

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA**

STELA TAÇI

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”**

SPECIALITETI: GASTROENTEROLOGJI - HEPATOLOGJI

**TEMA: “TRAJTIMI I HEPATITIT KRONIK C ME INTERFERON TË
PEGILUAR ALFA- 2a DHE RIBAVIRINË”**

UDHËHEQËS SHKENCOR: PROF. DR. JOVAN BASHO

MBROHET MË DATË ---, -----, ---- PARA JURISË:

Prof. Dr. Adriana Babameto _____ (Kryetar)

Prof. Asc. Edite Sadiku _____ (Oponent)

Prof. Asc. Lila Shundi _____ (Oponent)

Prof. Asc. Liri Hoxha _____ (Anëtar)

Prof. Dr. Gentiana Qirjako _____ (Anëtar)

Deklaratë

Unë, dizertantja Zj. Stela Taçi deklaroj me përgjegjësi të plotë se punimi im i diplomës (teza) është bazuar në punimin tim origjinal duke përjashtuar citimet, të cilat janë marrë sipas rregullave ndërkombëtare të referimit. Gjithashtu deklaroj se ky punim nuk është paraqitur më parë ose njëkohësisht në Universitetin e Mjekësisë, Tiranë ose në ndonjë institucion tjetër.

Abstrakt

“Trajtimi i Hepatitit Kronik C me Interferon të pegiluar alfa-2a dhe Ribavirinë”

Qëllimi: Përshkrimi i karakteristikave të ecurisë së mjekimit të të sëmurëve me hepatit kronik C, identifikimi i parametrave kryesorë që ndikojnë në parapërcaktimin e efektit të mjekimit dhe në shkallën e suksesit të tij, me synimin e përmirësimit të protokolleve të mjekimit të kësaj sëmundjeje në vendin tonë.

Metodologjia: Studim transversal, i cili përfshiu të gjitha rastet me hepatit kronik C të trajtuara në Shërbimin e Gastroenterologji/Hepatologjisë në QSUT për periudhën kohore 2006-2015. Mbledhja e të dhënave konsistoi në plotësimin e një formulari tip për çdo të sëmurë që u përfshi në studim, i cili përmbante informacion mbi diagnozën, llojin e gjenotipit, sëmundjet bashkëshoqëruese, kohën e fillimit të terapisë, ngarkesën virale si dhe të dhëna të treguesve klinikë dhe biokimikë të gjakut gjatë çdo faze të ndjekjes së të sëmurit. Për analizën e të dhënave u përdor programi statistikor SPSS-15.

Rezultatet: Incidenca e Hepatitit Kronik C është luhatur nga 0.47 (2006) në 1.52 (2014) rast për 100 000 banorë. Moshë <40 vjeç dhe të qenit femër rrit shanset për të arritur një përgjigje virologjike të qëndrueshme. Për më tepër, niveli i HCVRNA <400000 dhe mungesa e trombocitoenisë/anemisë dhe ndryshimet fibrotike të mëlçisë në fillim të trajtimit rritën shanset për arritjen e përgjigjes virologjike të qëndrueshme. Pacientët me genotipe 2 dhe 3 treguan përgjigje më të mirë ndaj terapisë në krahasim me pacientët me genotipe 1 ose 4.

Konkluzione: Arritja e SVR tek pacientët me sëmundje kronike nga hepatiti C është një proces kompleks që ndikohet nga faktorë demografikë, gjenotipi i hepatitit C dhe niveli i HCVRNA në fillim të trajtimit, prezenca e ndryshimeve hepatike, ndryshimeve hematologjike/biokimike dhe prania e sëmundjeve shoqëruese. Duke përcaktuar karakteristikat individuale të pacientëve që në fillim të nisjes së terapise mund të përcaktohet dhe një model i përafërt për reagimin ndaj terapisë për secilin nga pacientët.

Fjalë kyçe: interferon i pegiluar, ribavirine, faktorë SVR

Abstract

“Treatment of Chronic Hepatitis C with pegylated interferon alpha -2a and Ribavirine”

Aim: Description of main characteristic of treatment progress among the patient with chronic hepatitis C and identification of main factors which may predict the efficacy of treatment and rate of succes aiming to improve the treatment protocols for hepatitis Chronic C in our country.

