



UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

EVALUAREA EFICIENȚEI SI TOLERABILITAȚII TERAPIEI CU DAA ÎN HEPATITA CRONICA VIRALA C

REZUMATUL TEZEI

Conducător de doctorat:

Prof.univ.Dr. Sorin Rugină

Student-doctorand:

Angelica Nela (Stavăr) Crăciun

CONSTANȚA

2019

CUPRINS

I.ASPECTE TEORETICE.....	4
Partea generala.Stadiul actual al cunoașterii.....	4
Infecția HVC date generale.....	4
Epidemiologie.....	5
Prevalența infecției HVC.....	5
Căi de transmitere.....	6
Grupe principale de risc.....	6
Evoluția naturală a bolii.....	7
Hepatita acută virală C.....	7
Hepatita cronică virală C.....	8
Tratamentul hepatitei cronice virale C.....	9
II.CONTRIBUTII PERSONALE.....	13
Scopul studiului.....	13
Material și metodă.....	13
Algoritm de lucru.....	14
Analiza statistică a datelor.....	18
Rezultatele studiului.....	19
Înrolarea pacienților pentru tratamentul antiviral.....	20
Evaluarea datelor generale ale loturilor studiate.....	24
Substudiul I.....	24
Rezultate pentru studiul I.....	25
Concluzii și discuții pentru studiul I.....	29
Substudiul II.....	30
Rezultate pentru studiul II.....	31
Concluzii și Discuții pentru studiul II.....	36
Substudiul III.....	37
Rezultate pentru studiul III.....	38
Rezultatele cercetării calității vieții.....	38
Concluzii și discuții.....	45

Discuții generale.....	47
Concluzii.....	50
Bibliografie.....	51

Cuvinte cheie : virusul hepatitic C, agenti antivirali directi, răspuns viral susținut, calitatea vieții.

Notă : Figurile și tabelele inserate în rezumatul tezei de doctorat păstrează numerotarea originală din cadrul lucrării in extenso.

PARTEA GENERALĂ

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Virusul hepatitei C (VHC) este o problemă majoră de sănătate publică, cu o valoare estimată de 180 de milioane de persoane infectate în întreaga lume. Până la 25% dintre pacienții infectați cronic în cele din urmă au dezvoltat ciroză și multiple complicații, inclusiv carcinomul hepatocelular [1] boală hepatică cronică secundară HCV, astfel, având indicație principală pentru transplant hepatic în Statele Unite.[2]

Există un spectru larg de prezentări clinice, de la pacienți fără simptomatologie sau valori crescute ale transaminazelor, cu modificări ușoare sau moderate ale aspectului histologic la puncția biopsie hepatică, cu prognostic bun [3], până la pacienți cu hepatită C severă, cu transaminaze crescute, cu valori mari ale ARN-VHC care dezvoltă ciroză hepatică și al căror prognostic este foarte prost [4,310]. În mijlocul acestui spectru de boală se află pacienții care prezintă puține simptome, creșteri ușoare sau moderate ale transaminazelor serice și prognostic incert. HC cu VHC poate cauza CH, IH și CHC.

Cercetătorii au estimat că 20% din pacienții cu HC cu VHC dezvoltă CH, în 10-20 de ani [5,311]. După 20-40 de ani, un mic procent de pacienți dezvoltă cancer hepatocelular. Insuficiența hepatică produsă de HC cu VHC este cauza cea mai comună de transplant hepatic în SUA. Hepatita C este cauza a 1/2 din tumorile hepatice primare în lume. Bărbații, alcoolicii, pacienții cu ciroza și cei infectați de peste 20 de ani cu VHC sunt cei mai predispuși a dezvolta cancer hepatic [6,311].

Distribuția geografică prezintă mare variabilitate, în relație strânsă cu factorii de risc ce privesc transmiterea specifică fiecărei zone geografice, cu prevalențe de la foarte mici, în Marea Britanie și țările Scandinave (0.01-0.1%), la foarte mari, în Egipt și unele țări Africane sau Asiatice (>10%) [10].

Din datele furnizate în 4 noiembrie 2016 de TESSy, reiese că : [11,12,359]

În anul 2015, 28 state membre UE/SEE au raportat 34 651 cazuri de hepatită C, cu rata crudă de incidență de 8.6 cazuri la 100 000 locuitori (o scădere ușoară de 4.0% față de anul precedent) [11,12,359].

Din aceste cazuri, s-au raportat 1.0% ca fiind acute, 12.7% cazuri cronice, 69.5% ca „necunoscute” și 16.8% nu au fost clasificate [11,12,359].

Ratele de incidență variază de la 0.1 cazuri la 100 000 în Grecia la 79.1 cazuri la 100 000 în Letonia. Regatul Unit a raportat 39.2% din toate cazurile raportate [11,12,359].

Austria și Germania au înregistrat reduceri în rata infecției HVC, între 2014 și 2015 (de la 23.2 cazuri la 100 000 la 18.6 cazuri la 100 000 în Austria; de la 7.2 cazuri per 100 000 la 5.9 cazuri per 100 000 în Germania) [12,359].

Nu au raportat date: Franța, Liechtenstein și Spania. Hepatita C este mai frecvent raportată la bărbați decât la femei, raportul bărbați-femei a fost de 1.9 la 1 [11,12,359].

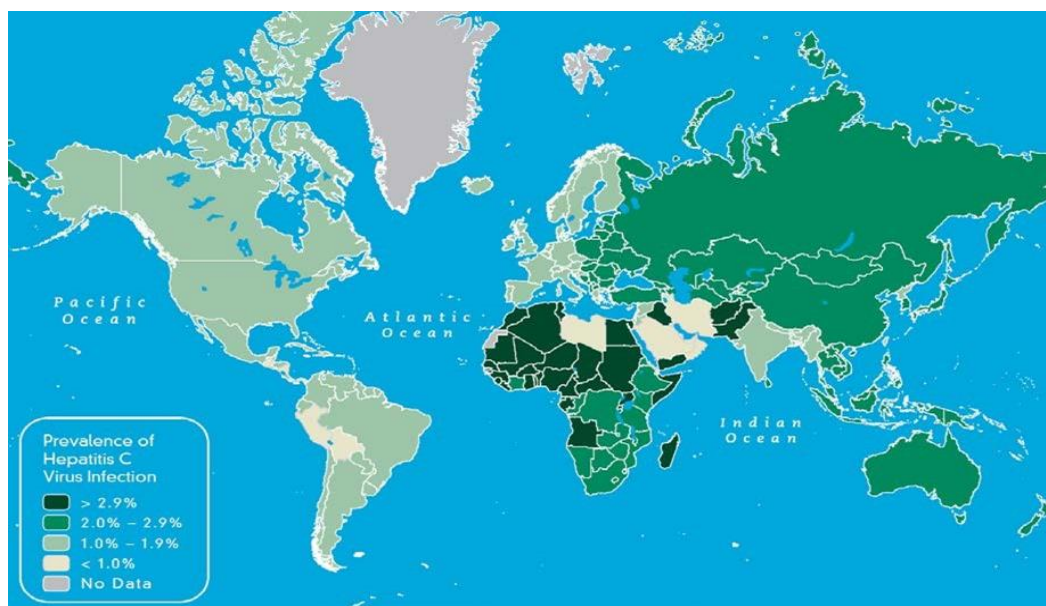


Figura 1. Prevalența infecției cu VHC în lume [11]

Interpretarea datelor de hepatită C rămâne problematică, cu diferențe în sistemele de supraveghere și dificultăți în definirea cazurilor raportate ca acute sau cronice. În cazul hepatitei C, o boală asimptomatică până în stadiile tardive, supravegherea bazată pe datele de notificare este plină de provocări, cu informații care reflectă mai mult practicile de testare decât debutul real al bolii. [12,359]

În regiunea OMS Europa, se estimează că există 9 milioane de pacienți infectați cronic cu HCV, prevalența fiind de 2-3 ori mai mare în țările neincluse în UE [12,359].

Aproximativ un adult din 50 este infectat cu virusul hepatitic C sau are infecție cronică cu HCV [12,360]

Figure 1. Rates of hepatitis C reported cases by country, EU/EEA, 2012

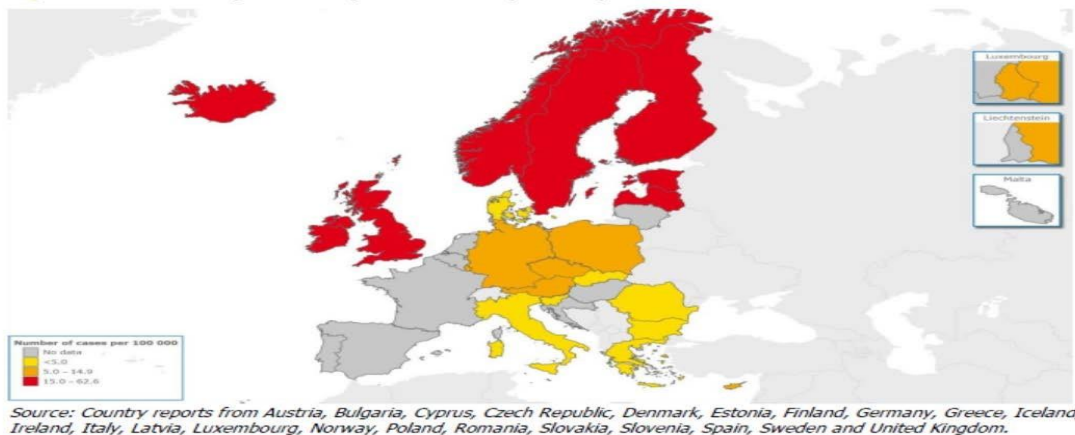


Figura 2. Prevalența hepatitei cu VHC Europa [13]

În România, conform OMS , în anul 2016, ratele maxime de incidență s-au înregistrat la grupa de vârstă 45-54 ani, atât pentru sexul feminin (1,3%), cât și pentru cel masculin (0,6%) Incidența specifică pe sexe a fost de 0,4% la sexul feminin și de 0,3% la cel masculin [12,360]. Valoarea maximă a ratei incidenței s-a înregistrat la grupa de vârstă 45-54 ani pentru stadiul acut în timp ce pentru HVC cronică, numărul de cazuri este prea mic pentru a avea o comparație relevantă. Categoria de transmitere posibilă, menționată cu frecvența cea mai mare, a fost cea nosocomială (23,6%) [12,360].

Transmiterea VHC se poate realiza în trei moduri:

- percutană, calea cea mai frecventă de transmitere, de ~ 60-70%, prin sânge și derivate, [15] instrumental medical contaminat și nesterilizat, accidental [16,17, 313]
- non-percutană: sexuală, până la 27% la grupuri cu risc [18] și perinatală, mai rar, până la 5% [19,20,314]
- sporadică, hepatita dobândită în comunitate, în 5-10% dintre cazuri [15].

Principalele grupe de risc pentru contactarea VHC sunt: politransfuzatii, hemofilicii (~70-90%), consumatorii de droguri i.v., hemodializații, acceptorii de organe (~80-100% din organele VHC pozitive), prostituatele, personalul medico-sanitar, categoriile soci-economice defavorizate.

În țările dezvoltate s-a evidențiat o scădere a incidenței infecției VHC, în schimb în țările sărace, aceasta se menține ridicată datorită folosirii produselor de sânge neverificate și a

materialelor sanitare nesterilizate. O analiză a ultimelor decenii în ceea ce privește modalitatea de transmitere, a demonstrat scăderea riscului de transmitere prin produse de sânge și creșterea celui legat de toxicomania i.v [31,32,317,318].

Infecția VHC determină un larg spectru de manifestări clinice:

- Obisnuit, episodul acut de infecție VHC evoluează subclinic, icterul fiind prezent numai la 10% din cazuri. Aspectul de hepatită acută fulminantă este rar întâlnit, dar boala îmbracă o formă acută severă când infecția se greșează pe fondul unei hepatopatii cronice necunoscute când se produce o coinfecție VHB-VHC sau la primitorii de transplant hepatic [74]. Evoluția este marcată de procentul mare al cronicizării bolii hepatice (70 – 80%) și de dezvoltarea cirozei (20%) după un interval mediu de trei decenii. Carcinomul hepatocelular (3 – 4%) și ciroza, explică marea majoritate a deceselor la cei cu hepatita posttransfuzională cu această etiologie [74,75].

- Este frecventă după episoadele transfuzionale cu sânge sau produse de sânge. Perioada de incubație este variabilă, de la 2 la 26 de săptămâni, cu o medie de 7-8 săptămâni. Majoritatea cazurilor (~80%) sunt asimptomatice sau puțin zgometoase, iar simptomele atunci când sunt prezente sunt nespecifice: astenie, anorexie, dureri abdominale, fenomene pseudogripale, cu mialgii și artralгии, scădere ponderală, febra și icterul fiind descrise foarte rar la mai puțin de 30% dintre pacienți. Poate avea o evoluție prelungită și severă, rar produce însă insuficiență hepato-celulară fulminantă.[76,330]

- Serologic, la 7-8 săptămâni de contactul infectant, aminotransferazele sunt crescute peste 10-15 ori peste limita normalului, acesta fiind singurul criteriu de diagnostic în unele situații. Transaminazele pot fluctua sau pot evolua în platou, situații în care riscul de cronicizare se dublează, respectiv se triplează.[77,331]

- Factorii de prognostic negativ privind rapiditatea progresiei bolii sunt: genotipul I b, nivelul ridicat al viremiei și gradul diversității genetice a virusului (cvasispeciile), transmiterea transfuzională a VHC, imunodeficiența [74], co-infecția cu VHB sau HIV, consumul abuziv de alcool. În România prevalența genotipului 1 este de peste 99%. Apariția cirozei este favorizată de: vârsta peste 40 ani, consumul zilnic de alcool de minimum 50 g și sexul masculin, infecția asociată transfuziei, coinfecția VHB sau HIV. Dacă în ciroza compensată supraviețuirea este de 90% la 5 ani, proporția se reduce la 50% la 5 ani de la decompensare.[75]

- ARN-VHC poate fi detectat în serul pacienților la 2 săptămâni de la expunere. Este singurul marker al infecției până la apariția manifestărilor clinice și creșterea

transaminazelor. Viremia crește rapid inițial, ulterior mai lent atingând un peak (10^5 - 10^7 UI/ml) chiar înaintea debutului clinic și biologic. Scăderea sa și negativarea sunt semne de prognostic favorabil. [78,79,80,331]

- Sero-conversia se produce la 3-12 săptămâni de la apariția ARN-ului viral în ser. Întârzierea apariției Ac anti-VHC duce la erori de diagnostic în perioada de fereastră imunologică dacă nu se detectează și ARN-ul viral. Ac anti-VHC rămân timp îndelungat în serul pacienților, viremia înaltă fiind singurul marker al infecției active [80,81,331].

- În caz de infecție autolimitată (15-20%), transaminazele revin la normal, viremia devine nedetectabilă, însă anticorpii rămân timp de câteva luni în serul pacienților. Negativarea persistentă a ARN-VHC în ser poate fi asociată cu absența sa la nivel hepatic, ceea ce înseamnă eliminarea completă a virusului [80,81,331].

- Scăderea nivelului de detecție a ARN-VHC a scăzut de la 500 cp/ml la 100 cp/ml, astfel încât o parte din pacienții considerați vindecați spontan s-au dovedit de fapt a prezenta o replicare virală joasă [82,314].

- Un rol important în eliminarea virusului îl joacă LyT. Clearance-ul viral este asociat cu un important răspuns Th1 și T CD8⁺ și un răspuns slab Th2 [82, 314]

- Eliminarea spontană a virusului este asociată cu următorii factori de prognostic favorabil: sexul feminin, rasa albă, prezența icterului, viremia scăzută, alelele: HLA DRB₁*01, HLA DRB₁*04, HLA DRB₁*1101, HLA DQA₁*03, HLA DQB₁*0301 [82,314].

- În cazul evoluției spre cronicizare (75-80%), transaminazele pot reveni spre limita superioară a normalului însă viremia rămâne detectabilă la niveluri crescute. Există situații cu viremie tranzitor nedetectabilă în ser, care ulterior reapare, fapt care marchează evoluția spre cronicizare [83].

- Hepatita cronică virală C se definește prin persistența ARN-VHC mai mult de 6 luni după hepatita acută C. Dacă pentru definirea cronicizării infecției se ia ca parametru lipsa normalizării ALT, rata cronicizării la bolnavii transfuzati este apreciată la 62 – 77%, iar la cei cu achiziția bolii în comunitate la 62 %.[7,84]

- Dacă însă cronicizarea se definește prin persistența viremiei, rata cronicizării este apreciată la 80%, în unele studii chiar mai mult, iar dintre bolnavii cronici 60 – 80% au o creștere permanentă a enzimelor serice.[7,84]

- În infecțiile cronice, titrul ARN -VHC este în general stabil, iar clearance-ul spontan viral este cu totul neobisnuit.

- Sunt rare cazurile în care în cursul infecției cronice se semnalează nivele serice scăzute sau negativări tranzitorii ale ARN-HCV (în general în fazele terminale ale bolii) [7,85].

- Existența purtătorilor cronici asimptomatici este discutabilă, având în vedere particularitățile biologice ale hepatitei cronice C, în care 25 – 50 % dintre pacienți au transaminaze normale în prezenta ARN – VHC, dar biopsia hepatică evidențiază aproape totdeauna modificări morfologice care acoperă o arie foarte largă de modificări, de la cele minime la ciroza hepatică. [7,86]

- Rata cronicizării infecției acute este de 80%, iar dintre acești bolnavi 75-80 % prezintă transaminaze crescute.

