că terapia are o șansă de reușită bună și nu este nevoie de o terapie pe perioada foarte lungă. Dacă deja după patru saptamani de terapie virusul nu mai este detectabil, se consideră că reacția organismului este foarte bună, iar terapia poate fi redusă la 24 săptămani. După 24 de săptămani va fi din nou controlată viremia (test PCR), iar in 90% dintre cazuri virusul este eliminat.



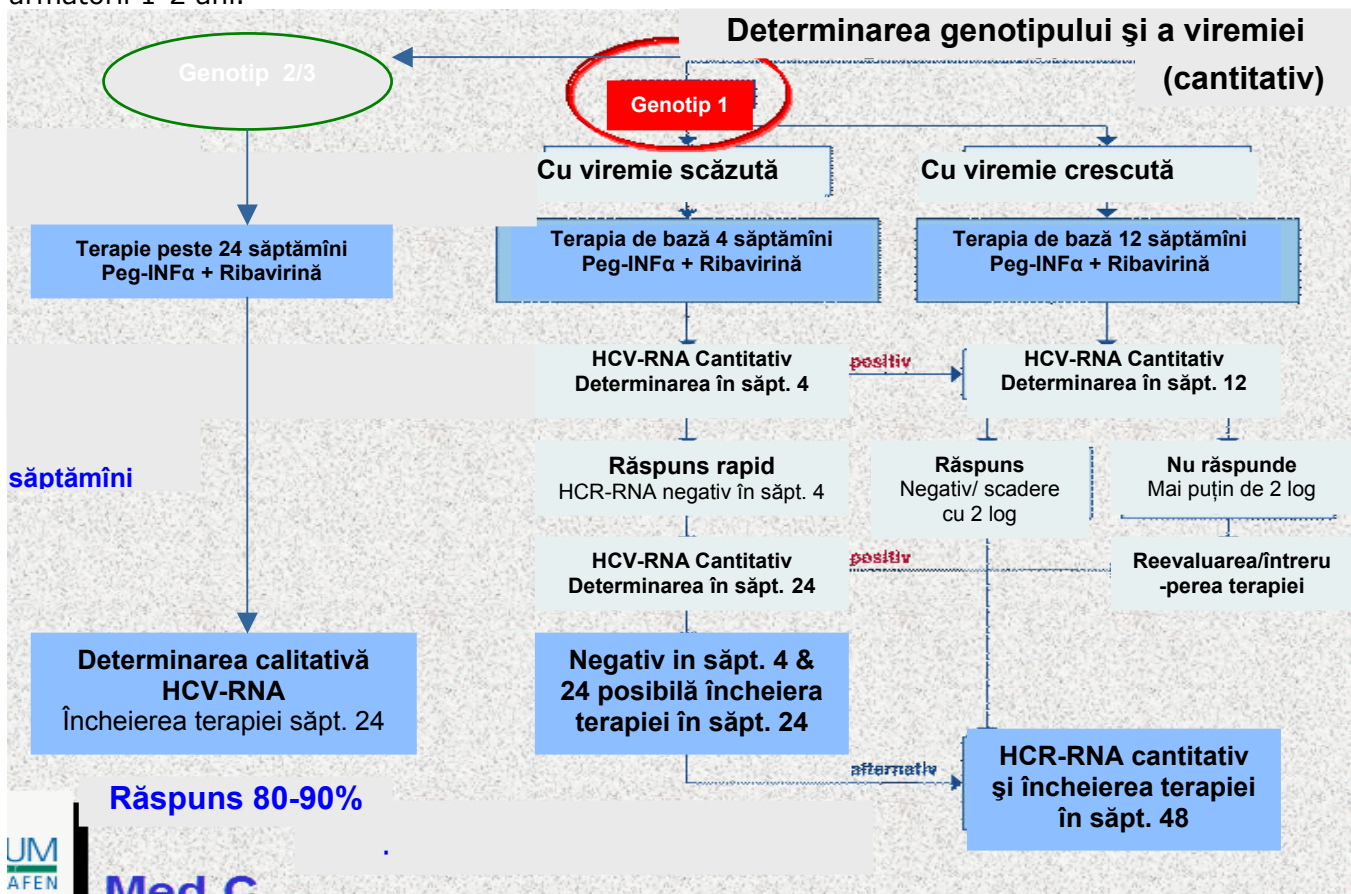
Un alt caz, si dupa parerea mea care se intalnesc mai des, este acela cand viremia este mai mare de 600.000-800.000 UI/ml, uneori chiar cateva milioane. În acest caz se va proceda exact ca la celalalt pacient, terapie cu Interferon și Ribavirină. Dar abia după 12 săptămani se vor reface analizele (test PCR) pentru a se putea constata ce s-a intamplat cu virusul. A sczut încărcătura virală cu mai mult de doua trepte Log (adica cu 99%), se poate considera că terapia va avea succes si se recomanda continuarea ei pe o durata de 48 de saptamani. A sczut încărcătura virală cu numai doua trepte Log, va trebui sa repetam testul PCR după 24 de săptămani, pentru a ne asigura că terapia va avea succes. Dacă testul după 12 săptămani este deja negativ, atunci nu va mai fi nevoie de un nou test dupa 24 de săptămani, ci pur si simplu se continua terapia pe perioada celor 48 de săptămani. Totuși dacă dupa 12 săptămani virusul nu scade semnificativ, adică cu doua trepte Log, deci la 99% din cantitatea inițială, se stie din studii că terapia va avea puține șanse de succes. Rata de vindecare în aceste cazuri este de sub 10%, astfel încat se considera că nu este îndreptatită continuarea unei terapii cu grele efecte secundare (si, ca să fim sinceri, si cu grele efecte financiare pentru Casele de sănătate) astfel încat se recomandă întreruperea terapiei.





