

## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ LA COPIL – CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

**Irina Dijmărescu, Daniela Păcurar, Dumitru Orășeanu**

*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București*

### REZUMAT

Hepatita cronică virală reprezintă o problemă de sănătate publică în lume și în țara noastră, unde prevalența este încă mare. Prezentăm clasele de medicamente utilizate în prezent în tratamentul hepatitei cronice virale B atât în lume, cât și în România, indicațiile și contraindicațiile, avantajele și dezavantajele fiecărei clase. Articolul de față își propune trecerea în revistă a mijloacelor de tratament actuale, însă nu și a măsurilor profilactice ale hepatitei cronice virale B la copil. În prezent în România Interferonul standard este tratamentul de primă intenție în hepatita cronică cu virus B la copil. Dintre analogii nucleotidici/nucleozidici, Entecavirul este aprobat pentru copiii cu greutate peste 32,6 kg. Tenofovirul, Adefovirul și Lamivudina nu sunt aprobate în tratamentul hepatitei cronice cu virus B la copil. Tratamentul eficient al hepatitei cronice virale la copil este important pentru că evoluția bolii hepatice este cu atât mai lungă cu cât infecția este mai precoce. Existența mai multor opțiuni terapeutice oferă o șansă pacienților nonresponsivi la prima linie de tratament.

**Cuvinte cheie:** hepatită cronică virală B, copil, tratament

### I. INTRODUCERE

Hepatita cronică cu virus B este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase la nivel mondial. Prevalența globală este apreciată la 350-400 milioane de indivizi, cea mai înaltă rată a infecției fiind în Africa sub-Sahariană și Asia de Est (5-10% din populația adultă prezintă infecție cronică). În Europa Centrală și de Est și în România, prevalența este estimată la 2-5%, iar în America de Nord și Europa de Vest este de sub 1%. (1) Patruzeci și cinci la sută din populația globului locuiește în regiuni endemice pentru virusul hepatitic B, în timp ce alți 40% se află în zone cu prevalență intermediară. (2) O treime din populația globului a fost infectată cu virusul hepatitic B și 5% prezintă infecție cronică, rar în copilărie (0-4%). Aproximativ 25% din persoanele cu infecție cronică vor dezvolta complicații ale bolii (ciroză hepatică și carcinom hepatocelular) și aproximativ 780.000 de indivizi mor anual prin aceste complicații. (3-5)

Hepatita cronică virală reprezintă o problemă de sănătate publică, ce antrenează o morbiditate și o

mortalitate mare, în special în țările în curs de dezvoltare, cu resurse terapeutice insuficiente. Costurile prevenției sunt mai mici decât costurile tratamentului bolii și complicațiilor acesteia, atât din punct de vedere financiar, cât și din punct de vedere al morbidității și mortalității. În scopul îmbunătățirii rezultatelor tratamentului, noi molecule au fost dezvoltate, cu rezultate mai bune, administrare mai facilă și mai puține reacții adverse. Articolul de față își propune trecerea în revistă atât a posibilităților consacrate de tratament, cât și a metodelor noi, recente. Prezentarea mijloacelor de profilaxie a hepatitei cronice virale B nu face subiectul acestei lucrări.

### II. TRATAMENTUL ANTIVIRAL

Scopul tratamentului antiviral este de a ameliora supraviețuirea și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților prin reducerea riscului de a dezvolta boală hepatică evolutivă, carcinom hepatocelular și ciroză hepatică. Stoparea/inhibarea replicării virale este obiectivul, întrucât reduce infectivitatea,

Adresa de corespondență:

