

TRATAMENTUL ANTIVIRAL CU INTERFERON ALFA 2B PEGILAT ȘI RIBAVIRINĂ ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Tatiana RABA,

Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Treatment of chronic hepatitis C at children in Moldova pegylated the alpha 2b interferon and ribavirin

The combined antiviral therapy with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin is approved in children from 3-year age and teenagers. In compliance with the National Program of the Republic of Moldova in 2007-2011 and 2012-2016 35 children, of age 4-17 years were treated in pediatrics hepatology with pegylated interferon alpha 2b (60 mcg/m²/week) plus ribavirin (15 mg/kg/day), duration of therapy consisted 24 weeks for genotype 2 or 48 weeks for genotype 1b. Chronic hepatitis C in 35 children was characterized by the minimum clinical signs, low biochemical activity, low virus loading $\leq 600\ 000$ ui/ml in 60% of cases and minimum degree of fibrosis (F0-F2 in 29 of 35 surveyed). 33 patients finished the antiviral treatment, while 2 children discontinued therapy because of the expressed headaches (1) and in connection with immigration overboard of the republic. The received results revealed minimum side effects with achievement of SVR in 73% cases, including: with genotype 1b – 69%, while with genotype 2 and 3a – in 100%. Antiviral therapy in 35 children is seif, but demands an individual approach.

Keywords: children, chronic hepatitis viral C, genotype, pegylated interferon, ribavirin, sustained virologic response

Резюме

Лечение пегилированным альфа 2в интерфероном и рибавирином хронического гепатита С у детей в Республике Молдова

Противовирусная комбинированная терапия пегилированным альфа 2в интерфероном и рибавирином апробирована у детей с 3-х летнего возраста. В соответствии с Национальной Программой Республики Молдова на 2007-2016 г., в отделении детской гепатологии была проведена терапия пегилированным альфа 2в интерфероном 60 (1,5) мг/неделю в сочетании с рибавирином в дозе 15 мг/кг/день в течении 24 (генотип 2, 3а) или 48 недель (генотип 1в) у 35 детей в возрасте 4-17 лет, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (генотип 1в – 31, генотип 2 – 1, генотип 3а – 3). Хронический гепатит С у 35 детей характеризовался минимальными клиническими признаками, низкой биохимической активностью, в 60% случаев низкой вирусной нагрузкой $\leq 600\ 000$ ui/ml и минимальной степенью фиброза F0-F2 у 29 (100%) из 29 обследованных. Полный курс лечения

закончили 33 пациента, а 1 пациент отказался продолжать терапию спустя три недели из-за выраженных головных болей и 1 отменил терапию в связи с иммиграцией за пределы республики. Полученные результаты указывают на хорошую приверженность к терапии, минимальные побочные эффекты с достижением УВО в 73% случаях, включительно: при генотипе 1в – 69%, генотипах 2 и 3а – в 100%. Проводимая комбинированная противовирусная терапия у детей пегилированным альфа 2в интерфероном в сочетании с рибавирином безопасна, требует индивидуального подхода.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит С, генотип, пегилированный интерферон, рибавирин, устойчивый вирусологический ответ

Introducere

Hepatita cronică virală C (HCVC) la copii în Republica Moldova continuă să fie o problemă medico-socială stringentă, din cauza morbidității înalte prin hepatitele cronice virale B, C și D atât la adulți, cât și la copii, rata înaltă de 4,5% de HBsAg+ și 2,5% anti-HCV+ în rândul femeilor de vârstă fertilă [3]. Copiii cel mai frecvent se infectează cu VHC în rezultatul transfuziilor de sânge și pe cale verticală, fiind născuți de mame infectate cu VHC [2, 4]. Este constatat că HCVC la copii frecvent este depistată ca primar cronică, evoluează asimptomatic și poate influența negativ calitatea vieții acestora prin progresarea fibrozei, dezvoltarea cirozei hepatice și a hepatocarcinomului la o vârstă tânără sau adultă, aptă de muncă [2].

