

CONCORDANȚA TESTELOR NOINVAZIVE DE EVALUARE A FIBROZEI HEPATICE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VHC PROPUȘI PENTRU TERAPIA CU ANTIVIRALE DIRECTE

Asist. Univ. Dr. Andreea Cazan^{1,2}, Dr. Cătălin Duței³, Dr. Ioana Husar-Sburlan³,
Asist. Univ. Dr. Vasile Balaban¹, Asist. Univ. Dr. Maria Ispas^{1,3},
Dr. Mihaela Barbu³, Dr. Oana Balaș³, Dr. Boroka Horeangă³,
Dr. Denisa Oprișănescu³, Prof. Dr. Emanoil Ceaușu^{1,2},
Prof. Dr. Petre Iacob Calistru^{1,2}, Prof. Dr. Mircea Diculescu^{1,3},
Conf. Dr. Mircea Mănuș^{1,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

³Intitulat Clinic Fundeni – Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, București

REZUMAT

Odată cu introducerea terapiei cu antivirale directe în opțiunile terapeutice ale hepatitei C, s-au stabilit și criteriile de eligibilitate pentru tratament. În România, în anul 2016, s-a aprobat, în cadrul unui program național, tratamentul cu ombitasvir / paritaprevir / ritonavir și dasabuvir pentru pacienții cu fibroză stadiu F4 dovedită prin Fibromax sau biopsie hepatică.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea eligibilității pacienților pentru terapie și a concordanței între testele serologice, elastometrice și imagistice pentru evaluarea fibrozei într-o cohortă de pacienți cu hepatită C.

Au fost evaluați atât pacienți nou diagnosticați, cât și pacienți cunoscuți cu hepatită cronică C cu fibroză avansată, pe durata a 7 luni, între 1 noiembrie 2015 și 31 mai 2016. S-au colectat date clinice, biologice, ultrasonografice, elastografice și endoscopice.

Au fost evaluați 146 de pacienți pentru eligibilitatea la terapia antivirală fără interferon. Dintre aceștia, 89 (61%) au fost femei și 57 (39%) bărbați, cu o medie de vârstă de 60 ± 8 ani. În ceea ce privește terapiile antivirale anterioare, 58 (52,5%) au fost naivi, 30 (27,4%) nonresponderi, 19 (17,81%) relapsari și 3 (2,74%) netoleranți la biterapie. 80 (54,8%) au prezentat valori crescute ale alfa-fetoproteinei, fiind evaluați imagistic pentru excluderea unui hepatocarcinom – dintre aceștia, 8 pacienți au fost diagnosticați cu hepatocarcinom. Ecografic, aproape jumătate dintre pacienți aveau dilatație de ax spleno-port, iar la endoscopia digestivă superioară 42% aveau varice esofagiene. Elastografia Fibroscan a fost efectuată la 88 / 146 de pacienți: 82,95% aveau fibroză F4, 1,14% F3-F4, 9,09% F3 și 7,2% <F3; 20% dintre pacienți prezentau steatoză importantă (S≥2). La analiza concordanței dintre testele de evaluare a fibrozei, 7 pacienți prezentau fibroză ușoară conform markerilor serologici, dar avansată la examinarea elastografică. Toți pacienții aveau genotip 1b, cu excepția a doi dintre ei (unul cu genotip G2 și altul G3), media încărcăturii virale fiind 1.812.994 UI / ml. Argumentele de neeligibilitate au fost: prezența hepatocarcinomului, ciroza decompensată și fibroza <F4, fără argumente de ciroză sau contraindicații pentru terapia cu interferon.

În lotul nostru, a existat o rată mare de pacienți care a îndeplinit criteriile de eligibilitate.

Discordanța dintre testele neinvasive de evaluare a fibrozei a fost mică în grupul nostru (7,95%).

Cuvinte cheie: infecție cronică VHC, fibroză hepatică, antivirale directe

INTRODUCERE

Infecția cronică cu VHC este o problemă de sănătate pe plan mondial, în 2015 raportându-se peste 170 de milioane de persoane infectate (înaintea fo-

losirii pe scară largă a antiviralelor cu acțiune directă). În 2018, Organizația Mondială a Sănătății raportează 71 de milioane de persoane infectate la nivel global.

Autor corespondent:

Prof. Dr. Petre Iacob Calistru, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, Șoseaua Mihai Bravu 281, București
E-mail: pcalistru@yahoo.com

Infecția cu virusul hepatitei C este de cele mai multe ori asimptomatică, cu evoluție spre cronicizare în aproximativ 67% dintre cazuri. De la momentul infectant până la apariția cirozei sau hepatocarcinomului pot trece între 20 și 40 de ani (rata de progresie de la hepatită cronică la ciroză fiind de aproximativ 27,9%) (1).

