

# TRATAMENTUL INFECȚIEI CRONICE VHC CU DAA ȘI EVOLUȚIA FIBROZEI HEPATICE ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI: EXPERIENȚA UNUI CENTRU

Andreea Rădășan<sup>2</sup>, Mihai Voiculescu<sup>1,2</sup>, Laura Elena Iliescu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Centrul de Medicină Internă, Institutul Clinic Fundeni, București, România

## REZUMAT

**Introducere.** Hepatita C reprezintă o inflamație a ficatului, cauzată de virusul hepatitic C. Virusul C este de aproximativ 10 ori mai infecțios decât virusul HIV. Infecția acută determină rar simptomatologie și se poate vindeca spontan în primele 6 luni, la aproximativ 20% dintre pacienții infectați. În cele mai multe cazuri, însă, infecția devine cronică (până la 80% din cazuri) (6). Hepatita cronică VHC este o cauză majoră de ciroza hepatică și hepatocarcinom, în întreaga lume (7). În ultimele decenii, tratamentul standard pentru infecția cronică VHC a fost combinația PEG-IFN și Ribavirina (RBV). Prezentul și viitorul tratamentului pentru virusul C este reprezentat de noile generații de DAA, în general, Exviera+Viekirax pentru România, în special.

**Obiectivele studiului:** Obiectivul principal al acestui studiu este de a determina cum tolerează pacienții cu infecție cronică VHC, cu fibroză hepatică F4, noul tratament cu DAA, precum și care va fi evoluția fibrozei hepatice.

**Material și metodă:** În acest studiu au fost înrolați 33 pacienți, din Centrul de Medicină Internă, Institutul Clinic Fundeni, internați în perioada 02.2016 - 08.2016. Am evaluat sindromul inflamator, sindromul de colestaza și evoluția fibrozei hepatice la acești pacienți.

**Rezultate:** Am observat o reducere semnificativă a sindromului infamator, nivelul bilirubinei serice a înregistrat, de asemenea, o scădere, dar în ceea ce privește stadiul fibrozei hepatice, acesta a rămas același, la sfârșitul tratamentului antiviral cu DAA, Exviera+Viekirax.

**Concluzii:** Este nevoie de mai multe date pentru a putea formula o concluzie solidă, în ceea ce privește rata SVR, efectele secundare, evoluția fibrozei hepatice și eventualele recăderi.

**Cuvinte cheie:** hepatită, infecție VHC, terapie, fibroză hepatică, evoluție

## INTRODUCERE

În anul 2016 putem spune că suntem martori la istorie, o istorie medicală. La sfârșitul anului 2015, în România, cel mai așteptat tratament pentru hepatita cronică cu virus C era, finalmente, disponibil. Pacienții noștri cu hepatita cronică VHC primeau de la Casa de Asigurări de Sănătate, terapia cu Exviera+Viekirax. După ani și ani, când singurul tratament valabil era bi-terapia cu Peg-Interferon și Ribavirina (RBV), care avea binecunoscutele efecte adverse, am avut o speranță, numită „Boceprevir” sau „Telaprevir”,

dar care s-a transformat într-o altă dezamăgire. În 2014, pacienții auzeau despre „noul tratament”. După acesta au urmat doi ani de mister, tragedie, disperare și în final, triumph. În câteva cuvinte, acestea sunt sentimentele pe care le aveau pacienții, dar și noi, medicii, în toată această perioadă. Echipa medicală a fost foarte implicată, deoarece cunoșteam acești pacienți de la începutul bolii lor și ne împărtășeau din sentimentele lor.

Infecția cronică VHC este principala cauză de transplant hepatic în întreaga lume, iar global,

Autor corespondent:

Andreea Rădășan, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Strada Dionisie Lupu 37, București

E-mail: andreea.radasan@gmail.com

sunt infectați între 130 și 170 milioane de persoane (1-3). În România, prevalența infecției VHC este de aproximativ 5.6%, fără diferențe majore statistic între bărbați și femei, iar vârful incidentei se afla în intervalele de vârstă 35-44 ani și 45-54 ani. Consecințele infecției cronice VHC sunt ciroza hepatică, hepatocarcinomul (infecția cronică VHC fiind a doua cea mai comună cauză de cancer hepatic) și în final, decesul.