Tratamentul cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină la copii a fost aprobat de AASLD (American Association for Study of Liver Diseases, 2006-2010), NAESPGN (North American and European Societies of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2007-2009) și EASL (European Association for the Study of the Liver, 2007-2012) de la vârstă de 3 ani, fiind efectuate studii multicentrice și trialuri clinice, și este considerat drept unul inofensiv și eficace [1, 2, 3]. În cazul HCVC genotip 1b la copii, răspunsul virusologic susținut (RVS) obținut în rezultatul tratamentului cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină a fost în 65%, iar în genotipurile 2 și 3 – în 93% cazuri [2].

Totodată, este necesar de menționat că schemele actuale de tratament a HCVC la copii necesită reevaluare și standardizare în conformitate cu particularitățile de vârstă, deoarece studiile efectuate la copii și adolescenți sunt efectuate pe un număr mic de cazuri, comparativ cu cele la adulți. Tratamentul antiviral la copiii cu HCVC are drept scop prevenirea progresării procesului inflamator cronic viral, diminuarea nivelului de viremie VHC sau negativarea ARN VHC, stoparea fibrozei hepatice și instalării cirozei hepatice pentru un termen lung. Aceasta va avea

un impact benefic asupra calității vieții copiilor și populației adulte.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea eficacității terapiei antivirale cu interferon alfa 2b pegilat, combinată cu ribavirină în HCVC la copii.

Materiale și metode

Studiul dat a inclus 35 de copii cu HCVC, cu vârstă între 4 și 17 ani, spitalizați în perioada 2010-2013 în secția de hepatologie pediatrică a IMSP SCRC *Em. Coțaga*, la care a fost inițiat tratamentul antiviral cu interferon alfa 2b pegilat, combinat cu ribavirină. Susținerea financiară a tratamentului antiviral a fost prevăzută în cadrul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011 și 2012-2016. Durata terapiei a fost dependentă de genotipul VHC și a constituit 48 (în genotipul 1b) și 24 (în genotipurile 2, 3a) de săptămâni. Inițierea tratamentului combinat antiviral la copiii cu HCVC a fost efectuată cu: acordul scris al părinților, decizia comisiei etice instituționale pentru tratamentul costisitor, prezența complianței pacientului și familiei, viremiei VHC.

Diagnosticul de HCVC a fost confirmat în baza datelor anamnestice (durata persistenței anti-HCV și a viremiei VHC mai mult de 24 de săptămâni de la prima depistare), clinico-biochimice, cu determinarea hemogramei, nivelului bilirubinei totale (Bi), ALAT și ASAT, în baza examenului complex imunologic și hormonal, inclusiv determinarea neutrofilelor $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombocitelor $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, Hb $\geq 11\ \text{g/l}$ la fete și $\geq 12\ \text{g/l}$ la băieți, genotipului VHC, a sonografiei abdominale, cuantificării gradului de fibroză (scor Metavir prin metoda elastografiei, Fibroscan). Nivelul viremiei ARN VHC a fost determinat prin metoda *PCR Real Time ROTOR Gene 6000 CORBETT RESEARCH*. La indicații clinice a fost efectuată tomografia computerizată abdominală, în caz de necesitate individuală pacientul a fost consultat de neurolog, cardiolog sau alt specialiști. În scop de diagnostic diferențiat cu afecțiunile autoimune hepatice și ale tiroidei, au fost examinați autoanticorpii antihepatice anti-ANA, anti-LKM, anti-LC; anti-AMA, anti-AMA-2, antitiroperoxidază (anti-TPO), hormonii tiroidieni T3, T4, TSH.

