

# 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<sup>1,2</sup>, George Sebastian Gherlan<sup>1,2</sup>, Raluca Mihaela Dîrțu<sup>1,2</sup>,  
Simin Aysel Florescu<sup>1,2</sup>, Anca Cristiana Oprea<sup>1,2</sup>, Emanoil Ceaușu<sup>1,2</sup>, Petre Iacob Calistru<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Spitalul clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

## REZUMAT

Era antiviralelor cu acțiune directă a schimbat complet tabloul infecției cronice cu virusul hepatitei C. Ratele de răspuns virusologic susținut au depășit procentul de 90%, dar au apărut alte provocări: persistența bolii hepatice, complicațiile pe termen lung, monitorizarea după vindecare. Noile tratamente au adus avantajul posibilității tratării unui număr mai mare de pacienți (pacienții cirofici, inclusiv cei cu boală decompensată, cei coinfectați HCV-HIV și cei cu boală renală cronică dializată). Experiența utilizării noilor tratamente este încă scurtă, dar există unele recomandări generale în ceea ce privește supravegherea pe termen lung. Acest review își propune să discute atât monitorizarea, cât și evoluția clinică a acestor pacienți după obținerea RVS.

**Cuvinte cheie:** infecție cronică VHC, DAAs, carcinom hepatocelular

## INTRODUCERE

Este acceptat faptul că pacienții cu infecție cronică VHC care obțin postterapeutic răspuns virusologic susținut (SVR) au un prognostic mai bun în ceea ce privește complicațiile și supraviețuirea pe termen lung. Totuși, în anul 1999, profesorul Poynard a publicat un studiu legat de impactul tratamentului cu interferon în hepatita C, care susține probabilitatea agravării fibrozei hepatice după clearance-ul viral (1). Conform unui alt studiu publicat în 2002 de către același autor, există șase factori independent asociați cu regresia fibrozei hepatice după biterapie (interferon pegylat și ribavirină): scor mic al fibrozei înainte de inițierea tratamentului, obținerea unui răspuns virusologic susținut,

vârstă tânără (< 40 de ani), index de masă corporală < 27 kg/m<sup>2</sup>, absența sau activitate inflamatorie minimă înaintea inițierii tratamentului și încărcătură virală < 3,5 milioane copii/ml<sup>2</sup>. În era noilor antivirale, vindecarea infecției cu virusul hepatitei C reprezintă un rezultat așteptat. În ciuda vindecării infecției, acești pacienți necesită supraveghere pe termen lung, mai ales a celor cu boală hepatică avansată (fibroză avansată), dar și a celor coinfectați (HIV, VHB). Pacienții cu ciroză sunt la risc de a dezvolta hepatocarcinom, iar prognosticul celor noncirotici este dependent de prezența comorbidităților (obezitate, diabet zaharat). Acest review își propune să sublinieze indicațiile de supraveghere la acești pacienți, dar și complicațiile ce pot apărea după obținerea SVR.

### Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Andreea Ruxandra Cazan  
E-mail: andreea\_kzan@yahoo.com

