



## Hepatita C-terapia de astăzi: multe s-au schimbat

### Teleprevirul și Boceprevirul

**San Francisco.** Hepatita cronică C este **vindecabilă**. În privința aceasta, forurile de specialitate cum ar fi AASLD, EASL precum și Organizația Mondială a Sănătății WHO sânt de acord. Spre deosebire de HIV sau hepatita B, virusul hepatitei C nu face un așa numit „rezervor pe timp lung” în celule care poate fi oricând atacat. Dacă la 24 de săptămâni de la sfârșitul tratamentului nu se mai poate detecta nici un virus (HCV-RNA negativ), această stare se numește răspuns susținut sau SVR (sustained virologic response) și este considerată ca **vindecare**. Reapariția bolii după această perioadă este extrem de rară, sub 1% după cum se știe acum la două decenii de tratament cu interferon. Primul pacient cu SVR din anul 1990 este și acum negativ.

4 studii comparative cu un număr mare de pacienți din Europa, America de Nord și Japonia au arătat la Congresul AASLD din nou: Foștii pacienți cu hepatită C care au obținut SVR trăiesc mai mult. Starea ficatului lor se îmbunătățește, riscul unui colaps hepatic scade în 10 ani la o zecime, în plus se reduce drastic riscul unui cancer hepatic. Acest lucru a fost demonstrat pe 1355 pacienți vindecați și nevindecați din Germania, pe 529 pacienți din Canada și Europa într-un studiu de 20 ani, precum și într-un studiu tot de 20 ani pe 1832 veterani din SUA. Un studiu japonez pe 1213 pacienți cu vârsta de peste 65 de ani a arătat avantaje substanțiale în supraviețuire în cazul eliminării virusului hepatitei C. Reversul: multe infecții cu hepatită C sânt în continuare depistate foarte târziu, arareori tratate și atunci nu totdeauna se ajunge la vindecare. Numărul de pacienți cu urmări ale hepatitei C crește continuu pe pământ. În SUA, deja în anul 2007, numărul decedaților din cauza hepatitei C l-a depășit pe cel a celor din cauza SIDA, tendința fiind în creștere. Pe de altă parte trebuie spus: **terapia actuală a hepatitei C nu este deloc simplă**. La o parte din pacienți nici nu se poate aplica. Peg-Interferonul și Ribavirina au multe efecte secundare ca: simptome gripale, modificări a tabloului sanguin, depresii, probleme cutanate și tiroidiene. Până la 1/5 dintre pacienți întrerup tratamentul din cauza acestor efecte secundare. La mulți pacienți nu se obține rezultatul dorit. În unele cazuri, fie viremia scade foarte puțin, fie deloc („Zero-response”), alții răspund parțial („Partial response” sau „Nonresponse”). La unii pacienți, viremia este atât de scăzută încât nu se mai poate determina dar devine măsurabilă imediat după întreruperea medicației („Relapse”). Rar poate viremia să crească în timpul tratamentului („Breakthrough”), asta de obicei când medicamentele nu se iau regulat **sau nu mai acționează din alte motive**. Genotipul 1 este cel mai greu de tratat și răspunsul la tratament este de cca 50%, la genotipurile 2 și 3 de 70-80% iar la genotipul 4 de 50-60%.

### Terapii efective pentru genotipul 1: Boceprevir și Telaprevir

Anul 2011 este un an de cotitura în tratamentul genotipului 1. Pe lângă interferon și ribavirina au aparut două substanțe care acționează direct asupra virusului: Boceprevirul și Telaprevirul. Amândoua sânt *inhibitori de protează* și mai sânt numite și substanțe antivirale directe (DAAs, direct acting antivirals). Există indicii că vindecarea cu terapia triplă este la fel de susținută ca și în cazul celei duble. Așa numitul studiu EXTEND a lui Shermamnn & Co a urmarit 223 pacienți care au obținut SVR cu Telaprevir. Urmărirea s-a făcut în medie pe o durată de 21 de luni (cea mai scurtă de 4 luni, cea mai lungă de 45 luni) așadar aproape 4 ani. Cu o singură excepție, 222 pacienți din



din 223 au rămas negativi.

