

REZUMATELE CONCURSULUI RISING STAR, 2 Martie 2010, Cluj

Subiect: „Hepatita cronică virală C”

ABSTRACTS OF THE COMPETITION RISING STAR, 2 March 2010, Cluj

Topic: „Viral C Hepatitis”

Introducere

În primăvara acestui an, firma MSD a organizat pentru medicii tineri un concurs de prezentări având ca subiect hepatita cronică virală C. Publicăm în continuare rezumatele lucrărilor elaborate de participanții la acest concurs.

Introduction

These are the abstracts of the competition organized for young clinicians by MSD having the topic Viral C Hepatitis, in the spring 2010 in Cluj



BARIERE ÎN ATINGEREA RĂSPUNSULUI OPTIM LA TRATAMENT

Ana Bran

Clinica Medicală III, Cluj Napoca

Obiective: Răspunsul virusologic susținut (RVS) este ținta tratamentului antiviral, corelându-se cu ameliorarea histologică și prevenirea progresiei bolii. Scopul lucrării este de-a identifica factorii implicați în atingerea RVS, în urma tratamentului antiviral la pacienții cu HVC.

Metodă: Studiul celor mai recente date din literatura de specialitate.

Rezultate: RVS definit prin absența ARN HVC, la sfârșitul și la 6 luni de la încheierea tratamentului apare în 54-63% din cazuri. Multiple variabile sunt asociate cu probabilitatea scăzută de-a obține RVS: genotipul 1, viremia crescută pretratament ($>800.000\text{UI/ml}$), stadiul crescut al fibrozei, obezitatea, steatoza hepatică, rezistența la insulină, etnia (afro-americană), vârsta >40 ani. De asemenea doza și durata terapiei influențează RVS.

Genotipul este cel mai important predictor. La pacienții cu genotip 1 față de cei cu genotip 2 sau 3, RVS este 42-45%, respectiv 76-82%.

Răspunsul virusologic precoce (RVp), definit prin scăderea viremiei cu mai mult de $2 \log_{10}$ la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului este un indicator important pentru

obținerea RVS, RVS fiind doar 0-3% în cazul absenței RVp.

Reducerea dozei datorită efectelor adverse are impact asupra răspunsului la tratament. RVp este 54% la o doză de $1,5 \mu\text{g}$ PEG-IFN α -2b, 56% la $1,2-1,5 \mu\text{g}$, 38% la $0,9-1,2 \mu\text{g}$ și doar 22% la $<0,9 \mu\text{g}$.

Reducerea dozei de Ribavirină este importantă, rata recăderii fiind 60% la cei cu mai puțin de 6 mg/kg/zi , 41% la $6-8 \text{ mg/kg/zi}$, și doar 22% la o doză de $10-12 \text{ mg/kg/zi}$.⁵

Durata tratamentului este 48 săptămâni în cazul genotipului 1, respectiv 24 săptămâni la 2, 3. Extinderea terapiei la 72 săptămâni scade cu 9 % rata recăderii, însă RVS rămâne similar.

Concluzii: Prezența indicatorilor de răspuns slab ajută în estimarea RVS. Din păcate, pacienții cu indicatori prognostici negativi au cea mai mare nevoie de tratament.

MANAGEMENTUL REACȚIILOR ADVERSE LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C ÎN TRATAMENT CU PEG-INTERFERON ȘI RIBAVIRINĂ

Aura Sînpetrescu

Clinica Medicală II, Cluj-Napoca

Eficiența terapiei combinate cu Interferon pegilat și Ribavirină în tratamentul hepatitei cronice virale C s-a îmbunătățit substanțial în ultimii ani, lucru dovedit de răspunsul virusologic susținut. Din nefericire, efectele adverse apărute în cursul terapiei cu PEG-IFN/RBV sunt comune și pot avea ca rezultat întreruperea terapiei la 10-15% din pacienți. Majoritatea indivizilor prezintă efecte adverse de tip: pseudogripal, hematologice, psihiatrice, autoimune, care de obicei pot fi controlate prin măsuri suportive și/sau ajustarea dozelor. În cazurile severe este necesară intervenția unei echipe de specialiști care să evalueze statusul pacientului și să adopte o strategie de tratament eficientă. În prezent sunt accesibile alternative terapeutice: antidepresive, analgezice, factori de stimulare a coloniilor, substituție hormonală tiroidiană, strategii care permit continuitatea terapiei combinate în primele 12 săptămâni când este esențială. Din nefericire în cazuri severe poate fi necesară întreruperea terapiei. În concluzie, terapia combinată PEG-IFN/RBV implică participarea

unei echipe de specialiști care să evalueze periodic statusul individual al pacientului și să intervină prompt cu strategii terapeutice, care să reducă rata efectelor adverse, astfel crescând calitatea vieții, prin urmare și aderența pacientului la terapie, factori esențiali în obținerea unui răspuns virusologic susținut. Prin urmare, managementul efectelor adverse este o componentă esențială a strategiei terapeutice cu PEG-IFN/RBV.

