

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”,  
BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL BOLI INFECȚIOASE**

**EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL INTERFERON-FREE  
LA PACIENȚII CU HEPATITĂ VIRALĂ C**

## **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. PETRE IACOB CALISTRU**

**Student doctorand:**

**ANDREEA RUXANDRA VĂTAFU (CAZAN)**

**ANUL 2019**

## Cuprinsul tezei

|   |    |
|---|----|
| Introducere.....  | 7  |
| I. Partea generală.....   | 12 |
| 1. Infecția virală C.....   | 13 |
| 1.1. Istoria naturală a infecției cu VHC.....                                 | 13 |
| 1.1.1. Descoperirea virusului hepatitei C .....                               | 14 |
| 1.1.2. Căile de transmitere ale virusului hepatitei C.....                    | 15 |
| 1.1.3. Virusul C și ciclul său de viață.....                                  | 16 |
| 1.1.4. Infecția acută cu virusul hepatitei C.....                             | 20 |
| 1.1.5. Infecția cronică cu virusul hepatitei C.....                           | 22 |
| 1.2. Diagnosticul infecției VHC.....  | 23 |
| 1.3. Manifestările extrahepatice ale infecției VHC.....                       | 27 |
| 1.4. Complicațiile infecție cronice VHC.....                                  | 36 |
| 2. Stadializarea afectării hepatice în infecția cronică VHC.....              | 41 |
| 2.1. Biopsia hepatică.....  | 42 |
| 2.2. Teste noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice.....                   | 45 |
| 3. Tratamentul infecției VHC.....   | 50 |
| 3.1. Interferonii .....   | 52 |
| 3.1.1. Interferonul alfa standard.....  | 54 |
| 3.1.2. Interferonul alfa pegylat.....   | 55 |
| 3.2. Ribavirina.....  | 59 |
| 3.3. Efectele adverse ale biterapiei.....                                     | 61 |
| 3.4. Antiviralele cu acțiune directă – prima generație. Tripla terapie.....   | 65 |
| 3.5. Antiviralele cu acțiune directă – a doua generație. Terapiile orale..... | 68 |
| 4. Evaluarea pacienților după vindecarea infecției C.....                     | 80 |
| 5. Vaccinarea împotriva virusului hepatitei C.....                            | 85 |
| II. Contribuții personale.....  | 87 |
| 6 . Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....                             | 88 |
| 7. Metodologia generală a cercetării.....                                     | 89 |

|  |            |
|--|------------|
| <b>8. Evaluarea pacienților pentru eligibilitatea la tratament și concordanța testelor non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice.....</b> | <b>91</b>  |
| <b>8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....</b>   | <b>91</b>  |
| <b>8.2. Material și metodă.....</b>  | <b>92</b>  |
| <b>8.3. Rezultate.....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>8.4. Concluzii .....</b>  | <b>96</b>  |
| <b>8.5. Discuții.....</b>  | <b>96</b>  |
| <b>9. Parametrii noninvazivi de predicție a prezenței varicelor esofagiene la pacienții HCV propuși pentru terapia cu DAAs.....</b>          | <b>98</b>  |
| <b>9.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>9.2. Material și metodă .....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>9.3. Rezultate.....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>9.4. Discuții.....</b>  | <b>101</b> |
| <b>10 . Evaluarea pe termen lung a pacienților după vindecarea infecției cronice .....</b>   | <b>102</b> |
| <b>10.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....</b>  | <b>102</b> |
| <b>10.2. Material și metodă .....</b>  | <b>103</b> |
| <b>10.3. Rezultate.....</b>  | <b>104</b> |
| <b>10.4. Discuții.....</b>   | <b>141</b> |
| <b>11. Concluzii și contribuții personale.....</b>   | <b>143</b> |
| <b>Bibliografie.....</b>   | <b>148</b> |
| <b>Anexe</b>   |            |

## Introducere

Infecția cronică cu VHC este o problemă de sănătate pe plan mondial, în 2015 raportându-se peste 170 de milioane de persoane infectate (înaintea folosirii pe scară largă a antiviralelor cu acțiune directă). În 2018, Organizația Mondială a Sănătății raportează 71 de milioane de persoane infectate la nivel global.

Impactul pe termen lung al infecției HCV este variabil, de la modificări histologice minime până la fibroză extinsă și ciroză, cu apariția HCC. Infecția cu virusul hepatitei C este de cele mai multe ori asimptomatică, cu evoluție spre cronicizare în aproximativ 67% din cazuri. De la momentul infectant până la apariția cirozei sau hepatocarcinomului putând trece între 20 și 40 de ani (rata de progresie de la hepatită cronică la ciroză fiind de aproximativ 27,9%).

Infecția cu virusul hepatitic C asociază rate mari de morbiditate și mortalitate, prin complicațiile pe care le generează: afectarea sistemică asociată infecției, evoluția către fibroza avansată și ciroză, dar și hepatocarcinom, conducând la costuri mari pentru sistemele de sănătate. Până la stadiile avansate de fibroză, infecția cronică cu virusul hepatitic C poate produce și afecțiuni extrahepatice (diabet zaharat, crioglobulinemie, tulburări cardiace sau neurologice), afectând calitatea vieții pacienților.

Intervențiile terapeutice inițiale (interferonul, interferonul pegylat, ribavirina) au dus la rate de vindecare ce variază în studii între 35-66%. Asocierea ulterioară de telaprevir/boceprevir a crescut ratele de răspuns virusologic susținut (cu până la 20% față de biterapie), dar cu prețul apariției unor efecte adverse, care se adăugau celor deja cunoscute și greu de manageriat asociate biterapiei. Apariția antiviralelor orale de nouă generație a crescut semnificativ rata vindecării, concomitent cu reducerea efectelor adverse. Una dintre puținele limitări ale acestui tratament a constituit-o prețul lor.

Odată cu introducerea terapiei cu antivirale directe în opțiunile terapeutice ale hepatitei C, s-au stabilit și criteriile de eligibilitate pentru tratament. În România, la sfârșitul anului 2015, a fost aprobată combinația ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir și dasabuvir pentru pacienții care prezentau fibroză hepatică avansată (stadiu F4, ciroză hepatică, formă compensată – Scor Child A), dovedită prin Fibromax sau biopsie hepatică.

Testele noninvazive de evaluarea a fibrozei hepatice au înlocuit cu succes metoda gold standard, aceea a biopsiei hepatice. În ciuda specificității și sensibilității mari, aceste teste oferă

uneori rezultate discordante. Interpretarea acestora a reprezentat o provocare în ceea ce privește stabilirea eligibilității pacienților pentru inițierea terapiei antivirale orale.

Ghidurile europene și americane și protocolul CNAS (Casa Națională de Asigurări de Sănătate) prevede ca pacienții diagnosticați cu infecție cronică VHC să fie evaluați printr-un test noninvasiv pentru stadializarea gradului de fibroză hepatică, în vederea monitorizării și accesului la tratamentul antiviral, în afara bilanțului deja obișnuit (biologic, ultrasonografic și eventual endoscopic).

Apariția noii terapii antivirale (cea exclusiv orală, fără interferon) constituie o noutate în ceea ce privește evoluția pe termen lung a pacienților tratați, deoarece experiența folosirii ei este de scurtă durată. În plus, datorită faptului că a crescut mult eligibilitatea și accesul la terapie, nu au putut fi încă elaborate ghiduri de monitorizare, care să prevadă metodele de supraveghere cât și frecvența și durata monitorizării. Dacă terapiile bazate pe interferon aveau criterii clare de excludere, terapiile noi au indicații mult mai largi, așadar și pacienții cu boală hepatică severă (și cei cu alte comorbidități) vor avea acces la terapie.

Deși terapiile noi au rate de răspuns virusologic susținut mult superioare tratamentului bazat pe interferon, evoluția pe termen lung este imprevizibilă. Eradicarea virusului scade gradul de inflamație locală (hepatică), dar și sistemică și este de așteptat o ameliorare pe termen lung. În unele cazuri însă boala hepatică continuă să progreseze și să evolueze nefavorabil. Una dintre marile temeri în cazul acestor pacienți este apariția carcinomului hepatocelular, în ciuda vindecării infecției C.

Deoarece nu există date despre supravegherea pe termen lung este dificil de prezis la acest moment care vor fi factorii favorizanți pentru apariția hepatocarcinomului și care ar fi monitorizarea ideală pentru diagnosticul precoce al acestuia.

În ultimii ani, biopsia hepatică a fost din ce în ce mai puțin folosită deoarece testele non-invasive au intrat în uzul curent. Acestea au reprezentat pentru mult timp apanajul supravegherii afectării hepatice la pacienții cu infecție cronică C (alături de celelalte afecțiuni hepatice). Se pune însă problema dacă ele pot fi folosite ca și metode de supraveghere după obținerea RVS. După dispariția virusului, la nivel hepatic vor diminua inițial reacțiile inflamatorii, cu ameliorarea sindromului de hepatocitoliză și probabil cu stagnarea fenomenelor de fibroză hepatică.

Scopul acestei cercetări a constat în evaluarea eligibilității pentru terapia antivirală orală, a discordanței între testele serologice, elastometrice și imagistice pentru evaluarea fibrozei, evaluarea unor markeri predictivi non-invazivi pentru stadiul afectării hepatice, într-o cohortă de pacienți cu hepatită C, după obținerea vindecării infecției C.

Prin acest studiu, intervențional în contextul inițierii terapiei antivirale (deja o terapie aprobată), mi-am propus să evaluez mijloacele de supraveghere a pacienților după obținerea răspunsului virusologic susținut (eficiența lor în monitorizare) și să descopăr alte mijloace la îndemână, mai sensibile în a detecta pacienții la risc de complicații.

Lucrarea de doctorat cuprinde 3 studii:

- ✓ Primul a constat în evaluarea eligibilității pacienților propuși pentru terapia antivirală, la introducerea sa în protocoalele de tratament naționale. De asemenea a urmărit concordanța dintre testele neinvasive folosite (serologic și elastografic). În lotul studiat, majoritatea pacienților au fost eligibili (cu fibroză hepatică severă și evoluție îndelungată a bolii), iar concordanța dintre testele folosite a fost bună.
- ✓ Cel de-al doilea studiu și-a propus să evalueze la o categorie similară de pacienți (cu infecție cronică C, propuși pentru terapie cu antivirale directe) corelația dintre evaluarea endoscopică pentru screeningul de varice și alți markeri predictori pentru prezența acestora. Deoarece a fost vorba tot de pacienți cu istoric îndelungat al infecției, mulți dintre ei prezentau deja hipertensiune portală (dovedită prin teste surrogat), prezența varicelor esofagiene corelându-se cu splenomegalia sau trombocitopenia. Pe de altă parte absența acestora din urmă nu exclude celelalte manifestări de hipertensiune portală (au existat pacienți care aveau varice esofagiene la evaluare endoscopică, dar fără să aibă splenomegalie sau trombocitopenie și nici măcar fibroză avansată la testele noninvazive).
- ✓ Al treilea studiu a urmărit o cohortă de pacienți cu infecție cronică C, evaluări preterapeutice (pentru eligibilitatea la tratament – teste biologice, inclusiv non-invazive pentru stadializarea fibrozei hepatice, elastografice, dar și evaluare ultrasonografică și endoscopică) și la 12 luni de la finalizarea terapiei antivirale. Testele non-invazive s-au corelat bine între ele, cu mențiunea că valorile obținute pentru scorurile APRI și FIB-4 tind să supraestimeze afectarea hepatică. Cum era de așteptat, la evaluarea anuală, aceste teste au dovedit ameliorări semnificative, sugerând evoluția bună a bolii după vindecarea infecției C. Cu toate acestea, în lotul urmărit, au fost pacienți care au dezvoltat carcinom

hepatocelular în ciuda obținerii răspunsului virusologic susținut. Din cauza numărului mic de pacienți introduși în studiu nu s-au putut obține predictorii cu semnificație statistică pentru dezvoltarea hepatocarcinomului post-tratament. Este important de reținut însă, că deși fibroza hepatică s-a ameliorat semnificativ, acest lucru nu s-a corelat cu scăderea riscului de hepatocarcinom. Conform protocoalelor anterioare de supraveghere, doar pacienții cu fibroză severă necesitau supraveghere pe termen lung pentru hepatocarcinom. Venind în contradicție cu vechile recomandări, indiferent de stadiul de fibroză stabilit după terapie, la pacienții care prezentau fibroză severă pre-terapeutic (F3-F4) este obligatorie supravegherea pe termen nedeterminat.