Telaprevirul și Boceprevirul trebuie combinate cu tratamentul cu Interferon și Ribavirina. **Nu este voie, în cazul niciuneia din aceste substanțe, să fie administrată singura** pentru că practic în câteva zile sau săptămâni vor conduce la apariția de viruși rezistenți.

De asemenea sânt substanțe doar pentru genotipul 1. Pe bună dreptate la celelalte genotipuri nu au convins sau chiar nu au acționat, tratamentul cu Interferon+Ribavirina ramanand în următorii 3-4 ani singurul pentru genotipurile 2-6.

### Efecte secundare suplimentare

Telaprevirul și Boceprevirul au efecte secundare proprii care se adaugă efectelor secundare ale Interferonului și Ribavirinei.

Ribavirina conduce la anemie, aceasta anemie poate fi amplificată de Telaprevir și în special de Boceprevir. În tratamentul cu Boceprevir, anemia apare mult mai des. Anemia se compensează adesea prin reducerea dozei de Ribavirină sau chiar prin oprirea administrării ei. În niciun caz însă nu se poate opri administrarea de Boceprevir pentru că asta conduce la apariția de viruși rezistenți. Preparatele ce stimulează creșterea globulelor rosii- EPO (eritropoetină) nu-s ușor de obținut și sânt scumpe.

La Boceprevir apar adesea modificări ale gustului (disgeuzie).

### Aprobare EMA pentru Telaprevir: Cine se tratează, cât timp?

| Săptămâni  | 4  | 12 | 24   | 48 | 72   |  |
|--|--|----|--|----|--|--|
| Pacient naiv (fără terapie) sau relapse, fara ciroza | Telaprevir + Peg - IFN + RBV<br>12 săptămâni |    | dacă la săptămâna 4 + 24 HCV - RNA negativ<br>Peg - IFN + RBV<br>12 săptămâni                      |    | Supraveghere posttratament<br>24 săptămâni |  |
|  |  |    | dacă la săptămâna 4 sau 12 HCV - RNA pozitiv (dar < 1000 IE/ml)<br>Peg - IFN + RBV<br>36 săptămâni |    | Supraveghere posttratament<br>24 săptămâni |  |
| Nullresponder, Nonresponder cu / fără ciroză         | Telaprevir + Peg - IFN + RBV<br>12 săptămâni |    | Peg - IFN + RBV<br>36 săptămâni  |    | Supraveghere posttratament<br>24 săptămâni |  |

*Peg-IFN = Interferon peghilat alfa 2a, sau alfa2b, o dată pe săptămână, subcutanat*

*RBV = Ribavirină, doza funcție de greutate (600-1400mg/zi) oral, de 2 ori/zi; P/R = Peg-INF alfa plus Ribavirină*

*HCV = virusul hepatitei c; HCV-RNA = HCV -acid ribonucleic; pacient naiv = fără tratament anterior; IE = unități internaționale*

*Relapser = HCV-RNA negativ în timpul terapiei dar pozitiv după terminarea ei.*

*Non-Responder = Viremia a scăzut cu cel puțin 2 log în săptămâna a 12-a dar nu a fost niciodată negativă.*

*Null-Responder = Terapia anterioară a eșuat deja în săptămâna a 12-a, viremia n-a scăzut cu 2 log.*

**Întreruperea terapiei: complet dacă HCV-RNA este peste 1000 IE/ml în săptămâna 4 sau săptămâna 12!**

**În terapia de 48 săptămâni dacă HCV-RNA mai e măsurabil în săptămâna 24 sau 36.**

La Telaprevir apare adesea o înroșire puternică a pielii cu mâncărimi care trebuie tratată de dermatolog și care poate conduce în cazurile grave la internare și/sau la sistarea tratamentului. Pacienții trebuie să-și îngrijească (,) cu atenție pielea iar in cazul apariției fenomenelor mai sus amintite să folosească o cremă cu cortizon. Un alt fenomen neplăcut sânt problemele intestinale, mâncărimi, durere, fiind cauza diareelor dese

