



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziunea social și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

- **ALTERNATIVE TERAPEUTICE NOI IN HEPATITA B SI D**

- Autor: **MONICA MUNTEAN**

Tratamentul infecției VHC la grupe speciale de pacienți (1)

Adolescenti si copii

La nivel mondial sunt aproximativ 3,5 milioane de copii cu vârste între 1 și 15 ani, infectați cronic cu VHC. Transmiterea materno-fetala este calea principală de infecție, dar exista și alte surse de infecție, inclusiv transmiterea nosocomială, în unele țări (EASL 2018, p 39).

Adolescenții sunt expuși riscului de infecție prin consumul de droguri injectabile. Epidemia de opioide din Statele Unite a arătat riscul de transmitere a VHC de la mame la copii. Cele mai mari rate de transmitere sunt de la mamele cu co-infecție HIV-VHC.

Toți copiii născuți din femei cu infecție VHC trebuie să fie testați pentru infecția cu VHC de la vârsta de 18 luni (Gonzales-Peralta KP, Langham MR, Andres JM, 2009, p 630).

Ciroza și HCC sunt rare la copii. Cu toate acestea, boala hepatică poate progresa în timpul vieții timpurii. dezvoltă fibroza hepatică avansată (Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, 2013, p 1581). Pacienții cu talasemie și hipersideremie, precum și cei cu co-infecție HIV sau hemopatii maligne sau tumori solide cu terapii citostatice, pot dezvoltă fibroza hepatică avansată. Obezitatea infantilă poate fi un factor de evoluție spre boala hepatică avansată.

Există numeroase studii despre administrarea IFN pegilat și ribavirinei la copii. Eficacitatea și tolerabilitatea acestei combinații este similară cu cea la adulți (Castellino S, Lensing S, Riely C, 2004, p2460).

Opțiunile curente de tratament cu AAD sunt limitate, deoarece a existat o întârziere în evaluarea și testarea acestor medicamente pentru copii. Cu toate acestea, două studii clinice au



arătat o eficacitate generală ridicată a regimurilor bazate pe AAD la copii și adolescenți. În primul studiu, 100 de copii infectați cu genotipul 1 al VHC au fost tratați cu sofosbuvir și ledipasvir timp de 12 săptămâni. Mediana vârstei a fost de 15 ani (limite între 12-17 ani). Doar 1% aveau diagnostic de ciroză; 80 de pacienți erau naivi la tratament. Rata RVS a fost de 98% (98/100). AUC și Cmax pentru sofosbuvir, metabolitul său GS-331007 și ledipasvir la adolescenți s-au încadrat în limitele de echivalență farmacocinetică identificate în studiile clinice la adulți (Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, 2017, p 371).

În al doilea studiu, a fost evaluată eficacitatea sofosbuvirului și ribavirinei la 52 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, naivi și experimentați la tratament. Vârsta medie a fost de 15 ani; 26% dintre ei au fost infectate cu genotipul 2, 71% cu genotipul 3 și 2% cu genotipul 4. Rata de RVS a fost de 98% (51/52) (Wirth S, Rosenthal P, Gonzales-Peralta KP, 2017, p 1102).

În aprilie 2017, Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat combinația de doză fixă de sofosbuvir și ledipasvir (pentru genotipurile 1, 4, 5 și 6) și combinația sofosbuvirului și ribavirinei (pentru genotipurile 2 și 3) pentru adolescenții cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, sau cu o greutate mai mare de 35 kg, cu hepatită cronică C.

Sunt în curs de desfășurare noi teste având la baza regimuri combinate de AAD la copii de 3-12 ani.

Tratamentul hepatitei acute C

Majoritatea pacienților cu hepatită acută C sunt asimptomatice, însă rata de evoluție spre cronicizare este mare (50–90%). Boala simptomatică cu icter, sexul feminin, vârstă tânără și polimorfismul genetic al genei IL28B (recent redenumită IFN lambda-3, IFNL3) au fost asociate cu clearance-ul viral spontan, dar niciunul dintre acești parametri nu poate prezice cu exactitate rezoluția spontană a infecției la nivel individual (EASL 2018, p 40).