- Rezoluția spontană a infecției virale C este neobisnuită, dar nivelul ARN – VHC poate fluctua sau, în stadiile avansate ale bolii hepatice, devine nedetectabil. [7,85]

- Cronicizarea variază de la 40 - 50% la 90 - 100% în funcție de vârstă (infecția la vârstă mai tânără se cronicizează mai rar), sex (sexul feminin are un efect protector), sursa infecției și mărimea inoculului (cronicizare mai frecvent posttransfuzional) și prezenta unor cofactori (coinfecția cu virus B , consumul de alcool, starea imuna a gazdei) [7,86].

- Până în 2015 pacienții cu HVC au putut beneficia, în România de administrarea tratamentului specific cu interferon pegylat - α 2 a sau interferon pegylat- α 2 b împreună cu Ribavirina. Acest tratament se adresează pacienților cu infecție HVC, naivi (fara terapie specifică anterioară) sau pretratați diagnosticați atât cu hepatită cronică cât și cu ciroză hepatică compensată.

- Criterii de includere la tratament :[187]

- viremie cantitativă detectabilă (ARN – VHC);
- transaminaze normale sau crescute;
- confirmare histologică (punctie biopsie hepatică, test fibromax cu scor $A \geq 1, F \geq 1$ și / sau Fibroscan > 1 ;

- Pragul de 65 de ani, impus inițial pentru efectuarea tratamentului a fost eliminat, cu condiția ca, peste această vârstă, să se aprecieze corect riscul terapeutic în funcție de statusul clinico-biologic al pacientului[187].

- În ultimii ani, tratamentul infecției cu VHC a suferit o revoluție majoră. Numeroase DAA administrate oral au fost aprobate pentru tratamentul VHC.

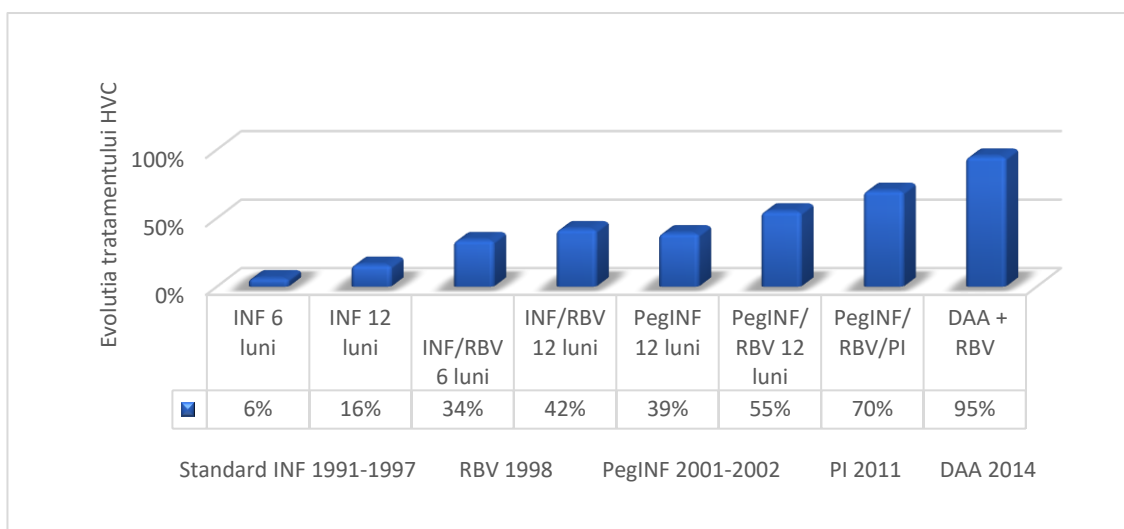


Figura 16 : Evolutia tratamentului HVC 1991 – 2014 [190]

Tratamentul fără Interferon al infecției cu VHC

În ultimii ani, tratamentul infecției cu VHC a suferit o revoluție majoră. Numeroase DAA administrate oral au fost aprobate pentru tratamentul VHC[190].

Tratamentul infecției cu virusul hepatitic C (HVC) a fost revoluționat prin introducerea de antivirale cu acțiune directă (DAA), care sunt agenți ce pot interfera cu diferite etape ale ciclului replicativ al unui virus [191,192].

Este înlocuit astfel tratamentul standard, bazat pe o combinație de interferon pegylat α (peg-INF α) și Ribavirină (RBV),care acționează pe mai multe căi nespecifice pentru a stimula răspunsul imun antiviral. DAA conduc la eradicarea virală,la mai mult de 90 % din pacienți [192].

Pe lângă faptul că sunt semnificativ mai eficiente decât terapia pe bază de interferon pentru vindecarea infecției, au beneficii suplimentare importante, incluzând un profil de tolerabilitate care le face adecvate și pacienților excluși de la tratament anterior,[193] gestionarea simplificată datorită duratei mai scurte a tratamentului și calea orală de administrare. Din păcate costurile ridicate ale acestor terapii limitează accesul la aceste medicamente, necesitând astfel o selecție riguroasă a pacienților și blocând utilizarea pe scară largă a medicamentelor.[194]

Viremia și scăderea precoce a nivelelor de ARN-VHC sunt cele mai puternice elemente pentru estimarea rezultatului tratamentului și măsurarea viremiei în timpul

tratamentului este crucială pentru stabilirea duratei tratamentului și pentru evaluarea terapiei ghidate de răspuns.[195]

Clase de antivirale cu acțiune directă (DAAs)

DAA sunt clasificate astfel : [195]

- inhibitori de protează NS3/4A (PI), funcționează prin blocarea unei enzime virale (protează) care permite virusului hepatitei C să supraviețuiască și să se reproducă în celulele gazdă.

- inhibitori de polimerază nucleozidici și nucleotidici NS5B, acestea vizează direct virusul hepatitei C pentru a împiedica replicarea acestuia. Se atașează de informațiile genetice (ARN) împiedicând multiplicarea virusului.

- inhibitorii NS5A, blochează proteina virală NS5A împiedicând virusul să se reproducă, acționând în diferite stadii ale infecției.

- Inhibitori de polimerază NS2B non-nucleozidici ,acționează pentru a opri reproducerea VHC prin introducerea ei în virus, astfel încât alte părți ale virusului hepatitei C să nu se poată atașa la acesta.

NS3/4A serin protează este necesară pentru auto - scindare în timpul replicării HCV, regiunea NS5A joacă un rol important în replicarea și asamblarea virală, iar regiunea NS5B codifică ARN polimeraza, care este necesară pentru replicarea HCV. Inhibitorii serin proteazei NS3/4A constau din inhibitori liniari de primă linie și inhibitori macrociclici considerați de linie doi [195].

Clasa de DAA	Medicament	Genotip
NS3/4A inhibitori de protează (PI)	Glecaprevir	1-6
	Paritaprevir	1-4
	Voxilaprevir	1-6
	Grazoprevir	1-3
	Sunvepravir	1-4
Inhibitori de polimerază nucleozidici și nucleotidici NS5B	Sofosbuvir	1-4
Inhibitorii NS5A	Ombitasvir	1-4

	Daclatasvir	3
	Ledipasvir	1
	Velpatasvir	1-6
Inhibitori de polimerază NS2B non nucleozidici	Dasabuvir	1

Tabel 12: Clase de DAA și genotipul pe care acționează [195]

Terapia pacienților cu HVC este dificilă și depinde de factori ce țin de caracterul virusului și gazda umană. Din factorii virali fac parte genotipul (GT)VHC, încărcătura virală de bază și răspunsul virusologic la tratament, iar cei ce țin de gazdă sunt vârsta, sexul, rasa, deprinderile vicioase, obezitatea, gradul de fibroză hepatică și polimorfismul genei IL28B [196,350].

PARTEA SPECIALĂ

CONTRIBUȚII PERSONALE

Scopul studiului: a constat în compararea eficienței și tolerabilității terapiilor pentru hepatita cronică virală C, începând cu tripla combinație, considerată în 2012 superioară terapiei clasice cu interferon și ribavirină și continuând cu noile molecule de DAA, care promiteau obținerea unui răspuns viral sustinut (SVR) de 100%, cu posibilitatea eradicării infecției HCV.

Principalele obiective ale studiului meu constau în evaluarea eficienței diferitelor scheme terapeutice în tratamentul pacienților cu hepatită cronică virală C și impactul lor pe termen lung privind îmbunătățirea calității vieții.

Material și metoda:

Selectia pacienților:

Studiul a fost efectuat în cadrul Clinicii de Boli infecțioase Constanța, în Spitalul Clinic Județean Constanța și în ambulatorul de specialitate Gastroenterologie.

Structura cercetării în trei substudii:

- Substudiul 1 : pacienți aflați în tratament cu PegINF α -2a (INF) și Ribavirină (RBV) la care s-a adăugat inhibitor de protează de primă generație NS3/4A (DAA) - Telaprevir.
- Substudiul 2: pacienți aflați în tratament cu scheme "interferon free" (inhibitor de proteaza, inhibitor de polimeraza, inhibitor de NS5A ± Ribavirina).
- Substudiul 3 : dedicat evaluării calității vieții pacienților cu hepatită cronică virală C care au beneficiat de terapia "interferon free", comparativ cu pacienții care nu au beneficiat de tratament datorită neindeplinirii criteriilor de eligibilitate.

Am utilizat comparativ lotul de 154 pacienți infectați cu VHC care nu au beneficiat de terapie antivirală specifică din diverse motive, dar care au fost evaluați clinic, virusologic și biologic pentru a evidenția influența factorilor ce țin de virus sau de gazdă în evoluția naturală a bolii hepatice, precum și pentru evaluarea calității vieții pacientului diagnosticat cu HVC dar netratat, comparativ cu calitatea vieții pacientului cu HVC care a beneficiat de terapie antivirală "interferon free".

Algoritm de lucru

Conform recomandărilor EASL 2018 toți pacienții cu hepatită cronică virală C trebuie să beneficieze de terapie antivirală, creșterea accesului pacienților la noile scheme de tratament interferon free, după o evaluare prealabilă biologică, virusologică, respectiv excluderea contraindicațiilor și obținerea consimțământului pacientului pentru inițierea tratamentului.

Pacienții luați în studiu au fost împărțiți în funcție de schema terapeutică urmată :

- Substudiul 1 : Peg – INF + Ribavirină + Telaprevir (inhibitor de protează de primă generație NS3/4A) – 24 pacienți.
- Substudiul 2 : scheme interferon free ± Ribavirina – 52 pacienți.
- Substudiul 3: pacienți cu HVC evaluați (în perioada 2016 - 2018) dar care nu au îndeplinit criteriile de eligibilitate – 154 pacienți (92 pacienți au acceptat participarea la studiul privind calitatea vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, semnând consimțământul informat).

Durata tratamentului a fost variabilă în funcție de schema de tratament folosită răspunsul la tratament, toleranța pacientului.

Răspunsul la tratament a fost evaluat prin determinarea ARN – VHC, la finalizarea tratamentului și la 12 săptămâni de la finalizarea tratamentului (SVR).

Toți pacienții au fost urmăriți clinic, biologic, histologic și virusologic.

Ca o noutate, pentru pacienții substudiului 3, care nu au îndeplinit criteriile de eligibilitate, s-a efectuat evaluarea calității vieții prin aplicarea chestionarului SF-LDQOL (forma scurtă), elaborat pentru aprecierea calității vieții pacientului cu afecțiuni hepatice cronice (LDQOL) conține 16 întrebări care evaluează: simptomele legate de boală, consecințele bolii hepatice, concentrarea/memoria, problemele cauzate de boală, speranța de viață, stigmatele bolii hepatice și problemele sexuale) și chestionarul SF – 36 (chestionar generic, conține 11 întrebări, structurate pe diferite dimensiuni ale calității vieții (CV), inclusiv statusul funcțional și componenta mintală de sinteză).

S-au studiat date demografice (mediu de proveniență, rasă, sex), date personale, (vârstă, greutate), co-morbidități și importanța lor în evoluția hepatitelor cronice.

Evoluția fibrozei hepatice a fost evaluată la un număr de pacienți prin punctie biopsie hepatică și la toți pacienții prin Fibromax, înainte de inițierea terapiei antivirale.

Genotipul viral s-a realizat la un număr restrâns de pacienți, dar suficient pentru a trage concluzii pertinente asupra influenței sale în evoluția bolii hepatice.

Criterii de includere la tratament pentru pacienții din Substudiul I:

- ❖ Pacienții cu infecție cu VHC, cu vârsta de la 18 ani până la 70 ani.
- ❖ Pacienți cu infecție VHC, cu fibroză F3-F4 evaluate prin biopsie hepatică sau evaluări non-invazive de așteptare, ar fi Fibroscan, elastografia, sau FibroTest.
- ❖ Pacientul trebuie să fi avut o biopsie hepatică înainte de screening (sau între screening și vizita de bază), cu excepția cazului în care ar fi avut o contraindicație pentru procedura sau orice dovadă a hipertensiunii portale. Pentru pacienții care au avut o biopsie hepatică efectuată la mai mult de 2 ani înainte de screening sau fără o biopsie (în cazul unei contraindicații sau a hipertensiunii portale), a fost necesară o evaluare non-invazivă prin efectuarea de Fibroscan, elastografie sau FibroTest, care nu ar fi trebuit să fie mai veche de 6 luni înainte de screening.
- ❖ Infecția cronică cu virusul hepatitis C (HVC), trebuie să fie confirmată de una din următoarele: prezența anticorpilor anti-HCV și/sau a acidului ribonucleic VHC (ARN) cu cel puțin 6 luni înainte de vizita de screening și/sau prezența fibrozei la biopsie.
- ❖ Genotip 1 al infecției VHC cu ARN VHC plasmatic > 10.000 UI/ml (ambele confirmate la screening).
- ❖ Pacienții cu răspuns parțial și nul la tratamentul anterior cu PegINF, PegINF α -2a sau PegINF α -2b în asociere cu ribavirină (RBV).
- ❖ Pacientul trebuie să fi avut cel puțin o schema de tratament, documentată cu PegINF α -2a sau PegINF α -2b în asociere cu ribavirină (RBV), (cel puțin 12 săptămâni pentru răspuns nul și 20 săptămâni pentru răspuns parțial).
- ❖ Pacienții (barbați și femei) vor folosi bariera dublă de contracepție.

Criterii de excludere pentru pacienții din Substudiul I:

- ❖ Ciroza hepatică decompensată, dovedită prin modificări ale probelor de laborator sau alte afecțiuni patologice active care contraindică tratamentul.
- ❖ Fără hepatocarcinom sau alte afecțiuni maligne.
- ❖ Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau non genotip 1 hepatita C, sau afecțiuni hepatice care nu au legătură cu infecția cu virusul hepatitis C.
- ❖ Anterior, alt tratament pentru virusul hepatitis C, altul decât PegIFN și RBV.
- ❖ Sarcina sau alăptare.

Pacientii au fost evaluați inițial atât clinic prin examen fizic cât și paraclinic prin analize de laborator (HLG, analiza biochimică, examen sumar urina, genotipare), biopsie hepatică sau fibroscan / fibromax, ecografie abdomino- pelvină, electrocardiogramă.

Evaluarea ulterioară s-a efectuat la 1, 2, 4, 6, 8, 12 săptămâni prin analize de laborator (HLG, ALT, AST, BT, BD, profil lipidic, acid uric, electroliți), examen sumar urina, EKG, examinări fizice complete iar la femei s-a efectuat test de sarcina.

Evaluarea răspunsului terapeutic se efectuează prin analiza:

1. răspunsului virusologic:

- ❖ ARN-VHC cantitativ la 4 săptămâni de tratament (RVR facultativ);
- ❖ ARN-VHC cantitativ la 12 săptămâni de tratament (RVP);
- ❖ ARN-VHC cantitativ la 24 săptămâni de la finalul tratamentului (RVS);
- ❖ ARN-VHC cantitativ la 48 săptămâni de tratament (EOT);

Noi am efectuat evaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni de tratament antiviral prin asociere de inhibitor de protează (Telaprevir) la terapia standard PegINF + Ribavirina, pacientii continuand tratamentul până la 48 de săptămâni doar cu Peg-INF si Ribavirină.

Pacientii au fost monitorizati si evaluati doar pe perioada administrarii triplei terapii.

2. răspunsului biochimic : - ALT/AST la 4 săptămâni, 12 săptămâni, 24 saptamani;

3. răspunsului histologic : - examen anatomopatologic și scorificare METAVIR la inițierea terapiei și facultativ la 2 ani;

Pentru pacienții diagnosticați cu hepatită cronică virală C dar netratati, din diverse motive, folositi ca lot martor, evaluarea clinică, biologică, serologică si imagistică s-a realizat la interval de 3 luni. Am urmarit avand in evolutie, ca scop principal, evidentiarea aparitiei Cirozei hepatice decompensate si a hepatocarcinomului la pacientii netratati.