### Aprobare EMA pentru Boceprevir: Cine se tratează, cât timp?

|   | Săptămâni | 4                            | 8  | 12 | 24 | 28 | 36  | 48 | 52   | 72 |
|---|-----------|------------------------------|--|----|----|----|---|----|--|----|
| Pacient naiv (fără terapie) fără ciroză |           |                              |  |    |    |    |   |    |  |    |
|   |           | Peg-IFN + RBV<br>4 săptămâni | Boceprevir + Peg - IFN + RBV<br>24 săptămâni |    |    |    | dacă la săptămâna 8 + 24 HCV - RNA negativ<br>Supraveghere posttratament<br>24 săptămâni                      |    |  |    |
| Relapser, Nonresponder fără ciroză      |           |                              |  |    |    |    |   |    |  |    |
|   |           | Peg-IFN + RBV<br>4 săptămâni | Boceprevir + Peg - IFN + RBV<br>32 săptămâni |    |    |    | dacă la săptămâna 8 HCV - RNA pozitiv, săptămâna 24 HCV - RNA nedetectabil<br>Boceprevir + P/R<br>8 săptămâni |    | Peg - IFN + RBV<br>12 săptămâni            |    |
| Nullresponder, cu/ fără ciroză          |           |                              |  |    |    |    |   |    |  |    |
|   |           | Peg-IFN + RBV<br>4 săptămâni | Boceprevir + Peg - IFN + RBV<br>44 săptămâni |    |    |    |   |    | Supraveghere posttratament<br>24 săptămâni |    |

*Peg-IFN = Interferon peghilat alfa 2a, sau alfa2b, o dată pe săptămână, subcutanat*

*RBV = Ribavirină, doza funcție de greutate (600-1400mg/zi) oral, de 2 ori/zi; P/R = Peg-IFN alfa plus Ribavirină*

*HCV = virusul hepatitei c; HCV-RNA = HCV - acid ribonucleic; pacient naiv = fără tratament anterior; IE = unități internaționale*

*Relapser = HCV-RNA negativ în timpul terapiei dar pozitiv după terminarea ei.*

*Non-Responder = Viremia a scăzut cu cel puțin 2 log în săptămâna a 12-a dar nu a fost niciodată negativă.*

*Null-Responder = Terapia anterioară a eșuat deja în săptămâna a 12-a, viremia n-a scăzut cu 2 log.*

*Întreruperea terapiei : complet dacă HCV-RNA este peste 100 IE/ml în săptămâna 12 sau măsurabilă încă în săptămâna 24*

### Interacțiuni

Atât Boceprevirul cât și Telaprevirul inhibă o enzimă a organismului, enzima CYP3A4/5, răspunzătoare pentru degradarea multor medicamente. Multe medicamente pot ajunge in organism la o concentrație periculoasă (otrăvitoare) când această enzimă nu mai funcționează. Cine mai ia și alte medicații sau remedii naturiste trebuie neapărat sa spună toate acestea medicului curant pentru că, de exemplu, chiar și ceaiul de sunătoare băut pentru efectele lui de îmbunătățire a psihicului este interzis în tratamentul cu Boceprevir/Telaprevir. În internet puteți găsi o listă cu aceste interacțiuni deocamdata cunoscute, la adresa

<http://hep-druginteractions.org/interactions.aspx>

## Asemănări între Boceprevir și Telaprevir

- a) Amândoua nu se administrează pe întreaga perioadă a tratamentului.
- b) Se administrează de 3 ori pe zi sub formă de tablete sau capsule, cu intervale asemănătoare: la Telaprevir se folosește un tact strict de 8 ore, la Boceprevir unul de 7-9 ore.
- c) Amândouă terapiile triple durează o jumătate de an(24-28 săptămâni) sau un an(48 săptămâni) în funcție de pacient și de:
  - cât de repede scade viremia
  - dacă pacientul a mai fost anterior tratat sau nu, este relaps sau non-responder la terapia anterioară
  - dacă pacientul are ciroză sau nu; la ciroză medicația acționează mai greu, de aceea durata tratamentului este mai lungă.
- d) Când nu există un răspuns satisfăcător la Telaprevir/Boceprevir, trebuie întrerupt întregul tratament pentru că nu mai există șanse de vindecare indiferent cât de lung ar fi tratamentul.

## Diferențe între Boceprevir și Telaprevir

Boceprevirul și Telaprevirul se adaugă tratamentului de bază cu Interferon și Ribavirină în momente diferite.