Deși testele noninvazive au un aport semnificativ în ceea ce privește monitorizarea acestor pacienți după terapie, este important să reținem că ecografia abdominală trebuie să rămână un instrument obligatoriu în protocolul de supraveghere. Aceasta este mai ieftină și mai la îndemână față de testele non-invazive, putând să aducă informații uneori superioare.

O limitare a acestei supravegheri o constituie pe de o parte restricția prescriptorilor la anumite specialități și în anumite centre (constituind o încărcătură foarte mare din punct de vedere al numărului de pacienți și al timpului acordat pentru îngrijirea acestora) și pe de altă parte conștientizarea acestor pacienți a faptului că eradicarea infecției nu este sinonimă cu vindecarea bolii.

Chiar dacă prescrierea terapiei este limitată din punct de vedere al specialiștilor și centrelor, este necesară pregătirea celorlalți (a medicilor gastroenterologi sau infecționiști din provincie, a medicilor de familie) pentru a continua monitorizarea acestor pacienți și referirea la timp în cazul apariției complicațiilor (decompensarea bolii hepatice sau apariția carcinomului hepatocelular).

Perspectivile de viitor constau în creșterea experienței cu privire la noile terapii și la modul de evoluție al pacienților după vindecarea infecției C, în scopul limitării complicațiilor. Unul dintre cei mai importanți pași este educarea corectă a pacienților în ceea ce privește persistența afectării hepatice post-RVS și riscul ca evoluția pe termen lung să nu fie cea așteptată. În acest context, pacienții pot deveni mai complianți la vizitele regulate ulterioare. Tot o măsură importantă este posibilitatea de supraveghere periodică teritorială a acestora, diminuând încărcătura unui număr mare de pacienți care trebuie evaluați.

În ceea ce privește riscul complicațiilor, până la stabilirea unor factori predictorii țintiți, pacienții cu afectarea hepatică severă inițială (cu fibroză hepatică avansată la testele non-

invazive sau la puncția hepatică dar și cu alte modificări sugestive cum sunt prezența varicelor esofagiene, a splenomegaliei, a trombocitopenie etc) vor necesita supraveghere periodică pe termen lung. În absența disponibilității efectuării testelor invazive (sunt costisitoare sau inaccesibile), un bilanț uzual (care să cuprindă testele biologice uzuale și o evaluare ecografică hepatică) pot fi suficiente pentru identificarea complicațiilor.



## **II. Contribuții personale**

## Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Până de curând infecția cu virusul hepatitic C era una dintre cele mai importante cauze de ciroză hepatică la nivel mondial. Impactul pe termen lung al infecției HCV este variabil, de la modificări histologice minime până la fibroză extinsă și ciroză, cu apariția HCC. În 2015, când a fost inițiată această cercetare, numărul persoanelor cu infecție cronică era estimat la 160 milioane la nivel mondial.

Evaluarea severității bolii hepatice este obligatorie înaintea începerii terapiei cu DAAs (antivirale cu acțiune directă). Aceasta reprezintă un factor de prognostic pentru răspuns și evoluție ulterioară post-terapeutică. Dacă până în urmă cu aproximativ 20 de ani biopsia hepatică, considerată “gold standard” pentru stadializarea afectării hepatice, exista în toate ghidurile de tratament, metodele non-invazive sunt folosite acum pe scară largă, mai ales datorită riscurilor de complicații inexistente.

Deoarece inițial (în anul 2015) terapia IFN-free a fost aprobată în România doar pentru pacienții cu boală hepatică avansată (fibroză severă, ciroză compensată), în afara testului de fibroză non-invaziv, acești pacienți trebuia să fie evaluați endoscopic pentru prezența varicelor esofagiene (în vederea terapiei profilactice a efracției variceale). Varicele esofagiene sunt o consecință a hipertensiunii portale, iar hemoragia digestivă superioară cauzată prin efracția acestora asociază o mortalitate mare. Deși endoscopia digestivă superioară este recomandarea standard pentru screening, se caută alți parametri predictorii non-invazivi în vederea evitării procedurilor endoscopice inutile.

Principalul scop al terapiei antivirale este vindecarea (**SVR** – sustained virological response) – rezultat nesurprinzător în era DAAs. După un studiu publicat de profesorul Poynard, sunt 6 factori independenți asociați cu regresia fibrozei hepatice (după biterapie): scor mic al fibrozei pretratament, obținerea RVS, vârsta < 40 de ani, IMC < 27 kg/m<sup>2</sup>, absența sau activitate inflamatorie minimă înaintea inițierii tratamentului, ARN VHC < 3.5 milioane copii/ml.

În era antiviralelor directe recomandările legate de supravegherea post-SVR nu sunt încă bine statuate, multe întrebări așteptând răspunsuri: cât de des și prin ce metode trebuie făcută, cum evoluează fibroza hepatică și în funcție de evoluția acesteia cum se modifică morbi-mortalitatea, riscul de hepatocarcinom și screeningul acestuia, managementul pacienților cu

coinfecții (VHB, HIV), influența comorbidităților asupra evoluției ulterioare după vindecarea infecției VHC, existența riscului de recădere sau de reinfecție.

Datele din literatură sunt încurajatoare până acum, dar experiența tratamentelor noi este încă limitată. Studiile recent publicate au demonstrat că pacienții HCV care au obținut RVS au dovedit o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor testelor de fibroză hepatică. Legat de riscul de hepatocarcinom post-RVS, un studiu pe cohorta ANRS cu peste 6000 de pacienți a concluzionat că acesta este similar cu cel al pacienților netratați. Pacienții noncirotici care au obținut RVS nemonitorizați au o morbiditate asociată bolilor de ficat neașteptat de mare, de aproape 6 ori mai mare comparativ cu populația generală.

## **Metodologia generală a cercetării**

Cercetarea doctorală a constat în 3 studii prospective și a inclus pacienți cu infecție cronică VHC (experimentați sau naivi), adresați Institutului Clinic Fundeni și Spitalului de Boli Infecțioase și Tropicale “Dr. Victor Babeș”, în perioadele noiembrie 2015 și 31 mai 2016 și respectiv, iulie 2016 și decembrie 2018. Criteriile de excludere au fost următoarele: coinfecția HCV-HIV, boala renală cronică stadiul V, ciroza hepatică decompensată (scor Child B sau C), bolile neoplazice (inclusiv hepatocarcinomul), alte boli hepatice (inclusiv cele autoimune). Toți pacienții participanți la studiu au semnat consimțământul de participare la studii, aprobat de comisiile de etică ale celor două instituții. S-au colectat date clinice, biologice, ultrasonografice, elastografice și endoscopice, iar prelucrarea statistică s-a efectuat folosind programele Excel, EpiInfo 7 și IBM SPSS Statistics 20.

Primul studiu prospectiv s-a desfășurat la Institutul Clinic Fundeni și a constat în evaluarea pacienților pentru eligibilitatea la tratament, pe baza metodelor non-invazive pentru stadializarea fibrozei hepatice și concordanța rezultatelor obținute folosind teste diferite (serologice și elastografice).

Cel de-al doilea studiu a inclus pacienți de la Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale “Dr. Victor Babeș”, evaluați endoscopic pentru prezența varicelor esofagiene sau gastrice în vederea inițierii terapiei antivirale cu combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir. S-a evaluat concordanța dintre parametrii noninvazivi (numărul de trombocite, scorul de fibroză

obținut la Fibromax, diametrul longitudinal al splinei măsurat ecografic) și prezența varicelor esofagiene la evaluarea endoscopică.

Cel de-al treilea studiu prospectiv s-a desfășurat tot la Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale “Dr. Victor Babeș” și a inclus pacienți care au urmat terapia antivirală fără interferon și care au obținut răspuns virusologic susținut, în vederea evoluției ulterioare (regresia fibrozei la un anumit interval de timp prin teste non-invazive, apariția complicațiilor, inclusiv a hepatocarcinomului).

## **Evaluarea pacienților pentru eligibilitatea la tratament și concordanța testelor non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice**

### **Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Infecția cronică cu VHC este o problemă de sănătate pe plan mondial, în 2015 raportându-se peste 170 de milioane de persoane infectate (înaintea folosirii pe scară largă a antiviralelor cu acțiune directă). În 2018, Organizația Mondială a Sănătății raportează 71 de milioane de persoane infectate la nivel global.

Infecția cu virusul hepatitei C este de cele mai multe ori asimptomatică, cu evoluție spre cronicizare în aproximativ 67% din cazuri, de la momentul infectant până la apariția cirozei sau hepatocarcinomului putând trece între 20 și 40 de ani (rata de progresie de la hepatită cronică la ciroză fiind de aproximativ 27,9%).

Infecția cu virusul hepatitic C asociază rate mari de morbiditate și mortalitate, prin complicațiile pe care le generează: afectarea sistemică asociată infecției, evoluția către fibroza avansată și ciroză, dar și hepatocarcinom, conducând la costuri mari pentru sistemele de sănătate. Până la stadiile avasante de fibroză, infecția cronică cu virusul hepatitic C poate produce și afecțiuni extrahepatice (diabet zaharat, crioglobulinemie, tulburări cardiace sau neurologice), afectând calitatea vieții pacienților.

Intervențiile terapeutice inițiale (interferonul, interferonul pegylat, ribavirina) au dus la rate de vindecare ce variază în studii între 35-66%.

Asocierea ulterioară de telaprevir/boceprevir a crescut ratele de răspuns virusologic susținut (cu până la 20% față de biterapie), dar cu prețul apariției unor efecte adverse, care se adăugau celor deja cunoscute și greu de manageriat asociate biterapiei. Apariția antiviralelor orale de nouă generație a crescut semnificativ rata vindecării, concomitent cu reducerea efectelor adverse. Una dintre puținele limitări ale acestui tratament a constituit-o prețul lor.