Criterii de includere la tratament pentru pacientii din Substudiul II:[263]

- ❖ Pacienții cu F3 naivi (fără tratamente antivirale anterioare) [263];
- ❖ Pacienții cu F3 experimentați la tratamentul cu interferon [263];
- ❖ Pacienții cu F4 (ciroză compensată Child Pugh ≤ 6) naivi [263];
- ❖ Pacienții cu F4 (ciroză compensată Child-Pugh ≤ 6) experimentați la tratamentul cu interferon [263];
- ❖ Pacienții cu coinfecție VHC-HIV [263];
- ❖ Pacienții cu coinfecție VHC-VHB [263];

- ❖ Pacienții cu hepatocarcinom (HCC) [263] ;
- ❖ Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, cu rată de recidivă redusă, după evaluarea imagistică și acordul specialistului oncolog [263];
- ❖ Pacienții cu F2 naivi și experimentați terapeutic și următoarele afecțiuni asociate/concomitente: crioglobulinemie mixta, boala renală asociată infecției VHC (glomerulonefrită membrano-proliferativă), limfom cu celule B nonHodgkin la care prin tratamentul curativ standard se poate înregistra o exacerbarea replicării virale C, hemofilie, talasemie majoră, hepatocarcinom [263];

Criterii de excludere pentru pacienții din Substudiul II [264]:

- ❖ ciroza hepatică decompensată (definită prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezența complicațiilor: ascită sau/și hidrotorax, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică - documentate medical, în prezent sau în antecedente) [264];
- ❖ cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație, la mai puțin de 6 luni post - procedură sau în prezența criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă postprocedură [264];
- ❖ afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ [264];
- ❖ contraindicațiile medicamentoase [264];

Toți pacienții au fost evaluați la începutul tratamentului, prin efectuarea examenului clinic și paraclinic (HLG, transaminaze serice, albumina serică, bilirubina, timp de protrombina, creatinina serică, α -fetoproteina, ARN-HVC, Fibromax), ecografie abdominală, EDS, CT/IRM (dacă valoarea α -fetoproteinei este > 50 ng / dl, pentru excluderea hepatocarcinomului) evaluarea coinfectiei cu virusul HVB sau HIV.

S-au efectuat inventarierea comorbidităților extrahepatice (pulmonare, cardiace, renale etc) [262] precum și a medicației aferente înainte de inițierea terapiei antivirale cât și pe parcursul terapiei dacă se considera necesar, în vederea stabilirii contraindicațiilor sau a eventualelor interacțiuni medicamentoase.

Monitorizarea tratamentului se efectuează prin :

- ❖ evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei : ALT, AST, scorul Child – Pugh (F4), ARN VHC la sfârșitul celei de a-12-a săptămâni de tratament.

❖ evaluarea răspunsului virusologic sustinut (RVS) : ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

❖ pacienții cu ciroza hepatică (F4) vor fi monitorizați la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensării, evaluarea riscului de sângerare variceală, dezvoltarea HCC.

Criteriile de evaluare a rezultatului terapiei sunt :

❖ răspunsul viral sustinut (RVS): ARN VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea terapiei.

❖ răspunsul tardiv : ARN VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub < 15 UI / ml dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea terapiei.

❖ lipsa de răspuns : ARN VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfârșitul tratamentului (în acest caz nu mai este necesară determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului).

❖ recădere : ARN VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului, indiferent de valoarea ARN VHC.

Analiza statistica a datelor : Datele obținute pentru lotul studiat au servit la completarea unei baze de date, utilizând programul SPSS V.21.0, același program fiind folosit și la prelucrarea statistică a datelor. Valorile bazale ale variabilelor cantitative continue au fost raportate ca medie și deviație standard, iar variabilele categoricale au fost raportate ca număr de pacienți (%). Pentru compararea variabilelor de tip scalat intergrupuri s-a aplicat testul Mann-Whitney U.

Indicele de corelație Pearson analizează legătura de dependență între seriile de variabilitate ale seturilor de date. El poate fi cuprins între +1 și -1, fiind cu atât mai mare în valoare absolută, cu cât corelația este mai strânsă. Astfel, în cazul unui coeficient de corelație foarte apropiat de +1, vorbim de o dependență foarte mare a fenomenelor, dependență pozitivă, iar pentru un coeficient apropiat de -1, vorbim de o dependență mare, dar negativă. Cu cât valoarea acestuia se îndepărtează mai mult de limite, apropiindu-se de zero, cu atât intensitatea legăturii este mai mică.

Formula matematică pentru coeficientul de corelație este :

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

Semnificația statistică a testelor efectuate a fost interpretată în funcție de valoarea lui P :

- a) dacă $0,01 \leq P < 0,05 \rightarrow$ rezultatele sunt semnificative statistic;
- b) dacă $0,001 \leq P < 0,01 \rightarrow$ rezultatele sunt înalt semnificative statistic;
- c) dacă $P < 0,001 \rightarrow$ rezultatele sunt foarte înalt semnificative statistic;
- d) dacă $P \geq 0,05 \rightarrow$ rezultatele sunt nesemnificative statistic.

REZULTATELE STUDIULUI

Înrolarea pacienților pentru programul de tratament antiviral:

Dupa cum am amintit in capitolul anterior, perioada de studiu propriu-zisă a fost subîmpărțită în intervale pe ani de studiu, urmărindu - se eficiența si tolerabilitatea noilor terapii antivirale in era DAA si evoluția pacienților sub tratamentul antiviral, calitatea vietii pacientilor tratati cu DAA de ultima generatie.

Studiul s-a desfășurat atât în cadrul Spitalului Clinic de Boli infectioase Constanța cât și în Clinica de Medicină internă a Spitalului Clinic Județean Constanța, ulterior în ultimele 12 luni (anul 2018) și în ambulatoriul de Gastroenterologie.

Interval de studiu	Număr subiecți
Oct 2012 – dec 2013	110
Ian 2014-dec 2015	128
Ian 2016 – dec 2017	136
Ian 2018 – iun 2018	48

Tabel 1: Pacienti diagnostici cu HC cu VHC pe ani de studiu

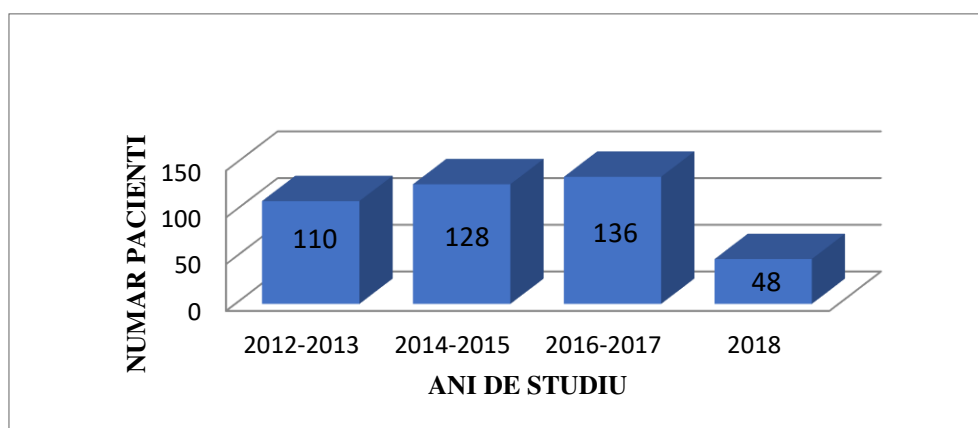


Figura 1: Pacienti diagnostici cu HC cu VHC pe intervale de studiu

Intervalul de timp ianuarie 2018 – iunie 2018 a fost rezervat selecției pacienților care îndeplinesc criteriile de includere la terapia antivirală, respectiv includerea acestora la tratament până în iunie 2018, ulterior monitorizarea acestora prin determinarea ARN-VHC la finalizarea tratamentului, sfârșitul celei de-a 12-a săptămâni respectiv ziua 85-91 și la 3 luni de la finalizarea tratamentului, ziua 169-175 (RVS), precum și pentru analiza statistică a datelor obținute pe toată perioada studiului.

În urma aplicării criteriilor de excludere, din totalul de 422 pacienți, diagnosticați cu HVC în intervalul octombrie – iunie 2018, 76 pacienți, au efectuat terapia antivirală cu mențiunea că în intervalul 2016-2018 au fost evaluați doar pacienții din cadrul Clinicii Medicină Internă a Spitalului Clinic Județean Constanța și ambulatoriul de Gastroenterologie.

Interval de studiu	Număr subiecți tratați
Oct 2012 – dec 2013	24
Ian 2014 – dec 2015	22
Ian 2016 – iun 2018	30
2012 - 2018	76

Tabelul 2: Înrolarea în tratament a pacienților cu HC cu VHC pe ani de studiu

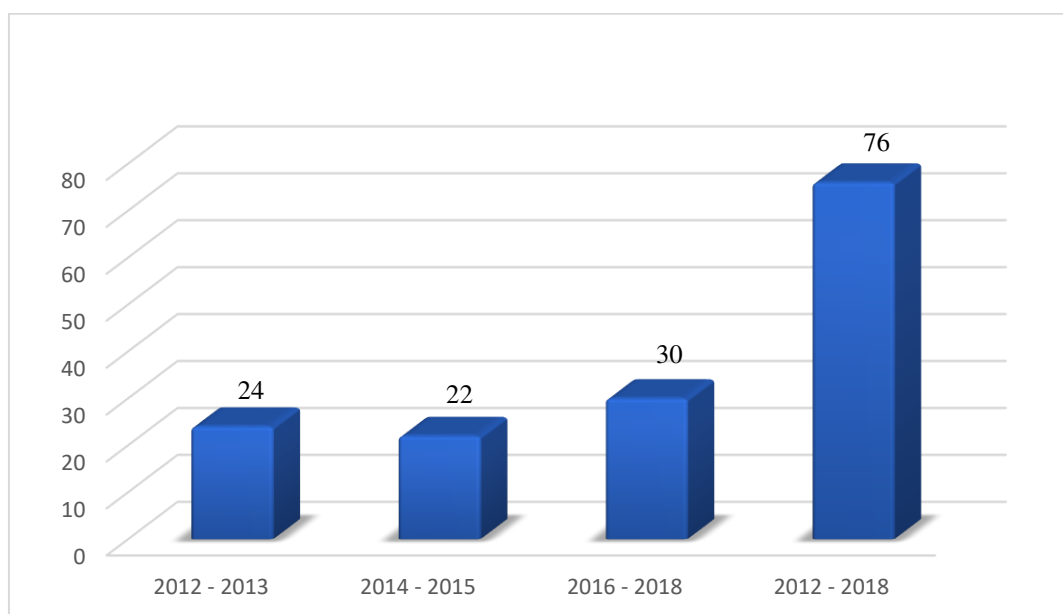


Figura 2: Curba înrolării în tratament a pacienților tratați cu HC cu VHC

Restul pacienților au fost excluși în urma aplicării criteriilor de excludere, fie s-au răzgândit în privința efectuării terapiei după trecerea în revistă alături de medicul curant a posibilelor efecte adverse ale terapiei, precum și datorită comorbidităților și a medicației concomitente administrate care contraindică terapia antivirală.

Analiza datelor a arătat un număr mai mare de pacienți tratați în ultima perioadă a studiului comparativ cu prima perioadă a studiului respectiv 2012 – 2013, cu mențiunea că selecția pacienților pe criterii de eligibilitate și an de studiu, s-a făcut ținând cont de schema terapeutică aleasă la momentul includerii pacienților în studiu, valabil și pentru pacienții excluși de la tratament, având în vedere criteriile de excludere diferite în funcție de schema terapeutică utilizată la momentul respectiv.

Interval de studiu	Subieci diagnosticați cu HVC		Cazuri eligibile pentru tratament		Cazuri excluse de la tratament	
	Nr	Procent %	Nr	Procent %	Nr	Procent %
Oct 2012 – dec 2013	110	100%	24	21,81%	86	78,18%
Ian 2014 – dec 2015	128	100%	22	17,18%	106	82,81%
Ian 2016 – Iun 2018	184	100%	30	16,30%	154	83,69%

Tabel 3: Pacienti cu HVC diagnosticați și tratați pe ani de studiu

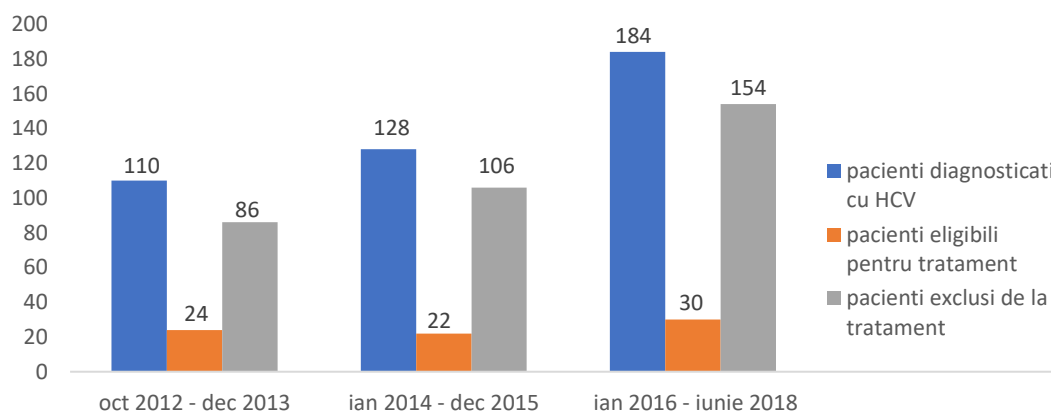


Figura 3: Corelații între anii de studiu în privința pacienților diagnosticați și tratați

Scopul inițial al tratamentului a fost evidențierea eficienței și tolerabilității terapiei cu DAA la pacienții cu Hepatită cronică virală C, având în vedere lansarea în anul 2011 a două preparate cu acțiune antivirală direct, de primă generație din clasa Inhibitorilor de protează, Boceprevir, respectiv Telaprevir, care în combinație cu PegIFN și Ribavirină au determinat un RVS de 73 % respectiv 67% la pacienții cu HVC, genotip 1.

Tripla terapie a avut o durată de viață scurtă de la lansare până la momentul când nu mai era recomandată atât de către Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL), cât și de Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) în 2014, datorită apariției noilor DAA extrem de eficiente și sigure.

Teza își propune să evidențieze actual, eficiența și tolerabilitatea triplei terapii, comparativ cu terapia "interferon free", precum și calitatea vieții pacienților tratați cu scheme "interferon free" comparativ cu pacienții netratați din diverse motive, neîndeplinirea criteriilor de eligibilitate, co-morbidități asociate, respectiv refuzul pacientului.

Având în vedere efectele adverse severe ale medicației antivirale, au fost respectate cu strictețe toate contraindicațiile care interferează cu administrarea terapiei. Au fost excluși 346 pacienți în ordinea frecvenței, datorită neîndeplinirii criteriilor de eligibilitate la momentul evaluării inițiale, respectiv datorită în principal co-morbidităților, refuzul pacientului, vârsta pacientului (criteriu valabil pentru pacienții substudiului I).

Pacienti excluși pentru contraindicații	Cauze de excludere de la tratament		
	Comorbidități	Refuzul pacientului	Varsta
Nr	312	26	8
Procent	90,17	7,51	2,31

Tabelul 4: Cauze de excludere de la terapia antivirală

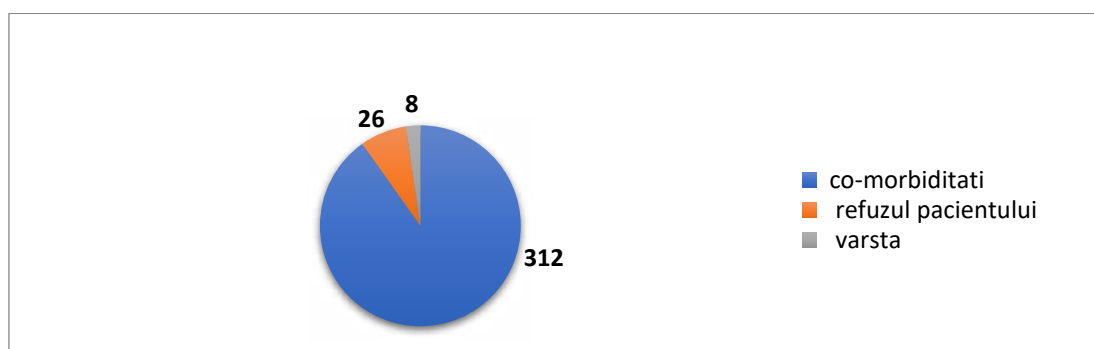


Figura 4: Cauze de excludere din studiu

Co-morbiditățile care au interferat negativ cu includerea la tratament a pacienților cu HVC, au fost în ordinea frecvenței astfel: ciroza hepatică clasa Child B/C, afecțiuni grave cardiovasculare și respiratorii, diabet zaharat insuficient controlat prin tratament și regim igienodietetic, afecțiuni psihiatrice, co-infecții HIV.