Irina Dijmărescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Bulevardul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București  
E-mail: irinaandronie@yahoo.com

oprește progresia bolii și reduce riscul de a dezvolta complicații. Incertitudinea legată de necesitatea sau momentul instituirii tratamentului este secundară observației conform căreia majoritatea pacienților ce nu primesc tratament (atât cei cu formă ușoară de boală cât și cei cu boală hepatică activă) obțin seroconversia AgHBs spontan în primii 20 de ani de viață. (6,7) Studii desfășurate pe perioade lungi de timp au demonstrat faptul că pacienții infectați cu virus hepatitic B dezvoltă un nivel de anticorpi comparabil cu cel al pacienților tratați cu Interferon, într-un timp mai îndelungat. Accelerarea procesului de seroconversie este însă utilă pentru reducerea infectivității și a activității bolii, deși AgHBs este în continuare prezent în nucleii hepatocitari, cu menținerea riscului de dezvoltare a carcinomului hepatocelular sau afectării secundare autoimune extra-hepatice. (8)

Clasele de medicamente utilizate în prezent pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus B sunt Interferonii (Interferonul standard și Interferonul pegylat), analogii nucleotidici (Adefovir, Tenofovir) și analogii nucleozidici (Lamivudina, Entecavirul, Telbivudina, Emtricitabinul). Mulți dintre pacienții pediatrici rămân în faza de imunotoleranță (viremie mare, transaminaze normale, lipsa activității inflamatorii la nivel hepatic) o lungă perioadă. Conform ghidurilor actuale, copiii cu viremie peste 2.000 UI/ml în faza activă a bolii ce asociază creșteri ale valorilor transaminazelor de peste 1,5 ori valoarea normală (2 determinări la interval de minimum 6 luni pentru pacienții AgHBe pozitivi sau 3 determinări în ultimele 12 luni pentru pacienții AgHBe negativi) sunt potențiali candidați pentru instituirea tratamentului. Biopsia hepatică este controversată, însă în absența acesteia pot fi utilizate Fibromaxul sau Fibroactitestul pentru a evalua activitatea necroinflamatorie și fibroza hepatică. În prezent Interferonii sunt medicația de primă intenție, în timp ce analogii nucleotidici/nucleozidici sunt considerați a doua linie de terapie. (9,10)

În Statele Unite ale Americii Interferonul alfa este recomandat la copil începând cu vârsta de 3 ani, iar Lamivudina și Entecavirul sunt aprobate de la vârsta de 2 ani. Adefovirul și Tenofovirul se pot administra de la 12 ani. La populația adultă, Interferonul, Lamivudina și Adefovirul nu mai reprezintă prima linie de terapie, întrucât există molecule noi ce s-au dovedit a fi mai eficiente. Unele dintre acestea nu sunt aprobate la copil, în timp ce altele nu sunt aprobate la vârstă mică (ex. Entecavirul, Tenofovirul). (11) Utilizarea diverselor tipuri de terapii la populația adultă a condus la concluzia că cea mai bună eficiență a fost obținută utilizând

Interferonul pegylat alfa, Entecavirul sau Tenofovirul în monoterapie, acestea fiind recomandate ca primă opțiune terapeutică la pacienții naivi. (5)

## II.1. Interferonii

*Interferonii standard* sunt o familie de proteine și glicoproteine cu greutate moleculară între 15.000 și 27.000 Daltoni, produse și secretate de către celule ca răspuns la infecții virale sau inductori biologici sau sintetici. (12) Sunt implicați în eliminarea sau controlul unei infecții virale acute sau cronice de către organismul gazdă. Interferonii sunt împărțiți în două categorii, în funcție de specificitatea pentru receptori. Tipul 1 cuprinde interferonii cu rol antiviral și include *Interferonul alfa* (leucocitar), Interferonul beta (fibroblastic) și Interferonul omega. Interferonii din tipul 2 sunt cei de tip imun, sintetizați de limfocitele activate sub acțiunea antigenului specific sau a substanțelor mitogene, spre exemplu Interferonul gamma. Interferonul alfa, folosit în tratamentul hepatitei cronice virale B, este o proteină cu rol în semnalizarea intracelulară, ce are în special efect imunomodulator, dar și un efect antiviral direct, însă limitat. Interferonul are efect citotoxic asupra celulelor infectate viral. Principalul avantaj al acestuia este faptul că nu induce rezistență și permite un clearance viral prin modularea sistemului imunitar al gazdei. Factorii de predicție pozitivă pentru tratamentul cu Interferon alfa sunt viremia mică, valorile mari ale transaminazelor (ALT), scorurile sugestive pentru activitate intensă a bolii la examenul histopatologic, infecția recentă și absența coinfecției virale. Eficacitatea Interferonului alfa este restricționată de către caracteristicile proteinei – stabilitate redusă, timp de înjumătățire scurt (între 4 și 16 ore, cu valoare maximă a concentrației serice la 3-8 ore după injectare) și imunogenicitate. (13-15)