### Genotipul 2 – individualizarea terapiei

Mai favorabil este atunci când avem de-a face cu genotipul 2 sau 3. În acest caz avem o rată de vindecare de 80-99%, cu o terapie de numai 24 de săptămâni, fără a fi nevoie de controale intermediare. Există deja o serie de studii în desfășurare care au ca scop să releve o posibilă scurtare și mai drastică a perioadei de terapie, iar rezultatele vor fi cu siguranță oficializate în următorii 1-2 ani.



## **Regulile de aur ale terapiei**

1. Interferon-alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ) : injecție într-o zi fixă din săptămână
2. Ribavirina : 2x zilnic (de pregătire).
3. Fără alcool, fără droguri.
4. Protecția anticoncepțională sigură (la femei dar și la bărbați)
  - la femei până la 4 luni după terminarea terapiei,
  - la bărbați și partenerii lor până la 7 luni de la terminarea terapiei.
5. Termene periodice la doctor.
7. Relații private stabile, discuții deschise, sincere cu medicul.
8. Medicamente suplimentare numai după o prealabilă discuție cu medicul.
9. Mișcare, alimentație echilibrată, suficiente lichide (apă desigur).

### **1. Interferon-alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ) : o zi fixă din săptămână**

Se recomandă ca Interferonul să fie injectat într-o anumită zi din săptămână. Se poate aceasta mai ușor realiza cu ajutorul unui ritual care ajută ca injecția să nu fie uitată. De exemplu: vineri seara. Pacientul este activ, vineri seara începe sfârșitul de săptămână, își poate administra injecția, după care poate citi o carte, sau să se îndeletnicească cu un hobby anume. Intervalele de timp fixe sunt relevante pentru terapie.

### **2. Ribavirina : 2x zilnic (pregătire)**

Și aici trebuie respectate anumite ore fixe, ca de altfel în cazul mării majorități a medicamentelor. De aceea și aici este un anumit ritual de recomandat, pentru a nu uita de medicament. Tocmai în perioada de început a terapiei este hotărât ca medicamentele să fie administrate consecvent, și să nu se sară peste medicamentatie. Se știe că este hotărât pentru eficacitatea terapiei ca tocmai în primele 15-20 de săptămâni să nu se sară peste (uite de) injecții sau tablete.

**Intrebări din public:** Se poate, într-un caz anume, important, ca injecția să fie cu o zi mai devreme sau mai târziu administrată, de exemplu atunci când pacientul constată că o altă zi ar fi mai potrivită în cazul lui, pentru administrare, decât cea aleasă la începutul terapiei?

**Dr. Vetter:** Așa ceva se poate face. Este important ca ziua aleasă să se potrivească bine cu programul de activitate al pacientului, căci este vorba de o terapie de lungă durată. Dar desigur că nu trebuie făcut așa ceva în fiecare

săptămăna, iar dacă s-a schimbat ziua, atunci trebuie să se ramana la ea și pe viitor. Deci, o dată sa se modifice ziua de injectare, nu este nici o problemă.

**Intrebare din public:** Am o întrebare în legatură cu ora de administrare a Ribavirinei. Trebuie să respect strict regula de 12 ore interval dintre cele doua adiministrari zilnice? Deci, mie mi s-a intamplat sa aman cu 1-1,5 ore .

**Dr. Vetter:** Asta nu are nimic. Dar în general este bine ca regula să fie respectată.

### **3. Fără aclool, fără droguri (și fără comentarii)**

### **4. Protecție sigură anticonceptională (femei și bărbați)**

- la femei până la 4 luni după terminarea terapiei.
- la bărbați și la partenerii lor până la 7 luni de la terminarea terapiei

Nu se poate exclude ca Ribavirina are efecte daunatoare asupra fătului. Nu se știe exact, dar este mai bine să nu se asume nici un risc.