În ultimele decenii, tratamentul standard pentru hepatita cronică VHC a fost PEG-IFN și Ribavirina (RBV). Rata de SVR cu această terapie, la pacienții cu genotip 1 a fost cel mult 50%. Un alt dezavantaj al bi-terapiei sunt efectele secundare, cum ar fi febră, fatigabilitatea, tahicardia, frisoane, cefalee, artralgii, mialgii, anemia etc (1).

Triplă terapie, constând în agenții antivirali direcți (DAAs), telaprevir și boceprevir, ambele administrate în combinație cu bi-terapia cu PEG-IFN și RBV, au îmbunătățit considerabil rata SVR, ajungând la 75% la pacienții infectați cu virus C genotip 1. Dar în timp ce răspunsul viral creștea, tolerabilitatea scădea, datorită anumitor efecte secundare ale DAAs: rash, anemie, etc (1).

Prezentul și viitorul tratamentul virusului C este reprezentat de a doua generație de DAAs în general, Exviera+Viekirax în special, pentru România.

## SCOPUL STUDIULUI

Scopul acestui studiu este de a evalua cum tolerează acești pacienți, tratați cu terapia fără interferon, acest tratament și cum crește sau scade fibroză hepatică în timpul tratamentului.

Hepatita cronică VHC este a doua cea mai frecventă cauză de cancer hepatic și afectează aproximativ 180 milioane de oameni în întreaga lume (2,3). Cei mai mulți dintre pacienții cu infecție cronică VHC, dezvoltă fibroză hepatică severă și ciroza hepatică, împreună cu complicațiile aferente. Cel mai comun genotip al virusului C este genotipul 1, iar subtipul de genotip 1b este

cel mai frecvent în România, dar în același timp și cel mai dificil de tratat.

Cu bi-terapia standard, PEG-IFN și RBV, rata SVR a fost de doar 40-50% la pacienții naivi, iar pentru ceilalți, cu recădere sau fără răspuns, șansă de a se vindeca, era practic nulă.

A doua generație de DAA a fost un pas uriaș în încercarea de a eradica infecția cu virus C. Din păcate, în România, pacienții care au primit acest tratament până acum, sunt cei cu fibroză hepatică stadiul 4. În această situație, întrebarea noastră principală este cum vor tolera acești pacienți tratamentul și ce se va întâmpla cu fibroză hepatică.

## MATERIALE ȘI METODĂ

Am evaluat 33 pacienți cu hepatita cronică VHC, care se aflau în evidență Centrului de Medicină Internă al Institutului Clinic Fundeni, de mai mulți ani. Toți au primit terapia cu Exviera+Viekirax, în perioada 02.2016 – 08.2016. Acesta este un studiu statistic observațional, în care am observat și analizat toate modificările clinice și biologice, precum și toate documentele medicale ale pacienților, cu aprobarea deplină a acestora. Am observat statusul clinic al pacienților și evoluția transaminazelor, bilirubinei serice, hemoleucogramei, încărcăturii virale – ARN-VHC, precum și stadiul fibrozei hepatice.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului Microsoft Excel, Windows 10, iar măsurătorile fibrozei hepatice s-au realizat cu ajutorul echipamentului medical FibroScan, Echosens nr. 502. Rezultatul final FibroScan este obținut în urmă a 10 măsurători valide, cu o rată de succes de 86-100%.

## REZULTATE

Pacienții incluși în acest lot sunt bărbați și femei, cu vârsta cuprinsă în intervalul 41-86 ani și cu o distribuție aproximativ egală a sexelor, după cum se observa în diagrama de mai jos (Fig. 1).

