



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziune socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

## Cismaru Cristina Mihaela

31.07.2018

### Hepatita acuta cu virusul hepatitei C, monitorizare si abordare terapeutica

Infectia cu virusul hepatitei C (VHC) este o cauza majora de evolutie spre boala cronica hepatica, determinand aproximativ 71 milioane de imbolnaviri la nivel mondial (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. EASL. *J Hepatol*, 2018). In majoritatea cazurilor infectia subclinica si este depistata intamplator, prin markeri serologici si etichetata ca fiind cronica in baza modificarilor de fibroza hepatica.

Totusi infectia recenta cu VHC este diagnosticata prin dovada seroconversiei Ac HCV (aparitia Ac HCV, la o persoana care nu are in antecedentele serologice acesti anticorpi), infectia acuta neavand un marker diagnostic de referinta.

In 15 pana la 45% din cazurile de infectia acuta cu VHC, se produce clearance viral spontan in primele 6 luni dupa infectie („Hepatitis C, Key facts”, 2018, [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c)).

Determinarea Ac HCV se completeaza cu determinarea viremiei C (ARN HCV), pentru diagnostic de certitudine (recomandare IA), (Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. 2008, “HCV Testing and Linkage to Care”, [www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage), 2018). Prin urmare se recomanda monitorizarea ARN HCV la fiecare 4-8 saptamani, timp de 6-12 luni. O singura viremie nedetectabila nu este suficienta pentru a defini clearance viral la 6 luni de la expunere/diagnostic, recomandarea este de a se monitoriza viremia C pana la 12 luni (Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Buskell ZJ, Andrews WW, Phelps B, et al., 2008).

Pacientii cu clearance spontan al infectiei cu VHC nu au recomandare de terapie (IIIB), conform [hcvguidelines.org](http://hcvguidelines.org) („Acute-infection”, [www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection](http://www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection), 2018).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Deși nu există factori predictivi pentru clearance-ul viral al unei hepatite acute C, (Kamal SM, 2008), totuși se pare că formele simptomatice au șansa unei evoluții virusologice favorabile (Maheshwari A, Thuluvath PJ, 2010).

Pacienții cu hepatita acută C, care pastrează Ac HCV și ARN HCV, după 6 luni, se impune a fi tratați („When and in Whom to Initiate HCV Therapy”, [www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom), 2018).

În perioada terapiei cu INF, anterior terapiei DAA (direct acting antiviral drug), eficiența acestui preparat standard sau pegylat timp de 6 luni, monoterapie, în formele acute de boală, în special pentru cei cu genotip 1, era net superioară celor cronice (Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, 2009).

În prezent nu sunt date suficiente privind eficiența terapiei cu DAA, în formele acute. Recomandarea este aceea de monitorizare virusologică 6 luni de la diagnostic și ulterior, dacă nu se produce clearance-ul viral, de a urma protocolul terapeutic al formelor cronice de boală („Acute-infection”, [www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection](http://www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection), 2018).

Există însă situații particulare, când se admite că judecata clinică a cazului permite medicului să inițieze terapia în infecția acută cu VHC, anterior realizării clearance-ului viral:

- profilaxia transmiterii infecției cu HCV: ● personal chirurgical infectat, cu risc de a transmite infecția pacienților, ● utilizatori de droguri pe cale i.v (intravenoasă), ● MSM (man who engages in sex with other men) infectați HIV
- pacienți deja cirofici infectați acut cu VHC, având în vedere potențialul de agravare al bolii cronice hepatice
- persoane infectate acut cu VHC, care nu pot fi monitorizate pentru intervalul următor de 3 până la 6 luni.

În aceste circumstanțe se recomandă a fi urmate protocoalele terapeutice ale hepatitei cronice C, a căror eficiență și siguranță este deja cunoscută („Acute-infection”, [www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection](http://www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection), 2018).

## **Hepatita cronică cu virusul hepatitei C, monitorizare și abordare terapeutică**

### **Cine se tratează?**

Au indicație de terapie toți pacienții cu infecție cronică cu VHC. Este important ca pacientul să înțeleagă scopul, beneficiile terapiei, reacțiile adverse și să și le asume. Este esențială colaborarea medic-pacient pe parcursul terapiei.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Nu se recomanda terapia celor cu hepatita cronica C boala avansata, cu o expectanta redusa de viata, situatie in care se indica terapia suportiva hepatica nespecifica. („When and in Whom to Initiate HCV Therapy”, [www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom), 2018).

### **Ce terapie este recomandata?**

In prezent sigura si eficienta este terapia cu DAA, cu sanse de vindecare in > 95% din cazuri („Hepatitis C, Key facts”, 2018, [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c)).

### **Care este scopul terapiei?**

Scopul terapiei este acela al reducerii mortalitatii prin boala cronica hepatica si prin afectiuni emergente acestei infectii: ciroza hepatica si hepatocarcinom (HCC), ca urmare a obtinerii curei virusologice (ARN HCV-viremie nedetectabila) si a raspunsului virusologic sustinut (SVR).