Odată cu introducerea terapiei cu antivirale directe în opțiunile terapeutice ale hepatitei C, s-au stabilit și criteriile de eligibilitate pentru tratament. În România, la sfârșitul anului 2015, a fost aprobată combinația ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir și dasabuvir pentru pacienții care prezentau fibroză hepatică avansată (stadiu F4, ciroză hepatică, formă compensată – Scor Child A), dovedită prin Fibromax sau biopsie hepatică.

Testele noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice au înlocuit cu succes metoda gold standard, aceea a biopsiei hepatice. În ciuda specificității și sensibilității mari, aceste teste oferă uneori rezultate discordante. Interpretarea acestora a reprezentat o provocare în ceea ce privește stabilirea eligibilității pacienților pentru inițierea terapiei antivirale orale.

Ghidurile europene și americane și protocolul CNAS (Casa Națională de Asigurări de Sănătate) prevăd ca pacienții diagnosticați cu infecție cronică VHC să fie evaluați printr-un test noninvaziv pentru stadializarea gradului de fibroză hepatică, în vederea monitorizării și accesului la tratamentul antiviral.

Scopul acestui studiu a constat în evaluarea eligibilității pacienților pentru terapie și a discordanței între testele serologice, elastografice și imagistice pentru evaluarea fibrozei într-o cohortă de pacienți cu hepatită C.

### **Material și metodă**

Au fost evaluați atât pacienți nou diagnosticați cât și pacienți cunoscuți cu hepatită cronică C cu fibroză avansată, aflați în baza noastră de date, pe durata a 7 luni, între 1 noiembrie 2015 și 31 mai 2016. S-au colectat date clinice, biologice (inclusiv teste serologice pentru stadializarea noninvazivă a fibrozei - Fibromax), ultrasonografice, elastografice și endoscopice, care au fost introduse într-o bază de date și a căror prelucrare statistică s-a efectuat folosind programele Excel și EpiInfo.

### **Rezultate**

Au fost evaluați 146 de pacienți pentru stabilirea eligibilității la terapia antivirală fără interferon. Dintre aceștia, 89 (61%) au fost femei și 57 (39%) au fost bărbați, cu o medie de vârstă de  $60 \pm 8$  ani.

În ceea ce privește terapiile antivirale anterioare, 58 (52,5%) au fost naivi, 30 (27,4%) nonresponderi, 19 (17,81%) relapsari și 3 (2,74%) netoleranți la biterapie.

80 de pacienți (54,8 %) au prezentat valori crescute ale alfa-fetoproteinei (figura 3), fiind evaluați imagistic pentru excluderea unui hepatocarcinom – dintre aceștia, 8 pacienți au fost diagnosticați cu hepatocarcinom (la care nu s-a inițiat terapie antivirală).

Deoarece hipertensiunea portală necesită măsurători invazive (cateterizarea venei cave inferioare și a venei suprahepatice drepte pentru măsurarea gradientului de presiune dintre vena

portă și vena cavă inferioară), ne-am folosit pe de o parte de markeri imagistici noninvazivi (de tipul ecografiei abdominale), iar pe de altă parte de evaluarea endoscopică, pentru identificarea pacienților cu hipertensiune portală avansată (verificând astfel prezența sau absența varicelor esofagiene). Ecografic, aproape jumătate dintre pacienți aveau dilatație de ax spleno-port, iar la endoscopia digestivă superioară 61 (42%) aveau varice esofagiene.

Elastografia Fibroscan a fost efectuată la 88/146 (60,27%) de pacienți: 73 (82,95%) aveau fibroză F4, unul (1,14%) F3-F4, 8 (9,09%) F3 și 6 (7,2%) <F3; 20% dintre pacienți prezentau steatoză importantă ( $S \geq 2$ ).

La analiza concordanței dintre testele de evaluare a fibrozei (Fibroscan versus Fibromax), 7 (7,95%) pacienți prezentau fibroză ușoară conform markerilor serologici, dar avansată la examinarea elastografică; la 4 dintre aceștia tratamentul a fost aprobat după evaluarea unor criterii suplimentare de hipertensiune portală, existența unor dovezi anterioare de fibroză avansată, dar și de prezența comorbidităților. În cohorta noastră, 80% dintre pacienți au fost eligibili pentru tratament. Toți pacienții aveau genotip 1b, cu excepția a doi dintre ei (unul cu genotip G2 și altul G3), media încărcăturii virale fiind 1812994 UI/ml. Argumentele de neeligibilitate au fost: prezența hepatocarcinomului, ciroza decompensată și fibroza <F4 (la pacienții fără alte argumente de ciroză – clinice, ecografice sau endoscopice și fără contraindicații pentru terapia cu interferon).

## **Concluzii**

În lotul nostru, a existat o rată mare de pacienți care a întrunit criteriile de eligibilitate. Numărul mare de pacienți naivi reflectă o acceptabilitate scăzută a terapiei bazate pe interferon, dar și diagnosticul în stadiu tardiv al infecției. Discordanța dintre testele noninvazive de evaluare a fibrozei a fost mică în grupul nostru. La pacienții cu teste discordante s-a luat în considerare gradul cel mai avansat de fibroză, căutându-se alte criterii de severitate în vederea inițierii terapiei antivirale, acolo unde a fost cazul, astfel încât pacienții să fie corect selectați.

## **Discuții**

Biopsia hepatică este considerată standardul de aur pentru stadializarea afectării hepatice, dar testele noninvazive au început să fie folosite la scară largă, cu rezultate bune. În condițiile în

care nici biopsia nu oferă rezultate cu sensibilitate și specificitate de 100%, este unanim acceptat că testele noninvazive surogat pot oferi rezultate inferioare acesteia, dar comparabile.

Rezultatele discordante obținute la evaluarea prin două teste diferite a unui pacient pentru stadializarea afectării hepatice reprezintă uneori o barieră privind accesul la terapia antivirală. Pe de altă parte evaluarea pacienților doar printr-un test serologic poate să ducă la omisiunea unor pacienți din programul de tratament.

Luarea în considerare a unor criterii de severitate (prezența varicelor esofagiene, criterii ecografice indirecte de hipertensiune portală) va permite ca și acești pacienți să beneficieze de terapia antivirală. Un studiu comparativ efectuat pe 183 de pacienți cu infecție cronică VHC a arătat că cea mai bună performanță diagnostică a avut asocierea între Fibroscan și Fibrotest, cu curbe ROC de .88 pentru  $F \geq 2$ , .95 pentru  $F \geq 3$  și .95 pentru  $F=4$ . Când rezultatele celor două au fost concordante, biopsia le-a confirmat în procent de 84% pentru  $F \geq 2$ , 95% pentru  $F \geq 3$  și de 94% pentru  $F=4$ . Concluzia studiului a fost că asocierea celor două teste pentru stadializarea fibrozei hepatice poate să evite biopsia la majoritatea pacienților cu infecție cronică VHC. Cu toate acestea folosirea pe scară largă a două teste noninvazive la același pacient nu este cost-eficientă. Atunci când există rezultate discordante, se recomandă ca în beneficiul pacientului, să se ia în considerare rezultatul care atestă o severitate mai mare și să fie evaluat și tratat conform aceluși rezultat.



# **Parametrii noninvazivi de predicție a prezenței varicelor esofagiene la pacienții HCV propuși pentru terapia cu DAAs**

## **Introducere**

Pacienții cirofici trebuie să fie supravegheați periodic (conform criteriilor Baveno VI) pentru prezența varicelor esofagiene, în vederea inițierii terapiei profilactice a efracției variceale (fie cu beta-blocant neselectiv, fie prin ligatură variceală). Varicele esofagiene sunt consecința hipertensiunii portale, iar o eventuală hemoragie digestivă prin efracție variceală comportă o morbi-mortalitate mare.

Eradicarea infecției C a devenit noua țintă odată cu apariția antiviralelor cu acțiune directă, care sunt asociate cu o rată mare de vindecare (> 95% SVR). Stadializarea fibrozei hepatice este obligatorie înainte de inițierea terapiei, aceasta efectuându-se cel mai frecvent cu ajutorul testelor non-invazive. Tot în protocolul preterapeutic, la pacienții cu boală hepatică avansată, este inclusă evaluarea endoscopică de screening pentru varicele esofagiene, dar cercetările actuale și-au îndreptat atenția către descoperirea altor parametri non-invazivi de predicție a prezenței varicelor esofagiene, în vederea evitării procedurilor endoscopice inutile (la pacienții cu risc mic).

## **Material și metodă**

Au fost evaluați pacienți infectați HCV (cu diverse grade de afectare hepatică, în afara bolii decompensate) în vederea inițierii terapiei cu antivirale cu acțiune directă (combinația Abbvie - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir). În concordanță cu protocolul național, pacienții cu fibroză avansată au efectuat și endoscopie digestivă superioară pentru screeningul varicelor esofagiene. A fost evaluată concordanța dintre anumiți parametri non-invazivi (numărul de trombocite, scor de fibroză de la Fibromax, diametrul longitudinal măsurat ecografic) și prezența varicelor esofagiene la evaluarea endoscopică. Au fost colectate date despre vârstă, sex, teste biochimice, parametri ecografici și endoscopici, care au fost ulterior prelucrate cu EpiInfo 7 (valoare p cu semnificație statistică definită <0,05).

## **Rezultate**

Au fost evaluați 97 de pacienți cu infecție cronică C (dintre care 66% femei și 34% bărbați), cu o vârstă medie de 60,95 ani. Niciunul dintre pacienți nu avea istoric anterior de hemoragie digestivă prin efracție variceală.

La testul Fibromax 63 dintre pacienți (67,74%) aveau fibroză severă (stadiul 4), cu o valoare medie a scorului F de 0,7768.

La endoscopia digestivă superioară 30/97 dintre pacienți aveau varice esofagiene (dintre aceștia 30: 23 aveau fibroză severă F4, 5 fibroză F3 și un pacient avea un scor corespunzător stadiului F2). Dintre pacienții cu fibroză F4 36,5% (23 din 63) aveau varice esofagiene.

Din 52 de pacienți cu un scor  $F \geq 0,80$  la Fibromax, 18 au avut varice esofagiene.

În cohorta studiată NNT (numărul necesar pentru screening) pentru prezența varicelor esofagiene a fost de 6,25, independent de scorul de fibroză avut. Am observat o corelație pozitivă între prezența varicelor esofagiene atât cu trombocitopenia cât și cu splenomegalia (definită printr-un diametru longitudinal mai mare de 120 mm, măsurat la ecografia abdominală), cu un coeficient de corelație Pearson de 0,46 și respectiv, 0,13, la o valoare  $p < 0,05$ .

## **Discuții**

Pacienții cu infecție cronică VHC, fără decompensare hepatică, dar cu semne indirecte de hipertensiune portală (splenomegalie, trombocitopenie) necesită screening endoscopic pentru prezența varicelor esofagiene. Este încă dificil de stabilit un parametru noninvaziv care să prezică probabilitatea existenței varicelor esofagiene pentru a evita evaluările endoscopice inutile. Acest lucru este important de avut în vedere mai ales că varicele esofagiene au fost identificate și la pacienții cu scoruri de fibroză mai mici decât F4. La această categorie de pacienți ar fi necesară căutarea altor cauze de hipertensiune portală, în afara infecției cronice VHC, care să nu asocieze obligatoriu o fibroză hepatică avansată.