Astfel, trebuie luată în considerare terapia antivirală la acești pacienți cu hepatită acută C pentru a preveni evoluția spre cronicizare.

Într-adevăr, inițierea cât mai precoce a tratamentului cu AAD, imediat după diagnosticarea hepatitei acute C, ameliorează semnificativ evoluția clinică și s-a dovedit mai rentabilă în comparație cu atitudinea de temporizare a tratamentului până la faza de cronicizare a infecției (Bethea ED, Chen Q, Hur C, 2018, p837).



Momentul ideal pentru initierea terapiei nu a fost stabilit cu exactitate. La un număr mic de pacienți cu tratament cu sofosbuvir au fost raportate rate mari de RVS (> 90%).

Durata ideală a tratamentului hepatitei acute C cu regimuri fără IFN este încă necunoscută. Se pare că o combinație de tipul sofosbuvir cu ribavirină, administrate timp de 6 sau 12 săptămâni nu a fost suficientă pentru a atinge rate ridicate de RVS la pacienții cu hepatită acută sau stadiu precoce al hepatitei cronice C (Naggle S, Marks KM, Hughes M, 2017, p 1035).

Au fost efectuate trei studii cu combinația de doză fixă de sofosbuvir și ledipasvir la pacienții infectați cu genotipul 1. Ratele de RVS au fost: 93% (13/14) după 4 săptămâni de tratament la consumatorii de droguri injectabile (Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, 2016, p 14), 77% (20 / 26) după 6 săptămâni de tratament la persoanele HIV-pozitive, și 100% (20/20) după 6 săptămâni de tratament la consumatorii fără infecție HIV de droguri fără injectare (Deterding K, Spinner CD, Schott E, 2017, p215). Combinația de paritaprevir-ritonavir- ombitasvir-dasabuvir administrată timp de 8 săptămâni a dat o rată de RVS de 97% (29/30; un caz a fost eșec non-virusologic) la pacienții cu hepatita acută C (studiul TARGET-3D) (Martinello M, Bhagani S, Gane E, 2017, p 574).

Datorită numărului mic de pacienți incluși în aceste studii, diferențele dintre rezultatele lor și asemănările cu hepatita cronică C pentru care sunt necesare cel puțin 8 săptămâni de terapie pentru a maximiza ratele de RVS, pacienții cu hepatită acută C trebuie tratați cu combinații de AAD timp de 8 săptămâni, în așteptarea unor date suplimentare ale studiilor care stabilesc regimul ideal și durata de tratament.

Deși cele mai recente combinații de AAD nu au fost testate la pacienții cu hepatită acută C, nu există niciun motiv să credem că acestea nu ar fi la fel de eficiente la acești pacienți, având în vedere performanța lor la pacienții cu hepatită cronică C.

În prezent nu există nicio indicație pentru terapia antivirală ca profilaxie postexpunere în absența transmiterii documentate a VHC.

○ **Bibliografie**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2018; 35-40.



2. Gonzales-Peralta KP, Langham MR, Andres JM, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:630-635.
3. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013; 58: 1580-1586.
4. Castellino S, Lensing S, Riely C, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood* 2004; 103: 2460-2466.
5. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017; 66:371-378.
6. Wirth S, Rosenthal P, Gonzales-Peralta KP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017; 66:1102-1110.
7. Bethea ED, Chen Q, Hur C, et al. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018; 67:837-848.
8. Naggle S, Marks KM, Hughes M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferons for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1-infected individuals: SWIFT-C. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1035-1042.
9. Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, et al. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT: SLAM C study. *Hepatol Int* 2016; 10:S14-15.
10. Deterding K, Spinner CD, Schott E, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infections. *Lancet Infect Dis* 2017;17:215-222.
11. Martinello M, Bhagani S, Gane E, et al. Shortened therapy of 8 weeks duration with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection: the TARGET3D Study. *Hepatology* 2017;66:574A.