Interferonul alfa 2b este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice virale B la copilul cu vârstă mai mare de 3 ani, cu AgHBs pozitiv cel puțin 6 luni, cu semne de replicare virală (AgHBe pozitiv, viremie mai mare de 2.000 UI/ml) și valoare crescută a ALT-ului. Este controversat dacă înaintea inițierii tratamentului cu Interferon alfa 2b ar trebui efectuată puncție biopsie hepatică pentru a documenta hepatita cronică și pentru a evalua severitatea afectării hepatice. Tratamentul poate fi instituit doar la pacienți cu boală hepatică compensată. (12) Este contraindicat pacienților cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C, ciroză hepatică cu hipersplenism) pentru că poate exacerba boala hepatică chiar și la doze mici, pacienților cu

antecedente personale de encefalopatie hepatică, varice esofagiene sau ascită. Este contraindicat pacienților cu valori crescute ale bilirubinei (peste 3 mg/dL), valori scăzute ale albuminei (sub 30 g/L), timp de protrombină prelungit (peste 3s) sau tulburări hematologice (valori ale leucocitelor sub 4.000/mm<sup>3</sup> sau valori ale trombocitelor sub 150.000/mm<sup>3</sup>). (10,12,16) Alte contraindicații relative sau absolute ale tratamentului cu Interferon alfa includ boala renală severă sau afectarea cardiacă (inclusiv boală coronariană), epilepsia sau alte afecțiuni ale sistemului nervos central, afectarea tiroidiană decompensată (în special hipertiroidismul), boli autoimune (inclusiv hepatită autoimună), tratamentul imunosupresiv, depresia severă, anemia sau prezența de autoanticorpi. (10,17)

Efectele adverse cele mai frecvente sunt cele de tip pseudogripal (febră, cefalee, mialgii etc.), dar și tulburări neuropsihiatice (depresie, auto- sau heteroagresivitate și comportament suicidal). De aceea se recomandă dispensarizarea atentă a pacienților pe perioada administrării tratamentului. Manifestările neuropsihiatice se remit de regulă rapid după întreruperea tratamentului. Un alt efect advers raportat este aplazia medulară, ce poate conduce la citopenii severe, inclusiv anemie aplastică. Cu o frecvență redusă, pacienții aflați în tratament cu Interferon alfa 2b/2a au dezvoltat anomalii tiroidiene (hipotiroidism sau hipertiroidism). Au fost raportate, de asemenea, efecte adverse de tip autoimun – trombocitopenie, vasculită, fenomene Raynaud sau chiar artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic sau rabdomioliză. Reacții adverse mai rare includ alopecia, eșecul creșterii, afecțiunile cardiovasculare (hipotensiune, aritmie sau tahicardie) sau evenimente cerebrovasculare. (12)

Interferonul alfa prezintă ca și avantaje faptul că poate fi administrat de la vârstă mică, o perioadă scurtă de timp (6-12 luni), și nu dezvoltă rezistență, însă prezintă dezavantajul administrării injectabile și al efectelor adverse.