## **Evaluarea pe termen lung a pacienților după vindecarea infecției cronice C**

### **Introducere**

Experiența terapeutică legată de folosirea medicamentelor antivirale cu acțiune directă este încă de durată scurtă, așadar este dificil de stabilit niște recomandări în ceea ce privește monitorizarea acestor pacienți pe termen lung, după obținerea răspunsului virusologic susținut.

În toate studiile publicate s-a observat cu entuziasm că odată cu vindecarea infecției boala hepatică se ameliorează, dar încă nu se știe dacă această ameliorare este persistentă și care va fi trendul evoluției pe termen lung.

Deși testele non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice au dovedit o netă ameliorare pe termen scurt după obținerea RVS, probabil că acest lucru nu va reprezenta singurul factor de prognostic pe termen lung al acestor pacienți.

Deoarece majoritatea pacienților cu infecție cronică VHC au o evoluție îndelungată a bolii și asociază multiple complicații extrahepatice și comorbidități, prognosticul lor pe termen lung va fi influențat și de prezența acestora. Eradicarea virusului C nu este egală cu dispariția completă a modificărilor hepatice și extrahepatice.

Biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu boli cronice de ficat, inclusiv cu infecție cronică VHC. Dezavantajele sale constau în caracterul invaziv (putând asocia complicații severe), dar și în limitările pe care le presupune (dimensiunea probei recoltate, variabilitatea inter-observator pentru interpretare). În prezent ea este recomandată doar pentru cazuri speciale. Ghidurile internaționale recomandă elastografia tranzitorie pentru evaluarea stadiului de fibroză la pacienții cu infecție cronică VHC. Această metodă non-invazivă permite măsurarea rigidității hepatice și identificarea stadiului de fibroză cu o acuratețe similară biopsiei hepatice. Ameliorarea semnificativă a rezultatelor elastografiei hepatice pe termen scurt se datorează probabil reducerii inflamației după dispariția virusului C.

În afara elastografiei tranzitorii (Fibroscan), recomandată în ghiduri ca metodă non-invazivă de evaluare la pacienții VHC, testele biologice și-au dovedit de asemenea o bună acuratețe pentru stadializarea fibrozei hepatice (APRI – AST to platelet ratio index și FIB-4 – Fibrosis – 4 Index).

După cum am menționat în primul studiu, protocolul elaborat de către Casa Națională Asigurări de Sănătate în vederea eligibilității la terapie presupune evaluarea pacienților printr-un

test serologic de fibroză (Fibromax). Fibrotestul (ce face parte din Fibromax) este testul non-invaziv recomandat de EASL ca fiind cel mai sensibil pentru stadializarea bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică VHC.

În afara supravegherii fibrozei hepatice, după obținerea RVS, pacienții trebuie atent monitorizați deoarece paradoxal unii pot dezvolta agravarea bolii hepatice sau hepatocarcinom. Aceste teste non-invazive au fost evaluate în cele mai multe studii la pacienții care au urmat terapie bazată pe interferon. Deși ele și-au dovedit acuratețea diagnostică la pacienții cu infecție cronică, nu există încă suficiente dovezi despre aceasta post-SVR.

Evidențele care susțin beneficiul terapiei cu antivirale cu acțiune directă (în afara beneficiului evident de eradicare virală) sunt de necontestat dar nu există încă recomandări bine definite legate de monitorizarea acestor pacienți post-terapeutică (modalitățile de supraveghere și intervalele necesare în vederea evitării apariției complicațiilor).

Creșterea accesului la terapie a produs entuziasm atât în rândul pacienților cât și al personalului medical, dar a adus și o încărcătură mare în ceea ce privește alocarea unui timp suplimentar pentru îngrijiri.

În cel de-al treilea studiu prospectiv mi-am propus pe de o parte să studiez caracteristicile pacienților la care urma să fie inițiat tratamentul antiviral cu antivirale cu acțiune directă, să identific modificările (ameliorarea bolii sau apariția complicațiilor) apărute la un anumit interval după obținerea RVS dar și să caut factori predictori de prognostic nefavorabil (pentru apariția hepatocarcinomului) în vederea unei supravegheri mai vigilente.

## **Material și metodă**

Cel de-al treilea studiu a fost un studiu prospectiv, unicentric, ce a inclus pacienți cunoscuți cu infecție cronică VHC, adresați Spitalului de Boli Infecțioase și Tropicale “Dr. Victor Babeș” București, în perioada iulie 2016-decembrie 2018. Criteriile de excludere au fost următoarele: coinfecția VHB sau HIV, boala renală cronică stadiul V, ciroza hepatică decompensată (scor Child B sau C), istoricul de HCC rezecat, boala neoplazică (inclusiv hepatocarcinom), alte boli hepatice (inclusiv cele autoimune). Toți pacienții au primit consimțământ informat pe care l-au semnat.

Au fost studiate datele demografice, istoricul medical, parametrii de laborator, testele serologice nonvazive, evaluările endoscopice și ultrasonografice la momentul inițierii și la 12 de luni. Datele au fost prelucrate cu programul IBM SPSS Statistics 20.

La debut toți pacienții au fost inițial diagnosticați prin prezența anticorpilor anti HCV, iar infecția a fost ulterior confirmată prin PCR. Pacienții au primit tratament cu antivirale directe pe durata de 12, respectiv 24 de săptămâni, în funcție de indicație.

## Rezultate

Inițial au fost incluși în studiu 208 pacienți cu infecție cronică VHC, cu diferite grade de fibroză hepatică (fără decompensare a bolii hepatice actuală sau anterioară), propuși pentru terapia cu antivirale cu acțiune directă. Caracteristicile pacienților la includerea în studiu sunt prezentate în tabelul de mai jos.

| <b>Parametrii</b>                        | <b>Valoarea la baseline</b>  |
|--|--|
| <b>Vârsta mediană (ani)</b>              | 64,5 (31-87)   |
| <b>Sexul masculin (%)</b>                | 39,9 %   |
| <b>Experimentați terapeutic (%)</b>      | 43,26%   |
| <b>Gradul de fibroză (Fibromax)</b>      | <b>F4</b> - 45,67%<br><b>F3-4</b> - 3,36%<br><b>F3</b> – 37,98%<br><b>F2</b> – 9,12%<br><b>F 1-2</b> – 3,36% |
| <b>ALT (U/l) - media</b>                 | 87,1 (18-456)  |
| <b>AST (U/l) - media</b>                 | 73,67 (14-392)   |
| <b>GGT (mg/dl) - media</b>               | 82,3 (13-533)  |
| <b>Bilirubina totală (mg/dl) - media</b> | 0,77 (0,25-3,67)   |
| <b>Albumina (g/dl) - media</b>           | 42,62 (27-53)  |
| <b>Nr trombocite (nr/mmc)</b>            | 185361 (38390- 367000)   |
| <b>APRI</b>                              | 1,22 (0,2-8,3)   |
| <b>Index FIB – 4</b>                     | 3,13 (0,67-12,47)  |

|  |                      |
|--|----------------------|
| <b>Prezența varicelor esofagiene (%)</b> | 19,71 (41/208)       |
| <b>AFP (ng/ml)</b>                       | 11,69 (1,07- 126,66) |

### Caracteristicile pacienților la includerea în studiu

În lotul studiat mediana vârstei a fost de 64,5 ani, cu extreme de 31 și 87 de ani și a predominat sexul feminin (60,1%).

Dintre pacienții incluși inițial o parte aveau istoric anterior de eșec la terapia antivirală bazată pe interferon pegylat, dar peste jumătate dintre aceștia erau naivi terapeutic. Cei mai mulți dintre pacienții naivi au fost diagnosticați cu puțin timp înaintea propunerii inițierii terapiei cu antivirale cu acțiune directă.

Majoritatea pacienților introduși în studiu aveau comorbidități, probabil și în contextul în care mediana vârstei a fost de 64,5 ani. Din cei 208 pacienți evaluați inițial, în privința comorbidităților s-au obținut date doar pentru 202 pacienți.

#### Comorbidități

|  | Nr pacienți | Prezente |
|--|-------------|----------|
| Boli autoimune   | 201         | 9        |
| Alte tulburări metabolice<br>(dislipidemie, hiperuricemie,<br>colecistectomie pentru LVB,<br>obezitate, osteoporoza) | 201         | 57       |
| Neoplazii  | 201         | 9        |
| Tulburări psihiatrice  | 201         | 25       |
| Diabet zaharat   | 201         | 26       |
| Tulburări tiroidiene   | 201         | 14       |
| Boli cardio-vasculare  | 201         | 108      |
| Crioglobulinemie   | 202         | 26       |
| Valid N (listwise)   | 201         |          |

### Prezența comorbidităților la pacienții din lotul studiat.

Cei mai mulți pacienți sufereau de boli cardiovasculare (cel mai frecvent de hipertensiune arterială), urmând tulburările metabolice (dislipidemiile și obezitatea). Este bine cunoscut că infecția cronică C se asociază cu prezența diabetului zaharat tip 2, în lotul studiat procentul pacienților diabetici fiind de 13% (26/201 pacienți). La un procent similar de pacienți s-a pus în evidență prezența crioglobulinelor (acesta fiind la un moment dat unul dintre criteriile suplimentare pentru inițierea terapiei cu antivirale cu acțiune directă).

Fiind vorba de o infecție cronică, sindromul de hepatocitoliză întâlnit nu a fost semnificativ, valorile transaminazelor depășind rareori valoarea de 200 UI/l.

Spre deosebire de sindromul de hepatocitoliză, care nu a fost semnificativ, gama glutamil transferaza a prezentat valori mai mari, sugerând astfel gradul important de afectare hepatică. Peste 20% dintre pacienți au avut valori mai mari de 100 UI/l. Este deja cunoscut că valorile crescute ale GGT se asociază cu un prognostic nefavorabil în general, nu numai la pacienții cu boală hepatică, așadar este un marker de urmărit, mai ales după obținerea vindecării virale.

Similar cu valorile GGT și valorile bilirubinei serice au fost crescute la unii pacienți (s-a înregistrat însă doar valoarea bilirubinei totale, nu și fracțiunea directă). Prezența colestazei s-a reflectat și în valorile obținute la efectuarea testului serologic (Fibromax).

În ceea ce privește funcția hepatică, încă de la început au fost selectați pacienți cu boală compensată (cei cu scor Child B sau C fiind excluși), iar valorile albuminei serice și ale timpului de protrombină au fost cele așteptate (peste 90% dintre pacienți având valori normale ale acestor doi parametri).

La momentul inițierii studiului 26/201 pacienți (13%) sufereau de diabet zaharat tip 2 (știa de acest diagnostic). Considerând valoare cut-off pentru diagnosticul diabetului zaharat valoarea de 126 mg/dl, un număr mai mic decât cel așteptat de pacienți puteau fi încadrați în acest diagnostic. Existau însă pacienți a căror valoare a glicemiei era peste limita normală admisă (peste 100 mg/dl), dar sub 126 mg/dl. Aceștia aveau deja toleranță alterată la glucoză, fiind incluși în categoria de prediabet.