### **5. Termenele la doctor**

Terapia este de lungă durată. Asta este de obicei dificil, și în ceea ce privește efectele secundare. Ele trebuie înșă din timp recunoscute, și de aceea este important ca să se respecte termenele regulate la doctor, cu care trebuie deschis discutat despre toate aceste probleme. Chiar și în cazul unor teme mai sensibile nu trebuie să avem rețineri în a discuta despre ele cu medicul, căci mai ales în cazul efectelor psihice este necesară detectarea și prevenirea lor timpurie.

### **7. Relații private stabile și clare**

Se recomandă ca în cercul de rude și prieteni să se facă cunoscută boala și să se discute asupra posibilelor efecte secundare, mai ales psihice. Uneori rudele sau partenerul nu știu ce se întâmplă cu bolnavul, observând modificări în comportamentul acestuia, fără să aibe cunoștința de boala și de terapie. O clarificare preliminară a stării de facto ajută la menținerea unor relații stabile.

### **8. Medicamentație suplimentară numai după o prealabilă consultare cu medicul**

**Intrebare din public:** Cum stau lucrurile cu medicația naturistă?

**Dr. Vetter:** Administrarea acestor substanțe trebuie discutată în prealabil cu medicul. Tocmai aceste "medicamente" dau multe efecte secundare sau reacții nedorite, care afectează și ficatul. Există desigur lucruri care se pot face, dar eu totuși aș evita administrarea de vitamine sau lucruri asemănătoare. Sunt multe lucruri care se pot găsi în astfel de preparate, fără ca pe ambalaj să fie detaliat explicate, iar unele substanțe suplimentare din astfel de preparate nu sunt bine suportate de organism. Eu nu aș pune mâna pe astfel de preparate fără a exista un motiv suficient de întemeiat. Iar într-un astfel de caz, trebuie discutat cu medicul, și să prescrie el însuși, dacă este cazul, anumite preparate.

### **9. Mișcare deasă, terapie, alimentație echilibrată, o cantitate suficientă de lichide zilnic**

## Menegementul problemelor în Hepatita C

### Ciroza ficatului

- punctul terminus al bolii,
- cresc substanțial complicațiile, rata de deces este mare,
  - absolut necesară terapia de inducție (numai pînă la Child-Stadium A)
  - rata de reacție ca. 40%Dar: accentuarea terapiei crește numărul efectelor secundare, ficatul poate colapsa
- terapia de evitare,
- efecte antifibrotice,
- de la Child-Stadium B: înscrierea pe listele de transplant de ficat.

Nu de puține ori se întâmplă ca Hepatita C să fie diagnosticată abia datorită descoperirii unei ciroze decompensate. Deseori este stabilită ciroza ficatului când se formează "apa" la burtă. Și abia atunci se constată că pacientul are HCV. Deci se ridică întrebarea: Ce-i de făcut? Suntem în situația în care o ciroza timpurie poate fi tratată medicamentos. Pe scurt despre ciroza ficatului : Giroza este stația finală a tuturor bolilor ficatului, care se desfășoară cronic, și înseamnă de fapt că ficatul se cicatrizează și își pierde din funcții. Probleme mai apar și prin aceea că sangele ocolește ficatul, și își caută alte căi, căci nu mai poate trece de cicatrizari. Se știe că un pacient cu ciroza dezvoltă o serie de complicații ca de ex. varice pe esofag, cancer la ficat s.a.m.d., astfel că în acest caz motivația unei terapii este cu atât mai mare. Pacientul are, în ciuda cirozei, destul de bune șanse de a răspunde unei terapii (40-50%). Dar, și asta este problema, efectele secundare sunt mai dese și mai puternice.

În anumite situații se ajunge la colapsul ficatului și se dorește evitarea acestei situații, căci atunci, desigur, numai un transplant rapid mai poate salva ceva. De aceea s-a ajuns la concluzia că numai în cazul unei ciroze timpurii (Child-Stadiul-A) este recomandată o terapie. Deci în stadiu timpuriu. În acest stadiu sunt toate sistemele încă stabile, ficatul este afectat, dar sistemele funcționează încă. Deci este posibil ca o terapie medicamentoasă să fie declanșată. Important este însă că terapia să nu fie declanșată în forma de șoc, ci treptat. Chiar la 60% din cei la care virusii nu au fost complet eliminați, totuși evoluția bolii este simțitor încetinită.

Dacă cineva nu aparține de Child-Stadiul-A, deci ciroza este avansată, apare "apa" în burta, hemoragia, alte probleme, sau valorile de laborator sunt atât de proaste, încât singura modalitate este transplantul de ficat.