Pacienți	Co-morbidități				
	CH CHILD B/C	Afecțiuni cardio- respiratorii severe	Diabet zaharat necontrolat	Psihoze / Depresie	Co-infecție HIV
Număr	128	74	58	56	4
Procent %	40,1	23,71	18,58	17,94	1,28

Tabel 5: Co-morbidități importante care au interferat cu includerea pacienților în studiu

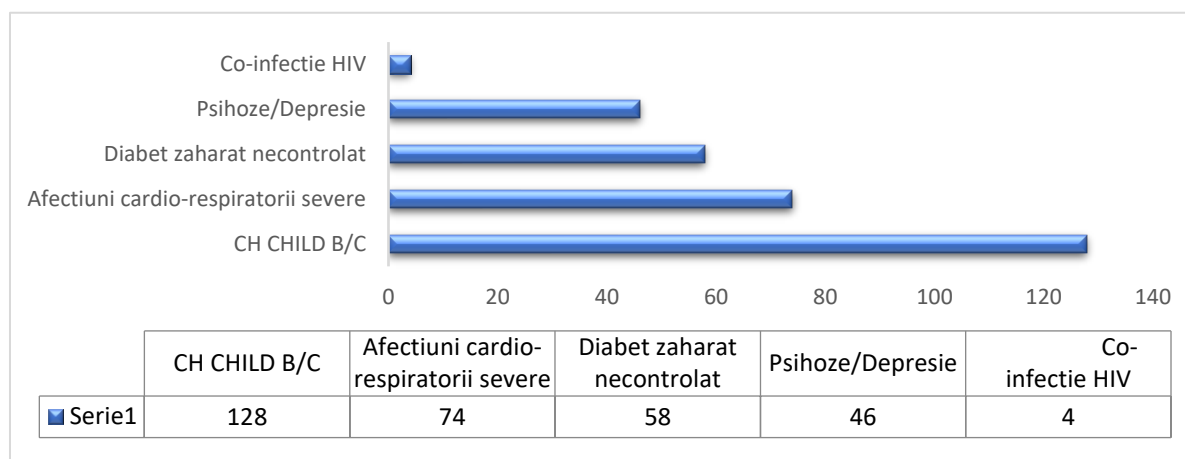


Figura 5: Co-morbidități care au interferat cu includerea pacienților la tratament

În ceea ce privește vârsta pacienților, aceasta a fost un criteriu de selecție important în momentul evaluării oportunității inițierii terapiei antivirale, pentru lotul A de pacienți, conform criteriilor de includere la tratament care recomandă vârsta cuprinsă între 18 ani până la 70 de ani, astfel au fost excluși de la tratament 8 pacienți cu vârsta peste 70 ani, intervalul de vârstă pentru pacienții excluși fiind cuprins între 75 ani – 78 ani.

Evaluarea datelor generale ale loturilor studiate:

Analiza datelor generale ale pacienților studiați este împărțită astfel :

➤ substudiul I , pacienți care au efectuat tratament cu Peg-INF + Ribavirina + Telaprevir (Inhibitor de proteaza de prima generatie, NS3/4A), 24 pacienti ;

➤ substudiul II, pacienți care au urmat tratament cu scheme interferon free (inhibitor de polimeraza, inhibitor de NS5A ± Ribavirina), 52 pacienți ;

➤ substudiul III, cuprinde 2 loturi de pacienți:

- L0 pacienți cu HVC evaluați clinic și paraclinic în perioada 2016 – 2018 dar care nu au indeplinit criteriile de eligibilitate în vederea includerii la terapia antivirală, 154 pacienti, dintre acestia 94 pacienți au participat la evaluarea calitatii vietii pacientilor cu HVC;

- L1 pacienți cu HVC care au fost tratați cu scheme interferon free acceptând participarea la studiul privind calitatea vietii, inainte si dupa tratament.

Pentru evaluarea Calitatii vietii pacientilor cu HVC, s-a folosit Chestionarul SF – LDQOL elaborat pentru aprecierea calității vieții pacientului hepatic [257,259].

Acest chestionar este util pentru aprecierea relatiei dintre calitatea vietii pacientului cu afectiune hepatică cronică și evaluarea modului în care acesta constientizează îmbunătățirea calității vietii după efectuarea tratamentului. Pentru un rezultat cât mai elocvent este util a se efectua acest chestionar înainte și după efectuarea tratamentului antiviral.

Rezultatele și analiza datelor Chestionarului SF - LDQOL confirmă necesitatea evaluării calității vieții pacienților cu afectiuni hepatice cronice, periodic, înainte și după efectuarea terapiei antivirale dar totodată este utilă aplicabilitatea acestuia și la distanță de la terminarea tratamentului atunci cand se efectuează controlul la 12 săptămâni de la finalizarea tratamentului (SVR), cu scopul monitorizarii cât mai eficiente a calității vieții pacientului precum si impactul psihologic al bolii hepatice asupra calității vieții.

Substudiul I.

Cuprinde 24 pacienți cu Hepatita cronica virala C și genotip 1, care au urmat terapie antivirală cu : PegINF- α și Ribavirină la care s-a adăugat inhibitor de protează NS3/4A (Telaprevir).

Tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) a crescut rata de răspuns virologic susținut (SVR) la pacientii cu Hepatita cronica virala C, genotipul 1 și a determinat

scurtarea duratei tratamentului la mulți pacienți, dar acești agenți au o barieră scăzută la rezistență.

Studiile inițiale de monoterapie, au evidențiat o suprimare promptă a virusului și apariția rapidă a rezistenței, necesitând administrarea acestora împreună cu interferon alfa și ribavirină pentru prevenirea rezistenței, la 12 săptămâni și 24 de săptămâni după oprirea tratamentului cu DAA.[258,259]

Studiul efectuat pe acest lot de pacienți, analizează tripla terapie din punct de vedere a tolerabilității și eficienței doar pe perioada administrării DAA (Telaprevir timp de 12 săptămâni).

Durata asocierii terapiei cu DAA (Telaprevir 2250 mg / zi, 750 mg la 8 ore, după masă) la tratamentul standard a fost de 3 luni, cu rezultate remarcabile virusologice, ceea ce dorim să evidențiem prin studiul nostru.

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic și biologic atât înainte de terapie cât și post terapeutic.

S-au efectuat: - teste diagnostice pentru detectarea anticorpilor HCV prin metoda izoenzimatică ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)[261];

- teste moleculare în vederea detectării genotipului viral și pentru evaluarea încărcăturii virale prin metoda PCR (Cobas 6800, Roche Molecular Diagnostics) pentru confirmarea diagnosticului [261];

Determinarea încărcăturii virale s-a efectuat la începutul terapiei și la finalizarea acesteia.

S-au efectuat teste hematologice (HLG), teste biochimice (GOT (ALT), GPT (AST), GGT, FA, uree, creatinină [261], INR, albumina serică;

Evaluarea gradului de fibroză hepatică s-a efectuat prin biopsie hepatică sau prin teste noninvazive (Fibroscan, Fibrotest).

Rezultate pentru substudiul I:

Evaluarea evoluției pacienților substudiului I din punct de vedere al răspunsului la tratament, al eficienței și tolerabilității.

Principalul scop al administrării terapiei antivirale cu DAA (inhibitor de protează de prima generație NS3/4A), a fost obținerea unei negativări virale sustinute.

La pacienții infectați cu VHC, genotip 1, șansele unui răspuns virologic susținut (SVR) cu standardul anterior de tratament (Peg-IFN- α + ribavirină) erau de numai 40-50%.

Terapia triplă, cu DAA în asociere cu Peg-IFN- α + Ribavirină, a fost considerat noul standard de îngrijire a pacienților cu hepatită cronică virală C infectați cu genotipul 1 [275,276,277].

Tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) [277] a crescut rata de răspuns virologic susținut (SVR) la infecția cu genotipul 1 și scurtarea duratei tratamentului la mulți pacienți, dar acești agenți au o barieră scăzută la rezistență.

Studiile initiale de monoterapie ale DAA, au prezentat o suprimare promptă a activității virale și o apariție rapidă de rezistență, necesitând ca aceștia să poată fi administrați împreună cu un interferon alfa și ribavirină pentru a preveni rezistența, la 12 săptămâni și 24 de săptămâni după oprirea tratamentului DAA [267,268].

Răspunsul la tratament se evaluează prin negativarea viremiei, adică ARN-VHC cantitativ nedetectabil prin tehnica PCR.

Am analizat efectul terapiei triple, incluzând DAA (Telaprevir timp de 12 săptămâni) în ceea ce privește tolerabilitatea și eficiența.

S-a determinat răspunsul virusologic precoce, și anume, negativarea viremiei sau scăderea acesteia cu 2log la 12 săptămâni de tratament (RVP).

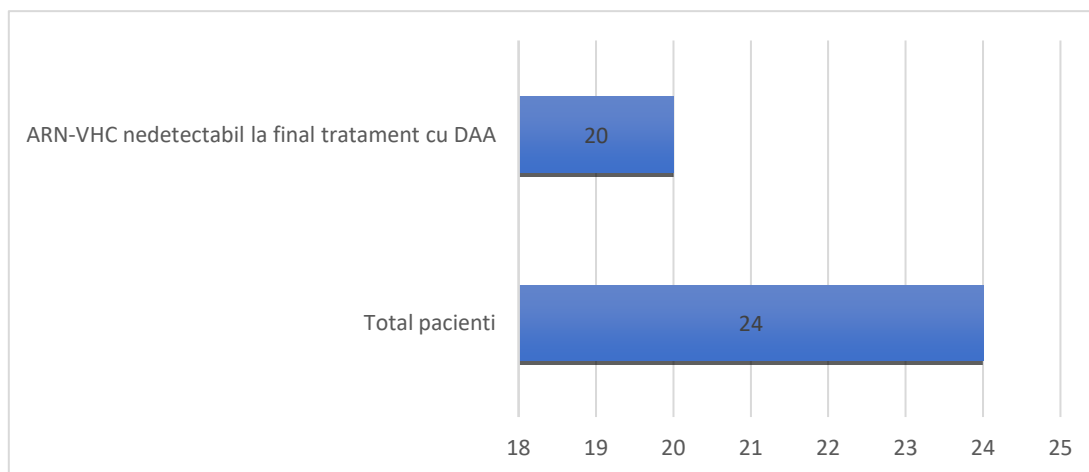


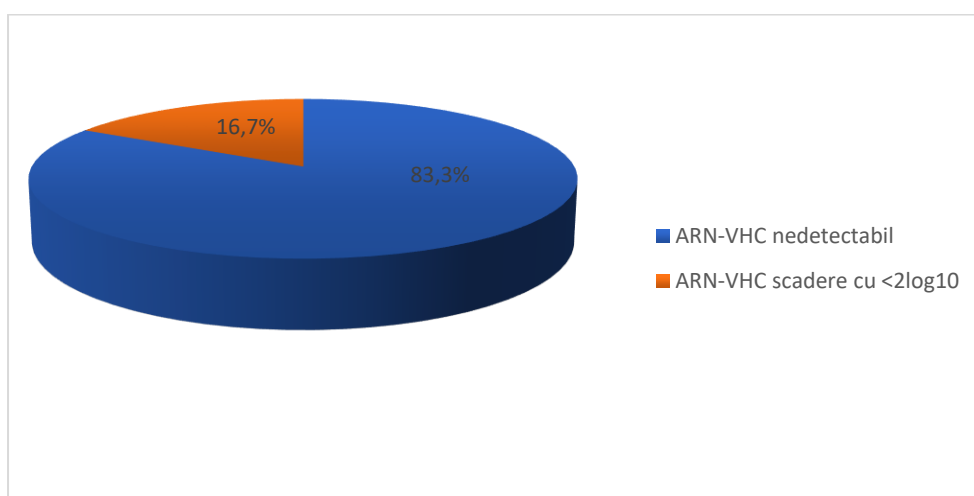
Figura 17. Distribuția pacienților în funcție de ARN – VHC nedetectabil la finalul tratamentului.

Din cei 24 pacienți care au urmat tratamentul, 20 pacienți au obținut după 12 săptămâni de tratament, ARN-VHC nedetectabil, ceea ce reprezintă un procent de 83,3%, comparativ cu cei 4 pacienți la care ARN -VHC a avut o valoare $< 2 \log$, reprezentând un procent de 16,6%, cu o valoare semnificativă statistic ($p < 0,0298$).

Tabel 12. Distribuția pacienților în funcție de răspunsul la terapie

<i>Schemă tratament</i>	ARN-VHC la 12 săptămâni de terapie	
	Nedetectabil	Scadere cu $<2\log_{10}$
<i>PegINF + Ribavirină + Telaprevir</i>	20 pacienti 83,3%	4 pacienti 16,7%

Figura 18. Repartiția pacienților în funcție de răspunsul la terapie



Înainte de era DAA, răspunsul virusologic sustinut (SRV), cu terapia standard PegINF si Ribavirină era de doar 40-50 %.

Tripla terapie cu DAA in combinatie cu PegINF α si Ribavirina a fost considerată terapia standard pentru pacientii cu hepatită cronică virală C si genotip 1,datorită obținerii unui RVS de 83,3%, după 12 săptămâni de tratament.

Tolerabilitatea a fost variabilă. In cele ce urmeaza voi prezenta cele mai frecvente reactii adverse ale triplei terapiei,intalnite la pacientii din studiul nostru.

Noile antivirale cu actiune directa (DAA), au revolutionat tratamentul hepatitei cronice virale C determinând o rată de vindecare de 95-99% și prezentând un profil de siguranță mai bun în comparație cu regimurile vechi pe bază de Interferon si Ribavirină.

Voi prezenta pe scurt definițiile efectelor adverse din punctul de vedere al Administrației SUA pentru alimente si medicamente.

Un efect advers a fost definit ca orice eveniment medical necorespunzător asociat cu utilizarea unui medicament la om, indiferent dacă a fost sau nu a fost considerat legat de droguri.

Efectele adverse severe au fost definite ca moartea, orice eveniment care pune viața în pericol admiterea în spital, spitalizarea prelungită, incapacitatea persistentă sau semnificativă sau întreruperea substanțială a capacității de a desfășura funcții normale de viață, anomalia congenitală sau orice eveniment considerat grav din punct de vedere medical [278].

Pentru pacienții Substudiului I reacțiile adverse cele mai frecvente sunt prezentate în cele ce urmează conform tabelului de mai jos.

Tabelul 13. Distribuția pacienților în funcție de prezența reacțiilor adverse

Nr	Reacție adversă	Frecvență	Procent %
1.	Anemie	17 pacienti	70,8%
2.	Leucopenie	10 pacienti	41,6%
3.	Trombocitopenie	14 pacienti	58,3%
4.	Hiperbilirubinemie	3 pacienti	12,5%
5.	Hiperuricemie	8 pacienti	33,3%
6.	Hipocalcemie	4 pacienti	16,6%
7.	Scadere ponderală	4 pacienti	16,6%
8.	Prurit anal	4 pacienti	16,6%

Din punct de vedere al reacțiilor adverse generale, cea mai frecventă a fost anemia, 17 pacienți (70,8%), urmată de trombocitopenie 14 pacienți (58,3%), leucopenie 10 pacienți (41,6%), hiperuricemie 8 pacienti (33,3%), hipocalcemie 4 pacienti (16,6%), scadere ponderală 4 pacienti (16,6%), prurit anal 4 pacienti (16,6%) si hiperbilirubinemie 3 pacienti (12,5%).

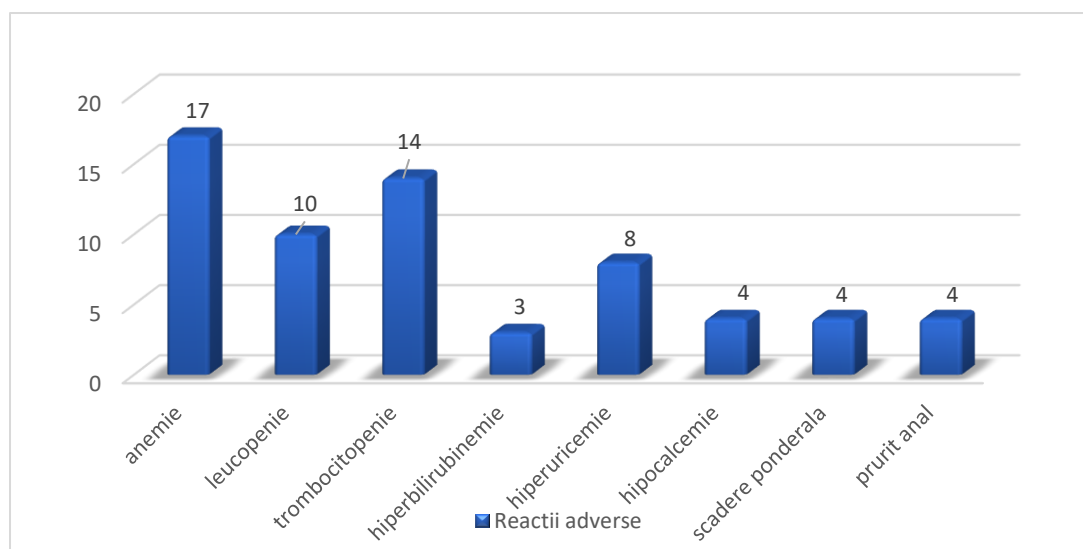


Figura 19. Repartitia pacientilor in functie de prezenta reactiilor adverse

Concluzii si discutii pentru Substudiul I .

❖ Tripla terapie cu DAA in combinație cu PegINF - α si Ribavirină a fost considerată terapia standard la momentul efectuării studiului, pentru pacienții cu Hepatită cronică virală C si genotip 1 datorită obținerii unui RVS de 83,3 % după 12 săptămâni de tratament, comparativ cu terapia standard la care RVS a fost de doar 40 – 50 %.

❖ Tolerabilitatea a fost variabilă, in primul rând datorită prezenței reacțiilor adverse, anemia fiind evidențiată la > 50 % din pacienți (70,8 %). A predominat forma moderată de anemie (47%, 8 pacienți), urmată de forma usoară (20,8 %, 5 pacienti), forma severă fiind prezentă la 4 pacienti (24%).

❖ Pacienții care au prezentat anemie severă si aveau asociat la terapie Ribavirină, s-a redus doza de ribavirină la 600 mg / zi si nu a fost necesară intreruperea administrării de Telaprevir. Un pacient cu Hb = 7,5 g / dl a necesitat reducerea dozei de Ribavirină dar si administrarea de sânge izogrup izoRh.

❖ Leucopenia a fost prezentă in studiul nostru la aproximativ 40 % din pacienti cu predominenta formei usoare fără implicații asupra terapiei.