Doza recomandată este de 5-10 MU/m<sup>2</sup> per administrare, 3 administrări pe săptămână timp de 24/48 de săptămâni. Dacă la 24 de săptămâni viremia a scăzut cu mai mult de 2 log<sub>10</sub>, se continuă terapia până la 48 de săptămâni. (6,7,18)

**Interferonul pegylat (Interferon polietilenglicol linkat).** Polietilenglicolul este un polimer utilizat pentru a modifica proprietățile farmacologice ale proteinelor biologice active, fără a le inactiva, în sensul de a prelungi timpul de înjumătățire al proteinei, prin protejarea acesteia de proteoliză și prin reducerea clearance-ului renal, obținându-se astfel o acțiune mai lungă a terapiei. (13,15)

Interferonul pegylat poate fi de tip alfa 2a sau de tip alfa 2b. Interferonul pegylat nu a fost aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice virale B la copil. La adult, Interferonul pegylat alfa 2a este aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice virale B indiferent de statusul AgHBe iar Interferonul pegylat alfa 2b este aprobat pentru această patologie doar în anumite țări. Contraindicațiile Interferonului pegylat includ hepatita autoimună, afectarea hepatică severă (decompensată), boala cardiacă, coinfecția HIV în cazul pacienților cu boală hepatică moderată, tratamentul cu Telbivudină, vârsta sub 3 ani, afecțiunile psihiatice (în special depresia severă). (15,19,20)

## II.2. Analogii nucleotidici/nucleozidici

Analogii nucleozidici/nucleotidici inhibă replicarea virală prin întreruperea procesului de sinteză a ADN-ului viral (acționează la nivelul polimerazei, esențială în replicarea virală), însă au efect minim asupra ADNccc localizat în nucleii hepatocitari (formă intermediară în replicarea virală intrahepatică), ce este extrem de stabil. Acest lucru face dificilă eradicarea virusului și conduce la necesitatea menținerii unei supresii virale îndelungate. (15) Ei se împart în *analogi nucleotidici* (Adefovir și Tenofovir) și *analogi nucleozidici* (Lamivudină, Telbivudină, Entecavir). (15,21)

Analogii nucleotidici/nucleozidici au fost considerați terapie de linia a 2-a, din cauza riscului de a dezvolta tulpini mutante rezistente. Rezistența la medicația antivirală orală survine în cazul tratamentului de lungă durată, ajungând la 23% la copii după 2 ani de tratament. După instalarea rezistenței, probele hepatice se pot modifica, indicând necesitatea înlocuirii terapiei. Un răspuns terapeutic bun poate fi obținut atunci când seroconversia AgHBs se obține înaintea momentului instalării rezistenței. Pe măsură ce rata de rezistență a scăzut, analogii nucleotidici/nucleozidici au fost aprobați pentru utilizare ca primă linie pentru adolescenți. Pentru pacienții de peste 12 ani Tenofovirul este terapia de primă intenție, iar Entecavirul este aprobat începând cu vârsta de 2 ani în Statele Unite, în timp ce în alte țări este aprobat doar de la 16 sau 18 ani. Entecavirul este cea mai bună opțiune, întrucât răspunsul la terapie este bun, efectele adverse sunt minime, iar dezvoltarea rezistenței este puțin probabilă. Analogii nucleotidici/nucleozidici prezintă avantajul comun al administrării orale, dar și dezavantajul administrării prelungite. (6,22,23)

În ceea ce privește această clasă de medicație, unul dintre cei mai importanți factori de predicție pozitivă este complianța la tratament. O proporție

semnificativă dintre pacienții la care se reopozitivează viremia au o complianță scăzută la tratament. De asemenea, doza terapeutică trebuie verificată periodic, având în vedere ritmul rapid de creștere în greutate al pacienților pediatrici. Este important răspunsul la tratament în săptămâna 24, întrucât pacienții ce prezintă răspuns virologic complet (negativarea viremiei) au în general o rată mică de rezistență la tratament. Răspunsul la tratament este definit prin negativarea viremiei, seroconversia AgHBe și normalizarea transaminazelor. (22)