## Terapia – o problemă de varsta?

### Terapia după 65 de ani

- Nu exista contraindicație!
- Fibroza și gradul ei de evoluție este condiționată de varstă.
- Important: durata bolii.
- Compararea eficacității terapiei.
- Mai multe efecte secundare (în schimb nu mai multe întreruperi de terapie).
- Consult medical atent (inimă, plămâni) înainte de începerea terapiei.
- Decizia de începere a terapiei după histologia ficatului.
- **In funcție de dorința pacientului este totuși terapia posibilă !**

Populația atinge un prag de viață din ce în ce mai ridicat, în cele din urmă și ca urmare a succeselor obținute de medicina. Se poate privi situația și astfel: e trecut deja de 65 de ani, ce vrea de fapt să mai obțină? Dar dacă ne gândim că astăzi așteptarea de viață la femei se află la peste 80 de ani, terapia are deja un sens. Nu există contraindicații serioase, iar fibrozarea ficatului la pacienții în vârstă este de regulă mai rapidă decât la celelalte grupe de vârstă. Determinantă nu este vârsta pacientului, ci perioada de timp de când acesta suferă de HCV. Un pacient care acum are 70 de ani, și dintr-un motiv oarecare se infectează cu Hepatita C, va muri desigur înainte ca virusul Hepatitei C să înceapă să-i provoace daune majore ficatului. Dar dacă pacientul este deja suferind de 20 sau 30 de ani, atunci terapia are sens.

Șansa de vindecare este egală cu cea a pacienților mai tineri. Ea nu este mai rea la pacienții în vârstă. Dar ceea ce se știe cu siguranță este faptul că efectele secundare sunt mai puternice la persoanele în vârstă. Ce este de remarcat, că întreruperile de terapie sunt mai rare. Poate că pacienții în vârstă sunt mai încăpățânați și dispuși să sufere mai mult. Important însă este că înainte se analizează, ce efecte secundare ar putea apărea. Boli grave ale plămânilor sau inimii sunt un argument împotriva terapiei. Și este clar, aproape obligatoriu, că este necesară și o biopsie, pentru a se vedea exact care este situația. Un pacient care este într-o stare de sănătate bună însă, poate începe terapia.

## Coinfecțiile

### Hepatitis C und HIV

#### **Hepatita C si coinfectiile : HIV**

- 30 % din cei infectați cu HIV sunt infectați în același timp și cu HCV (cai de transmitere, grupe de risc).
- Afecțiunile ficatului datorate HCV evolueaza mult mai rapid (dupa 10 ani de HCV 25% din cazuri au ciroza manifestată).
- HCV este la bolnavii de HIV una din cele mai frecvente cauze de deces.
- Terapia este ca și la monoinfectie, întotdeauna de 48 de săptămâni.
- Trebuie supravegheate modificările de efect ale medicamentelor!
- Raspunsul la terapie de aprox. 50%

Una dintre cele mai raspandite modalități de transmitere a bolii sunt injectiile cu ace infectate. Astfel, este întrucatva normal ca foarte mulți dintre bolnavii HIV (din mediul dependenților de droguri) sa fie în același timp și bolnavi de HCV. Dacă ne uitam la cifrele statistice, se observa că fiecare al treilea pacient HIV are și o infectie cu virusul Hepatitei C. Acești pacienți au o evoluție mult mai rapidă, iar HIV face ca evolutia HCV se fie mult mai grava. In 10 ani se dezvolta deja la 25% din pacienți ciroza, în timp ce la pacienții care au numai HCV, în același timp doar 2-5% pot ajunge in acest stadiu așa de repede. Acești pacienți nu mor de HIV, ci de HCV, sau din cauza altor probleme. Boala în sine HIV nu este în ziua de astazi problema principala, ea poate fi ținuta destul de bine sub control, astfel încat se poate ca in aceste cazuri să se încerce o terapie împotriva HCV. Terapia va fi aceeași ca în cazul unei monoinfecții HCV, dar desigur ca se va face pe timp de 48 de săptămâni. Ea nu va fi scurtată, indiferent despre ce genotip este vorba. De obicei este vorba de genotipul 2 din cauza consumului de droguri. Probleme pot aparea din cauza schimbarilor de eficacitate, căci si terapia HIV acționeaza antiviral. Trebuie bine cantărit ce se potrivește împreună. De regula este bine sa fie consultat un serviciu special de ambulantă. Reacția la terapie este deasemenea aproape similară. Aproximativ 50% dintre pacientii HIV reușesc să elimine in timpul terapiei virusii HCV, in ciuda imunității slăbite datorate HIV.

#### **Hepatita C si coinfectiile: Hepatita B**

- Aceeași cale de infectie ca și HCV,
- Factori de risc: Droguri, Transfuzie,
- Boala evoluează rapid (ciroza, cancer),
- De obicei domină imbolnavirea HCV,
- Terapia se va axa pe boala dominantă.