❖ Trombocitopenia forma usoară a fost prezentă la 50% din pacienti fără a necesita ajustarea dozei de tratament antiviral.

❖ Hiperuricemia în forma severă a fost prezentă la 5 pacienți cu o predominanță la sexul masculin necesitând asocierea la tratament de Allopurinol în doză de 300 mg / zi pe toată perioada tratamentului.

❖ Hipocalcemia în forma severă a fost prezentă la 2 pacienți fără a necesita întreruperea medicației, s-au administrat preparate de calciu cu evoluție favorabilă.

❖ Scăderea ponderală a fost prezentă la 4 pacienți cu o predominanță a formei ușoare și o pondere mai mare la genul feminin 3:1. Nu a fost necesară întreruperea medicației sau modificarea dozelor terapiei antivirale.

❖ În toate studiile clinice au fost raportate evenimente anorectale la 29 % dintre subiecții tratați cu DAAs. Majoritatea acestor evenimente ano-rectale au inclus hemoroizi, disconfort ano-rectal, prurit anal și arsură rectală care au fost ușoare până la moderate ca severitate [265,266,267]. În studiul nostru pruritul anal a fost prezent la 4 pacienți (16,6%) care s-a remis complet la finalizarea tratamentului.

❖ Tripla terapie a avut o durată de viață scurtă de la lansare până la momentul la care nu a mai fost recomandată atât de către Asociația Europeană pentru studiul ficatului (EASL) cât și de Asociația Americană pentru studiul bolilor ficatului (AASLD) în 2014, în principal datorită apariției noilor molecule de DAA extrem de eficiente și sigure.

Substudiul II .

Trei noi DAA HCV au fost licențiate în UE în 2014, pentru utilizarea ca parte a terapiilor combinate pentru infecția cu VHC. Sofosbuvir este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală [282] și care este indicat în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice[282], a fost aprobat în ianuarie 2014. Simeprevir, un al doilea DAA, de prima generație NS3/4A inhibitor de protează activ împotriva genotipurilor 1 și 4 a fost aprobat în mai 2014. Daclatasvir, un inhibitor pangenotipic al NS5A, a fost aprobat în august 2014. Fiecare din aceste trei DAA, poate fi folosit ca o componentă a unei triple terapii, în regim de combinare cu PegINF- α și Ribavirina, producând rate SVR de 60 – 100% în funcție de DAA utilizat, genotipul VHC, severitatea bolii hepatice [283].

Substudiul II : cuprinde 54 de pacienți cu hepatită cronică virală C tratați cu scheme interferon free : - Viekirax (Ombitasvir 12,5 mg / Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg) în doză unică , după masă, dimineața.

- Exviera (Dasabuvir 250 mg), cu administrare la 12 ore, după mese.

Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni (84 zile),cu respectarea criteriilor de includere și excludere precum și a contraindicațiilor medicamentoase ale produsului.

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic și biologic atât înainte cât și post terapeutic.

S-au efectuat: - teste diagnostice pentru detectarea anticorpilor HCV prin metoda izoenzimatică ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)[261];

- teste moleculare în vederea detectării genotipului viral și pentru evaluarea încărcăturii virale prin metoda PCR (Cobas 6800, Roche Molecular Diagnostics) pentru confirmarea diagnosticului[261];

Determinarea încărcăturii virale s-a efectuat la începutul terapiei și la finalizarea acesteia precum și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

S-au efectuat teste hematologice (HLG), teste biochimice (GOT (ALT), GPT (AST), GGT, FA, uree, creatinină, INR, albumina serică);

Examinarea ecografică a ficatului : s-a efectuat cu scopul evidentierii bolii hepatice cronice dimensiunea lobilor hepatici, pentru a descrie aspectul ficatului urmărind ecogenitatea, prezența nodulilor de regenerare, calibrul venei porte (semn de hipertensiune portală), semnele evidente de ciroză hepatică.

Evaluarea gradului de fibroză hepatică s-a efectuat prin biopsie hepatică sau prin teste noninvazive (Fibroscan, Fibrotest).

Rezultate pentru Substudiul II.

Evaluarea pacienților din punct de vedere al răspunsului la terapia antivirală interferon free, evaluarea eficienței și tolerabilității terapiei .

Criteriile de evaluare a rezultatului la terapie sunt reprezentate de : [264]

a) Răspuns viral susținut (RVS): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia[264].

b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub < 15 UI/ml, dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului[264].

c) Lipsa de răspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfârșitul tratamentului, în acest caz nu mai este necesară determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului[264].

d) Recădere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptămâni de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC[264].

Evaluarea pacienților din punct de vedere al valorilor TGO/AST și TGP/ALT la final tratament.

Din punct de vedere al valorilor transaminazelor serice la inițierea terapiei interferon free și la final tratament se evidențiază diferențe semnificative, la finalul tratamentului toți pacienții au prezentat valori în limite normale ale TGO/AST respective TGP/ALT.

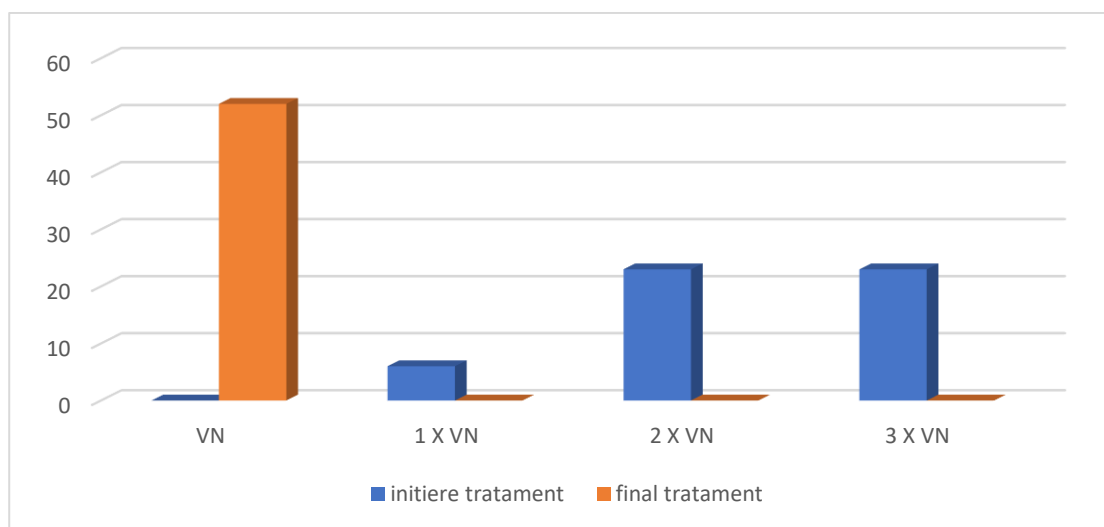


Figura 51. Repartitia pacienților din punct de vedere al valorilor TGO/AST la final tratament

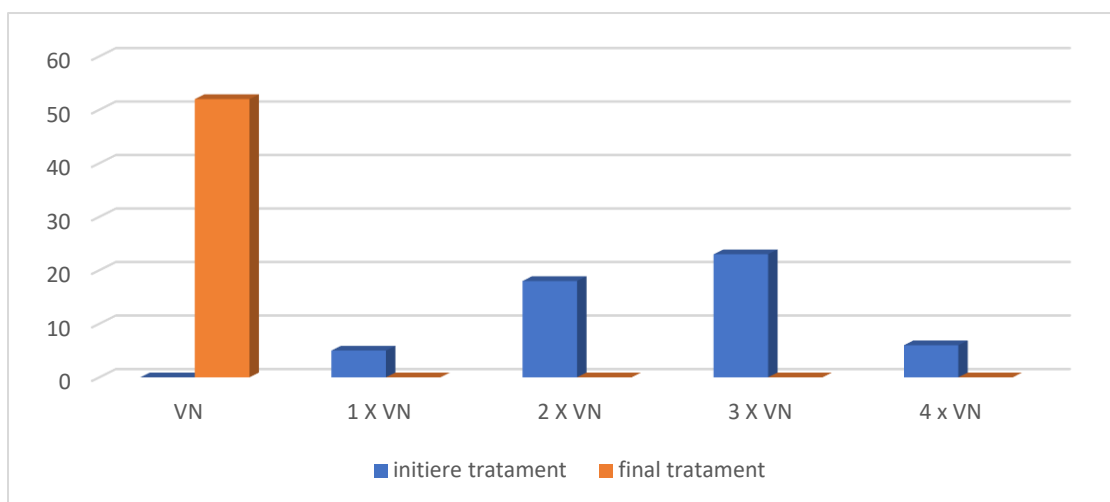


Figura 52. Repartitia pacientilor din punct de vedere al valorilor TGP/ALT la final tratament

Distribuția pacienților din punct de vedere al ARN-VHC la sfarsitul celei de a-12-a săptămăni de tratament.

La sfarsitul celei de a-12-a săptămăni de tratament, respectiv intre ziua 85-91 , s-a efectuat ARN-VHC, rezultatul a fost nedetectabil pentru toti pacientii lotului de studiu.

Realizănd o comparatie cu pacientii substudiului I (pacienti tratati cu scheme PegINF + Ribavirina la care s-a adaugat un inhibitor de proteaza de prima generatie NS3/4A,Telaprevir) se constata diferente semnificative ale RVS care a fost de 83,3% in cazul triplei terapii, comparativ cu terapie interferon free (Viekirax + Exviera) la care RVS a fost de 100 %, remarcăndu-se totodată o tolerabilitate foarte bună cu reactii adverse minime,ce vor fi descrise ulterior.

Număr pacienti	Valoare ARN-VHC initiere terapie	Valoare ARN-VHC final terapie
18	ARN-VHC < 600.000 UI/mL	nedetectabil
34	ARN-VHC > 600.000 UI/mL	nedetectabil
Total 52		

Tabel 30. Valoarea ARN-VHC la sfarsitul celei de a-12-a saptamani de terapie interferon free comparativ cu initierea terapiei

Distributia pacientilor din punct de vedere al tolerabilitatii terapiei interferon free

În toate studiile clinice reacțiile adverse cele mai frecvente ale terapiei interferon free au fost descrise ca fiind minime reprezentate de cefalee, ameteli, diaree, insomnie, oboseala, prurit tegumentar, raportate la 1-2% din pacienti [286].

În studiul nostru reacțiile adverse, au fost prezente la 22 pacienti (42,3%), incadrate ca grad de severitate minim, fără a necesita tratament sau intreruperea medicatiei, cu mentiunea ca ele s-au remis complet odată cu finalizarea terapiei antivirale.

Nr	Reactie adversă	Frecvență	Procent %
1.	Cefalee	10	19,2%
2.	Prurit tegumentar	5	9,6%
3.	Ameteli	2	3,84%
4.	Insomnie	1	1,92%
5.	Diaree	1	1,92%
6.	Fatigabilitate	1	1,92%
7.	Hiperglicemie	1	1,92%
8.	Hipertrigliceridemie	1	1,92%

Tabelul 31. Distribuția pacienților în funcție de prezenta reacțiilor adverse

Cele mai frecvente reacții adverse au fost :

- cefaleea, prezentă la 10 pacienți (19,2%), grupa de vârstă 50 – 59 ani, cu predominanța genului feminin;

- prurit tegumentar 5 pacienți (9,6%), grupa de vârstă 40 – 49 ani, cu predominanța genului feminin;

- 2 pacienți (3,84%) au prezentat ameteli, grupa de vârstă 50 – 59 ani, cu predominanța genului feminin;

- 1 pacient (1,92%), a prezentat insomnie, grupa de vârstă 60 – 69 ani, genul feminin;

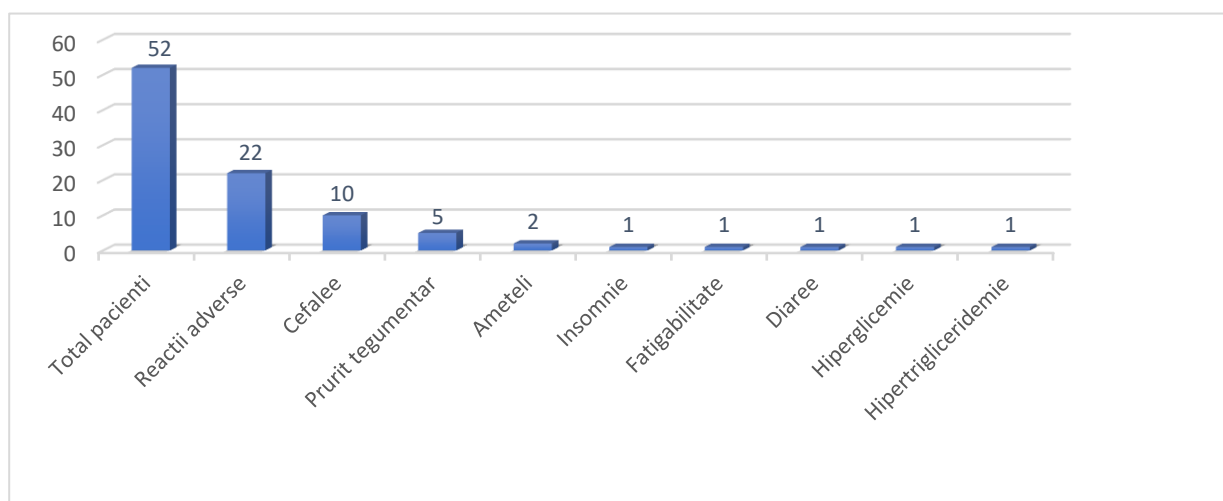
- 1 pacient (1,92%), a prezentat fatigabilitate, grupa de vârstă 50 – 59 ani, genul masculin;

- 1 pacient (1,92%), a prezentat diaree,(3 – 4 scaune semiconsistente / 24 ore), grupa de vârstă fiind cuprinsă între 50 – 59 ani, genul masculin;

- 1 pacient (1,92%), a prezentat hiperglicemie (la o pacienta cu Diabet zaharat tip II in tratament ADO, cu valori ale glicemiei 2 x VN), la grupa de vârstă 50 – 59 ani, genul feminin;

- 1 pacient (1,92%), a prezentat hipertrigliceridemie (reactie adversă intalnită la o pacientă cu dislipidemie mixtă si obezitate gr II), grupa de vârstă 50 – 59 ani, genul feminin.

Figura 56. Repartitia pacientilor in functie de prezenta reactiilor adverse



Evaluarea pacientilor din punct de vedere al ARN – VHC la 12 săptămăni de la finalizarea terapiei.

S-a efectuat evaluarea pacientilor din punct de vedere al ARN-VHC la 12 săptămăni de la finalizarea terapiei, ziua 169 – ziua 175 de la inceputul tratamentului.

Rezultatul a fost ARN-VHC nedetectabil pentru toti pacientii.

Nr pacienti	ARN-VHC initiere	ARN-VHC final terapie (12 saptamani de terapie)	ARN-VHC (12 saptamani de la finalizare terapie)
18	< 600.000 ui /ml	nedetectabil	nedetectabil
34	> 600.000 ui/ml	nedetectabil	nedetectabil

Tabel 33. Valoarea ARN – VHC la inițiere terapie antivirala, final terapie, 12 săptămăni de la finalizarea terapiei

Toți pacienții substudiului II, au prezentat valori ale ARN-VHC nedetectabil la finalul săptămânii a-12-a de tratament și la 12 săptămâni de la finalizare terapie, dovedind eficiența terapiei interferon free.

Concluzii și Discuții pentru substudiul II.

❖ Evoluția rapidă a moleculelor de DAAs aprobate și incluse în tratamentul pacienților cu HVC, dovedește utilitatea studiului nostru, precum și interesul pentru continuarea acestuia cu scopul demonstrării utilității acestor DAAs, necesitatea extinderii accesului pacienților la terapia antivirală datorită rezultatelor obținute, remarcabile prin procentul redus al evenimentelor adverse demonstrate a fi minime și datorită RVS 100%.

❖ Distribuția diferențiată pe grupe de vârstă, mediul de proveniență și gen, arată o predominanță a genului feminin pentru mediul de proveniență urban și grupa de vârstă 30 – 39 ani, urmat de genul masculin; pentru intervalul de vârstă 40 – 49 ani și mediul de proveniență urban, predomină genul feminin iar pentru mediul de proveniență rural, același interval de vârstă, predomină genul masculin, existând diferențe semnificative statistice ($p < 0,005$); pentru intervalul de vârstă 50 – 59 ani și mediul de proveniență urban, predomină genul feminin, comparativ cu mediul de proveniență rural și același interval de vârstă unde predomină genul masculin, cu diferențe semnificative statistice ($p < 0,002$); pentru intervalul de vârstă 60 – 61 ani și mediul de proveniență urban, predomină genul feminin, comparativ cu mediul rural și același interval de vârstă unde predomină genul masculin, însă fără a exista diferențe semnificative statistice.

❖ Din punct de vedere al gradului fibrozei la momentul inițierii terapiei, predomină gradul de fibroză F3, la peste jumătate din totalul pacienților din studiu (63,5%), urmat de gradul de fibroză F2 (25%), gradul de fibroză F4 fiind prezent la 6 pacienți (11,5%), existând diferențe semnificative statistice ($p < 0,002$).

❖ Pentru pacienții cu grad al fibrozei F4 s-a calculat scorul Child – Pugh, având drept scop evaluarea bolii hepatice cronice. Toți pacienții evaluați s-au încadrat în Clasa Child – Pugh A cu o valoare de 5-6 puncte.