**Lamivudina** are puține efecte adverse, însă prezintă o rată mare de rezistență, ce crește odată cu durata tratamentului. Doza recomandată este de 3 mg/kgc/zi (maximum 100 mg/zi), o singură dată pe zi. Rata de succes a Lamivudinei este de 25-35%. Rata emergenței mutațiilor este mare, ajungând la 70% după 3 ani de tratament. Dezvoltarea rezistenței la tratament conduce la replicare virală și progresia bolii, aceasta fiind principala limitare a tratamentului de lungă durată. Totuși, capacitatea de replicare a tulpinilor mutante este mai mică decât cea a virusului sălbatic, iar astfel nivelul transaminazelor și al viremiei sunt mai mici în cazul infecției cu virus mutant. În cazul pacienților cu rezistență la Lamivudină există problema riscului de rezistență la Entecavir. Se recomandă întreruperea terapiei cu Lamivudină dacă după 6 luni nu se obține suprimarea completă a replicării virale sau dacă există semne de dezvoltare a tulpinilor mutante rezistente. În cazul apariției tulpinilor rezistente și reactivării replicării virale, cea mai potrivită decizie este instituirea tratamentului cu Tenofovir sau Entecavir. (5-7,18,22)

**Entecavirul** are avantajul unei rate scăzute de rezistență chiar și după o perioadă lungă de administrare. Vârsta raportată de la care poate fi administrat variază în funcție de regiunea geografică între 2 și 16 ani. Doza recomandată pentru pacienții naivi este de 0,5 mg/zi, o singură administrare pe zi. Un studiu publicat în 2016 ce evaluează eficacitatea și siguranța Entecavirului vs. placebo în populația pediatrică concluzionează că după o perioadă de 48 de săptămâni de tratament, în cazul unui procent semnificativ de pacienți au fost atinse obiective specifice – viremie sub 50 UI/ml, seroconversia AgHBe la Ac antiHBe, normalizarea ALT. Totuși ratele de supresie virală obținute în populația pediatrică sunt, mai mici decât cele obținute din studiile desfășurate la adulți. Motivul pentru care au fost obținute rate diferite de succes nu este cunoscut, însă ar putea fi explicat prin faptul că pacienții pediatrici prezintă particularități ale sistemului imunitar. Nu au fost raportate probleme

de siguranță la pacienții ce au primit tratament cu Entecavir, reacțiile adverse fiind minore și similare celor raportate în grupul placebo. (6,7,18,22,23)

**Tenofovirul** are o rată bună de răspuns, nu dezvoltă rezistență, are puține reacții adverse, însă determină reducerea densității minerale la copii și nu este aprobat înainte de vârsta de 12 ani. Doza recomandată este de 300 mg pe zi timp de 72 de săptămâni, cu o rată de succes de 89%. (6,7,18,22)

**Adefovirul** se poate administra doar după vârsta de 12 ani, întrucât nu a fost dovedită eficiența sa la grupul de vârstă 2-11 ani. Este doar parțial eficient în cazul pacienților cu rezistență la Lamivudină, el însuși prezentând o rată mare de rezistență. Doza recomandată este de 10 mg/zi timp de 48 de săptămâni. Este necesară monitorizarea funcției renale. Rata de succes a terapiei este de 16-23%. (6,7,18,22,23)

Durata administrării analogilor nucleotidici/nucleozidici nu a fost stabilită, însă se recomandă continuarea administrării încă 12 luni după obținerea unei viremii nedetectabile și a seroconversiei AgHBe. În cazul pacienților la care nu se obține seroconversia AgHBe sau a celor AgHBe negativi, se recomandă administrarea medicației pe termen lung. Luând ca reper studiile desfășurate în populația adultă, având în vedere că la marea majoritate a pacienților răspunsul serologic (seroconversia AgHBe) și virologic nu este susținut, continuarea tratamentului până la obținerea seroconversiei AgHBs este mai sigură. Pe perioada administrării terapiei viremia trebuie monitorizată la interval de 3 luni, negativarea acesteia fiind un factor important în evitarea dezvoltării rezistenței. (6) Eradicarea virusului înseamnă înlăturarea inclusiv a ADNccc din hepatocite, fapt ce e posibil doar prin turnoverul celular al hepatocitelor și reactivării sistemului imunitar al gazdei. Acest lucru susține continuarea tratamentului încă 12 luni de la negativarea viremiei. În cazul pacienților AgHBe negativi este necesară o atenție sporită, nefiind recomandat să se întrerupă tratamentul la scurt timp după negativarea viremiei. (6,22)