Este o combinatie mai degraba rară. Și în acest caz lumea drogurilor favorizează o astfel de combinație. Un alt sector de pericol este cel al personalului medical. Transfuziile în sine nu mai sunt de cațiva ani buni un pericol. Procentul de infecție cu HCV sau HIV se află în prezent la 1 : 10 milioane de recoltari de sange. Șansa de a se infecta cineva de la sangele de transfuzie este mai mică decât cea de a castiga la loto, deci pur teoretică.

Se știe că atunci când ambii viruși sunt prezenți, boala evoluează rapid spre ciroză, deși virusul dominant este din nou cel al Hepatitei C. Există așadar întotdeauna o forma de hepatită care conduce și de aceea terapia se va îndrepta în primul rând împotriva ei. Sunt rare cazurile în care Hepatita B conduce, iar atunci va fi aceasta tratată.

**Important :** la Hepatita B există o alta terapie decât la Hepatita C.

#### **Nonresponder**

- Nonresponder total sau partial, Relapse.
- Studiul Epic : aceeași terapie cu Ribavirina + interferon?
- Este hotărâtoare săptămâna a 12-cea (Relapserii au întotdeauna mai bune șanse)?
- Slow-Responder cu Relapse: prelungirea tratamentului la 72 de săptămâni (vezi studiul Succes).
- Terapie de întreținere (cu Interferon)?
- Noi strategii terapeutice.

Am mai menționat și înainte: există pacienți care nu răspund la terapie. Procentul lor este între 40% și 10% în funcție de genotip.

Așa numiții Non-Responder sunt cei la care, în timpul terapiei, nu le scade, sau le scade foarte puțin, numărul de viruși, în orice caz, niciodată sub limita de nedetectabilitate. Un alt caz este cel al așa numiților Relapser, adică acei la care virusul este o dată nedetectabil, dar ulterior revine, după terapie. În acest caz nu se știe exact datorită cărei mecanici, virusul revine în acțiune, dar sunt în prezent o serie de studii în desfășurare care încearcă să aducă lumină în acest caz.

Un semn de întrebare este dacă are rost ca astfel de pacienți să mai fie odată supuși terapiei. În principiu există mai multe combinații. Este hotărâtor să se verifice dacă un astfel de pacient va fi încă o dată după 12 săptămâni, nedetectabil, adică tocmai **Relapser**. Tocmai aceștia au șanse, ca la o nouă terapie să se vindece. Pentru grupul de Slow-Responder, adică cei care reacționează încet la terapie, trebuie să se ia în calcul o eventuala prelungire a terapiei la 72 de săptămâni. Toate acestea nu sunt deocamdată "lege", și o serie de studii sunt în plină desfășurare, cum ar fi studiul - EPIC și studiul SUCCESS. Nu există încă linii directe stabilite legal, aceste studii sunt încă în plină desfășurare.

O alta discuție este dacă are rost o terapie de întreținere la pacienții care nu și-au pierdut virusii. Are sens să se administreze pe timp îndelungat o doză mică de interferon, cu speranța ca efectul inflamator să poată fi ținut sub control? Aici sunt o serie de probleme care privesc efectele secundare. Se poate ușor imagina, ca o astfel de terapie de întreținere nu se poate prelungi peste ani. Este de asemenea și o problema financiară, de costuri. Interferonul este foarte scump, iar casele de sănătate nu vor accepta o astfel de idee. Dar există noi încercări terapeutice....

## Strategii terapeutice de viitor- reactualizare 2007

- Sunt necesare noi încercări terapeutice.
- Există o mare marja de medicația.
- Cercetarea: drumul de la laborator la pacient durează în medie cam 10 ani.

### Avem nevoie de noi terapii

Există două motive pentru care avem nevoie de terapii noi sau altfel de terapii. Pe de o parte sunt cei care eșuează la terapia actuală, și cei care nu rezistă la efectele secundare, deci care întrerup terapia. Nici nu este așa de rar ca o terapie să fie întreruptă datorită unor valori de sange puternic schimbate, sau ca urmare a faptului ca medicamentul este cantitativ redus, și nu mai are eficacitate. Alți pacienți au de a face cu probleme psihice, depresii, sau au probleme cu glanda tiroidă, probleme care sunt greu de rezolvat și din care cauză este necesară întreruperea terapiei. Pentru toate aceste grupuri de pacienți este necesară găsirea unei soluții de viitor.

### Există o uriașă gamă de terapeutice

Există o uriașă gamă de medicamente, care sunt în prezent testate. Sunt cu siguranță 100 sau chiar mai multe medicamente. Despre atât de multe medicamente nu putem vorbi aici. Nici nu ar avea sens căci se știe ca din 1000 de medicamente, în cele din urma vor ramane poate 1 sau 2 medicamente care vor primi licența pentru terapie. Și așa ceva durează mult.