Din bilanțul obligatoriu inițial a făcut parte și hemograma, iar parametrul urmărit a fost valoarea trombocitelor (acesta fiind util și pentru calcularea scorurilor APRI și FIB-4). Peste 25% dintre pacienți aveau valori mai mici de 150000/mm<sup>3</sup> ale trombocitelor (de aici probabil și valorile mari ale scorurilor APRI și FIB-4 descrise mai jos). În cel de-al doilea studiu desfășurat, am concluzionat că prezența varicelor esofagiene se corelează cu trombocitopenia și splenomegalia, fiind un marker surogat de hipertensiune portală. Și în studiul acesta am urmărit prezența splenomegaliei (prin măsurători ecografice), dar și a varicelor esofagiene la evaluarea endoscopică de screening (date pe care le voi prezenta în continuare).

Toți pacienții propuși pentru terapia antivirală aveau anticorpi anti HCV pozitivi, iar infecția a fost confirmată prin efectuarea încărcăturii virale (ARN VHC), 200 dintre pacienții propuși pentru evaluare aveau ARN VHC detectabil. Cei mai mulți pacienți au avut o încărcătură

virală mai mică de 4000000 copii/ml, dar au fost și pacienți cu valori foarte mari, care depășeau 10 milioane copii/ml.

În vederea inițierii terapiei antivirale IFN-free la toți pacienții trebuia să se evalueze gradul de fibroză hepatică, iar protocolul național prevedea efectuarea testului Fibromax. Pe lângă acesta, unii pacienți au efectuat și evaluarea elastografică prin Fibroscan, și la majoritatea s-au calculat scorurile APRI și FIB-4 în vederea stabilirii concordanței dintre acestea.

La evaluarea non-invazivă a gradului de fibroză prin testul serologic Fibromax, majoritatea pacienților aveau fibroză avansată: 46% dintre pacienți aveau fibroză severă (cu un scor F4), 3% cu o valoare corespunzătoare gradului F3-4, 38% corespundeau gradului F3. La doi dintre pacienții propuși pentru evaluare preterapeutică nu s-a efectuat Fibromax, deoarece nu s-au mai prezentat la vizite.

Valoarea scorului APRI de peste 1 are o sensibilitate de 76% și o specificitate de 72% în prezicerea cirozei. În plus, o valoare a acestuia mai mare de 0.7 este asociată cu fibroză hepatică avansată. Cu cât scorul este mai mic (sub 0,5) cu atât valoarea predictivă negativă este mai mare și posibilitatea excluderii cirozei este mai mare.

În lotul studiat, majoritatea valorilor APRI au fost mai mici decât 2, dar au fost și pacienți cu valori peste 4 (cea mai mare valoare fiind de 8,3). Pacienții incluși în studiu aveau boală hepatică compensată. S-a observat că la pacienții cu hepatocitoliză importantă (valori mari ale AST, dar cu trombocite normale), scorul APRI avea tendința să supraestimeze gradul de fibroză hepatică.

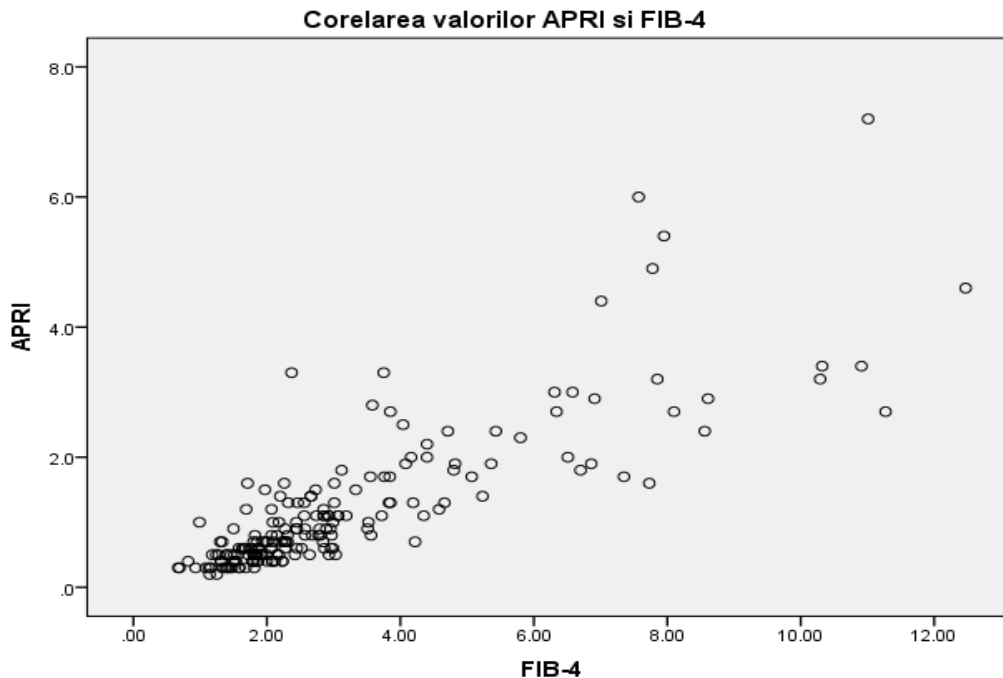
Alături de calcularea scorului APRI s-a calculat și scorul FIB-4. Acesta se calculează folosind mai mulți parametri față de scorul APPRI: vârsta pacientului, valorile individuale ale ALT și AST și numărul de trombocite al fiecărui pacient.

Pentru indexul FIB-4 valoarea cutoff a fost de 1,45, aceasta având o valoare predictivă negativă de 90% pentru fibroza avansată. Pe de altă parte un scor mai mare de 3,25 are o specificitate de peste 95% pentru fibroza avansată.

Din cei 208 de pacienți propuși pentru studiu, la 196 s-a putut calcula indexul FIB-4 (la ceilalți lipsind date). Valoarea minimă a scorului a fost de 0,67, iar cea maximă de 12,47, cele mai multe valori situându-se însă în intervalul 0,5-3, confirmând astfel că pacienții incluși nu erau decompensați din punct de vedere al bolii hepatice.



În ceea ce privește corelațiile celor două scoruri, APRI și FIB-4, în lotul nostru valorile acestora au fost concordante, după cum se observă în calcularea coeficientului Pearson și distribuției acestor valori în plot.



**Corelarea grafică a valorilor celor două scoruri APRI și FIB – 4**

**Correlations**

|                              | APRI          | FIB-4         |
|------------------------------|---------------|---------------|
| Pearson Correlation          | 1             | <b>.833**</b> |
| <b>APRI</b> Sig. (2-tailed)  |               | .000          |
| N                            | 196           | 194           |
| Pearson Correlation          | <b>.833**</b> | 1             |
| <b>FIB-4</b> Sig. (2-tailed) | .000          |               |
| N                            | 194           | 196           |

\*\* . Correlation is significant at the **0.01 level** (2-tailed).

**Coeficientul de corelație Pearson pentru valorile celor două scoruri APRI și FIB-4.  
(De observat că această valoare obținută are semnificație statistică pentru un p de 0,01)**

La unii pacienți din lot s-a putut efectua și evaluarea elastografică prin Fibroscan (32/208), înaintea începerii tratamentului antiviral.

Cei mai mulți dintre pacienții evaluați au avut valori corespunzătoare unui grad mare de fibroză hepatică (peste 15 KPa). Deoarece a fost vorba despre un număr mic de pacienți evaluați nu s-a putut testa corelația dintre rezultatele de la elastografie și cele ale scorurilor serologice (APRI, FIB-4 sau Fibromax).

Este bine cunoscut că una dintre modificările histologice de la nivel hepatic asociate infecției VHC este steatoza. Cei mai mulți pacienți aveau steatoză incipientă (36,32% gradul 1), dar aproape 20% aveau steatoză severă (0,5% steatoză 2-3 și respectiv, 19,40% steatoză gradul 3). Spre deosebire de testul serologic, la evaluarea ecografică steatoza hepatică a fost descrisă doar la 78 dintre pacienți. Conform rezultatelor obținute putem să concluzionăm că examinarea ecografică are tendința de a subestima prezența steatozei, dar și severitatea acesteia (dacă la Fibromax aproape 20% aveau steatoză severă, la ecografie puțin peste 2% au avut această descriere).

Tot prin evaluare ecografică s-a măsurat și dimensiunea splinei (axul lung), în vederea identificării splenomegaliei și a prezenței hipertensiunii portale la acești pacienți. Valoarea de cut-off pentru stabilirea prezenței splenomegaliei a fost de 120 mm (axul lung). Se observă că peste 20% dintre pacienți aveau splenomegalie conform criteriilor anterior stabilite.

Ecografia abdominală rămâne o evaluare esențială și obligatorie la pacienții cu boală hepatică avansată, deoarece poate evidenția prezența nodulilor hepatici (sugestivi pentru hepatocarcinom). La pacienții la care s-a ridicat suspiciunea de hepatocarcinom ecografic s-a efectuat ulterior evaluare imagistică superioară (tomografie computerizată cu substanță de contrast care a infirmat acest diagnostic). Deși neinclusă în ghiduri, protocolul național prevedea determinarea valorii alfa-fetoproteinei preterapeutic, iar la pacienții cu valori anormale efectuarea tomografiei computerizate pentru excluderea hepatocarcinomului.

Valorile AFP au fost disponibile la 198/208 pacienți evaluați anterior inițierii terapiei. Valoarea maximă normală admisă de laborator a fost de 9 ng/ml. În ghidul EASL de management al hepatocarcinomului publicat în 2018, sunt menționate valori mai mari de 200 ng/ml pentru diagnosticul de hepatocarcinom (totuși alfa-fetoproteina nu este considerată criteriu diagnostic, dar este folosită ca factor de prognostic și ca parametru pentru indicația de transplant hepatic la pacienții cu HCC).

În lotul studiat se observă câteva valori mai mari izolate, dar care nu au depășit 200 ng/ml. Cu toate acestea, în cazul acestor valori s-a efectuat tomografie computerizată abdominală pentru excluderea hepatocarcinomului.

Toți pacienții incluși în studiu au efectuat endoscopie digestivă superioară pentru screeningul de varice esofagiene. Dintre pacienții evaluați, aproape 20% aveau varice esofagiene, deci un grad de hipertensiune portală. Cei mai muți dintre aceștia, însă, aveau varice mici, așadar risc mic de efracție variceală.

Cum era de așteptat, cei mai mulți pacienți care au avut varice esofagiene la endoscopia digestivă aveau un grad mare de fibroză la testul Fibromax (3-4 sau 4), dar au existat și pacienți cu valori mici ale scorului F care aveau varice esofagiene.

Coeficientul de corelație Pearson dintre prezența varicelor esofagiene și gradul de fibroză hepatică a fost de 10,354, la o valoare p de 0,066 (deci mai mare de 0,05).

Ca și în studiul anterior, am calculat coeficientul de corelație al prezenței varicelor esofagiene cu splenomegalia și trombocitopenia, considerați markeri surogat de hipertensiune portală.