❖ Distribuția pacienților diferențiat în funcție de terapia anterioară cu PegINF și Ribavirină (pacienți experimentați) sau pacienți care nu au urmat tratament anterior (pacienți naivi), se evidențiază o predominanță a pacienților naivi (61,5%), comparativ cu cei experimentați (38,5%) demonstrând faptul că există o pondere în creștere a cazurilor noi de

pacienti infectati cu virusul hepatitic C, care nu au beneficiat de terapie specifică explicată și prin creșterea în ultimii ani a accesibilității la diagnostic și terapie specifică conform ghidurilor terapeutice.

❖ Cele mai frecvente reacții adverse au fost reprezentate de : cefalee 10 pacienți (19,2%), predominând la grupa de vârstă 50 – 59 ani, cu o frecvență mai mare la genul feminin, urmată de prurit tegumentar 5 pacienți (9,6%), cu frecvență mai mare la genul feminin și grupa de vârstă 40-49 ani, ameteți 2 pacienți (3,84%), predominant la genul feminin și grupa de vârstă 50 – 59 ani, respectiv câte 1 pacient (1,94%) a prezentat insomnie, la grupa de vârstă 60-69 ani, la genul feminin, fatigabilitate, la grupa de vârstă 50 – 59 ani, genul masculin, diaree (3-4 scaune semiconsistente / 24 ore), la un pacient de gen masculin și grupa de vârstă 50-59 ani, hiperglicemie a prezentat un pacient de gen feminin, grupa de vârstă 50 – 59 ani (la o pacienta cu Diabet zaharat tip II în tratament ADO, cu valori ale glicemiei 2 x VN, valoare a glicemiei la finalul terapiei 1 x VN), hipertrigliceridemie la un pacient de gen feminin, grupa de vârstă 50 – 59 ani (cu APP de dislipdemie mixta și obezitate gr II).

❖ Este de remarcat faptul că valorile transaminazelor serice TGO / TGP crescute la inițierea terapiei, după 12 săptămâni de tratament s-au evidențiat valori în limite normale la toți pacienții ca rezultat al eficienței terapiei.

❖ La inițierea terapiei s-au evidențiat valori scăzute ale trombocitelor serice dar nu sub 100.000 / mm³, totuși la finalul terapiei valorile trombocitelor se aflau în limite normale pentru toți pacienții substudiului II.

❖ Tripla terapie cu DAAs adăugată terapiei standard și-a dovedit utilitatea la momentul inițierii studiului nostru dar apariția de noi molecule de DAAs a dovedit necesitatea continuării acestui studiu și demonstrarea eficienței și tolerabilității schemelor "interferon free" a necesității creșterii accesului pacienților la noua terapie antivirală.

Substudiul III.

Cuprinde rezultatele evaluării calității vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, pe un esanșion de 122 pacienți, divizați în două loturi :

- Lotul 0 include 92 pacienți diagnosticați cu hepatita cronică virală C care nu au îndeplinit criteriile de includere la terapia interferon free, dar au fost evaluați clinic și biologic (lotul control);

- Lotul 1 include 30 pacienti cu hepatita cronica virala C care au finalizat terapia interferon free (pacienti din substudiul II).

Cei 92 pacienti care alcatuiesc lotul de control, provin din totalul de 154 pacienti diagnosticati cu afectiune hepatica cronica in intervalul 2016 – 2018.

Pacientii au fost evaluati clinic si biologic (HLG, TGO (ALT),TGP (AST), GGT, FAS, INR, uree, creatinina, albumina serica).

S-au efectuat teste diagnostice pentru detectarea anticorpilor HVC prin metoda izoenzimatica ELISA [261] (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), evaluarea incarcaturii virale prin PCR (Cobas 6800,Roche Molecular Diagnostics), pentru confirmarea diagnosticului[261]. S-a efectuat evaluarea gradului de fibroza hepatica prin teste noninvazive(FibroMax).

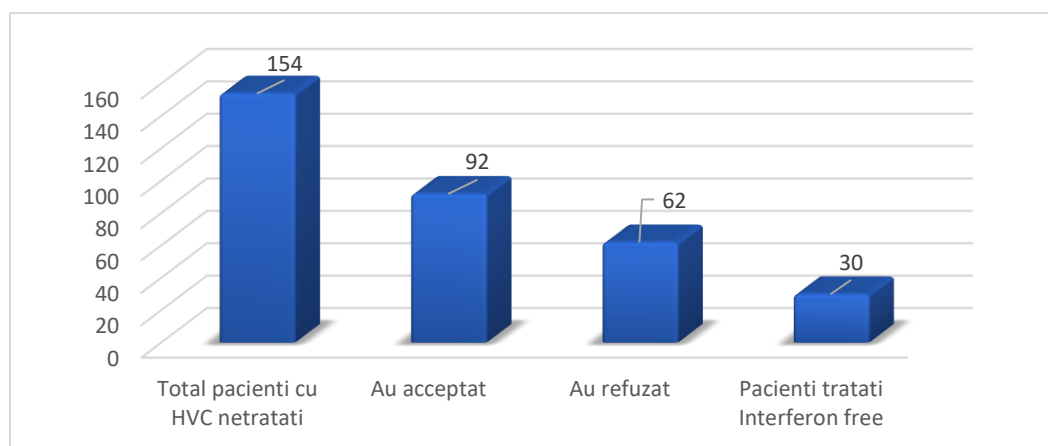


Figura 57. Repartitia pacientilor Lotului C pentru evaluarea Calitatii vietii pacientului cu afectiune hepatica

Rezultate pentru substudiul III. Rezultatele cercetării calității vieții

Studiul actual reprezintă o evaluare complexă din punct de vedere observațional, clinic-sociologic a calității vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice fiind structurat pe mai multe etape ce include stabilirea loturilor de pacienti, colectarea si interpretarea datelor.

Dupa cum am precizat,substudiul include un număr de 122 pacienți care au fost împărțiți în două subloturi distincte:

- Lotul 0 (L0) de control cuprinde 92 pacienți – care nu au îndeplinit criteriile de eligibilitate pentru terapia interferon free dar au fost evaluați conform protocolului CNAS.

- Lotul 1 (L1) de studiu cuprinde 30 pacienti – care au efectuat terapia antivirală interferon free in perioada aprilie – iunie 2018, fiind evaluați din punct de vedere al calității vieții înainte și după finalizarea terapiei.

Am urmărit studierea impactului terapiei antivirale asupra calității vieții pacienților pre- și post-terapie antivirală interferon free precum și studierea calității vieții pacienților cu hepatită cronică virală C, care nu au beneficiat de terapie antivirală interferon free datorită neindeplinirii criteriilor de eligibilitate, dar care au acceptat participarea la studiu.

Evaluarea calității vieții pacienților s-a realizat după obținerea acordului informat pentru participarea la studiu valabil pentru toți pacienții.

Unul din instrumentele utilizate pentru măsurarea calității vieții a fost chestionarul generic omologat SF-36 (Anexa 1), test validat pentru populația din România în cadrul unui proiect realizat de Asociația Română de Sănătate Publică și Management Sanitar (ARSPMS) și Centrul de Sociologie Urbană și Regională (CSUR) București [275,289,290].

Chestionarul SF- 36 cuprinde 36 de întrebări care formează cele 8 scale: PF – funcția fizică (Physical Functioning); PR – rol fizic (Physical Role Functioning); BP – durere somatică (Bodily Pain); GH – sănătate generală (General Health perceptions); VT – vitalitate (Vitality); SF – funcție socială (Social Role Functioning); ER – rol emoțional (Emotional Role Functioning); MH – sănătate mintală (Mental Health); PCS – sănătate fizică sumară; MCS – sănătate mintală sumară [259,303].

Cuantificarea și aprecierea rezultatelor acestor scoruri a fost realizată prin :[259,303]

- modalitatea simplă, prin care se folosește o scară de la 0 la 100 pentru fiecare întrebare-răspuns și în care valoarea maximă reprezintă statusul cel mai favorabil, fiecare întrebare fiind codată în mai multe etape – pași și fiecare primind un scor care, adunat, oferă maximum de 100.

- software scoring system, care ajunge la același punct final, oferind un graphic al scorurilor adunate.

Interpretarea rezultatelor : - calitatea vieții bună (71 – 100 puncte);

- calitatea vieții mediocră (36 – 70 puncte);

- calitatea vieții grav deteriorată (0 – 35 puncte);

Chestionarul SF – LDQOL este un instrument special conceput pentru evaluarea calității vieții bolnavilor cu afecțiuni hepatice cronice (autor principal Fasiha Kanwal,2008), compus din doua părți principale,adaptate obiectivelor pe care le urmărim [303].

Prima parte are 5 itemi, care evaluează patru domenii terapeutice:[259,303]

1. - simptomele bolii hepatice (6 itemi,ex:edeme ale membrelor inferioare, sângerări gingivale, etc);

2. - consecințele bolii hepatice (3 itemi,ex: lucrul în jurul casei, administrarea medicamentelor, etc);

3. - concentrarea și memoria (4 itemi,ex:capacitatea de concentrare, probleme de memorie,etc);

4. - probleme cauzate de boală (2 itemi,ex:frustrare, oboseală,etc);

Partea a doua prezintă 5 domenii cu 36 itemi ale vieții cotidiene: "somn" "izolare", "speranță", "stigma bolii hepatice", "viață sexuală", fiecare au o anumită pondere prin suma valorilor ponderate și care în funcție de severitatea simptomului respectiv, poate varia de la 0 (sănătatea cea mai afectată) până la 100 (sănătate perfectă) [259,303].

Etaple de monitorizare și evaluare a CV s-au efectuat la momentul inițierii terapiei antivirale și la finalul săptămânii a -12-a de tratament (ziua 85 - 91), valabil pentru pacienții care au beneficiat de terapie antivirală iar pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de tratament, au primit medicație non-virală, evaluarea prin chestionare a CV s-a efectuat la momentul la care pacientul s-a prezentat pentru evaluarea clinico – biologică a bolii hepatice cronice, numai după acordul scris al acestuia[259,303].

Am folosit pentru evaluarea calității vieții (CV), chestionarul SF – LDQOL forma scurtă tradus în limba română cu acordul autorului (Darii E), ce include instrumente orientate pe impactul bolii hepatice cronice (BHC) asupra CV, răspunsurile au fost centralizate în următoarele scale: sănătate fizică și sănătate mintală, autoevaluarea simptomelor, consecințelor și problemelor cauzate de BHC, înregistrarea tulburărilor de concentrare și memorie, somn, stigmatizarea bolii hepatice, izolare – speranță, funcția sexuală [259,303].

Într-o primă etapă am evaluat prin chestionarul SF – LDQOL pacienții care au îndeplinit criteriile de evaluare pentru terapia interferon free (L1), chestionarul fiind completat în ziua în care s-a obținut și s-a înregistrat aprobarea de tratament.

Concomitent au fost evaluați și pacienții care nu au fost eligibili pentru terapia interferon free (L0 / lotul de control).

La finalul terapiei (sfârșitul celei de a -12 -a săptămâni de tratament), pacienții lotului de studiu (L1) au fost reevaluați prin chestionarul SF – LDQOL pentru a evidenția impactul terapiei asupra calității vieții acestor pacienți, comparativ cu pacienții care nu au beneficiat de terapie antivirală.

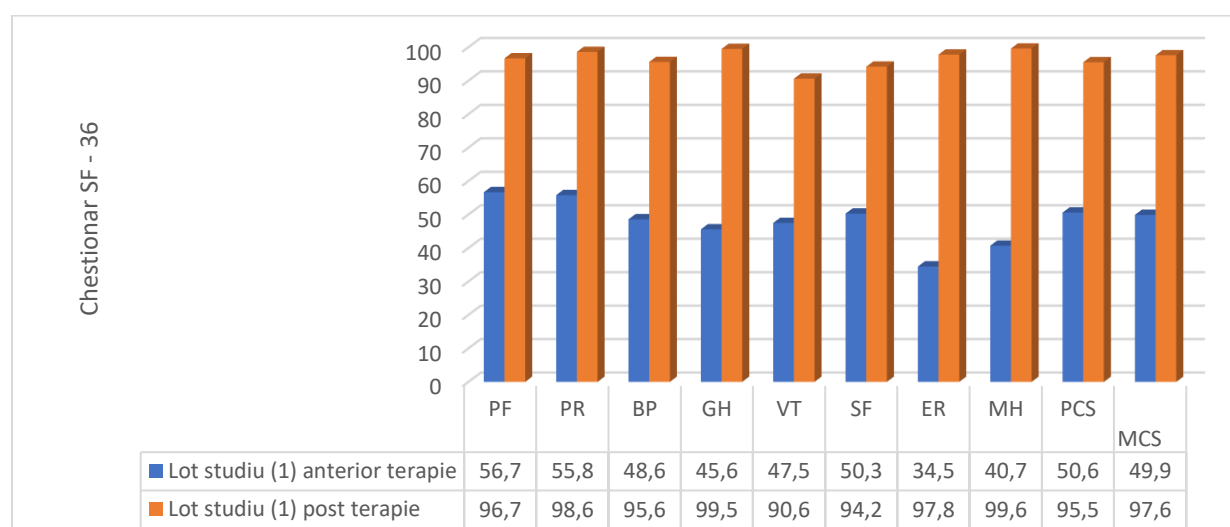


Figura 64. Rezultatele scorului SF-36 calculat pentru Lotul de studiu (1) anterior si post-terapie interferon free

Legenda: PF-functie fizica;PR-rol fizic;BP-durere somatica;GH-sanatate generala;VT-vitalitate;SF-functie sociala;ER-rol emotional;MH-sanatate mintala;PCS-sanatate fizica sumara;MCS-sanatate mintala sumara.

Analiza structurii loturilor in ceea ce priveste calitatea vietii, raportata la pacienții lotului 1 (lot de studiu) inainte de initierea terapiei interferon free si la finalul terapiei se constata diferente semnificative statistice ale valorilor CV ($p < 0,0075$), ceea ce indica o deteriorare severa a CV pacienților inainte de initierea terapiei cu impact in primul rand asupra sperantei de viata.

Autoevaluarea CV la momentul initial, inainte de initierea terapiei, evidentiaza ca pacienții prezentau o functie fizica scazuta ($p < 0,06$), afirmand simptome ale bolii hepatice severe ($p < 0,003$) si o functie cognitiva grav afectata ($p < 0,004$). Inainte de initierea terapiei s-a evidentiat o deteriorare semnificativa a starii psiho-afective determinate de prezenta bolii hepatice cronice prezentand dificultati in efectuarea activitatilor sociale, afirmand discomfort

fizic, totodata faptul ca afectiunea hepatica cronica le-a afectat foarte mult capacitatea de a intretine relatii interumane, atat in mediul social cat si familial.

Studiul efectuat evidentiaza faptul ca boala hepatica cronica, altereaza semnificativ calitatea vietii pacientului.

Rezultatele cercetarii evidentiaza diferente semnificative statistic ale calitatii vietii (CV) pacientilor cu afectiuni hepatice cronice, la initierea terapiei antivirale (L1 anterior terapie) comparativ cu final terapie(L1 post - terapie). Astfel, pacientii chestionati isi apreciaza calitatea vietii actuale la momentul initial al terapiei, ca fiind sever afectata (25 pacienti -83,3%), moderat afectata (5 pacienti – 16,6%), nici un pacient nu a afirmat o afectare usoara a CV. Punctajul obtinut variind intre 22 – 68 puncte.

Ulterior la final terapie, se identifica diferente semnificative statistic($p < 0,001$),majoritatea pacientilor afirmand afectarea usoara a calitatii vietii, dupa efectuarea terapiei interferon free,cresterea semnificativa a increderii in sine precum si a satisfactiei de ordin psihologic si fizic, cu o predominanta pentru grupele de varsta 30 – 39 ani si 40 – 49 ani.

Impactul calitatii vietii (CV) pacientilor care nu au beneficiat de terapie antivirala interferon free (L0 – lot control), pune in evidenta urmatoarele aspecte : calitatea vietii este sever afectata (67 pacienti – 72,8%) la mai mult de jumatate din pacientii chestionati, doar (25 pacienti – 27,2%), afirma o afectare moderata a calitatii vietii, nici un pacient nu descrie o afectare usoara a calitatii vietii. Punctajul obtinut variind intre 20 – 65 puncte.

Rezultatele statistice legate de calitatea vietii pacientilor (CV) pentru lotul control (L0) si lotul de studiu (L1), evidentiaza diferente semnificative statistic legat de afectarea severa a calitatii vietii ($p < 0,001$),in cazul pacientilor care nu au beneficiat de terapie antivirala precum si pentru afectarea usoara a CV, valabil pentru pacientii care au beneficiat de terapie antivirala ($p < 0,001$). Si in cazul afectarii moderate a CV se evidentiaza diferente statistice intre loturile studiate ($p < 0,034$).

Pentru pacientii lotului de studiu (L1), inainte de initierea terapiei antivirale, cercetarea evidentiaza o predominanta a urmatoarelor stari patologice: depresie cauzata de incertitudinea in viitor la 73,3% (22) pacienti, anxietate legata de evolutia bolii hepatice la 76,6% (23) pacienti, lipsa de speranta in legatura cu viitorul tradusa prin izolare, la 66,6% (20) pacienti, insingurarea (prezenta in special la grupul de varsta 50 – 59 ani), 33,3% (10) pacienti, degradarea increderii in sine, aparuta la 86,6% (26) pacienti.