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

Intervențiile terapeutice inițiale (interferonul, interferonul pegylat, ribavirina) au dus la rate de vindecare ce variază în studii între 35 și 66% (2). Asocierea ulterioară de telaprevir / boceprevir a crescut ratele de răspuns virusologic susținut (cu până la 20% față de biterapie), dar cu prețul apariției unor efecte adverse, care se adăugau celor deja cunoscute și greu de manageriat asociate biterapiei (3). Apariția antiviralalelor orale de nouă generație a crescut semnificativ rata vindecării, concomitent cu reducerea efectelor adverse. Una dintre puținele limitări ale acestui tratament a constituit-o prețul lor.

Odată cu introducerea terapiei cu antivirale directe în opțiunile terapeutice ale hepatitei C, s-au stabilit și criteriile de eligibilitate pentru tratament. În România, la sfârșitul anului 2015, a fost aprobată combinația ombitasvir / paritaprevir / ritonavir și dasabuvir pentru pacienții care prezentau fibroză hepatică avansată (stadiu F4, ciroză hepatică, formă compensată – Scor Child A), dovedită prin Fibromax sau biopsie hepatică (4).

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

Ghidurile europene și americane și protocolul CNAS (Casa Națională de Asigurări de Sănătate) prevede ca pacienții diagnosticați cu infecție croni-

că VHC să fie evaluați printr-un test noninvaziv pentru stadializarea gradului de fibroză hepatică, în vederea monitorizării și accesului la tratamentul antiviral (4,5,6).

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

MATERIALE ȘI METODE

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

REZULTATE

Au fost evaluați 146 de pacienți pentru stabilirea eligibilității la terapia antivirală fără interferon. Dintre aceștia, 89 (61%) au fost femei și 57 (39%) au fost bărbați (figura 1), cu o medie de vârstă de 60 ± 8 ani.

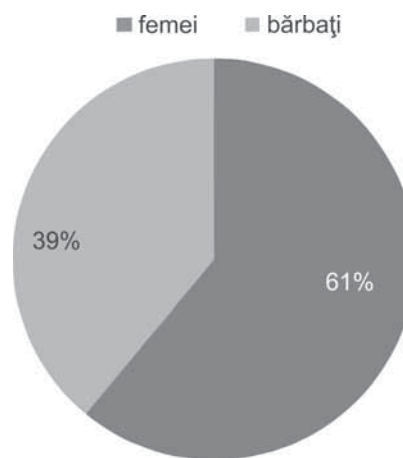


FIGURA 1. Distribuția pe sexe în lotul studiat

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

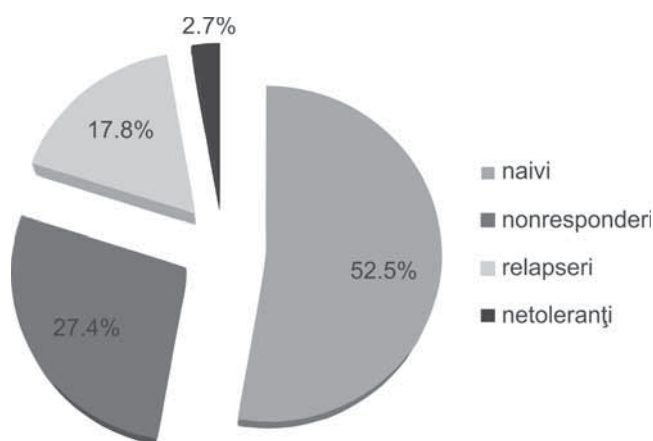


FIGURA 2. Statusul pacienților legat de terapiile antivirale anterioare primite

80 pacienți (54,8%) au prezentat valori crescute ale alfa-fetoproteinei (figura 3), fiind evaluați imagistic pentru excluderea unui hepatocarcinom – dintre aceștia, 8 pacienți au fost diagnosticați cu hepatocarcinom.

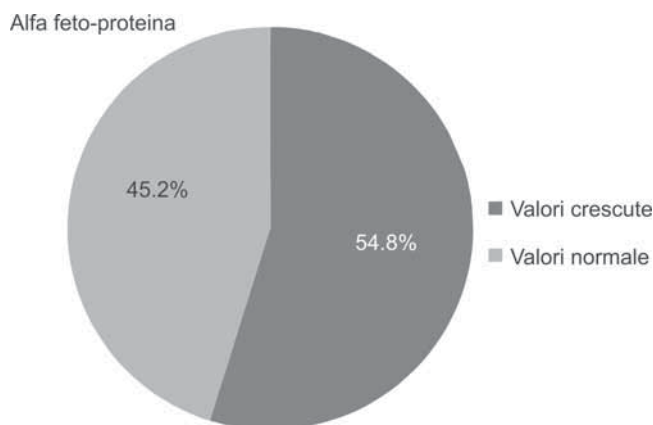


FIGURA 3. Valoarea alfa-fetoproteinei în lotul nostru

Deoarece hipertensiunea portală necesită măsurători invazive (cateterizarea venei cave inferioare și a venei suprahepatice drepte pentru măsurarea gradientului de presiune dintre vena portă și vena cavă inferioară), ne-am folosit, pe de-o parte, de markeri imagistici noninvazivi (de tipul ecografiei abdominale), iar pe de altă parte de evaluarea endoscopică, pentru identificarea pacienților cu hipertensiune portală avansată (verificând astfel prezența sau absența varicelor esofagiene). Ecografic, aproape jumătate dintre pacienți aveau dilatație de ax spleno-port, iar la endoscopia digestivă superioară 61 (42%) aveau varice esofagiene.