### Article History:

Received: 2 December 2018  
Accepted: 10 December 2018

## SCOPUL TERAPIEI ANTIVIRALE

Endpoint-ul primar al tratamentului antiviral este vindecarea infecției cu obținerea unui răspuns virologic susținut. Ghidurile EASL (European Association for the Study of the Liver – Asociația Europeană pentru Studiul Bolilor Hepatice) statuează că vindecarea infecției este declarată la obținerea unui nivel nedetectabil al ARN HCV seric la 48 de săptămâni de la sfârșitul terapiei. În conformitate cu recomandările autorităților naționale (care suportă costul tratamentului antiviral), vindecarea reprezintă un nivel nedetectabil al ARN HCV la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului (costul acestei testări fiind de asemenea suportat de CNAS – Casa Națională de Asigurări de Sănătate). Un studiu publicat în 2015 pe pacienți tratați cu regimuri ce includeau sofosbuvir a arătat o concordanță a SVR la 12 și 24 de săptămâni, concluzionând că SVR la 12 săptămâni poate fi considerat un marker de vindecare în practica clinică (3). Clearance-ul ARN VHC este asociat cu dispariția efectelor imune asociate infecției. Însă un grup de cercetare a detectat prezența ARN HCV în celulele mononucleare periferice și la 9 ani după obținerea SVR, fără prezența markerilor asociați cu un risc crescut de afectare hepatică (4). Un alt studiu a descoperit o rată de recădere tardivă (4 din 97 de pacienți cu infecție ocultă), folosind metode de detecție foarte sensibile a ARN VHC, dar fără afectare hepatică semnificativă, după mai mult de 10 ani de follow-up (5).

## MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA ASOCIATE CIROZEI (INCLUSIV HCC)

Regresia fibrozei hepatice este asociată cu scăderea complicațiilor asociate bolii hepatice. Biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru stadializarea fibrozei, dar în prezent testele noninvazive sunt folosite în mod curent în practică, în scopul evaluării severității bolii hepatice. În ciuda popularității pe care acestea au căpătat-o, testele serologice nu și-au dovedit o sensibilitate înaltă pentru identificarea fibrozei reziduale la pacienții nonviremici, biopsia hepatică rămânând varianta optimă în continuare (6). Similar testelor serologice, rezultatele obținute la evaluarea elastografică (Fibroscan) nu pot fi folosite ca predictor al evoluției fibrozei după obținerea SVR, și în acest caz biopsia rămânând singura abordare validată (7).

Studiile efectuate în scopul evaluării fibrozei hepatice după tratamentul antiviral, folosind biopsia hepatică înainte și după tratament nu au concluzionat prezența unei ameliorări semnificative a leziunilor histologice la acești pacienți (persistă inflamația portală și capilarizarea sinusoidală) (8).

Un studiu efectuat în 2017 pe 41 de pacienți cu infecție cronică VHC (cu boală hepatică avansată, dar compensată), tratați cu antivirale orale cu acțiune directă, a dovedit că rezultatele măsurătorilor rigidității hepatice și splenice (folosind Fibroscan) s-au ameliorat rapid, dar probabil că acest lucru este consecința unei reduceri semnificative a inflamației de la nivel hepatic (9).

Un alt studiu recent a evaluat ameliorarea rigidității hepatice la 143 de pacienți, folosind elastografia Fibroscan la anumite intervale (înainte de inițierea terapiei, la săptămânile 24 și 96 după tratament), dar și scorurile biologice (FIB-4 și APRI). În acest studiu, majoritatea pacienților cu SVR au prezentat îmbunătățirea valorilor elastografice pe termen lung, dar o proporție din lot a prezentat totuși progresia fibrozei. Evaluarea periodică prin teste noninvazive pare să fie rațională în acest context (10).

Vindecarea infecției C este asociată cu scăderea morbidității și mortalității, dar la pacienții cu fibroză avansată (> F3, incluzând ciroza), supravegherea periodică pentru carcinomul hepatocelular este obligatorie, la fel și screeningul endoscopic pentru varicele esofagiene. Pacienții cu fibroză severă înainte de tratamentul necesită screening pe o perioadă nelimitată pentru carcinomul hepatocelular.

După obținerea SVR, riscul de HCC scade dar rămâne crescut comparativ cu populația generală (incidență anuală de 0,33%). Într-o cohortă mare de pacienți cu infecție HCV ce au primit tratament antiviral, riscul anual pentru HCC la pacienții cu ciroză hepatică a fost de 1,39%, mai mare la pacienții vârstnici (> 60 de ani) și la cei cu diabet (11).