În studiu nu au fost incluși pacienți cu coinfecția HIV, HCVB sau HCVD, ciroză hepatică, afecțiuni severe autoimune hepatice și ale tiroidei, neurochirurgicale, cu prezența convulsiilor în antecedente, cu tulburări psihice sau comportamentale, tratamente imunodepresante. Interferonul alfa 2b pegilat a fost administrat în doză $60\ \text{mcg}/\text{m}^2/\text{săptămână}$ (echivalent cu $1,5\ \text{mcg}/\text{kg}/\text{s}$), în combinație cu ribavirina în doze $15\ \text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ timp de 24 (genotipurile 2, 3a) sau 48 de săptămâni (genotipul 1b). Pe parcursul curei de tratament, toți pacienții au fost monitorizați pri-

vind starea generală, greutatea, frecvența pulsului, tensiunea arterială, reacțiile adverse și următorii parametri paraclinici: hemograma, trombocitele, Bi, ALAT și ASAT, ARN VHC în timp real la 12, 24 și 48 (genotipul 1b) săptămâni, la 12 și 24 de săptămâni (genotipurile 2, 3), precum și peste 6 luni după anularea tratamentului. Negativarea ARN VHC la 12 săptămâni a fost considerat ca răspuns virusologic timpuriu (RVR), iar persistența ARN VHC negativ la a 24 și 48 de săptămâni – drept un răspuns virusologic așteptat (RVA).

Toți pacienții care au finalizat cura deplină de tratament peste 6 luni după anularea terapiei au fost examinați clinic, biochimic, imunologic, inclusiv cu determinarea ARN VHC în timp real, a gradului de fibroză prin elastometrie (Fibroscan). Răspunsul pozitiv biochimic a fost definit prin normalizarea ALAT și ASAT, Bi totale, gama-glutamyltranspeptidazei (GGT) pe fundalul tratamentului antiviral efectuat. Menținerea ARN VHC negativ pe parcursul a 6 luni după anularea tratamentului antiviral a fost considerată drept un răspuns virusologic susținut (RVS). În cazurile diminuării hemoglobinei $\leq 10\ \text{g/l}$ și apariției neutropeniei severe $\leq 750/\text{mm}^3$, conform recomandărilor protocolului internațional a fost redusă doza de ribavirină și individual a interferonului. Pe tot parcursul tratamentului, la toți pacienții incluși în studiu a fost constatată o bună complianță și tolerare a remediilor administrate.

Rezultate obținute

Dintre cei 35 de copii încadrați în tratament, 10 (29%) aveau vârsta între 4 și 11 ani, iar 25 (71%) – între 12 și 17 ani, vârsta medie fiind de 12,5 ani; 24 (69%) din ei erau băieți și 11 (31%) – fete; 16 (45%) erau din mediul urban și 19 (54%) – din regiunile rurale ale republicii. Genotipul 1b a fost depistat la 31 (88,5%), genotipul 2 – la 1 (3%), iar genotipul 3a – la 3 (8,5%) dintre copiii cu HCVC.

Conform anamneșticului epidemiologic, posibila infectare cu VHC a copiilor incluși în studiu au fost pe cale verticală 18 (51%), prin transfuzii de sânge 7 (20%), multiple manopere parenterale 2 (6%). Într-un caz (3%), HCVC a fost depistată primar, după 7 luni de tratamente stomatologice, iar în 7 (20%) cazuri modul de infectare nu a fost posibil de stabilit. Mamele copiilor la care a fost presupusă infectarea cu VHC pe cale verticală au fost examinate la anti-HCV, ARN VHC cantitativ și genotipul VHC. În 17 (94%) din 18 cazuri, genotipul copiilor a coincis cu cel al mamelor, acestea prezentând și viremie VHC. Înainte de tratament, copiii cu HCVC au prezentat acuze la: apetit scăzut și dureri în hipocondrul drept – 31 (89%), supraoboseală – 18 (51%), insuficiență ponderală – 13 (37%), tulburări de somn și capacitate

redusă de însușire a programului de studii – 5 (14%), prurită – 4 (11%).

Dintre cei 35 de copii cu HCVC supuși tratamentului antiviral, 20 (57%) au prezentat citoliză moderată, media ALAT fiind de $42 \pm 19,4$ și ASAT $37 \pm 13,4$ ui/l. Viremie $\leq 600\ 000$ ui/ml a fost determinată în 21 (60%) de cazuri, iar $\geq 600\ 000$ ui/ml – la 14 (40%) din pacienții incluși în studiu. Gradul de fibroză hepatică a fost cuantificat în 29 (83%) de cazuri. La o treime (7) din copii, procesul cronic viral a evoluat fără fibroză, în 18 (62%) cazuri – fibroză minimală (F1), iar în 4 (14%) – fibroză medie F2. 33 (94%) din 35 de pacienți incluși în tratament au finisat terapia, iar 2 au abandonat tratamentul (1 – peste 3 săptămâni de tratament pentru persistența cefaleei și 1 – peste 12 săptămâni din motivul emigrării familiei).