Alegerea medicației se bazează pe factorii de predicție pozitivi pentru răspunsul la terapie, circumstanțele clinice, stadiul bolii, potența diferitelor medicații, probabilitatea și consecințele rezistenței la tratament. (24) Stabilirea tratamentului de primă intenție trebuie să țină cont de potența medicamentului (care trebuie să fie cât mai mare). Agentul ales trebuie să fie capabil să reducă rapid și să mențină viremia la nivele nedetectabile. Este importantă, de asemenea, capacitatea sa de a controla infecția virală printr-un tratament cu o durată finită. (25)



### III. ROMÂNIA

În prezent, în România, criteriile de instituire a tratamentului pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus B sunt reglementate prin Ordinul Ministerului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 275/162/2015 privind prescrierea medicamentelor.

Astfel, conform legislației mai sus menționate, în vederea instituirii tratamentului specific pentru hepatita cronică cu virus B la copil, este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- Vârstă peste 3 ani
- Greutate peste 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir (vârsta minimă aprobată este de 2 ani)
- Valoarea ALT mai mare decât valoarea dublă a normalului
- AgHBs pozitiv – sunt necesare două determinări la interval de minimum 6 luni, indiferent de statusul AgHBe
- IgG anti-VHD negativ
- ADN-VHB mai mare de 2.000 UI/ml (26)

Pentru pacienții cu ALT normal, dar ADN-VHB >2.000 UI/ml, este necesară evaluarea fibrozei hepatice și a activității necroinflamatorii prin Fibromax, Fibroactitest sau puncție biopsie hepatică. Pacienții ce prezintă la evaluarea histologică cel puțin F1 sau A1 sunt eligibili pentru instituirea tratamentului antiviral. (26)

Pentru inițierea tratamentului cu Entecavir transaminazele trebuie să fie constant crescute timp de cel puțin 6 luni, la copii cu boală hepatică compensată cu AgHBe pozitiv, respectiv 12 luni la cei cu AgHBe negativ. Doza recomandată este de 1 cp (0,5 mg) pe zi. Se recomandă administrarea până la

obținerea seroconversiei în sistem HBs și încă 6 luni ulterior (consolidare). În prezent în România Entecavirul este disponibil doar sub formă de comprimate filmate ce nu se recomandă a fi fragmentate, motiv pentru care nu se poate administra la copii cu greutate sub 32,6 kg. (26)

Tenofovirul, Adefovirul, Lamivudina și Telbivudina nu sunt aprobate pentru tratamentul hepatitei cronice virale B la copil. (26)

Interferonul standard alfa 2b se recomandă în doză de 6 milioane/m<sup>2</sup> per administrare (100.000 UI/kg per administrare) i.m. sau s.c., 3 administrări pe săptămână, timp de 48 de săptămâni. Interferonul alfa 2a sau Interferonul pegylat nu au aprobare pentru a fi administrate la pacienții cu infecție cu virus hepatitic B și vârstă sub 18 ani. (26)

### IV. CONCLUZII

Tratamentul eficient al hepatitei cronice virale la copil este important întrucât evoluția bolii este cu atât mai lungă cu cât momentul infecției este mai precoce și riscul de a dezvolta complicații, printre care se numără ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular, este mai mare atunci când infecția se produce la vârstă mică. Este importantă astfel identificarea precoce a pacienților cu infecție cronică și instituirea cât mai precoce a tratamentului antiviral. Existența mai multor linii de tratament oferă o șansă pentru pacienții nonresponsivi la prima linie terapeutică. Noile mijloace de tratament aduc un avantaj prin ușurința administrării (administrare orală, spre diferență de Interferonul standard cu administrare parenterală de 3 ori pe săptămână), dar în aceeași măsură ridică problema compliancei, având în vedere timpul mai îndelungat al terapiei.