Într-un alt studiu de follow-up după biterapie, trei pacienți noncirotici (din 97 supravegheați) au dezvoltat carcinom hepatocelular la 9 ani de la sfârșitul tratamentului (5).

În ceea ce privește riscul de recidivă a hepatocarcinomului după tratamentul cu antivirale cu acțiune directă, un studiu pe un lot mare efectuat în Franța (cohorta ANRS cu peste 6.000 de pacienți – Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales), a demonstrat că nu există evidențe

pentru un risc crescut la acești pacienți (rata de recidivă a fost similară la pacienții tratați comparativ cu cei netrațați) (12). Acest studiu a fost efectuat ca urmare a semnalului de alarmă ridicat de publicații anterioare ce menționau o creștere a riscului de reapariție a HCC, în ciuda unui procent foarte mare de pacienți cu SVR după DAAs (13,14).

O altă problemă majoră asociată bolii hepatice cronice secundare hepatitei C o reprezintă necesitatea transplantului hepatic în cursul bolii. O dată cu introducerea noilor antivirale orale, unii pacienți sunt delistați din cauza ameliorării scorului MELD după terapie. În ciuda acestei ameliorări, pacienții cu boală hepatică avansată vor avea nevoie în viitor de transplant hepatic. Cea mai mare controversă legată de acești pacienți o reprezintă decizia momentului inițierii terapiei (înainte sau după transplant). Regimurile terapeutice cu interferon folosite înainte asociau efecte adverse severe, astfel că erau contraindicate la pacienții cu boală decompensată, dar terapiile orale noi sunt bine tolerate și pot fi utilizate înainte de transplant. Obținerea SVR nu va schimba dramatic cursul bolii, dar va prelungi intervalul până la transplant. În era noilor antivirale, supraviețuirea posttransplant la pacienții cu virus C s-a îmbunătățit, devenind similară cu cea observată la primitorii cu virus B.

## COINFECCIILE

Prezența HIV nu trebuie considerată o barieră pentru succesul tratamentului infecției cu virus C. Această categorie de pacienți prezintă frecvent boală hepatică avansată, dar unele regimuri antivirale sunt foarte eficiente și bine tolerate (cum sunt combinațiile de sofosbuvir/ledipasvir și sofosbuvir/simeprevir) (15).

Progresia bolii hepatice a fost observată la pacienții cu încărcături virale mari ale virusului HIV (replicarea virală persistentă sub tratamentul anti-retroviral) sau la cei cu expunere prelungită la inhibitori de protează. La acești pacienți se justifică o evaluare periodică a afectării hepatice (inclusiv a fibrozei) și screeningul pentru hepatocarcinom (16). Obținerea SVR pentru VHC reduce riscul decompensării hepatice și mortalitatea de cauză hepatică la pacienții coinfectați, dar, în ciuda aparentei ameliorări a fibrozei, la unii pacienți boala hepatică progresează.

În ceea ce privește coinfecția VHB-VHC, recomandarea este de a trata infecția dominantă (virusul replicativ), care este de obicei HCV. Tratamentele noi sunt foarte eficiente, dar această categorie de pacienți este expusă riscului de reactivare a virusului B. Aceasta este explicată parțial printr-o dispariție bruscă a competiției dintre cele două virusuri, o dată cu clearance-ul virusului C. Pacienții cu Ag HBs pozitiv și cu replicare virală (ADN VHB detectabil) trebuie tratați până la confirmarea eradicării virusului C (la 12 săptămâni de la terminarea terapiei). Pacienții cu viremie B nedetectabilă trebuie să fie atent monitorizați (ALT, AN VHB) până la confirmarea răspunsului virusologic susținut pentru virusul C de la 12 săptămâni. Pentru pacienții cu AgHBs negativ dar cu Ac anti HBc pozitivi se recomandă monitorizarea (ALT, viremie pentru B) și tratați dacă acestea se modifică (crește ALT sau ADN VHB devine detectabil) (17).