Rezultatele legate de problemele cu caracter social evidentiaza urmatoarele aspecte: 27 pacienti (90%), au precizat o limitare a capacitatii de munca iar 28 pacienti (93,3%) precizeaza lipsa satisfacerii nevoilor de ordin psihologic si fizic.

Pentru pacienții lotului control (L0), studiul evidentiază predominanța următoarelor stări patologice: depresie cauzată de incertitudinea în viitor 73,9% (68) pacienti, anxietate legată de evolutia bolii hepatice 78,2% (72) pacienti, lipsa de speranță în legătură cu viitorul tradusă prin izolare 66,3% (61) pacienti, însingurarea prezentă la 54,3% (50) pacienti, degradarea încrederii în sine, apărută la 83,6% (77) pacienti. În ceea ce privește problemele cu caracter social se evidentiaza urmatoarele aspecte statistice : limitarea capacitatii de munca 81,5% (75) pacienti, lipsa satisfacerii nevoilor de ordin psihologic si fizic 95,6% (88).

Între cele 2 loturi, control (L0) si de studiu (L1), nu se evidentiază diferențe semnificative statistic ($p < 0,34$),deoarece pentru ambele loturi, chestionarea s-a efectuat la pacienti care nu au efectuat terapie antivirală.

Pentru pacientii lotului de studiu (L1) post-terapie, rezultatele statistice evidentiază urmatoarele stări patologice : 6,66% (2) pacienti, au afirmat depresie cauzată de incertitudinea în viitor, 3,33% (1) pacient, afirmă degradarea încrederii în sine. În privința problemelor cu caracter social se evidentiază urmatoarele aspecte : 3,33% (1) pacient limitarea capacitatii de munca si 6,66% (2) pacienti, lipsa satisfacerii nevoilor de ordin psihologic si fizic.

Aceste rezultate confirmă o îmbunatatire semnificativă a calității vietii (CV) legat de sănătate, terapia antivirala efectuată, determinând un impact major asupra calitatii vietii in general.

Analiza itemilor chestionarului specific SF-LDQOL a evidentiat deosebiri ale profilului CV între loturile de studiu si timpul chestionarii, înainte si după efectuarea terapiei interferon free.

Rezultatele obtinute conform chestionarului de evaluare a calitatii vietii SF-LDQOL,evidentiaza o crestere semnificativa la toate dimensiunile, după efectuarea terapiei interferon free,comparativ cu momentul initierii terapiei.

Statistic, conform respondentilor, pacientii lotului de studiu L1 (postterapie interferon free), releva o îmbunatatire semnificativa a calitatii vietii,care rezulta din procentele valorilor scalelor "simptomele bolii hepatice"(de la 56,6% la 89,5% ; $p < 0,001$),"consecintele bolii hepatice"(de la 57,8% la 90,2% ; $p < 0,001$),"concentrare si memorie"(de la 48,8% la 92,3%; $p < 0,001$),"probleme cauzate de boala "(41,7% la 89,2%; $p < 0,001$),"somnul"(de la 44,7

la 80,2%; $p < 0,001$), "izolare" (de la 44,3% la 96,8%; $p < 0,001$), "stigmatul bolii hepatice" (de la 40,3 la 96,5; $p < 0,001$) si "functia sau problemele sexuale" (de la 65,2% la 76,1%; $p < 0,003$).

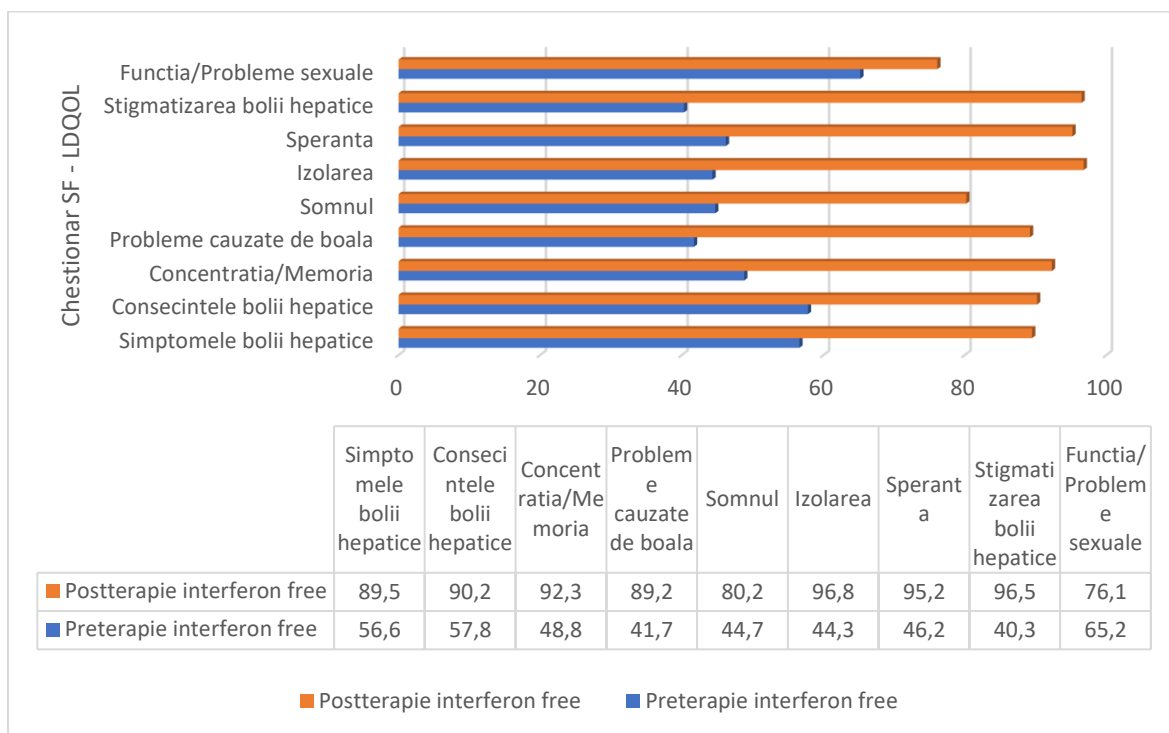


Figura 65. Reprezentarea grafica a variatiilor scalei SF-LDQOL pentru lotul L1 (preterapie) si L1 (postterapie interferon free).

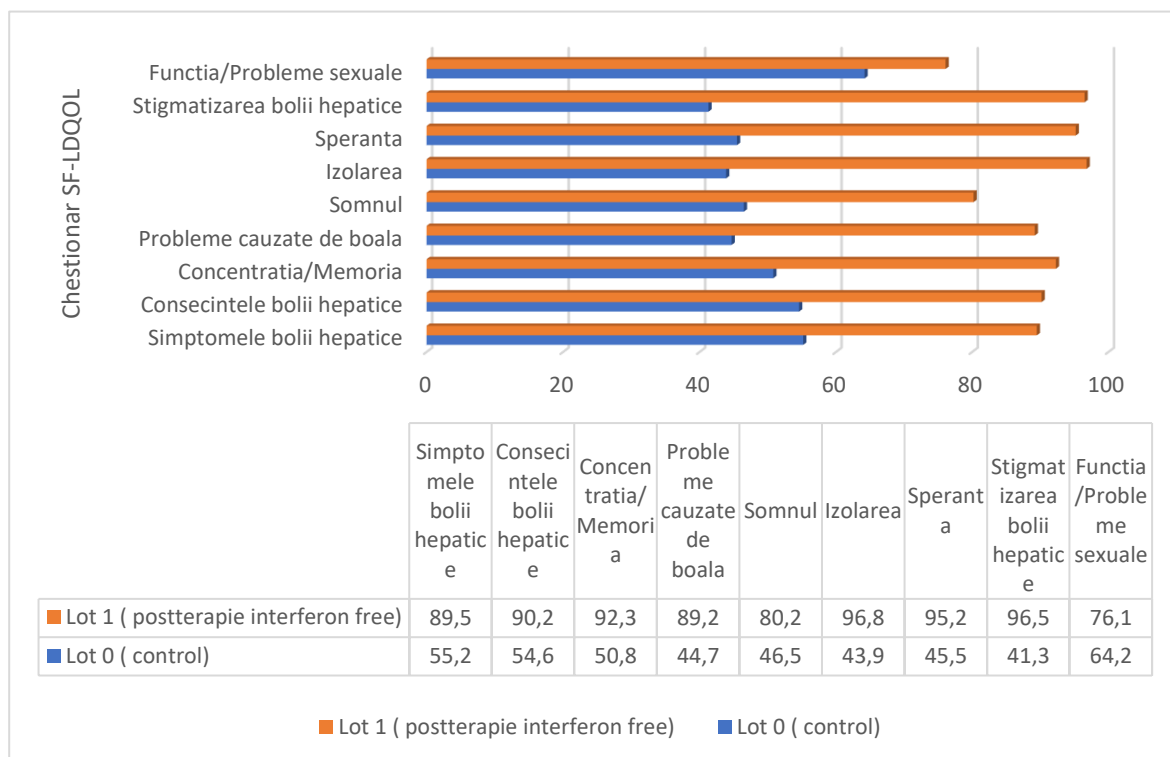


Figura 66. Reprezentarea grafica a variatiilor scalei SF-LDQOL pentru lotul L0 (control) si L1(postterapie interferon free).

Rezultatele statistice prin analiza numerică a itemilor chestionarului specific SF-LDQOL in cazul pacienților lotului control(L0),care nu a beneficiat de terapia interferon free,evidențiază diferențe semnificative pentru toate dimensiunile comparativ cu lotul de studiu (L1) care a finalizat terapia interferon free, date ce rezulta din procentele valorilor scalelor "simptomele bolii hepatice"(de la 55,2% la 89,5% ; $p < 0,001$),"consecintele bolii hepatice"(de la 54,6% la 90,2% ; $p < 0,001$),"concentrare si memorie"(de la 50,8% la 92,3%; $p < 0,001$),"probleme cauzate de boala (44,7% la 89,2%; $p < 0,001$),"somnul"(de la 46,5 la 80,2%; $p < 0,001$), "izolare" (de la 43,9% la 96,8%; $p < 0,001$)," stigmatul bolii hepatice "(de la 41,3 la 96,5; $p < 0,001$) si "functia sau problemele sexuale "(de la 64,2% la 76,1%; $p < 0,003$).

Concluzii și Discuții

1. Rezultatele obținute la finalul terapiei antivirale pentru pacienții lotului 1(30 pacienti) se evidențiază o ameliorare semnificativă a calității vieții doar 3 pacienti ($10\% \pm 5,74$) au prezentat o afectare moderată a calității vieții (scor 36-70 puncte) și 27 pacienti ($90\% \pm 5,25\%$) prezentând afectare ușoară a calității vieții (scor 71 – 100 puncte), cu diferențe semnificative ($p < 0,001$) comparativ cu perioada pre-terapie când pacienții au afirmat o afectare severă a calității vieții (scor 0 - 35 puncte) 25 pacienti ($83,3\% \pm 3,63$) și doar 5 pacienți ($16,6\% \pm 6,67$) au prezentat afectare moderată a calității vieții (scor 36 – 70 puncte).

2. În aceeași perioadă pentru lotul L0 (control, 92 pacienti), evaluarea calității vieții a arătat o afectare severă (scor 0 – 35 puncte) pentru 67 pacienti ($72,8\% \pm 5,24$), doar 25 pacienti ($27,2\% \pm 6,99$) prezentând afectare moderată a calității vieții, diferențele fiind considerate semnificative statistic ($p < 0,001$).

3. Pentru pacienții lotului L0 (control), rezultatele studiului evidențiază următoarele aspecte patologice: depresie cauzată de incertitudinea în viitor (73,9%),anxietate legată de evoluția bolii hepatice (78,2%), lipsa de speranță în legătură cu viitorul tradusă prin izolare (66,3%), însingurare (54,3%), degradarea încrederii în sine (83,6%), iar din punct de vedere social, limitarea capacității de muncă (81,5%) precum și lipsa satisfacerii nevoilor de ordin psihologic si fizic (95,6%).

4. Pentru pacienții lotului L1 (studiu), rezultatele studiului nostru evidențiază următoarele aspecte patologice : depresie cauzată de incertitudinea în viitor (73,3%) anxietate legată de evoluția bolii hepatice (76,6%), lipsă de speranță în legătură cu viitorul tradusă prin izolare (66,6%), însingurarea (33,3%), degradarea încrederii în sine (86,6%), iar din punct de

vedere social, limitarea capacității de muncă (90%), lipsa satisfacerii nevoilor de ordin psihologic și fizic (93,3%).

5. Între cele două loturi L0 și L1 raportul de analiză nu a evidențiat diferențe semnificative statistice ($p < 0,34$), deoarece pentru ambele loturi, chestionarea s-a efectuat la pacienți care nu au beneficiat de terapia interferon free.

6. Chestionarul SF-36 de analiză a calității vieții evidențiază o corelație intens pozitivă între scalele chestionarului generic ($p < 0,0012$), pentru pacienții care au beneficiat de terapia interferon free în comparație cu pacienții lotului L0, fără terapie antivirală, rezultând un grad înalt de afectare a stării generale, a vieții sociale, viață de familie, activități profesionale și relații interumane.

7. Impactul terapiei antivirale asupra calității vieții prezintă o creștere marcată a încrederii în sine, o creștere a speranței de viață, satisfacție și mulțumire privind funcția socială, rolul emoțional și sănătatea mentală.

8. Dimensiunile calității vieții evaluate prin chestionarul SF – LDQOL (simptome legate de boala hepatică, consecințele bolii hepatice, concentrarea și memoria, stigma bolii hepatice, somnul, izolarea, speranța de viață, funcția sexuală /activitatea sexuală), au prezentat o îmbunătățire semnificativă la pacienții care au beneficiat de terapia interferon free comparativ cu pacienții care nu au beneficiat de terapia antivirală, evaluarea statistică a evidențiat diferențe semnificative ($p < 0,0001$), cu o singură precizare și anume aceea că în privința funcției sexuale nu s-au relatat diferențe statistice semnificative ($p < 0,097$).

9. Terapia antivirală interferon free crește semnificativ calitatea vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice demonstrate prin îmbunătățirea semnificativă statistic a scorului SF-LDQOL.

10. Rezultatele studiului nostru indică faptul că, pacienții care au beneficiat de terapia antivirală interferon free devin conștienți de faptul că, problemele legate de boala hepatică cronică sunt rezolvabile, influențând pozitiv calitatea vieții.

Discutii generale

- Hepatita cronică virală C este o afecțiune cu implicații socio-economice importante, terapia cu DAAs determină obținerea unui răspuns viral susținut de până la 100% cu reacții adverse minime, obținându-se o creștere a calității vieții pacienților tratați cu noile scheme terapeutice.

- România are o prevalență ridicată pentru infecția cu virusul HVC, cu o prevalență generală de 3,23 % în rândul populației adulte și diferențe semnificative între zonele urbane și rurale [283,284]. Pentru pacienții din studiul nostru se evidențiază o predominanță a mediului de proveniență urban. Pentru toate cele trei substudii, această diferență urban/rural poate fi explicată epidemiologic prin conștientizarea căilor de transmitere, prin accesul mai facil al pacienților la mijloacele de comunicare, precum și la posibilitățile de investigare, diagnostic și tratament. Accesul la informația medicală a justificat predominanța pacienților tineri din mediul urban, diagnosticați cu virusul hepatitic C, situație întâlnită frecvent și în literatura de specialitate [283,284].

- Deoarece principala complicație pe termen lung este ciroza hepatică, gradul fibrozei hepatice este considerat un marker important al evoluției bolii hepatice cronice. În studiul meu, distribuția pacienților în funcție de gradul fibrozei a evidențiat o predominanță a fibrozei F3, urmată de F4 pentru substudiul I și II iar pentru substudiul III, a predominat fibroză F1, urmată de fibroză F1 – F2. Este important de remarcat faptul că, la momentul studiului, accesul la terapia gratuită era asigurat numai pentru pacienții cu stadia de fibroză F3-F4.

- Din punct de vedere al împărțirii pacienților în naivi (fără tratament anterior) și experimentați (tratați anterior cu PegINF ± Ribavirină, fiind nul responder sau parțial responder) pacienții din loturile studiului meu, au fost : experimentați 18 pacienți (81,2%) pentru lotul A (PegINF ± Ribavirină și Telaprevir), naivi 32 pacienți (61,5%) respectiv 55 pacienți (60%) pentru loturile B și C. Prezența în număr din ce în ce mai mare a pacienților naivi, care nu au urmat anterior terapie antivirală, cu/și fără răspuns terapeutic, poate fi explicată prin creșterea numărului pacienților cu HVC diagnosticați la un moment dat, dar fără acces la tratament.

- Studiile efectuate evidențiază o prevalență de 99,6% pentru genotipul 1b la pacienții cu fibroză avansată în România [263]. Genotiparea s-a efectuat în studiul nostru la pacienții substudiului I care au beneficiat de tripla terapie cu PegINF ± Ribavirină și DAAs (inhibitor de protează de primă generație NS3/4A), confirmându-se datele studiilor și anume frecvența genotipului 1b.