Pe parcursul tratamentului, toți pacienții incluși în studiu au prezentat o înaltă complianță, beneficiind de suport psihologic și consultativ. Reacțiile adverse constatate: 100% din pacienți au prezentat semne moderate de sindrom gripal în ziua injectării și persistent pe parcursul a 2-3 luni de la debutul tratamentului, manifestat prin subfebrilitate sau febră $38,5-39,5^{\circ}\text{C}$, cefalee, slăbiciune generală, diminuarea apetitului. La 10 (30%) copii a fost constatată pierdere ponderală în primele 3 luni de tratament cu 3-5 kg, care a fost stabilizată după suplimentarea cu proteine. În 15 (45%) cazuri s-a constatat diminuarea Hb până la 9-10 g/l, leucopenie și neutropenie moderată în 11 (33%), trombocitopenie – 9 (27%), grețuri – 2 (6%), sindrom depresiv – 6 (18%), reducerea piloziității craniene – 4 (12%), dereglări de somn – 3 (9%), labilitate emoțională – 4 (12%) cazuri.

În 3 cazuri de HCVC genotipul 1b, a fost redusă doza ribavirinei și a interferonului până la 1.0 mcg/kg/s: 1 caz cu hipertensiune arterială 140/90 mm col. Hg și tahicardie în ziua injectării, 1 caz – episoade de hemoragii nazale și timp Quic prelungit, survenite la a 41-a săptămână de tratament; după administrarea vitaminei K, terapia a fost continuată și finalizată cu succes. La al treilea pacient, în vârstă 15 ani, de sex masculin, în primele 3 luni de tratament antiviral combinat fiecare injectare era însoțită de cardialgii și tahicardie 120-140 bătăi/minut, care au dispărut după diminuarea dozei de ribavirină, administrarea de sedative, terapia fiind continuată.

La finele curei de tratament, în 20 (100%) cazuri a fost constatată normalizarea ALAT și ASAT la cei ce au prezentat citoliză înainte de tratament. Peste 12 săptămâni de terapie, 33 din 35 de copii cu HCVC au prezentat RVP cu negativarea ARN VHC. Răspuns virusologic susținut (RVS) a fost obținut la 24 (73%) din cei 33 de copii ce au finalizat cura de tratament: la 20 (69%) – cu HCVC genotipul 1b, 1 (100%) – genotipul 2 și 3 (100%) – cu genotipul 3a. În 6 (18%) cazuri

de HCVC genotip 1b, peste 12 și 24 de săptămâni de tratament a fost constatat răspunsul virusologic parțial, cu diminuarea ARN VHC, iar 3 (9%) au manifestat recădere, cu majorarea nivelului viremiei față de pretratament. Peste 6 luni după anularea terapiei antivirale, la toți cei 9 pacienți a fost atestată creșterea nivelului viremiei. Diminuarea fibrozei la finele curei de terapie au prezentat 15 (68%) bolnavi: cu genotip 1b – 13, genotip 2 – 1 și genotip 3a – 1 din cei 22 de pacienți la care a fost cuantificat gradul de fibroză pretratament.

Discuții

Conform rezultatelor obținute, HCVC a fost mai frecventă la băieți (69%) și la vârsta de 12-17 ani (71% cazuri). La copiii cu HCVC a predominat genotipul 1b în 88,5%, genotipul 2 – 3%, iar 3a – 8,5% din copii. Cale verticală de infectare cu VHC a fost menționată la 51% din pacienți, fapt ce a fost confirmat prin coincidența genotipului VHC a copiilor și a mamelor lor în 94% de cazuri. Manifestările clinice ale HCVC au fost exprimate prin: dureri abdominale în hipocondrul drept (89%), supraoboseală fără efort fizic (51%), inapetență și pierdere în greutate (37%). HCVC în 57% s-a manifestat prin semne clinico-paraclinice minimale, prezentat prin citoliză de gr. I-II și în 60% cazuri cu viremie joasă până $\leq 600\ 000$ ui/ml. La 29 de pacienți cu HCVC, la care a fost cuantificat gradul de fibroză, s-a constatat fibroza minimală F0-F2 în 100% cazuri: 24% – absența fibrozei (F0), în 62% – F1, în 14% cazuri – F2. Datele obținute în studiul dat corelează cu rata de 99% de fibroză minimală raportată de Wirth S. și colab. [2].