La fel ca și în studiul precedent există o corelație dovedită între prezența varicelor esofagiene atât cu trombocitopenia, cât și cu splenomegalia. Cu toate că prezența acestora două din urmă poate avea o valoare predictivă mare pentru prezența varicelor esofagiene, în absența lor nu putem să excludem prezența varicelor esofagiene și să evităm evaluarea endoscopică la pacienții cu scoruri mari de fibroză serologice sau elastografice.

Cei mai mulți pacienți (96,15%) au făcut tratament cu combinația Abbvie (Viekirax/Exviera – ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, boostat cu dasabuvir), pentru o perioadă de 12 săptămâni. Alegerea acestei combinații s-a datorat faptului că aceștia au fost printre primii pacienți care au primit terapie cu antivirale directe, iar singura combinație disponibilă în România prin programul Casei Naționale de Sănătate era aceasta.

### **Evaluarea post-tratament**

Dintre pacienții tratați (204/208), 2/204 pacienți au avut viremii detectabile la 12 săptămâni de la terminarea terapiei, iar pentru 7/204 datele nu au fost disponibile (nu s-au mai prezentat la vizite). Așadar procentul de răspuns virusologic susținut a fost de 95%, ținând cont

că pentru 7 pacienți nu au existat date disponibile. Numai unul dintre pacienți a necesitat întreruperea terapiei antivirale la aproximativ 4 săptămâni de la inițiere, din cauza intoleranței digestive (dar acesta a avut viremie nedectabilă ulterior).

În ceea ce privește sindromul de hepatocitoliză, evaluat la 12 luni de la obținerea RVS, valorile transaminazelor au fost în scădere.

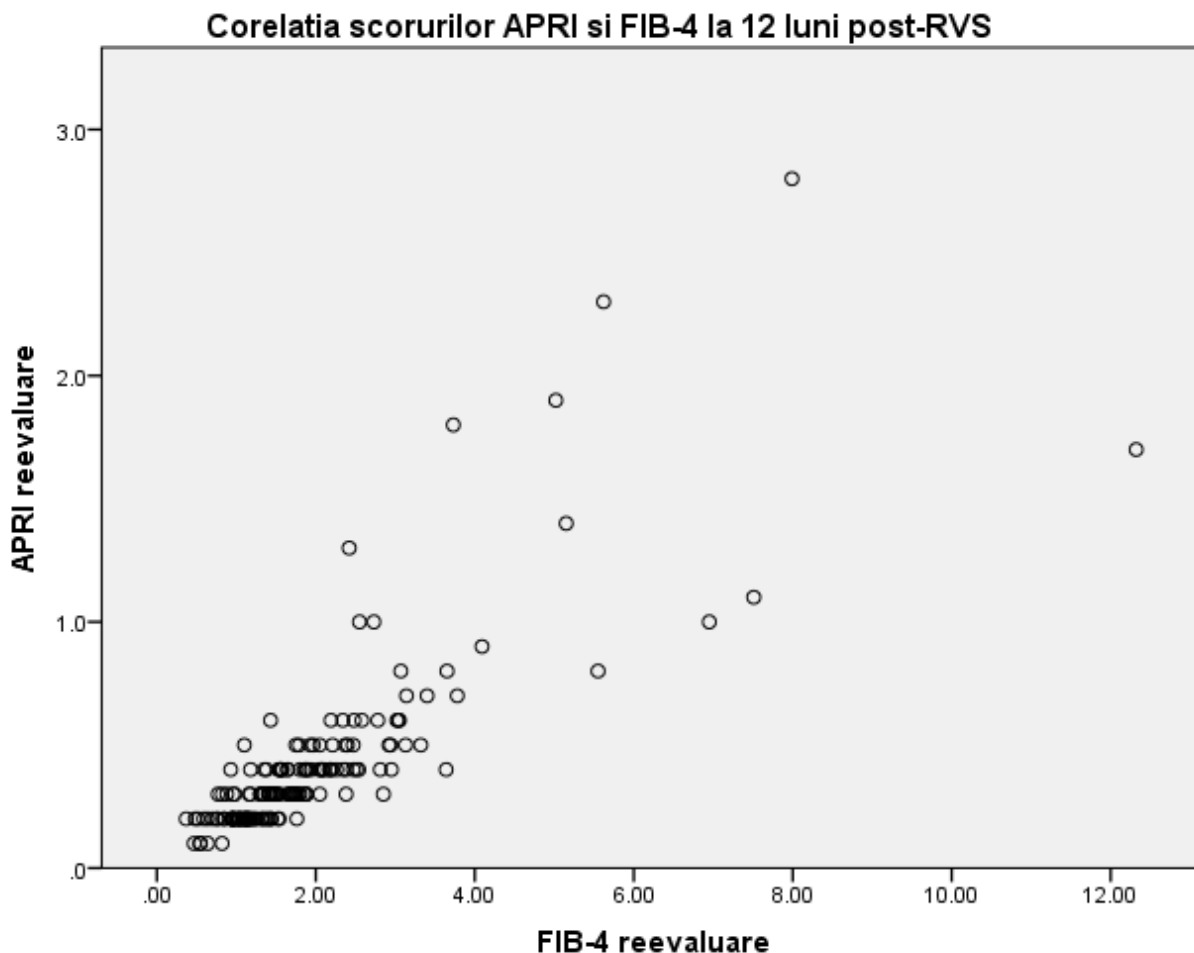
S-a observat o ameliorare semnificativă a valorilor aminotransferazelor ( $p < 0,0001$ ) la testul t. La fel s-a observat și pentru valoarea gama glutamil transferazei, care s-a ameliorat semnificativ ( $p < 0,0005$ ). În ceea ce privește numărul trombocitelor, valoarea nu a variat semnificativ statistic ( $p = 0,069$ ). Nici timpul de protrombină nu a suferit modificări semnificative la 12 luni de la obținerea răspunsului virusologic susținut ( $p = 0,063$ ).

La pacienții cu valori persistent crescute ale transaminazelor, în absența virusului C, trebuie căutate alte cauze de persistență a hepatocitolizei (steatoză, alte posibile infecții virale, inclusiv reinfecția cu virusul C, asocierea unei etiologii autoimune sau consumul de medicamente cu potențial hepatotoxic- pacienții evaluați sunt pacienți cu multiple comorbidități care urmează diverse regimuri terapeutice).

La 12 luni post-RVS s-au recalculat scorurile de fibroză, APRI și FIB-4. Scorul APRI s-a ameliorat semnificativ, una din explicații fiind diminuarea inflamației de la nivel hepatic, cu diminuarea hepatocitolizei (regăsită în valorile scăzute ale transaminazelor comparativ cu cele preterapeutice). Ameliorarea scorului APRI a fost semnificativă statistic ( $p < 0,0001$ ).

Similar scorului APRI și valorile scorului FIB-4 au suferit ameliorări semnificativ statistice la un an de la obținerea RVS ( $p < 0,0001$ ), majoritatea valorilor fiind mai mici de 3.

În graficul de mai jos se observă pe de o parte suprapunerea valorilor celor două scoruri biochimice, iar pe de cealaltă parte aglomerarea valorilor în apropierea intersecției axelor x și y (deci valori scăzute). Au fost și cazuri izolate cu valori mult crescute, acești pacienți fiind cei la limita de decompensare hepatică.



### **Corelația scorurilor APRI și FIB-4 la 12 luni post-RVS**

În afara celor două scoruri, calculate ușor folosind variabile ce fac parte din bilanțul uzual (APRI și FIB-4), pacienții au mai fost evaluați și cu ajutorul Fibrotestului. Dintre cei 195 de pacienți care au fost tratați cu succes (cu ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la finalizarea tratamentului) la 77 (39,5%) s-a reușit efectuarea Fibrotest la un an de la vindecarea infecției. Majoritatea pacienților au avut valori mai mici de 0,75 (deci cu valori  $F < 4$ ). Pentru acești 77 de pacienți reevaluați prin Fibrotest, la testul t ameliorarea valorilor s-a dovedit a fi semnificativ statistică după eradicarea infecției VHC ( $p < 0,0001$ ).

La un an de la obținerea RVS au fost dozate și valorile glicemiei bazale. Spre deosebire de sindromul de hepatocitoliză care a avut ameliorări semnificative, valorile glicemiei bazale nu au suferit modificări importante. Așadar tulburările metabolice persistă și probabil că

ameliorarea lor necesită durate mai lungi sau este dependentă și de alți factori pe lângă vindecarea infecției C.

Din bilanțul biochimic efectuat la 12 luni post-RVS a făcut parte și albumina, una dintre variabilele folosite pentru calcularea scorului Child-Pough (pentru diagnosticul decompensării bolii hepatice). Înainte de inițierea terapiei antivirale au fost incluși doar pacienți cu boală hepatică compensată (cu scor Child A). La 12 luni de la eradicarea infecției, valorile albuminei au fost în limite normale la toți pacienții evaluați. Este unul dintre parametrii care sugerează că boala hepatică fie a fost stabilă, fie s-a ameliorat după terapie.

Decompensarea bolii hepatice este unul dintre motivele de îngrijorare pe termen lung la acești pacienți. În lotul nostru, parametrii urmăriți au dovedit că niciunul dintre pacienți nu a prezentat evoluție nefavorabilă în ceea ce privește agravarea bolii hepatice, cu apariția decompensării parenchimotoase (a insuficienței hepatice).

Pe termen lung, în ceea ce privește supravegherea acestor pacienți, examinarea ecografică abdominală trebuie să fie efectuată de rutină la intervale de 6 luni, în vederea surprinderii dezvoltării nodulilor hepatici sugestivi pentru hepatocarcinom.

Din cei 195 de pacienți vindecați, 14 (14,73%) dintre ei au fost detectați ecografic cu noduli hepatici la 1 an post-RVS, iar 6 (3,07%) dintre ei au avut hepatocarcinom confirmat. Dintre aceștia, doar 3 au avut valori crescute ale AFP (< 100 ng/ml, deci nespecifice).

Dintre cei 6, 3 aveau criteriile de boală hepatică avansată înaintea inițierii terapiei antivirale: trombocitopenie, moderată splenomegalie și valori crescute ale gama glutamil transferaza. Este vorba de un număr mic de pacienți, așadar nu se pot face corelații între anumiți parametrii și riscul de apariție a hepatocarcinomului.

## **Discuții**

În lotul studiat am inclus doar pacienți fără istoric de decompensare a bolii hepatice în vederea inițierii terapiei antivirale. Majoritatea au fost pacienți cu fibroză hepatică severă (F4 la testele noninvazive), 95% dintre ei obținând răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de la finalizarea terapiei. Acest procent din viața reală se suprapune peste datele din studii, confirmând succesul terapiei orale în eradicarea infecției C.

Scorurile de fibroză APRI și FIB-4 au dovedit îmbunătățiri semnificative statistic la 1 an de la obținerea RVS (îmbunătățirea acestora putând fi însă pusă pe seama ameliorării inflamației de la nivel hepatic ce a determinat scăderea valorilor transaminazelor, variabilele implicate în

calcularea acestor scoruri). Similar acestor două scoruri și valorile F ale Fibrotestului s-au dovedit a fi semnificativ ameliorate după obținerea RVS.