### Cercetarea: Laborator → Pacient: 10 ani

Se spune ca de la faza 1 a unui studiu, cea de studii pe animale in laborator, până cand medicamentul ajunge la pacient, trec între 8 și 10 ani. Asta înseamnă că are sens aici să vorbim numai despre acele medicamente, care prezintă un anumit potențial și care se afla într-o fază evoluată de elaborare.

### Terapii potențialeterentwicklung Interferon / Ribavirin

#### **Dezvoltarea în continuare a perechii Interferon / Ribavirină**

#### **Consensus-INF (Valeant Pharmaceutical Int.)**

Recombinant, în eprubetă mai efectiv decât actualul PegInterferon.

Faza III - Studii sunt în 2007 in desfasurare, Faza IV planificată.

Nu are o formă peghilată.

Deocamdată nu este aprobat în Germania.

#### **Albuferon (Human Genom Sciences)**

INF-a + Albumină.

Administrare la fiecare a 2-4 săptămână.

Rezultatele sunt oficiale.

#### **Interferon administrat oral (Faza I-Studiu in desfasurare)**

#### **Viramidin (Valeant Pharmaceuticals Int.)**

Va fi transformat in Ribavirin.

Mai puține efecte secundare, aceeași eficiență (Faza II).



### **Consensus-INF** (*Valeant Pharmaceutical Int.*)

Consensus-INF nu este un interferon natural, ci este creat în eprubetă, și a relevat în cercetarile de laborator pe animale o mult mai mare eficacitate decat Interferonul actual. Asta însa nu înseamnă că la fel va acționa și în corpul uman. De aceea sunt în plină desfășurare studii destul de avansate. Faza a III-a a studiului este ultima în ierarhie înainte de omologare, deci este de așteptat ceva în următorii 2-3 ani. Deja este planificată și faza a IV-a, ultima. Ea se va desfășura pe parcursul anului viitor.

Deci, răbdare! Dar deocamdată nu există o forma recombinată și peghilată, deci care să aiba efect în timp îndelungat, și este pentru moment numai în studiu omologată. În acest moment nu este o tema actuală, dar trebuie ținută aceasta problemă sub observație, căci un Interferon mai puternic ar putea crește numărul celor care raspund pozitiv terapiei.

### **Albuferon (Human Genom Sciences)**

Ce găesc eu personal foarte interesant este Albuferon, căci aici s-a apelat la un truc, și anume : interferonul a fost cuplat cu albumina. Albumina este una din proteinele principale ale corpului, iar efectul este că eficacitatea este încă o dată prelungită. Prin cuplarea cu albumina interferonul nu mai poate fi așa de repede "dezmembrat", ci numai foarte lent descompus în materiile componente. De aceea acest produs va fi probabil nevoie să fie administrat doar o data pe lună, posibil chiar și pe cale bucală. Cred ca așa ceva ar fi absolut posibil. Există un studiu, ACHIEVE, de la care nu avem încă rezultatele. Dar eu sunt foarte curios de rezultate. Ar fi, în ceea ce privește Interferonul, un mare pas înainte.

### **Interferon administrat oral** (Faza I-Studiu în desfășurare)

Studiul este în desfășurare în faza I-a. Nu există încă indicii asupra rezultatelor.

### **Viramidin** (*Valeant Pharmaceuticals Int.*)

Un alt pas înainte, de data asta în evoluția Ribavirinului, îl constituie Viramidinul. S-a încercat în principiu să se creeze un medicament care de-abia în ficat să fie desfăcut în substanța sa activă. Se încearcă, și asta arată primele studii în faza a II-a, să se obțină același rezultat cu mai puține efecte secundare. Pană acum studiul arată destul de bine. Poate că astfel se va obține în viitor o combinație mai eficientă.

O problemă este ca anumiți pacienți nu pot primi Interferon din cauza efectelor secundare. Pacienții cu boli cronice ale intestinului sunt pacienții problema, ca și pacienții cu deficiente renale, astfel că alte firme farmaceutice încearcă cu totul alte căi. Un alt punct ar fi de ex. să se stabilească unde poate fi sistemul imunitar întărit, respectiv virusul slăbit.