## COMORBIDITĂȚI ASOCIATE

La pacienții noncirotici care obțin SVR, prognosticul bolii hepatice este influențat pe mai departe de prezența anumitor comorbidități (cum sunt diabetul sau obezitatea), dar și de anumite comportamente (consumul de alcool). Acesta din urmă poate schimba cursul bolii, o dată prin scăderea ratei de succes a vindecării, dar și prin agravarea severității bolii hepatice după clearance-ul virusului C.

Prezența steatohepatitei nonalcoolice este asociată cu progresia bolii și apariția cirozei după vindecarea infecției C, dacă factorii metabolici nu sunt eliminați. Se pare că pacienții noncirotici care au obținut SVR au o morbiditate asociată bolilor de ficat neașteptat de mare, de aproape 6 ori mai mare comparativ cu populația generală (18). Acest lucru se datorează probabil scăderii complianței acestor pacienți de a veni la controalele periodice sau de a-și modifica stilul de viață, după ce s-au vindecat de infecția cu virusul C.

Valoarea serică a enzimei GGT (gamma-glutamyl transferaza) este un marker surogat de injurie hepatică, dar se asociază și cu morbiditate și mortalitate de cauză cardiovasculară, mai ales la pacienții cu boală coronariană și la cei cu diabet zaharat tip 2 (19). GGT este de asemenea un biomarker corelat cu apariția hepatocarcinomului la pacienții noncirotici, după obținerea SVR (20).

## RECĂDEREA ȘI REINFECȚIA

În majoritatea cazurilor tratate cu succes cu medicația antivirală de generație nouă, la care ARN VHC redevine detectabil, este vorba de o reinfecție. Reactivarea virală în timpul tratamentului după o supresie inițială a ARN VHC este asociată cu riscul apariției hepatocarcinomului, mai ales la pacienții cu boală compensată, sugerând o evoluție mai agresivă (21).

Probabilitatea reinfecției este mare la pacienții cu risc persistent de contaminare, cum sunt consumatorii de droguri intravenoase sau bărbații care fac sex cu bărbați. La consumatorii de droguri intravenoase, riscul de reinfecție scade în cazul celor care sunt sub terapie cu agonisți de opioizi (22). În viața reală, ratele de reinfecție sunt subestimate, deoarece numai analizele filogenetice pot diferenția o reinfecție de o recădere.

## CONSECINȚE NEAȘTEPTATE

S-a observat că vindecarea infecției cu HCV după tratamentul cu antivirale directe se asociază cu o creștere în greutate la un procent semnificativ de pacienți (44% într-un studiu recent), acest rezultat secundar observându-se predominant la pacienții mai tineri de 60 de ani (23). Mecanismul crește-

rii ponderale nu este încă explicat, dar poate fi secundar entuziasmului pacienților de a fi obținut vindecarea (nu mai sunt complianți la regimuri alimentare). Creșterea ponderală poate fi un risc suplimentar asociat comorbidităților, cum este diabetul zaharat. În plus, unii dintre acești pacienți sunt deja obezi și au steatoză hepatică. Valorile mari ale indicelui de masă corporală sunt, de asemenea, asociate cu apariția cirozei, independent de răspunsul la tratament.

## CONCLUZII

Scăderea prevalenței infecției virale C este o țintă a Organizației Mondiale a Sănătății pentru următoarele decade. Dar, mai presus de acest scop, toate studiile publicate în legătură cu prognosticul acestor pacienți după vindecare subliniază importanța supravegherii pe termen lung. Eradicarea infecției cu virusul C nu este echivalentă cu vindecarea bolii hepatice. La acest moment este precoce să se facă predicții legate de efectele terapiei antivirale pe termen lung asupra evoluției bolii hepatice după vindecarea infecției. Este foarte important ca atenția specialiștilor să fie sporită, dar și a pacienților, pentru continuarea și respectarea vizitelor medicale ulterioare de control.