SVR sau SVR 24 inseamna ARN HCV nedetectabil la 12 saptamani de la intreruperea terapiei, efectuata 12 saptamani (I,A) si ofera date despre eficienta terapiei si predictia unei evolutii favorabile pe o perioada  $\geq 5$  ani prin ameliorare histologica a fibrozei hepatice, urmare a reducerii inflamatiei („When and in Whom to Initiate HCV Therapy”, [www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom), 2018).

Pacientii cu SVR 24, pot avea Ac HCV prezenti, dar ARN HCV nedetectabil in ser (<15 UI/ml), ficat, mononucleare.

Anterior acestei determinari a viremiei se efectueaza prima determinare a viremiei C, la finalul terapiei cu DAA si reprezinta EOT (endpoint of therapy) sau SVR 12, desi reperul cel mai important privind predictibilitatea evolutiei bolii este SVR 24 sau SVR.

Consecinta terapiei eficiente este reducerea riscului de HCC cu > 70% si a mortalitatii legata de boala cronica hepatica cu > 90% (Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y, 2013). Asociat se amelioreaza simptomele bolii, se normalizeaza transaminazele si se reduce mortalitatea prin afectiunile extrahepatice date de infectia cu VHC: crioglobulinemia, limfoamele non-Hodgkin sau alte afectiuni limfoproliferative, care pot intra in remisiune completa sau partiala in > 75% cazuri, dupa terapia eficienta a hepatitei cronice C (Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R., 2005); (Takahashi K, Nishida N, Kawabata H, Haga H, Chiba T., 2012); (van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, 2012).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

### **Investigatiile preterapie cu DAA, impun:**

- teste serologice pentru patologii concomitente: infectie cu virusul hepatic B (VHB), HIV
- determinarea genotipului VHC
- evaluarea endoscopica a gradului de varice esofagiene
- evaluarea comorbiditatilor extrahepatice legate de hepatita cronica C, ex: crioglobulinemia
- evaluarea functiei renale, urmare a patologiei hepatice cronice: creatinina, clearance creatininic, rata de filtrare glomerulara (GFR)
- depistarea consumului toxice: alcool, care potenteaza evolutia spre fibroza a hepatitei cronice C
- valuarea unor comorbiditati neinfectioase: afectiuni cardiace, renale, metabolice: DZ, obezitatea, boli autoimune
- evaluarea terapiilor asociate pentru comorbiditatile precizate, care ar fi cu potential de interactiune cu DAA (in unele circumstante, impunand reconsiderarea medicatiei asociate preexistente terapiei DAA)
- aprecierea gradului de fibroza hepatica, conform ghidului EASL (Asociatiei Europene pentru Studiul Ficatului) 2018, se prefera investigatiile neinvasive pentru aprecierea gradului de fibroza hepatica: Fibromax si Fibroscan, ale caror performanta este limitata de hepatocitoliza, obezitate si postprandial. Metodele neinvasive au acuratete mai mare in precizarea gradelor extreme de fibroza hepatica (0 si 4) si mai putin pentru gradele intermediare de fibroza (2 si 3).  
Se recomanda utilizarea metodelor combinate markeri biochimici (Fibromax), hematologici (scor APRI) si imagistici (Fibroscan) pentru o apreciere corecta a gradului de fibroza.
- metodele invazive de tip punctie hepatica sunt recomandate in cazurile cu patologie hepatica asociata, neprecizata prin mijloace neinvasive
- se mentine recomandarea de monitorizare (biochimica, virusologica, imagistica, endoscopica) post tratament la interval de 6 luni, pe termen lung, a pacientilor cirofici cu scor METAVIR 3 si 4, datorita riscului de evolutie spre HCC
- vaccinarea antihepatita A si B, este recomandata, pentru a evita o decompensarea hepatica, in cazul suprapunerii unei infectii acute hepatice cu alta etiologie (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2018, European Association for the Study of the Liver. EASL. J Hepatol, 2018).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## Bibliografie

1. Acute-infection, [www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection](http://www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection), 2018
2. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*. 2008;47(1):321-331.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
4. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(6):653-662.
5. HCV Testing and Linkage to Care, [www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage), 2018
6. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1283-1297.
7. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2010 Feb;14(1):169-76
8. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-337.
9. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Buskell ZJ, Andrews WW, Phelps B, et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2008;15(2):120-128.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

10. Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2018, European Association for the Study of the Liver. EASL. J Hepatol, 2018, pg 1-6
11. Takahashi K, Nishida N, Kawabata H, Haga H, Chiba T. Regression of Hodgkin lymphoma in response to antiviral therapy for hepatitis C virus infection. Intern Med. 2012;51(19):2745-2747.
12. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012;308(24):2584-2593.
13. When and in Whom to Initiate HCV Therapy, [www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom), 2018
14. World Health Organisation, Hepatitis C, Key facts, July 2018, <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>