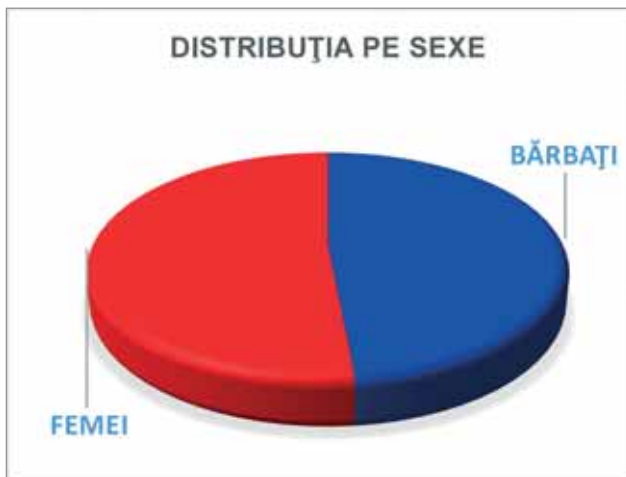


Figura 1. Repartiția pe sexe

Cei mai mulți pacienți se situează în decada a treia de vârstă (60-69 ani), deoarece acesta este intervalul de vârstă în care, în general, pacienții cu infecție cronică VHC, dezvoltă fibroză de gradul patru.

Progresia fibrozei conduce la ciroza și se estimează că apare la 20% dintre pacienți, în 20 ani de evoluție a infecției cronice. Totuși, ritmul de evoluție a fibrozei/cirozei hepatice este foarte variabil, de la mai puțin de 10 ani, la câteva decenii (4,5) (Fig. 2).

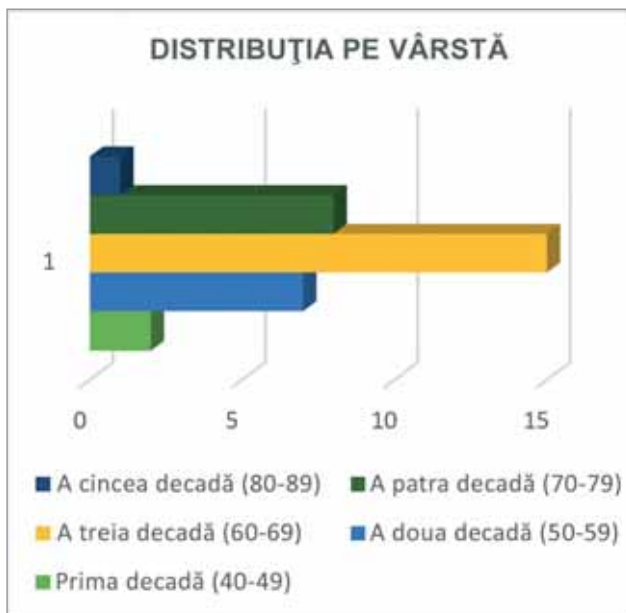


Figura 2. Distribuția pe decenii de vârstă

În ceea ce privește statusul terapeutic al pacienților, la inițierea tratamentului, am inclus trei grupe de pacienți: primul grup este format din pacienți naivi (pacienți care nu au urmat

bi-terapia standard cu PEG-IFN/RBV) – 12,12% (4 pacienți), al doilea grup este format din pacienți non-responder (pacienți fără SVR la sfârșitul bi-terapiei standard cu PEG-IFN/RBV) – 51,51% (17 pacienți), iar al treilea grup este format din pacienți cu recădere (pacienți cu SVR la sfârșitul bi-terapiei cu PEG-IFN/RBV, dar care au avut viremia detectabilă după 6 luni) – 36,36% (12 pacienți) (Fig. 3)