SCREENINGUL BOLII CELIACE ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE C

Gabriel Samasca
Pediatrie II Cluj

Boala celiacă (CD) a fost din punct de vedere epidemiologic asociată cu hepatită cronică C (VHC), iar activarea bolii celiace după inițierea tratamentului cu interferon (IFN-alfa) la pacienții cu VHC este relevată în literatură, dar la noi în țară deloc studiată. Cele mai recente studii din anul 2008 sunt cele ale Ruggeri C. și colab. de la Departamentul de Științe Medicale, Pediatrie și Chirurgie al Universității din Messina, Italia, care relevă o prevalență a bolii celiace de 2% la pacienții-VHC, de 0,8% la pacienții non-VHC-pacienți și 0,16% donatori de sânge. Hernandez L și colab. de la Departamentul de Medicină al Universității Columbia, SUA, relevă o prevalență a bolii celiace de 1,3% la pacienții-VHC înainte de începerea tratamentului cu interferon și la 0,4% dintre controale. Totuși la debutul bolii celiace acest studiu ne relevă că simptomele au variat de la intensitate ușoară până la severă, iar tratamentul cu interferon a trebuit să fie întrerupt, după care simptomele au dispărut. Concluzii: Asocierea hepatitei virale C cu fenomenele autoimune poate fi agravată de tratamentul cu interferon. Ca atare propunerea noastră este screeningul bolii celiace în hepatitele virale C înainte și după începerea tratamentului cu interferon.

RETRATAMENTUL – O A DOUA ȘANSĂ PENTRU PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C

Grad Cosmin
Clinica Medicală II Cluj-Napoca

Infecția virală C este o problemă de sănătate la nivel mondial, România situându-se într-o zonă de prevalență intermediară (aprox 4,9 %).

Regimul terapeutic standard al Hepatitelor cronice virale C este cel cu Peginterferon și Ribavirină (PEG IFN/RBV). Scopul terapiei antivirale constă în obținerea

clearance-ului viral (eradicarea virusului), ameliorarea histologiei hepatice, prevenirea progresiei bolii și ameliorarea calității vieții.

Există diverse tipuri de răspuns la terapia antivirală: răspuns viral precoce, răspuns viral parțial, răspuns viral la sfârșitul tratamentului, răspuns viral susținut, lipsa de răspuns și recădere.

Rata RVS este de 54-56% (aprox 50% pentru genotipul 1 și 80% pentru genotipul 2,3) .

Un studiu prospectiv larg care a evaluat eficacitatea retratamentului cu **Pegintron și Rebetol** este EPIC 3. S-a pus accent pe importanța selecției pacienților pentru retratament și importanța RVP pentru o a doua șansă de obținere a RVS.

Pacienții au fost împărțiți în mai multe grupuri în funcție de tipul de răspuns la terapia inițială (non responderi vs recăderi); prezența RVP; genotip (G1 vs G2,3); fibroza (F2, F3 vs F4); nivelul viremiei (<600.000 UI/ml vs >600.000 UI/ml); tipul terapiei inițiale (IFN/RBV vs PEG IFN/RBV).

Per ansamblu (la totalitatea pacienților incluși în studiul EPIC 3), atât la pacienții care au avut RVP, cât și la cei care nu au avut RVP, indiferent de fibroză, genotip, viremie, după retratamentul cu **Pegintron 1,5 μg/kg corp/ săptăm și Rebetol 800-1400 mg/zi 48 săptăm** s-a obținut un RVS de 22 %.

Astfel conform rezultatelor studiului EPIC 3 se pot formula criteriile pentru pacientul „ideal” de includere în retratament: ● recăderea la terapia anterioară; ● obținerea RVP la terapia inițială; ● viremie sub 600.000 UI/ml; ● F2, F3; ● genotip 2,3; ● terapia anterioară cu IFN clasic.

În concluzie, pacienții nonresponderi au șanse mici de obținere a RVS după retratament, șansa acestora fiind terapia cu inhibitori de protează – BOCEPREVIR în 2011.

TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE C LA PACIENȚII CU NEUTROPENIE SAU TROMBOPENIE

Teodora Surdea-Blaga
Clinica Medicală II, Cluj-Napoca

Tratamentul standard actual pentru hepatita cronică virală C este asocierea PEG – interferon alfa 2a și Ribavirină, ținta tratamentului fiind obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Hematototoxicitatea indusă de tratament este cauza cea mai frecventă de reducere a dozelor sau de întrerupere a tratamentului, ceea ce determină însă scăderea ratei RVS. În prezent nu se inițiază tratament antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală C sau ciroză hepatică virală C clasa Child-Pugh A, care prezintă un nivel bazal scăzut al trombocitelor sau al neutrofilelor. Apariția trombocitopeniei < 35-50 000/mm³ sau a neutropeniei

< 500/mm³ în cursul tratamentului antiviral este urmată de întreruperea tratamentului.