În terapia cu Telaprevir se administrează de la început toate trei medicamentele pe o perioadă de 12 săptămâni în speranța scaderii rapide a viremiei. După 12 săptămâni nu se mai administrează Telaprevir dar se continuă 12 sau 36 de săptămâni cu Interferon și Ribavirină. Avantajul este că virusul este distrus puternic de la început.

În terapia cu Boceprevir se merge contrariu. La început se administrează 4 săptămâni doar Interferon și Ribavirină, lucru numit „Lead-in-Therapie”, după care se adaugă al treilea medicament, Boceprevirul. Așa se poate urmări cum răspunde pacientul la Interferon/Ribavirină și virusul este mult slăbit când se intervine cu al treilea preparat. Boceprevirul se administrează împreună cu Interferonul/Ribavirina mult mai mult timp decât Telaprevirul: 24, 32 sau 44 de săptămâni.

## Administrarea medicamentelor

Boceprevirul se administrează sub forma de capsule iar Telaprevirul sub forma de tablete (comprimate). Înainte de administrarea Boceprevirului, pacientul trebuie să mănânce ceva pentru ca medicamentul să fie mai bine asimilat. Ce mănâncă nu rămâne la libera lui alegere, teoretic ajunge un biscuit sau un măr.



În tratamentul cu telaprevir, pacientul trebuie să consume cel puțin 20 g de grasime pentru ca medicamentul să se poată absorbi. **Un lucru foarte important!**

#### Terapia cu Telaprevir: alimente ce conțin cel puțin 20g de grasime

- o jumătate de ceașcă de nuci
- 100 g salată de ouă
- 100 g Matjes, sau Thunfish în ulei
- 100 g salata de salam
- 100 g salam, cârnați
- 50 g brânză Cheddar
- o bilă de Mozzarella
- diferite dulciuri (45 g ciocolata amaruie, 100 g Marzipan)
- o portie mare de cartopfi pai
- un Big Mac

#### Terapia scurtă la Boceprevir: când este permisă?

La unii pacienți se poate scurta durata terapiei de la 48 la 24 săptămâni doar cu condiția:

- sa fie primul tratament cu interferon.
- sa nu aiba ciroză.
- să răspundă atât de repede la tratament încât la 8 săptămâni să aiba viremia nedetectabilă.

#### Terapia scurtă la Telaprevir: când este permisă?

La fel ca și la Boceprevir durata tratamentului poate fi scurtată de la 48 la 24 săptămâni dacă:

- viremia este nedetectabilă la 4 săptămâni și același rezultat se obține și la 12 săptămâni.
- pacientul nu are ciroză.

Dacă pacientul nu a fost niciodată negativ sub o terapie anterioară nu se reduce tratamentul.

Diferențe exista la pacienții care au avut un relaps într-o terapie anterioară. La Boceprevir aceștia vor fi tratați 48 săptămâni, la Telaprevir după cum știm deja, se poate scurta durata în unele cazuri la 24 săptămâni.



## Înteruperea tratamentului cu Boceprevir

Cand viremia(HCV\_RNA) la 12 săptămâni este mai mare de 100 IE/ml trebuie întreruptă întreaga terapie. La fel, când la 24 săptămâni mai există o viremie detectabilă.

## Înteruperea tratamentului cu Telaprevir

Când la 4 sau 12 săptămâni există o viremie mai mare de 1000 IE/ml se oprește întregul tratament. În tratamentul de 48 săptămâni se controlează viremia în săptămâna 24 respectiv 36. Dacă există o viremie pozitivă se întrerupe întregul tratament.

### Rata de vindecare: Boceprevir și Telaprevir la pacienții netratați anterior

67-68% dintre pacienții naivi cu genotip 1 pot elimina virusul prin tratamentul triplu cu Boceprevir în timp ce în tratamentul triplu cu Telaprevir, rata este de 75%. Datele provin din două studii separate fara conditii identice și care nu pot fi comparate între ele.

### Boceprevir și Telaprevir la pacienții tratați anterior.

Indiferent dacă este Boceprevir sau Telaprevir, pacienții care au avut un relaps în tratamentele anterioare au șanse de vindecare chiar mai mari decât pacienții naivi respectiv de 69-75% cu Boceprevir și 88% cu Telaprevir.