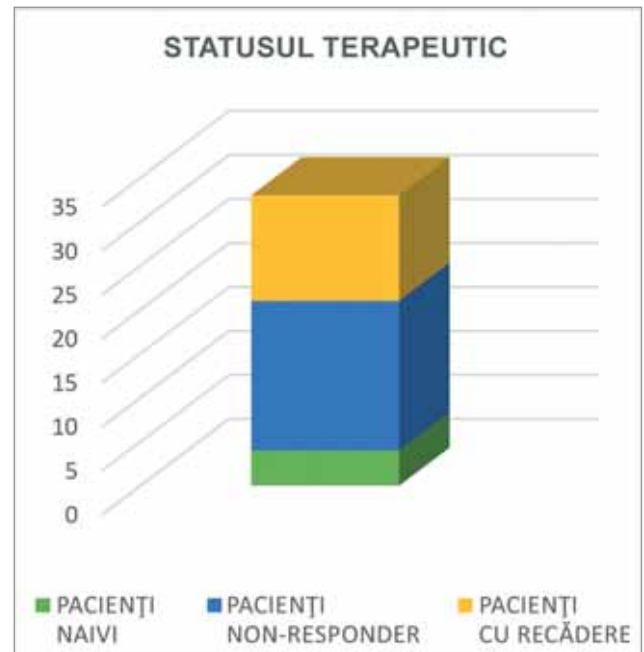


Figura 3. Statusul terapeutic la inițierea tratamentului

Majoritatea acestor pacienți au co-morbidități, după cum poate fi observat în diagrama de mai sus. Din numărul total de 33 pacienți, 36,36% (12 pacienți au avut hipertensiune arterială, 24,24% (8 pacienți) au avut diabet zaharat, 6,06% (2 pacienți) au avut transplant hepatic pentru ciroza hepatică cu virus C, 18,18% (6 pacienți) au avut alte co-morbidități, dislipidemie, litiaza renală, litiaza veziculară, etc. iar 33,33% (11 pacienți) nu au avut co-morbidități (Fig. 4).

Sindromul inflamator, cu valori ALT de 2 ori valoarea normală, a fost prezent la aproape toți pacienții. Doar 6 pacienți (18,18%) au avut ALT în limite normale la începutul terapiei. La sfârșitul tratamentului cu DAAs, nivelul ALT a scăzut la toți pacienții și a devenit normal la 29 pacienți (87,87%) (Fig. 5).

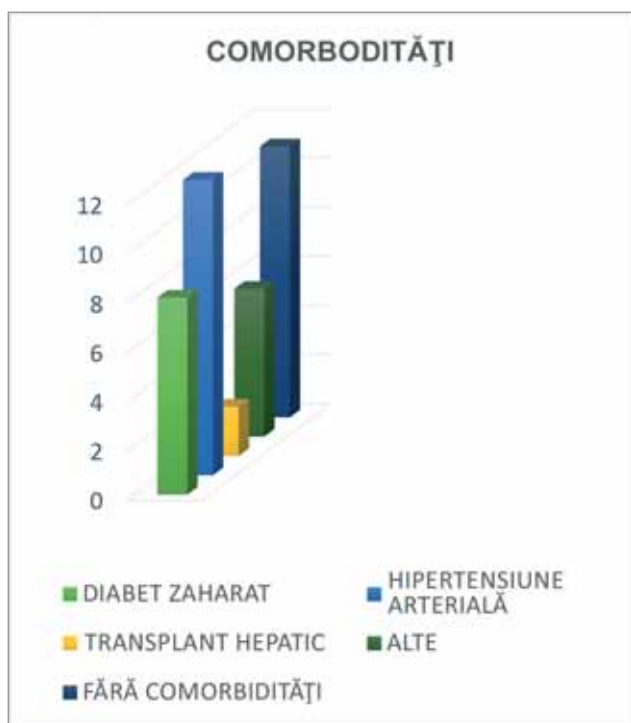


Figura 4. Comorbiditățile pacienților

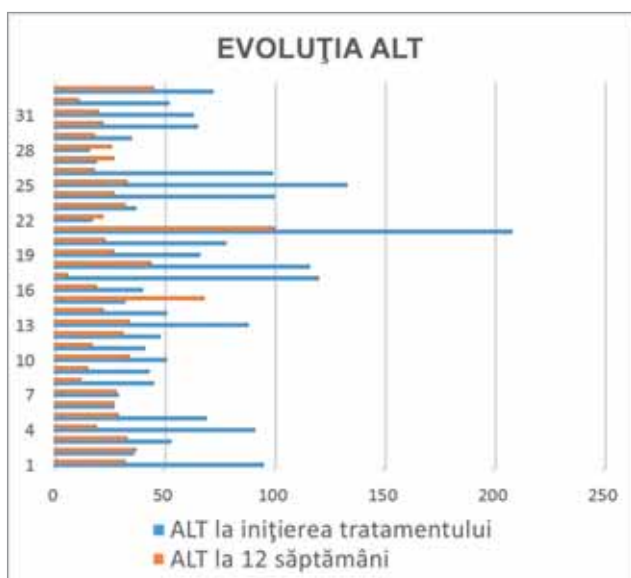


Figura 5. Evoluția ALT

Bilirubina totală serică a avut valori normale la 57,57% dintre pacienți (19 pacienți) la inițierea terapiei. La sfârșitul terapiei, valorile bilirubinei totale au devenit normale la 72,72% dintre subiecți (24 pacienți) și doar 3 pacienți au înregistrat o creștere a bilirubinei totale, dar nu cu mai mult de 1 mg/dl (Fig. 6).