Totodată, pentru copii și adolescenți este caracteristică activitatea minimală a procesului cronic viral indus de VHC, însă actualmente este imposibil de a prognoza evoluția și vârsta critică la care acest proces poate avansa în ciroză hepatică și hepatocarcinom [2, 4]. Tratamentul antiviral la copiii și adolescenții cu HCVC este preferabil pentru prevenirea progresării maladiei pe termen lung și poate avea o rată mai înaltă de eficacitate. RVS a fost obținut la 73% din pacienții incluși în studiu, iar gradul de fibroză minimală a influențat semnificativ efectul tratamentului antiviral ($p < 0,05$).

Rezultatele obținute la cei 35 de copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani cu HCVC, tratați cu alfa 2b interferon pegilat în combinație cu ribavirina: copiii cu HCVC genotip 1b au avut un RVS în 69% cazuri, iar cei cu genotipul 2 sau 3a au prezentat RVP și RVS în 100% cazuri. O pătrime dintre cei cu HCVC genotip 1b, supuși terapiei combinate antivirale, au manifestat un răspuns slab și întârziat, cu recădere pe parcursul terapiei.

Datele obținute în studiul nostru sunt mai înalte decât cele raportate de Wirth S. și colab., care au constatat un RVS în 65% din cazuri [2]. Aceasta poate fi explicat prin numărul mic de pacienți incluși în studiul dat. Interferonul alfa 2b pegilat și ribavirina administrate copiilor cu HCVC de 4-17 ani s-au dovedit a fi inofensive, deși la toți pacienții pe parcursul terapiei au fost manifeste: semne gripale în 100%, inapetență și diminuare ponderală în 30%, anemie – 45%, neutropenie – 33% cazuri. Rata de 73% a RVS obținută în studiul nostru la copiii cu HCVC poate fi considerată direct proporțională gradului de fibroză hepatică ($p < 0,05$), nivelului scăzut de viremie și vârstei medii de 12,5 ani ($p < 0,005$) a copiilor tratați. Este necesar de menționat că, deși la copiii și adolescenții cu HCVC incluși în studiu a predominat genotipul 1b, care se consideră unul rezistent la terapia antivirală, a fost obținut un RVS în 69%.

Concluzii

Hepatita cronică virală C la copiii incluși în studiu a evoluat cu semne clinice și activitate biochimică minimale, cu nivel de viremie moderat și fibroză minimă. Răspuns virusologic susținut (RVS) a fost constatat în 73% din cazuri (genotip 1b – 69%, genotip 2 sau 3a – 100%).

Terapia antivirală cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină în HCVC la copii și adolescenți este inofensivă, necesită o complianță din partea pacientului și a familiei acestuia. Schemele de tratament antiviral cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină în HCVC la copii trebuie să fie individualizate, în scopul minimizării efectelor adverse.

Bibliografie

1. EASL Clinical Practice Guidelines: *Management of hepatitis C virus infection*. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines, p. 20.
2. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M-A. et al. *High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin*. In: Journal of Hepatology EASL, 2010, nr. 52, p. 501-507.
3. Spănu C. *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016*. În: Monitorul Oficial al RM, 17.02.2012, nr. 34-37, articol 115.
4. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. *Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. In: Lancet, 2001; nr. 358, p. 958-965.

Tatiana Raba, dr. în med., conf. univ.,
 Departamentul *Pediatrie*, USMF N. Testemițanu
 Tel.: 079305818,
 e-mail: tatianaraba@yahoo.com