La fel ca în cel de-al doilea studiu, prezența varicelor esofagiene la acești pacienți s-a corelat cu trombocitopenia și cu splenomegalia, dar absența acestora două nu exclude varicele esofagiene, așadar nu există încă predictorii non-invazivi care să ajute la evitarea procedurilor endoscopice inutile.

Aproximativ 3% dintre pacienții vindecați au dezvoltat hepatocarcinom în primul an după finalizarea terapiei antivirale. În contextul unui număr mic de pacienți, nu se pot face încă predicții legate de factorii de risc implicați, dar se pare că boala hepatică avansată (cu semne indirecte de hipertensiune portală) crește acest risc. Această categorie de pacienți ar trebui vigilent monitorizată pe termen lung (la intervale de timp mai scurte) în vederea diagnosticării precoce a nodulilor de hepatocarcinom. Valoarea AFP pre-terapeutică nu a avut niciun impact ca predictor pentru apariția hepatocarcinomului, ea fiind sub limitele considerate diagnostice în momentul diagnosticării HCC.

Testele non-invazive au dovedit ameliorări semnificative după vindecarea infecției C, dar folosirea exclusivă a acestora pentru monitorizare trebuie evitată deoarece nu pot să facă o evaluare completă a pacienților. În absența acestora, folosirea altor mijloace mai ieftine și mai la îndemână (cum sunt bilanțul biologic de rutină și ecografia abdominală) poate să fie mai utilă în vederea identificării pacienților cu boală hepatică agravată. Urmărirea exclusivă a rezultatelor testelor invazive poate să ducă la excluderea unor pacienți din monitorizarea periodică (cei care prezintă fibroză ameliorată la reevaluare). În ciuda ameliorării testelor noninvazive de fibroză hepatică, trebuie avută în vedere mai ales supravegherea pacienților cu criterii de boală hepatică avansată înainte de inițierea terapiei (fibroză avansată F3 sau F4, criterii indirecte de hipertensiune portală), deoarece ei vor fi la risc de evoluție nefavorabilă în ciuda eradicării virale.

## Concluzii și contribuții personale

### Concluzii

Până în urmă cu o decadă infecția cronică VHC reprezenta o mare încărcătură pentru sistemele de sănătate din cauza dificultății tratării ei. Încă de la descoperirea virusului, din anul 1989, cercetările au fost îndreptate pe de o parte către descoperirea unui tratament antiviral eficient și pe de cealaltă parte către descoperirea unui vaccin în scopul prevenirii infecției. Dacă ratele de vindecare cu ajutorul biterapiei (interferon pegylat în combinație cu ribavirina) erau modeste (depășind ușor 50%), introducerea terapilor antivirale exclusiv orale a crescut semnificativ procentele de RVS depășind 90%.

În studiul nostru ratele de răspuns la tratamentul antiviral cu antivirale directe (combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu dasabuvir folosită la peste 90% dintre pacienți) au confirmat datele din literatură, fiind de 95%. Folosirea unei singure combinații antivirale este explicată prin faptul că doar aceasta a fost disponibilă la începutul anului 2016 în România (susținută de Casa Națională de Asigurări). Pe de altă parte procentul majoritar de pacienți cu fibroză hepatică severă este justificat tot de indicațiile de tratament stabilite prin programul național, la inițierea acestuia.

În studiile pe care le-am desfășurat în cercetarea doctorală am avut următoarele concluzii:

- ✓ Folosirea testelor non-invazive de fibroză este utilă în vederea evaluării bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică C, înainte de inițierea terapiei antivirale. Indiferent de testul folosit concordanța dintre ele este satisfăcătoare. La pacienții cu valori discordante este necesară evaluarea altor criterii pentru severitate, astfel încât aceștia să beneficieze de tratament, atunci când gradul de severitate intra în criteriile de aprobare a tratamentului. Scorurile biochimice (APRI și FIB-4) au tendința de a supraestima fibroza hepatică la pacienții cu valori mari ale transaminazelor.
- ✓ Cu toate că există câteva variabile obținute non-invaziv, care pot prezice severitatea bolii hepatice și a prezenței varicelor esofagiene (o complicație redutabilă a hipertensiunii portale), nu se pot face predicții clare legate de evitarea evaluării endoscopice (mai ales în cazurile în care varicele esofagiene au fost descoperite și la pacienții cu scoruri mici de fibroză hepatică la testele non-invazive). Trombocitopenia și splenomegalia au valori predictive pozitive înalte pentru prezența varicelor esofagiene.



Aceste două variabile sunt ușor evaluabile (sunt disponibile pe scară largă și necostisitoare în raport cu testele non-invazive de tipul elastografiei sau scorurilor biochimice) și ele trebuie evaluate periodic în monitorizarea pre- și post-terapeutică. La pacienții cu scoruri mici de fibroză la care s-au identificat endoscopic varice esofagiene, ar trebui reevaluată severitatea bolii hepatice (prin puncție hepatică, eventual transjugulară) și căutarea alte cauze de hipertensiune portală în afara bolii hepatice asociate infecției VHC.

✓ În ceea ce privește evoluția pacienților după obținerea răspunsului virusologic susținut, datele obținute au susținut o ameliorare semnificativă la un an de la sfârșitul tratamentului. La majoritatea pacienților testele non-invazive (APRI, FIB4, Fibrotest) au dovedit regresia fibrozei hepatice, dar aceasta a fost paralelă cu ameliorarea sindromului de hepatocitoliză, ceea ce sugerează că probabil severitatea fibrozei a scăzut pe baza scăderii inflamației odată cu vindecarea infecției virale. Valorile trombocitelor, ale albuminei serice și ale alfa-fetoproteinei nu au suferit modificări semnificative la un an distanță. La inițierea studiului, pacienții cu boală hepatică decompensată au fost excluși (ei au fost adresați serviciilor de gastroenterologie pentru evaluare și dispensarizare), așadar pacienții incluși nu prezentau semne de decompensare parenchimotoasă deși cei mai mulți aveau scoruri mari de fibroză. Nici la evaluarea post-terapeutică aceștia nu prezentau modificări sugestive pentru decompensare.

✓ Recomandările actuale de monitorizarea post-terapeutică pe termen lung sunt îndreptate către pacienții cu scoruri mari de fibroză hepatică la evaluările non-invazive (sau biopsice, acolo unde este cazul). Consecutiv acestui studiu, am concluzionat că în vederea supravegherii valoarea de reper pentru severitatea bolii hepatice (gradul de fibroză) trebuie să fie mereu cea stabilită înainte de inițierea tratamentului. Obținerea unei regresii a fibrozei la 12 luni de la vindecare poate fi doar efemeră. Această supraveghere trebuie să fie obligatorie la pacienții care prezintă semne de decompensare portală înainte de tratament (au colestază, au varice esofagiene, prezintă ușoară dilatație de ax spleno-port sau splenomegalie) deoarece regresia pe termen lung a acestora este lentă, dar pot asocia complicații (hepatocarcinomul fiind una dintre cele mai redutabile). Deși numărul de pacienți diagnosticați cu hepatocarcinom la un an de la eradicarea infecției a fost mic (deci nesemnificativ statistic), se observă că jumătatea dintre aceștia

aveau criteriile de severitate Baveno VI pre-terapeutic. La cei șase pacienți diagnosticați cu hepatocarcinom valoarea alfa-fetoproteinei nu a avut niciun beneficiu diagnostic (nici retrospectiv, nici la momentul diagnosticului), așadar valorile sale normale nu exclud prezența nodulilor de hepatocarcinom, iar creșterea ei nu trebuie luată în considerare decât la valori foarte mari (peste 200 ng/ml, după recomandările ghidului EASL).

✓ Numărul de pacienți tratați și vindecați a crescut exponențial în ultimii 3 ani în România, așadar încărcătura pe care o poartă necesitatea monitorizării acestor pacienți a devenit foarte mare. Testele non-invazive serologice (de tipul Fibrotestului) sau elastografice (Fibroscan) sunt disponibile doar în anumite centre, așadar accesul pacienților este limitat. O posibilitate de monitorizare ar putea fi luată în calcul în spitalele teritoriale și aceasta ar putea să cuprindă bilanțul de analize uzuale și evaluarea ecografică hepatică (disponibile pe scară mai largă).

✓ Uneori fibroza hepatică poate progresa în ciuda vindecării infecției C. Această agravare a bolii hepatice poate fi pusă pe seama altor comorbidități (tulburări metabolice – diabetul zaharat, supraponderea sau obezitatea). Cum am menționat în partea generală, unele studii au menționat o creștere ponderală pe termen lung, după obținerea răspunsului virusologic susținut. Aceasta poate asocia steatohepatită, iar fibroza hepatică preexistentă poate să fie un background favorabil pentru decompensarea hepatică.

### **Contribuții personale, limite ale cercetării și direcții de perspectivă**

Studiile pe care le-am desfășurat au concluzionat că folosirea unor evaluări mai puțin costisitoare (de tipul testelor biochimice APRI și FIB4 care necesită variabile la îndemână pentru calcul, evaluarea ecografică abdominală) poate fi eficientă în determinarea severității bolii hepatice în locul testelor non-invazive (de tipul Fibrotest, Fibroscan). Majoritatea pacienților incluși în studiu au obținut răspuns virusologic susținut și au dovedit ameliorarea fibrozei la un an de la vindecarea infecției C.

Pe baza rezultatelor obținute, folosirea exclusivă a testelor non-invazive nu este suficientă pentru supravegherea acestor pacienți pe termen lung, deoarece poate să omită pacienții care dezvoltă hepatocarcinom în intervalul dintre monitorizări. Obținerea unor scoruri de fibroză mai mici la reevaluări nu trebuie să reprezinte un criteriu de stopare a monitorizării, mai ales la pacienții cu fibroză severă înainte de tratament.

În cohorta studiată, la un an de la vindecare niciun pacient nu a prezentat semne de decompensare parenchimotoasă a bolii hepatice, dar inițial au fost incluși doar pacienți cu scor Child A.

Am observat că apariția hepatocarcinomului (una dintre cele mai severe complicații) a fost legată de un statut Baveno VI sever (pacienți care prezentau semne de decompensare portală înaintea terapiei). Acest lucru susține din nou completarea bilanțului de monitorizare al acestor pacienți cu evaluarea ecografică și endoscopică. Indiferent câte propuneri există pentru stabilirea unor valori cut-off de predicție a semnelor de decompensare prin teste non-invazive, acestea nu vor putea fi niciodată folosite exclusiv, deoarece pot să excludă pacienții la risc.

Numărul mare de pacienți tratați reprezintă încă o problemă deoarece suprasolicită anumiți specialiști în vederea monitorizării pe termen lung. Elaborarea unor recomandări de supraveghere ar putea să scadă această încărcătură și să ofere posibilitatea pacienților să fie supravegheați și în centre teritoriale (chiar dacă testele non-invazive nu sunt disponibile).