Toți subiecții incluși în studiu au avut determinări FibroMax, cu fibroză hepatică stadiul 4, cu doar două excepții – pacienții (2) cu

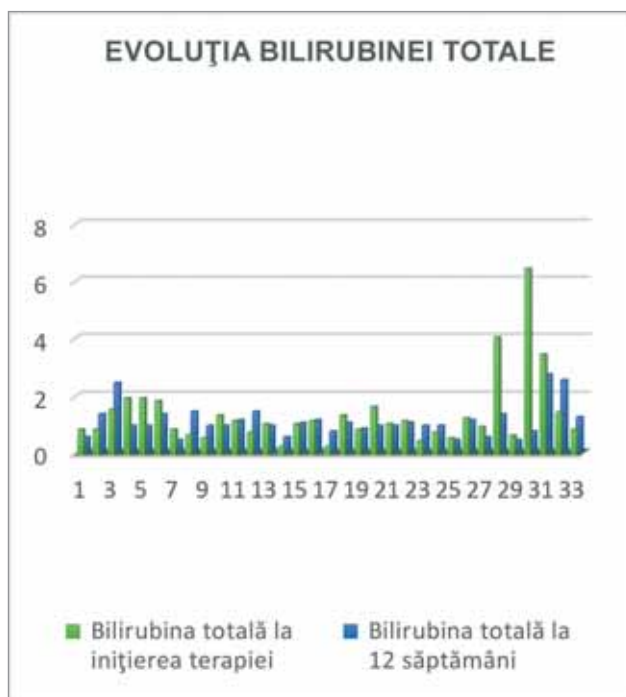


Figura 6. Evoluția bilirubinei totale serice

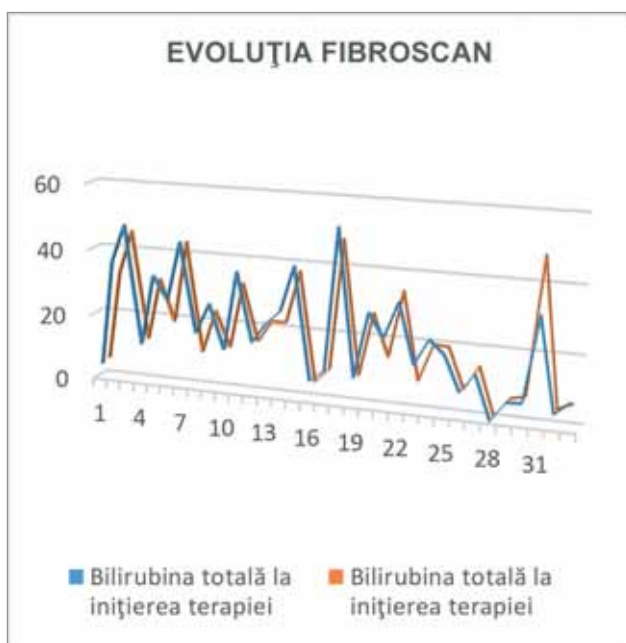


Figura 7. Scorurile FibroScan

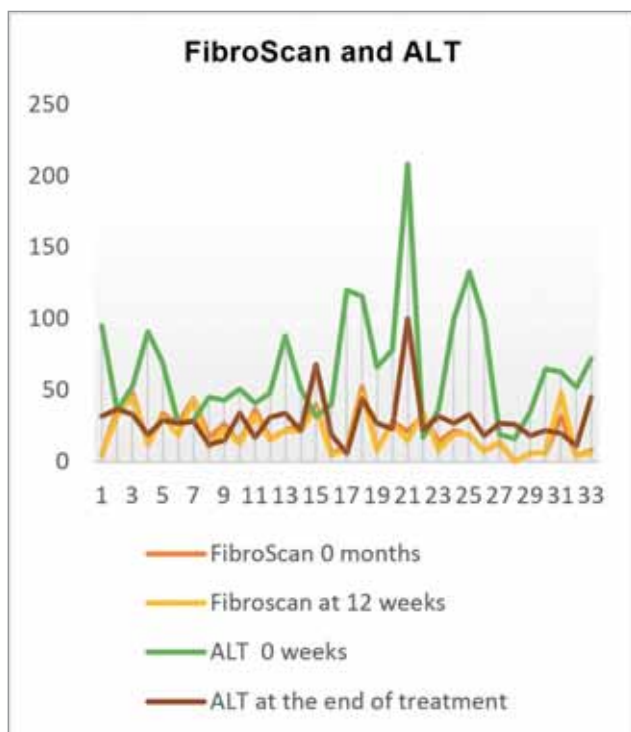
transplant hepatic, care au avut fibroză hepatică stadiul 0.

După elastografia transcutana (FibroScan), un singur pacient nu a putut fi explorat datorită obezității, 66,66% (22 pacienți) au avut fibroză hepatică stadiul 4 și 24,24% (8 pacienți) au avut fibroză hepatică F2-F3, la inițierea terapiei.

La sfârșitul tratamentului, stadiul fibrozei hepatice era același la toți pacienții, cu o scădere

de maxim 5Kpa, dar în același interval de stadializare a fibrozei hepatice (Fig. 7).

Dacă vrem să comparăm stadiul fibrozei cu sindromul inflamator, vom observa că pacienții cu nivele mai ale ALT, au avut, de asemenea și scoruri mari ale determinărilor FibroScan (Fig. 8).



**Figura 8.** Evoluția fibrozei hepatice și a sindromului inflamator

În ceea ce privește efectele adverse în timpul terapiei cu Exviera+Viekirax, am înregistrat un singur pacient, femeie, 66 ani, non-responder la bi-terapia standard, cu un episod de colecistită acută. Din fericire, numai cu tratament medicamentos, acest episod a fost remis.

Toți pacienții au avut viremia nedetectabilă la sfârșitul tratamentului (SVR 100%).

## CONCLUZII

1. Infecția cronică VHC reprezintă o problemă de sănătate mondială și este principala cauză de transplant hepatic, la nivel global.