Opțiunile terapeutice la pacienții cu hepatită cronică virală C și trombocitopenie. Splenectomia are dezavantajul invazivității; tratamentul farmacologic cu factori de creștere trombopoietici include molecule care au ca și țintă receptorul trombopoietinei c-Mpl. Primele molecule dezvoltate au fost trombopoietina sintetică a cărei folosire este limitată de apariția de autoanticorpi neutralizanți. Ulterior au apărut agenții mimetici trombopoietinei, în uz fiind Eltrombopag și Romiplostim. Există și citokine cu potențial trombopoietic – interleukina -11, dar utilizarea ei este limitată de apariția efectelor adverse. Alte molecule, inclusiv anticorpi anti Rh sunt în studiu. Pentru pacienții cu **hepatită cronică virală C și neutropenie** se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) - Filgrastim și Lenograstim. Administrarea G-CSF cu 2 zile înainte de doza de interferon alfa menține la un nivel acceptabil pragul neutrofilelor și îmbunătățește aderența la tratament; nu s-a stabilit încă dacă G-CSF îmbunătățește rata de obținere a RVS. În plus există observații conform cărora scăderea numărului de neutrofile după inițierea terapiei antivirale se asociază cu obținerea RVS. Nu există o corelație directă între apariția infecțiilor și severitatea neutropeniei la pacienții ce urmează terapie antivirală, astfel încât pare necesară revizuirea criteriilor de modificare a dozelor și de întrerupere a tratamentului.

TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII CU TROMBOCITOPENIE

Cristian Coroban

Clinica Medicală III Cluj Napoca

Trombocitopenia în bolile hepatice cronice apare din multiple cauze, contribuie hipertensiunea portală și hipersplenismul, scăderea producției de trombopoietină, supresia directă medulară de către virusul hepatitic C (HCV), disfuncție imună sau supresia medulară cauzată de tratamentul cu Interferon.

Interferonul (mai ales cel pegylat) are un efect dependent de doza de supresie medulară. Rezultatul este reducerea numărului de trombocite cu până la 33%.

Consecința imediată este ca pacienților cu număr de trombociti cuprins între 75.000-100.000/mm³ le este contraindicat tratamentul antiviral. Pe de altă parte, scăderea numărului de trombociti sub 50.000-80.000 (în funcție de preparat) în cursul tratamentului antiviral rezultă în scăderea dozei de Interferon administrată, cu răspuns suboptimal și șansă mică de atingere a răspunsului virologic susținut. Scăderea sub 25.000-50.000/mm³ implică sistarea terapiei.

Prima linie de tratament împotriva trombocitopeniei este reprezentată de transfuziile de masă trombocitară. Se indică în caz de intervenții invazive la pacienți cu trombocitopenie severă. Sunt contraindicate înainte de inițierea tratamentului cu Interferon sau în cursul tratamentului.

Cercetări recente au încercat să identifice agenți farmacologici care să intervină în procesul trombopoietic. Sunt mai multe linii de cercetare: citokine și factori de creștere (Trombopoietina recombinantă, IL1, IL3, IL6, IL11, GM-CSF, Promegapoiatina), agoniști ai receptorului trombopoietinei (Eltrombopag, AKR-501, AMG-531, NIP-004, Peg-TPOmp, anticorpi agoniști).

Cel mai promițător până acum este un agonist al receptorului trombopoietinei, numit Eltrombopag. Este un preparat oral care a primit deja aprobarea FDA în tratamentul purperei trombocitopenice idiopatice. Este bine tolerat, cu puține reacții adverse și produce creșterea numărului de trombocite într-un mod doză-dependent.

Studii recente au demonstrat că administrarea concomitentă de Interferon și Eltrombopag nu modifică profilul farmacocinetic al acestor preparate.

Un alt trial dublu-orb randomizat a arătat că pacienților cu trombocitopenie de bază (între 20.000 și 70.000/mm³), administrarea de Eltrombopag timp de 4 săptămâni permite inițierea tratamentului antiviral și menține un nivel acceptabil al trombocitemiei, astfel încât tratamentul cu Interferon+Ribavirină+Eltrombopag a putut fi urmat timp de 4 săptămâni. În prezent, două studii terțiare (ENABLE 1 și ENABLE 2) sunt în derulare pentru a vedea dacă Eltrombopag reușește menținerea unei trombocitemii care să permită administrarea curei complete de tratament cu Interferon și Ribavirină.

În condițiile în care celelalte molecule active în trombopoieză sunt încă în studiu sau nu și-au dovedit încă eficiența la pacienții cu hepatită cronică virală C, Eltrombopag rămâne speranța pentru viitorul apropiat.