Elastografia Fibroscan a fost efectuată la 88/146 (60,27%) pacienți: 73 (82,95%) aveau fibroză F4,

unul (1,14%) F3-F4, 8 (9,09%) F3 și 6 (7,2%) <F3; 20% dintre pacienți prezentau steatoză importantă ($S \geq 2$).

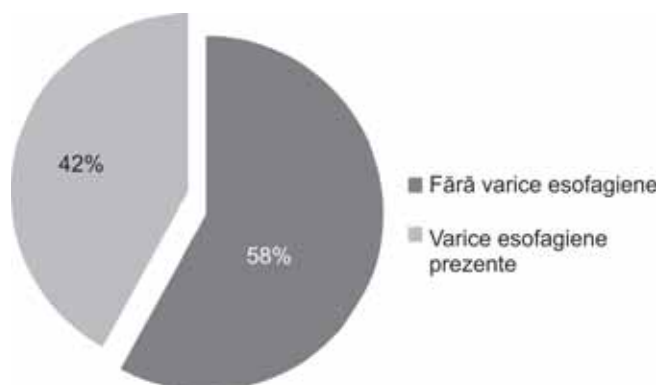


FIGURA 4. Prezența varicelor esofagiene la examinarea endoscopică de screening

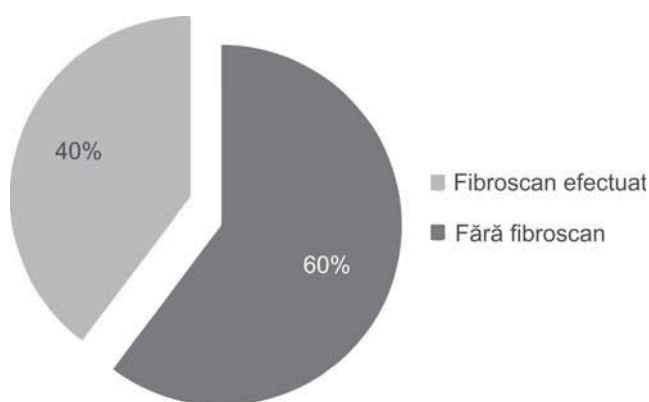


FIGURA 5. Examinarea elastografică tip Fibroscan în lotul studiat

La analiza concordanței dintre testele de evaluare a fibrozei (Fibroscan versus Fibromax), 7 (7,95%) pacienți prezentau fibroză ușoară conform markerilor serologici, dar avasată la examinarea elastografică; la 4 dintre aceștia, tratamentul a fost aprobat după evaluarea unor criterii suplimentare de hipertensiune portală, existența unor dovezi anterioare de fibroză avansată, dar și de prezența comorbidităților. În cohorta noastră, 80% dintre pacienți au fost eligibili pentru tratament. Toți pacienții aveau genotip 1b, cu excepția a doi dintre ei (unul cu genotip G2 și altul G3), media încărcăturii virale fiind 1.812.994 UI/ml. Argumentele de neeligibilitate au fost: prezența hepatocarcinomului, ciroza decompensată și fibroza <F4 (la pacienții fără alte argumente de ciroză – clinice, ecografice sau endoscopice și fără contraindicații pentru terapia cu interferon).

DISCUȚII

Biopsia hepatică este considerată standardul de aur pentru stadializarea afectării hepatice, dar testele noninvazive au început să fie folosite pe scară largă, cu rezultate bune. În condițiile în care nici biopsia nu oferă rezultate cu sensibilitate și specificitate de 100%, este unanim acceptat că testele noninvazive surogat pot oferi rezultate inferioare acesteia, dar comparabile.

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

Luarea în considerare a unor criterii de severitate (prezența varicelor esofagiene, criterii ecografice indirecte de hipertensiune portală) va permite ca și acești pacienți să beneficieze de terapia antivirală. Un studiu comparativ efectuat pe 183 de pacienți cu infecție cronică VHC a arătat că cea mai bună performanță diagnostică a avut asocierea între Fibroscan și Fibrotest, cu curbe ROC de 0,88 pentru $F \geq 2$, 0,95 pentru $F \geq 3$ și 0,95 pentru $F = 4$. Când rezultatele celor două au fost concordante, biopsia

le-a confirmat în procent de 84% pentru $F \geq 2$, 95% pentru $F \geq 3$ și de 94% pentru $F = 4$. Concluzia studiului a fost că asocierea celor două teste pentru stadializarea fibrozei hepatice poate să evite biopsia la majoritatea pacienților cu infecție cronică VHC (12). Cu toate acestea, folosirea pe scară largă a două teste noninvazive nu este cost-eficientă. Atunci când există rezultate discordante, se recomandă ca în beneficiul pacientului, să se ia în considerare rezultatul care atestă o severitate mai mare și să fie evaluat și tratat conform aceluși rezultat.

CONCLUZII

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