### **Alte încercări**

#### **Încercarea de a bloca înmulțirea HCV**

#### **XTL 6865 / Cicavir** (*XTL Biopharmaceuticals / NABI*)

Scop: împedirea reinfecției (după LTx), studiile sunt în desfășurare

Două substanțe sunt într-o fază relativ avansată de dezvoltare. Ele sunt deocamdată în principal testate în studii destinate transplanturilor de ficat. Se dorește a se ști dacă după un transplant de ficat Hepatita C va redeveni activă, lucru care se constata deseori. Deci deocamdată studiile privesc zona re-infecțiilor, nu a infecțiilor noi. (La transplantul de ficat ca urmare a unei HCV se observa imediat după transplant o cadere masivă a virusilor în sânge. Viremia crește însă ca urmare a administrării imunosupresivelor din nou. O reinfecție a noului ficat se constată în aproape toate cazurile)

### **NS3-4a-inhibitori proteici**

#### **SCH 503034** (*Schering-Plough*)

În experimentele pe animale a dus la o rapidă scădere a virusului la nivelul de 2 Log în numai 14 zile

Este eficientă împreună cu Peginterferon în Non-responder

În prezent Faza III-a împreună cu Interferon și Ribavirina

O lumină de speranță este inhibitorul proteic NS3-4a. Acestea sunt substanțe care atacă ciclul celulei virusului, și care au adus bune rezultate și în terapia HIV. De aici se așteaptă foarte mult.

#### **SCH 503034** (*Schering-Plough*)

În experimentele pe animale s-au obținut rezultate surprinzător de bune. S-a obținut atingerea treptei 2 Log după numai 14 zile. Astfel că de aici se așteaptă, poate similar cu terapia HIV, în viitor o terapie în trei, în care pe lângă medicamentele folosite până acum să se adauge și așa-zisul inhibitor-proteic, astfel încât virusul să poată fi și mai bine pus sub presiune. Așa deci va fi cu siguranță o terapie combinată. Pentru monoterapie aceste medicamente nu sunt încă destul de puternice.

În terapia HIV există deja inhibitorii de proteine și polimeri. Așa ceva nu este pentru terapia HCV încă dezvoltat. Și în acest caz vom avea de-a face foarte probabil cu o terapie combinată cu Interferon. Dar este încă prea devreme să putem spune ceva exact. Sunt studii în desfășurare care privesc o terapie cu Interferon, Ribavirin și încă un medicament de la firma Schering.

### **NS3-4a-inhibitor proteic**

#### **VX-950 = Telaprevir** (*Vertex Pharmaceuticals*)

Puternică activitate antivirală (4 trepte Log în 14 zile, în combinație cu pegINF 5,5)

Dar: provoacă virusul să se dezvolte o autorezistență → terapie combinată

**VX-950** = Telaprevir (Vertex Pharmaceuticals)

O altă substanță activă este VX-950. Deocamdată face furori prin presa. Ca principiu este același lucru ca mai sus. În cazul acestei substanțe s-a obținut chiar o scădere de 4 Log în doar 14 zile, asta ar însemna că virusul a fost redus la de 10.000 de ori (ca număr). În experimentele pe animale s-a obținut în combinație cu Interferon chiar o scădere de 5,5 Log. Dar aici există o altă problemă, care se cunoaște deja de la terapia HIV. Virusul își dezvoltă un sistem de autorezistență. Asta înseamnă că virusii produc mutații care sunt rezistenți la această substanță. Ei se pot atunci din nou înmulți, iar pentru ei va fi nevoie de un alt medicament. Problema aceasta nu este încă rezolvată. Totuși eu cred că aici există foarte mult potențial de viitor.

### **NS5B - inhibitor polimeric**

Cealaltă mare grupă o reprezintă așa zisii NS5B - inhibitori polimerici. Aici este un alt punct în înmulțirea a virusilor, care poate fi atacat.

#### **NS5B-inhibitori polimerici**

**NM283 = Valopicitabine** (*Idenix Pharmaceuticals*)

În combinație cu pegINF este eficient și cu puține efecte secundare

Nu se poate combina cu Ribavirin, eventual se poate combina cu un inhibitor proteic

**NM283 = Valopicitabine** (*Idenix Pharmaceuticals*)

Nu pare a fi foarte eficient, fiind deocamdată și cumulativ cu Ribavirina. Aici sunt probabil de așteptat puține succese.

*(până să apară materialul acesta s-a anunțat că concernul Novartis a renunțat să mai continue cercetarea la acest medicament. n.t.)*

#### **NS5B-inhibitor polimeric**

**HCV-796** (*ViroPharma*)

Eficient împreună cu PegInterferon, Faza II-a a studiului pe Nonresponder  
Este în desfășurare.

Virusii dezvoltă rezistență.

**R1626** (*Roche*)

Foarte eficientă scădere a numărului de virusi (3 trepte log în 14 zile)

Până acum nu s-a constatat o dezvoltare a rezistenței virusilor. Trebuie să așteptăm rezultatele studiilor aflate în plină desfășurare.

## Alte cercetari:

### Assembly (Asamblarea virusului)-substante inhibitoare

#### **MX-3253 = Celgosivir (Migenix)**

Administrare orala, activitate antivirala medie.