- Tolerabilitatea triplei terapii a fost variabilă, cea mai frecventă reacție adversă fiind anemia 70,8%, predominând forma moderată ($Hb = 9,99 - 9,9g/dl$), 24% din pacienți au prezentat anemie severă cu valoarea $Hb = 7,00 - 8,9g/dl$, un singur pacient cu o valoare a $Hb = 7,5 g/dl$ a necesitat reducerea dozei de Ribavirină la 600 mg/ zi, precum și transfuzie de sange izogrup izoRh; trombocitopenia este următoarea reacție adversă prezentă la 58,3% din pacienți cu predominanța formei moderate fără a necesita întreruperea terapiei; leucopenia prezentă la 41,6% din pacienți cu predominanța formei moderate; alte reacții adverse în ordinea frecvenței fiind, hiperuricemia 33,3%, hipocalcemia 16,6%, scădere ponderală ușoară 16,6%, prurit anal 16,6% și hiperbilirubinemia 12,5%, fără a determina întreruperea terapiei sau modificări ale schemei terapeutice.

- Tripla terapie a avut însă o durată de viață scurtă de la lansare până la momentul când nu a mai fost recomandată, atât de către Asociația Europeană pentru studiul ficatului (EASL), cât și de Asociația Americană pentru studiul bolilor ficatului (AASLD) în 2014, în principal datorită apariției noilor molecule de DAAs extrem de eficiente și sigure, motiv pentru care am continuat studiul pentru a dovedi eficiența noilor terapii combinate de DAAs, dar și pentru a demonstra influența terapiei asupra calității vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice.

- Astfel a fost constituit substudiul II care include pacienți tratați cu noile combinații de DAA extrem de eficiente și sigure rezultând un RVS de 100 %, cu reacții adverse minime.

- Am considerat necesară evaluarea pacienților din punct de vedere al calității vieții, astfel substudiul III a inclus două loturi L0 (pacienți care au fost evaluați clinic – biologic, dar care nu au beneficiat de terapie antivirală) și L1 (pacienți care au beneficiat de terapia interferon free) cu mențiunea că acești pacienți au fost evaluați atât înainte de terapie, cât și după finalizarea terapiei antivirale.

- Calitatea vieții în legătură cu sănătatea este un nou concept cu o multitudine de definiții, care încorporează aspecte pozitive și negative ale "stării de bine" și ale vieții individului. Boala hepatică cronică are impact important asupra calității vieții pacientului, caracteristicile socio-demografice fiind influențate de evoluția clinică, rata complicațiilor și mortalitatea care cresc direct proporțional cu complexitatea leziunilor hepatice și sunt reprezentate de : dizabilitate funcțională hepatică (morbiditate, invaliditate, mortalitate, inserție socială, dezvoltare psiho-somatică. Acești indicatori asociați cu indicatorii ce se referă la condițiile de muncă (viață,

condiții de lucru, nivelul educațional, starea de sănătate a populației), caracterizează speranța de viață și durata de supraviețuire) [288,293,294].

- Studiul actual a reprezentat o evaluare complexă din punct de vedere observational, clinic – sociologic a calității vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, fiind structurat pe mai multe etape ce includ stabilirea loturilor de pacienți, colectarea și interpretarea datelor. Chestionarele utilizate pentru evaluarea pacienților au inclus SF-36 și SF-LDQOL. Etapele de monitorizare și evaluare a CV s-au efectuat la momentul inițierii terapiei antivirale, la finalul săptămânii a -12-a de tratament (zi 85-91), pentru pacienții care au beneficiat de terapia interferon free, iar pentru lotul L0 (control) evaluarea prin chestionare privind calitatea vieții s-a efectuat la momentul la care pacientul s-a prezentat pentru evaluare clinico-biologică a bolii hepatice cronice.

- Chestionarul SF-36 de analiză a calității vieții evidențiază o corelație intens pozitivă între scalele chestionarului generic, pentru pacienții care au beneficiat de terapia interferon free, comparativ cu pacienții lotului L0 (control), fără tratament rezultând un grad înalt de afectare a stării generale, a vieții sociale, viața de familie, activități profesionale și relații interumane.

- Dimensiunile calității vieții evaluate prin chestionarul SF-LDQOL (simptomele legate de boala hepatică, consecințele bolii hepatice, concentrarea și memoria, stigma bolii hepatice, somnul, izolarea, speranța de viață, funcția sexuală/activitatea sexuală) au prezentat o îmbunătățire semnificativă la pacienții care au efectuat terapia interferon free (pentru acești pacienți evaluarea s-a efectuat înainte și după efectuarea tratamentului), comparativ cu pacienții lotului C (control), care au fost evaluați, dar nu au efectuat tratamentul deoarece nu au îndeplinit criteriile de eligibilitate, evidențiindu-se diferențe semnificative statistice ($p < 0,0001$). Acest fapt se traduce prin creșterea calității vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, care beneficiază de terapie antivirală ”interferon free”, pacienții care nu au efectuat tratamentul afirmând o calitate a vieții mult afectată din punct de vedere al tuturor dimensiunilor chestionarului SF-LDQOL, cu o singură excepție și anume, din punct de vedere al dimensiunii funcției sexuale/activității sexuale, nu s-au relatat diferențe semnificative între cele 2 loturi L0 și L1 ($p < 0,097$).

- Implicațiile studierii calității vieții pacienților cu afecțiuni hepatice cronice sunt relevante, atât pentru pacienții care au beneficiat de terapia ”interferon free”, cât și pentru pacienții care nu au beneficiat de tratament, privite atât în sens pozitiv pentru pacienții tratați, cât și în sens negativ asupra calității vieții pacienților netratați, subliniând necesitatea creșterii

accesului pacienților la noile terapii și alegerii schemei terapeutice individualizate pentru fiecare pacient, ținând cont de eficiență și tolerabilitate.

- Infecția cronică virală C trebuie abordată ca o problemă de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și național, afectând preponderent persoanele de vârstă medie, active în plan social, cât și profesional, determinând o implicare deosebită din partea specialiștilor, necesitând o colaborare interdisciplinară eficientă, cu scopul optimizării terapiei și menținerii în balanță a echilibrului cost-eficiență.

Concluzii

1. HCV rămâne în continuare o problemă de sănătate publică, prin numărul în creștere de cazuri noi diagnosticate și accesul la terapie limitat din punct de vedere economic.

2. Tratamentul cu DAA s-a dovedit extrem de eficient, rata vindecării fiind foarte ridicată.

3. Prin accesul extins la terapie, România are șansa de a vindeca tot mai mulți pacienți, scăzând rezervorul de virus și creând premisele eradicării infecției într-un viitor apropiat.

4. Impactul terapiei asupra calității vieții rămâne un factor important care poate dinamiza politicile de sănătate publică.

Bibliografie

1. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002;36(suppl 1):S35–S46. [PubMed]
2. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. Hepatology. 2002;36(suppl 1):S30–S34. [PubMed]
3. Seeff L, Miller R, Rabkuie C. 45-years follow-up hepatitis C virus infection in healthy young adults. Ann Intern Med 2000; 132: 105-111.
4. Rodger A, Roberts S, Lanigan A. Assessment of long-term outcomes of commune acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971-1975. Hepatology 2000; 32: 582-587.
5. Freeman A, Doore JG, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001. 34:809-816.
6. Chopra S. Clinical features and natural history of hepatitis C virus infection. Up To Date 2006, 14.1.
7. Grigorescu M. Hepatite cronice. (ed). In: Tratat de hepatologie. Bucuresti. Ed Nationala Medicala. 2004: 357-411
10. Roudot-Thoraval F,. Evolution des caracteristiques epidemiologiques de l'hepatite C. Gastroenerol clin Biol 2002; 26: B138-B143.
11. http://wwwnc.cdc.gov/travel/images/maps3-5-prevalence-chronic-hepatitis_clarge.png.
12. <http://worldhepatitisday.org/en/about-us>.
13. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-HIV-AIDS-blood-borne-annual-epi-report-2014.pdf>.
14. Mercadier A, Charpentier F, Chaboud J et al. Transfusion sanguine, débats d'actualité 2003. Hematol 2003. 9(3):250-264.
15. Roudot-Thoraval F. Place des hepatites nosocomiales dans l'infection a VHC. Ann Biol 2001 ; 59(5) : 9-11.
16. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personel after needlestick accident. Hepatology 2002. 166:1109.

17. Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, et al. Transmission of HCV between spouses. *Lancet* 1992. 339:1059-1960.
18. Conte D, Fraquella M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of HCV infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology* 2000. 31:751.
19. Roberts E, Yeung L. Maternal infant transmission of HCV. *Hepatology* 2002. 36(5): S106-S113.
20. Roberts E, Yeung L. Maternal infant transmission of HCV. *Hepatology* 2002. 36(5): S106-S113.
30. Seeff L. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35-S46.
31. Donahue J, Munoz A, Ness P, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:369.
71. Ioan Sporea, Adrian Goldis. *Curs de gastroenterologie si Hepatologie*. 2011: p 86
72. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M et al. Peg-Interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-999.
73. T, Ratziu V, Charlott F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34:730-739.
74. Tibbs CJ, Smith HM, The natural history and prognosis of viral hepatitis. *Hepatitis C*. London: Arnold, 2001: 49-56;
75. Chopra S. Clinical features and natural history of hepatitis C virus infection. *Up To Date* 2006, 14.1.
76. Barrett S, Kiernan N, Ryan E, et al. Intrahepatic C viral RNA status of polymerase chain reaction-negative individuals with histological changes in liver biopsy. *Hepatology* 2001; 33: 1496-1450.
77. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus positive patients with persistently normal serum hepatitis c virus RNA. *Hepatology* 2001; 34:1000-1005.

78. Barrett S, Goh J, Coughlan B, et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infectio. *Gut* 2001. 49: 423-430.
79. Cramp M, Caruca P, Rasol S, et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viremia. *Gut* 1999. 44: 424-429.
80. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase. *Hepatology* 2002; 36:S179-S184.
81. Hoofnagle JH, Heler T, Hepatitis C. In Zachim D, Boier Th D (eds). *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: Saunders 2003: 1017-1062.
82. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatology* 2003;38: S104-S118.
83. Cramp M, Caruca P, Rasol S, et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viremia. *Gut* 1999. 44: 424-429.
84. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase. *Hepatology* 2002; 36:S179-S184.
85. Hoofnagle JH, Heler T, Hepatitis C. In Zachim D, Boier Th D (eds). *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: Saunders 2003: 1017-1062.
86. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatology* 2003;38: S104-S118.
186. Gross J, Czaplewski A, Brandhagen, D, et al. Vitamin E or omega-3 fatty acid concentrate (Omacor) as suppressive treatment for patients with chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology* 1999 ; 30:191A.
187. Muresan S. Actualitati in infectia cu virusul hepatitei C. *MedFarm* 2016; 4:39. [https:// health.ro](https://health.ro) (accesat 22.07.2018).
190. Silver Spring. Food and Drug Administration Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27–28, 2011.
191. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *Jama*. 2014;312(6):631–40. Epub 2014/08/15. pmid:25117132.
192. European Association for Study of L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236. Epub 2015/04/26. pmid:25911336.

193. Lens S, Marino Z, Forns X. Efficacy of new direct acting antivirals in transplant recipients and patients with advanced disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014;46 Suppl 5:S197–205. Epub 2014/12/03. pmid:25458782.

194. Craxi A, Perno CF, Vigano M, Ceccherini-Silberstein F, Petta S, AdHoc Working P. From current status to optimization of HCV treatment: Recommendations from an expert panel. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016. Epub 2016/07/09. pmid:27388261.

195. Sarrazin C, Dierynck I, Cloherty G, Ghys A, Janssen K, Luo D, et al. An OPTIMIZE study retrospective analysis for management of telaprevir-treated hepatitis C virus (HCV)-infected patients by use of the Abbott RealTime HCV RNA assay. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(4):1264–9. Epub 2015/02/06. pmid:25653396; PubMed Central PMCID.

196. Zhu Y, Chen S. 12. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J. Gastroenterol.*, 2013; 19(47):8963-8973.

256. Darii E, Hotineanu V., Cazacov V. Validarea și adaptarea în limba română a chestionarului SF-LDQOL, forma scurtă, modificat prin întrebări complementare. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2016, 1 (58), p. 30-35 .

257. Darii E., Hotineanu V., Cazacov V. Validarea și adaptarea în limba română a chestionarului SF-LDQOL, forma scurtă, modificat prin întrebări complementare. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2016, 1 (58), p. 30-35 .

258. Pawlotsky JM. Treatment of chronic hepatitis C: current and future. *Curr top microbiol immunol*. 2013;369:321-42.

259. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i36-46.

260. <https://www.clujulmedical.umfcluj.ro/12012/3%20%20todea%20%20instrumente%20%20%20-2020-26.pdf>.

261. http://www.umfcv.ro/files/h/e/Hepatita%20cronica%20viral%C3%A2_Profil%20imunologic%20si%20corelatii%20cu%20raspunsul%20la%20tratament.pdf.

262. http://www.cardiologie.ro/legislatie/data_files/content/files/2018/ORDIN%20ADMINISTRATIE%20PUBLICA%2089.doc.

263. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/197500>.
264. <https://lege5.ro/Gratuit/gi3dqnrxge4a/ordinul-nr-89-300-2018-privind-modificarea-si-completarea-anexei-nr-1-la-ordinul-ministrului-sanatatii-publice-si-al-presedintelui-casei-nationale-de-asigurari-de-sanatate-nr-1301-500-2008-pentru-apro/3>.
265. Stavar et al. Considerations on Direct Antiviral Agent Therapy in Patients Having Chronic Hepatitis C from Constanta County. *Acta Medica Marisiensis* 2014;60(5):204-206. DOI: 10.2478/amma-2014-0043.
266. Code of Federal Regulations Title 21. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm> (accessed on 24 ian 2019).
267. McHutchison J, Everson G, Gordon C, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827–1838.
268. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
269. Lauren M Hynicka, Emily L Heil. Anemia Management in Patients with Chronic Viral Hepatitis C. *The Annals of Pharmacotherapy* 2013. February, vol 47 : 234. DOI: <https://www.researchgate.net/publication/235405860> (Accesat 27.01.2019).
270. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015: *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 199–236.
271. <https://www.hepatitisc.uw.edu> (accesat 29.01.2019)
274. Chirino-Sprung RA, Dehesa M, Wolpert E, Corona-Lau C, et al. Chronic Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antiviral Agents in a Real-Life Setting . *Rev Invest Clin*. 2016 Jul-Aug;68(4):203-12.
275. Darii E. Calitatea vietii pacientilor operati pentru ciroza hepatica in raport cu metodele de tratament chirurgical aplicate. 2018; p.15-40.
276. Stavar et al. Considerations on Direct Antiviral Agent Therapy in Patients Having Chronic Hepatitis C from Constanta County. *Acta Medica Marisiensis* 2014;60(5):204-206. DOI: 10.2478/amma-2014-0043.
277. http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2018/20180607141429/anx_141429_ro.pdf

278. Code of Federal Regulations Title 21. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm> (accessed on 24 ian 2019).

280. Garbuzenko D. Portal Hypertension – causes and complications. In: In Tech. Rijeca, Croatia, 2012. 146 p.

281. Borzan C. Noi abordări ale Sănătății Publice și Managementului în Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2007. p 254 .

288. Darii E. Calitatea vieții pacienților operați pentru ciroza hepatică în raport cu metodele de tratament chirurgical aplicate. 2018; p.15-40.

289. Huxley P. and R. Warner: Case management, quality of life, and satisfaction with services of long-term psychiatric patients. In: Hospital and Community Psychiatry 1992, 43(8), p. 799–802.

290. Lupu I. Calitatea vieții în sănătate. Definiții și instrumente de evaluare. În: Revista Calitatea vieții. 2006, 17 (1-2), p. 73–91.

291. Romanciuc I. Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B. Sănătate publică, economie și management în medicină. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. 2013, 5 (50), p. 156-160.

292. Mărginean I. Semnificația cercetărilor de calitate a vieții. Calitatea vieții în România, ediția a II-a, Editura Expert, București, 2005.

293. Borzan C. Noi abordări ale Sănătății Publice și Managementului în Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2007. p 254 .

294. Garbuzenko D. Portal Hypertension – causes and complications. In: In Tech. Rijeca, Croatia, 2012. 146 p.

298. Aguiar M., Braga V., Almeida P. Severity of liver disease and quality of life in liver transplantation. In: Acta Paulista de Enfermagem. 2015, 29 (2016), p. 107-114.

299. Krishna YR., Yachha SK., Srivastava A., et al. Quality of life in children managed for extrahepatic portal venous obstruction. In: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010, 50, p. 531-536.

303. Darii Eugeniu. Modalități de evaluare a calității vieții pacienților cu suferințe cronice hepatice (Revista literaturii). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.Nr 1(46) / 2015 / ISSN / 1857 – 0011.p.48-54.

304. Adina Karner –Huțuleac. Aspecte etice ale cercetării calității vieții pacienților cronici// Revista Română de Bioetică 2013. V. 11. Nr 1. P. 79 - 82.

310. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>.

311.<https://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=fcb67f8b-636d-4b28-8343c83b0a270321>.

313. https://www.hepatologytextbook.com/hepatology2018/chapter_03.html.

314. <https://www.uptodate.com/contents/vertical-transmission-of-hepatitis-c-virus>.

317.http://www.biorad.com/webroot/web/pdf/cdg/literature/Access/Access_HCV_Ab_V3_packinserts/Access_HCV_Ab_V3_Romanian_B57297A.pdf.

318. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12068/full>.

330.[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(05\)00667-7/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(05)00667-7/fulltext).

331.<http://www.em/consulte.com/en/module/displayarticle/article/99272/impression/vue>
[1.](#)

350. <https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11096-015-0144-x.pdf>.

359.http://www.dspsv.ro/uploads/hepatita%202017/03_ANALIZA_Hepatite_2017.docx

360.<http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2016/01/Analiza-de-situatie-hepatita-2016.pdf>.