2. Bi-terapia cu PEG-IFN și Ribavirin a fost standardul de tratament pentru hepatita cronică VHC, în ultimele decenii.

3. Eficacitatea limitată a terapiei cu PEG-IFN și RBV, combinată cu prețul efectele adverse ale acesteia, au generat un interes sporit în identificarea unor noi medicamente antivirale (6).

4. Succesul a venit în 2011 cu așa-numitele DAA de prima generație (Boceprevir și Telaprevir), aprobate pentru genotipul 1. Rata de vindecare a crescut la 75%, dar din păcate, aceasta terapie avea efecte adverse semnificative (6).

5. În 2014, tratamentul hepatitei VHC a cunoscut "revoluția" – generația a doua de DAA (6).

6. În România, terapia aprobată este reprezentată de combinația Exviera+Viekirax.

7. În Centrul de Medicină Internă, am tratat până în prezent, un grup de 33 pacienți cu Exviera+Viekirax.

8. În timpul tratamentului, sindromul inflamator a scăzut semnificativ, nivelul bilirubinei totale a scăzut, de asemenea, dar stadiul fibrozei hepatice a rămas același, la sfârșitul tratamentului.

9. Toți pacienții au avut SVR de 100% la sfârșitul tratamentului.

10. În continuare, în Centrul de Medicină Internă – Institutul Clinic Fundeni – există mulți pacienți care trebuie tratați, iar unii se află chiar în timpul tratamentului.

11. Astfel, avem nevoie de mai multe date pentru a formula o concluzie solidă, în ceea ce privește rata SVR, efectele secundare, evoluția fibrozei hepatice, precum și o eventuală recădere.