Bună reacție la Non-Responder în combinație cu Interferonul și Ribavirina.

#### **MX-3253 = Celgosivir (Migenix)**

Există și alte direcții de cercetare. În cadrul unor noi terapii se încearcă a se influența construcția virusului, structura sa. În celule se formează "cărămizile" componente ale virusului, pe care acesta trebuie să le asambleze împreună. Cu Celgosivir a fost creat un medicament care se afla încă în faza de studiu. Se cunosc puține date încă. Este prematur să putem spune dacă va fi sau nu eficace.

### Modulația imunologică

#### **Thymosin alfa 1 = Zadaxin (SciClone)**

Probabil fără relevantă putere împotriva virusului.

#### **Thymosin alfa 1 = Zadaxin (SciClone)**

Alte produse care se bazează pe Interferon sunt imunomodulatorii. Se încearcă să se realizeze o modificare sau întărire a sistemului imunitar. În această direcție avem Thymosin, care este o substanță proprie corpului nostru. Se pare că are însă puțină relevanță în terapie.

### Vaccinul terapeutic

#### **INNO 0101 (Innogenetics) și altele**

Deocamdată Faza I / II

Fară relevanta forța virotica, probabil interesant de folosit in terapie combinată

Aici nu avem deocamdată o substanță într-adevar efectivă. Asta înseamnă că, în ceea ce privește vaccinul preventiv, nu exista absolut nimic la orizont. Sunt însă încercări de a crea așa-zise vaccinuri terapeutice, dar și ele par a nu avea o putere semnificativă și în această direcție trebuie să mai așteptăm.

### Agoniștii Toll-like-Rezeptor

Activează stimularea imunologica cu efect antiviral (de ex. ANA 975).  
Deocamdată nu sunt studii clinice programate.

Ce se mai discuta intens in ultima vreme, în legatură si cu alte boli sau tumori sunt asa-zisii Antagoniștii receptorilor Toll-like. Dar si aici însă există numai studii de început, așa că și din această direcție mai avem mult de așteptat.

În ceea ce privește medicamentele, lucrurile trebuie vazute astfel: Există multe încercari noi, inhibitorii polimerici si proteici sunt promițători, și ei vor completa terapia, dar pana atunci mai avem de așteptat. În urmatoarea jumătate de an nu se schimbă nimic insemnat in terapia acuală. Dar, și asta-i singurul lucru bun la HCV; boala în sine este de lunga durată. Asta inseamnă ca, la cei la care terapia nu a dat roade, mai au încă timp pentru a se bucura de noi evoluții în domeniul cercetării și dezvoltarii terapiei, dupa principiul: OK, raman în contact cu medicul specialist, mă prezint periodic la consultație, pentru a vedea dacă boala mea a evoluat, sau a rămas pe loc, sau poate chiar a facut pași înapoi, și mă interesez in permanentă asupra eventualelor noi terapii. După părerea mea, vor mai dura cel puțin doi ani până elemente terapeutice noi si hotăratoare vor putea fi introduse în practică.

## Privire de ansamblu

- Hepatita C cronică trebuie tratată, datorită urmarilor complexe ale bolii, avand în vedere și faptul că există metode terapeutice capabile să combată boala.
- Terapia de bază constă în PegInterferon si Ribavirină administrate in doze care se calculează în funcție de greutatea corporală.
- Durata terapiei va fi stabilită individual, în funcție de genotip și de încărcătura virală. În cazul genotipului 1 există posibilitatea de a se scurta sau lungi durata terapiei. Sunt posibile și alte individualizari de terapie.
- Chiar și terapia pacienților problematici este posibilă, dar aici este necesară o evaluare mai atentă a procedurii terapeutice, ținand cont de pacient.
- Pentru Non-Responderi există deocamdată numai concepte terapeutice in cadrul unor studii de cercetare; șansele de vindecare nu sunt deocamdată definitiv stabilite.
- Există deja unele rezultate promițătoare in domeniul cercetarii de noi terapii, mai bune, dar înca nu se poate vorbi de un monopreparat suficient de puternic.
- Deocamdată se va ramane la terapia combinata Peg Interferon+Ribavirin.
- Pentru viitoarele terapii combinate, inhibitorii polimeri si proteici par a fi cei mai adecvați unei terapii combinate.

Sfârșitul expunerii!

Mulțumim, Domnule Doctor Vetter!

---

©2007 Referat si planșe: **Dr. med. Stephan Vetter Clinica Ludwigshafen**

©2007 Acest document: Protocol pe baza expunerii video : **Margrit Gräser**  
Hepatitis C Selbsthilfe Ludwigshafen/Mannheim

Mail: [info@hepatitis-c-online.de](mailto:info@hepatitis-c-online.de)

Internet: <http://hepatitis-c-online.de>

Tel: **0621-67 09 631**