În cazul celor care au răspuns parțial la tratamentul clasic (la 12 săptămâni viremia a scăzut cu 2 log dar la 24 săptămâni nu a fost negativă, deci non-responderi sau partial-responderi) rata de vindecare este în cazul Boceprevirului de 40-52% iar a Telaprevirului de 54-59%.

### Date noi la Boceprevir: 38% vindecari la Null-responderi

Acești pacienți care la 12 săptămâni nu au avut o viremie scăzută cu cel puțin 2 log sânt cel mai greu de tratat. În cazul tratamentului triplu cu Telaprevir, rata lor de vindecare este de 31%.

În USA este în desfășurare un studiu cu Boceprevir pentru acești pacienți , studiu care se va încheia în 2012. Totuși au fost prezentate date la congresul AASLD de la 48 Null-responderi. Conform acestor date, o treime(38%) pot fi vindecați.

### Null-responder și ciroză: Ce facem?

15% șanse de vindecare cu Telaprevir și mare necunoscută în cazul Boceprevirului înseamnă 85% șanse riscul ca pacientul să nu fie vindecat, iar în loc de asta să posede viruși rezistenți. Și tocmai acești pacienți nu au prea mult timp să aștepte noi terapii. Singura lor șansă este să poată face parte dintr-un studiu de medicament nou dar asta presupune riscuri mari, de aceea trebuie o discuție aprofundată cu medicul curant.

### Strictețea urmării tratamentului este foarte importantă

Pacienții cu terapia triplă trebuie să ia medicamentele cu absolută regularitate pentru a menține o concentrație mare de substanță activă în sânge. Dacă tabletele nu se iau regulat, virusul poate să facă mutații rezistente cu ușurință.



## Tratamentul urmat cu strictețe a fost rar chiar și la două medicamente!

Mulți pacienți au avut probleme să urmeze tratamentul așa cum trebuie chiar în cazul a „doar” două medicamente. Un studiu francez pe 1860 de pacienți tratați cu Interferon și Ribavirină a arătat că o treime dintre pacienți au întrerupt tratamentul și că doar 38% cred că trebuie luate medicamentele complet și la timp..

## Este rezistența virală de durată când terapia DAA dă greș?

Teleprevirul și Boceprevirul dau rezistență care se întrepătrunde, nu aduce nimic să începem cu alt produs. De la bun început se considera că după un astfel de tratament nereușit există rezistență virală. Dar cât durează ea? Mai avem șanse la un nou tratament?

La majoritatea pacienților, rezistența dispare după 1-2 ani și apare din nou virusul. Virușii mutați nu mai pot fi detectați nici măcar cu metodele ultrafine (ultra-deep Sequencing), lucru care indică că virușii primari au supremația din nou și că se poate încerca o nouă terapie.

## Concluzii

Boceprevirul și Telaprevirul au sporit șansele de vindecare a pacienților cu genotip 1. Din păcate apar efecte secundare noi, planuri de terapie noi și probleme cu rezistența virală. Interferonul și Ribavirina rămân scheletul de bază al terapiei. Cine se hotărăște pentru o terapie triplă trebuie să fie hotărât să o ducă până la capăt cu disciplină în ciuda greutății ei. De asemenea, este necesar un medic care să poată contracara rapid efectele secundare apărute.

I. Van Thil

Referent. PD Dr. Med. B. Kronenberger



**Quellen:**

*D'Ambrosio R et al.: Histological findings among HCV cirrhotic patients who achieved a SVR: A morphometric and immunohistochemical study. AASLD 2011, Abstract #1842.*

*Holmberg SD et al.: The Growing Burden of Mortality Associated with Viral Hepatitis in the United States, 1999–2007 42 Parallel 36: HCV: Epidemiology and Natural History. AASLD 2011, Abstract #243.*

*Honda T et al.: Efficacy of combination therapy peginterferon alfa-2b and riba-*

*virin on prevention of hepatocellular carcinoma in older patients with chronic hepatitis C. AASLD 2011, Abstract #1013.*

*Mauss S et al.: Long-term outcome of Interferon/Ribavirin treatment in German real-life setting: durable SVR associated with low rates of liver-related events. AASLD 2011, Abstract #1338.*

*Marcellin P et al.: Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. Liver Int. 2011 Apr;31(4):516-24. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02461.x. Epub 2011 Feb 15.*

*Morisco F et al.: Long-term clinical,*