Dintre limitele cercetărilor efectuate pot enumera: includerea în studiul inițial doar a pacienților cu posibilă fibroză severă (de aici probabil și concordanța mare a testelor non-invazive, care au valori mari de specificitate și sensibilitate pentru gradele extreme de fibroză), cohorta mică de pacienți (mai ales pentru riscul de apariție a hepatocarcinomului, în cazul nostru neputându-se identifica factorii de risc cu semnificație statistică), excluderea pacienților cu boală hepatică decompensată (toate concluziile obținute fiind luate în considerare doar pentru pacienții fără decompensare parenchimotoasă pre-terapeutic), durata scurtă de supraveghere care poate să supraestimeze ameliorarea bolii la acești pacienți. La momentul aprobării terapiei cu antivirale directe în România, criteriile de includere au fost restrictive: doar pacienții cu boală hepatică avansată, dar compensată primeau aprobare pentru tratament (erau excluși așadar pacienții cu ciroză decompensată – care reprezentau de fapt categoria de pacienți prioritari, cu morbiditate și mortalitate mari), o singură combinație terapeutică era aprobată (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu dasabuvir), care era contraindicată la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Pe parcursul ultimilor 3 ani, însă, criteriile de tratament s-au extins, foarte mulți pacienți beneficiind de tratament. Obiectivul viitor ideal constă în diagnosticarea cât mai multor pacienți, în vederea tratării lor, pe principiul “seek and treat” (depistare și tratament).

Pe termen lung, mi-am propus continuarea supravegherii acestor pacienți și includerea unui număr suplimentar, în scopul creșterii lotului și evaluarea unor potențiali factori de risc

pentru hepatocarcinom, în scopul diagnosticării sale precoce și instituirii tratamentului curativ. De asemenea este utilă și evaluarea pacienților cu coinfecții (HCV-HIV sau HCV-VHB) și a celor dializați, care fac parte din categoriile la risc, cu progresie rapidă a bolii hepatice.

Ar fi utilă pe termen lung, în afara stabilirii unor recomandări de monitorizare, elaborarea unui program de consiliere pentru acești pacienți (care să facă parte din protocolul de supraveghere) în scopul conștientizării riscurilor de agravare a bolii hepatice (aparitia cirozei decompensate, a hepatocarcinomului) în ciuda vindecării infecției C. De asemenea acești pacienți (în lotul studiat majoritatea prezenta comorbidități) trebuie îndrumați pentru dispensarizare către alte specialități (diabetolog, cardiolog etc) în vederea prevenției altor complicații extrahepatice.

## **Bibliografie**

1. Torres HA, Mahale P. Most patients with HCV-associated lymphoma present with mild liver disease: A call to revise antiviral treatment prioritization. *Liver Int.* 2015;35(6):1661–1664. 10.1111/liv.12825.
2. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014;61:S69–S78. 10.1016/j.jhep.2014.08.003.
3. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L, Ricchi M, Ganazzi D, Adinolfi LE, Ruggiero G, Carulli N, Loria P. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? *J Hepatol.* 2006;44:190–196.
4. Serfaty L., Capeau J. (2009) Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 29(Suppl.2): 13–25.
5. Caronia S., Taylor K., Pagliaro L., Carr C., Palazzo U., Petrik J., et al. (1999) Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1059–1063.
6. Bahtiyar G, Shin JJ, Aytaman A, Sowers JR, McFarlane SI. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Current diabetes reports.* 2004;4:194–8.
7. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *Journal of hepatology.* 2004 May;40(5):823–830.
8. Castells L. et al. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver.* 1995;15(3):159–63.
9. Degos F. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut.* 2000;47(1):131–6.
10. Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognostic, EASL, 2016
11. HCV testing and linkage to care, AASLD, IDSA, 2017
12. CNAS, Protocol J05AX66
13. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases, Zachary D. Goodman, *Journal of Hepatology* 47 (2007) 598–607
14. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C, Borsoi Viana MS, Takei K, Collarile Yamaguti DC, Guz B, Strauss E., *Ann Hepatol.* 2009 Jan-Mar;8(1):26-31.
15. Transient elastography and APRI score: looking at false positives and false negatives. Diagnostic performance and association to fibrosis staging in chronic hepatitis C, L.C. Mendes, P.A. Ferreira, N. Miotto, L. Zanaga, E. Gonçalves, M.S. Lazarini, F.L. Gonçalves Júnior, R.S.B. Stucchi, A.G. Vigani, *Braz J Med Biol Res* vol.49 no.9 Ribeirão Preto 2016 Epub Aug 01, 2016

16. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S., *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6
17. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. Ganne-Carrie N, Ziol M, Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al., *Hepatology*. 2006;44:1511–1517
18. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration, L Castera, M Winnock, E Pambrun, V Paradis, P Perez, M-A Loko, J Asselineau, F Dabis, F Degos and D Salmon, *HIV Medicine* (2014), 15, 30–39
19. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatic, Laurent Castera, Julien Vergniol, Juliette Foucher, Brigitte Le Bail, Elise Chanteloup, Maud Haaser, Monique Darriet, Patrice Couzigou, Victor de Lédighen, *Gastroenterology*, February 2005 Volume 128, Issue 2, Pages 343–350
20. Safety and efficacy of treatment with the interferon-free, ribavirin-free combination of sofosbuvir + GS-5816 for 12 weeks in treatment naïve patients with genotype 1-6 HCV infection. Everson GT, Tran TT, Towner WJ, et al. *J Hepatology*. 2014;60:S46.
21. Rodolphe Sobesky, Philippe Mathurin, Frederic Charlotte, Joseph Moussalli, Martine Olivi, Michel Vidaud, Vlad Ratziu, Pierre Opolon, Thierry Poynard, Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: A dynamic view, *Gastroenterology*, February 1999 Volume 116, Issue 2, Pages 378–386
22. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW Jr, Ratziu V, Ding X, Wang J, Chuang SM, Ma J, McNally J, Stamm LM, Brainard DM, Symonds WT, McHutchison JG, Beavers KL, Jacobson IM, Reddy KR, Lawitz E., Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*, 2015 Jan; 61(1):41-5. doi: 10.1002/hep.27366. Epub 2014 Nov 24.
23. Hedenstierna M, Weiland O, Brass A, Bankwitz D, Behrendt P, Uhnoo I, Aleman S, Cardell K, Fryden A, Norkrans G, Eilard A, Glaumann H, Pietschmann T, Sällberg M, Brenndörfer ED. Long-term follow-up of successful hepatitis C virus therapy: waning immune responses and disappearance of liver disease are consistent with cure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Mar;41(6):532-43. doi: 10.1111/apt.13096. Epub 2015 Jan 28.

24. Lybeck C1, Brenndörfer ED2, Sällberg M2, Montgomery SM3,4,5, Aleman S6,7, Duberg AS1., Long-term follow-up after cure from chronic hepatitis C virus infection shows occult hepatitis and a risk of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov 19. doi: 10.1097/MEG.0000000000001316.
25. Roberta D'Ambrosio, Elisabetta Degaspero, Alessio Aghemo, Mirella Fraquelli, Pietro Lampertico, Maria Grazia Rumi, Floriana Facchetti, Eleonora Grassi, Giovanni Casazza, William Rosenberg, Pierre Bedossa, and Massimo Colombo, Serological Tests Do Not Predict Residual Fibrosis in Hepatitis C Cirrhotics with a Sustained Virological Response to Interferon., *Journal List PLoS One* v.11(6); 2016
26. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, Bedossa P, Colombo M., The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):251-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.013. Epub 2013 Mar 23.
27. Pons M, Santos B, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Riveiro-Barciela M, Esteban R, Augustin S, Genescà J. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals., *Therap Adv Gastroenterol.* 2017 Aug;10(8):619-629. doi: 10.1177/1756283X17715198. Epub 2017 Jun 27.
28. Pietsch V, Deterding K, Attia D, Ringe KI, Heidrich B, Cornberg M, Gebel M, Manns MP, Wedemeyer H, Potthoff A. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. *United European Gastroenterol J.* 2018 Oct;6(8):1188-1198. doi: 10.1177/2050640618786067. Epub 2018 Jun 27.
29. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):130-7. doi: 10.1002/hep.28535. Epub 2016 Apr 19.
30. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Electronic address: stanislas.pol@aphp.fr, Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):734-740. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.045. Epub 2016 Jun 7.
31. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):727-733. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015. Epub 2016 Jun 24.

32. Labarga P1, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Barreiro P, Pinilla J, Soriano V., Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2015;20(3):329-34. doi: 10.3851/IMP2909. Epub 2014 Nov 5.
33. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, Yang JF, Lin ZY, Chen SC, Wang LY, Dai CY, Huang JF, Chuang WL, Yu ML., Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2014 Jul;61(1):67-74. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.022. Epub 2014 Mar 5.
34. Laurent Castera, Julien Vergniol, Juliette Foucher, Brigitte Le Bail, Elise Chanteloup, Maud Haaser, Monique Darriet, Patrice Couzigou, Victor de Lédinghen; Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatic, *Gastroenterology*, February 2005 Volume 128, Issue 2, Pages 343–350
35. Castera L., Forns X and Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J. Hepatol.* 2008; 48: 835-847
36. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53:726-36.
37. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.



## Lucrările științifice publicate

1. Concordanța testelor neinvasive de evaluare a fibrozei hepatice la pacienții cu infecție cronică VHC propuși pentru terapia cu antivirale directe, **Andreea Cazan**, Cătălin Duței, Ioana Husar-Sburlan, Vasile Balaban, Maria Ispas, Mihaela Barbu, Oana Balas, Boroka Horeanga, Denisa Opreșănescu, Mircea Diculescu, Prof. Emanoil Ceaușu, Petre Iacob Calistru, Mircea Mănuc, Revista Română de Boli Infecțioase, Vol XXI, nr 3, 2018  
[https://view.publitas.com/amph/rjid\\_2018\\_3\\_ro\\_art-05/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjid_2018_3_ro_art-05/page/1)
2. Evoluția pe termen lung a pacienților cu virus C vindecați după tratamentul cu antivirale cu acțiune directă – review al literaturii de specialitate, **Andreea Ruxandra Cazan**, George Sebastian Gherlan, Raluca Mihaela Dîrțu, Simin Aysel Florescu, Anca Cristiana Oprea, Emanoil Ceaușu, Petre Iacob Calistru, Revista Română de Boli Infecțioase, Vol XXI, nr 4, 2018  
[https://view.publitas.com/amph/rjid\\_2018\\_4\\_ro\\_art-02/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjid_2018_4_ro_art-02/page/1)
3. Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis, Maria Ciocîrlan, **Andreea Ruxandra Cazan**, Mihaela Barbu, Mircea Mănuc, Mircea Diculescu and Mihai Ciocîrlan, Gastroenterology Research and Practice, 2017;2017:8348390. doi: 10.1155/2017/8348390. Epub 2017 Jul 18  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540494/>
4. Hepatita cu virus C – de la un virus necunoscut la o boala curabilă, Raluca Mihaela Dîrțu, **Andreea Ruxandra Cazan**, George Sebastian Gherlan, Simin-Aysel Florescu, Emanoil Ceaușu, Petre Iacob Calistru, Revista Română de Boli Infecțioase, Vol XXII, nr 2, 2019  
[https://view.publitas.com/amph/rjid\\_2019\\_2\\_ro\\_art-01/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjid_2019_2_ro_art-01/page/1)