Metodology: A transversal study, included all the patients with chronic hepatitis C treated in department of Gastroenterology/Hepatology in UHC Tirana during 2006-2015. Data were collected through a standartized form and consists of demographic data, diagnosis and type of genotype, comorbidity and therapy starting time. HCVRNA level and other clinic and biochemical data were collected during each phase of treatment. Data were analysed through SPSS 15 .

Results: The incidence of Chronic Hepatitis C has fluctuated from 0.47 (2006) in 1.52 (2014) case per për 100 000 habitant. The age <45 years old increases the odds for achievement of sustained virological response. In addition, the level of HCVRNA ≤ 800000 ; normal range of alanine and aspartate aminotransferases, lack of trombocitoenia/anemia; other concomitant diseases and hepatic fibrotic damages at the start of treatment increased the odds for achievement of sustained virological response. The patients with genotype 2 or 3 showed a better response toward therapy compared patients with genotype 1 or 4.

Conclusion: Achieving SVR in patients with chronic hepatitis C is a complex process influenced by demographic factors, hepatitis C genotype and HCVRNA level at the beginning of treatment, the presence of hepatic fibrotic changes, hematological / biochemical changes, and the presence of concomitant diseases. By determining the individual characteristics of the patients from the beginning of the therapy, an appropriate model can be determined for each of the patients for better response to the therapy

Key words: *peg interferon, ribavirine, SVR factors*

Përmbajtja

Parathënie.....	VIII
Shkurtime.....	IX
Figurat.....	XI
Grafikët.....	XII
Tabelat.....	XIII
1. Hyrje.....	XV
1.1. Epidemiologjia, Transmetimi dhe Historia Natyrore e HCV.....	XV
1.2. Virologjia.....	XIX
1.3. Përgjigja imune dhe patogjeneza.....	XXVI
1.4. Manifestimet klinike dhe ecuria natyrore.....	XXXI
1.5. Ecuria natyrore e infeksionit nga HCV.....	XXXIV
1.6. Zhvillimi apo progresi i fibrozës në HCV.....	XXXVII
1.7. Diagnoza.....	XXXVII
1.8. Trajtimi.....	XL
2. Metodologjia.....	1
2.1. Qëllimi i studimit.....	1
2.2. Objektivat specifike të studimit.....	1
2.3. Popullata në studim.....	2
2.4. Tipi i studimit.....	2
2.5. Hipotezat e studimit.....	2
2.6. Kriteret e futjes në studim.....	2
2.7. Mbledhja e të dhënave.....	3
2.8. Përkufizimi i ndryshorëve (Variablave).....	4
2.9. Analiza statistikore e të dhënave.....	7
3. Rezultatet.....	9
3.1. Përshkrimi i karakteristikave demografike të të sëmurëve të përfshirë në studim.....	9
3.1.1. Karakteristikat demografike të të sëmurëve në studim.....	9
3.1.2. Shpërndarja e diagnozave të të sëmurëve sipas karakteristikave demografike ..	9
3.1.3. Shpërndarja e gjenotipit në varësi të karakteristikave demografike.....	11
3.2. Incidenca e rasteve me hepatit kronik C sipas viteve.....	14
3.3. Ecuria e ngarkesës virale (HVC RNA) gjatë mjekimit.....	16

3.3.1. Roli i karakteristikave demografike dhe të dhënave klinike në varësi të ngarkesës virale gjatë mjekimit	20
3.3.2. Lidhja midis vlerave të HCV-RNA para trajtimit dhe ecurisë së negativizimit të HCV-RNA sipas fazave të trajtimit	21
3.3.3. Negativizimi i HCV-RNA në varësi të pranisë së fibrozës hepatike	22
3.3.4. Lidhja (shoqërimi) midis karakteristikave demografike dhe parametrave klinike para fillimit të trajtimit dhe arritjes përfundimtare të suksesit të terapisë 6 muaj pas përfundimit të saj (SVR)	23
3.4. Dukuritë anësore përgjatë mjekimit	24
3.4.1. Shfaqja e anemisë në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit	24
3.4.4. Ndikimi i mjekimit mbi serinë leukocitare	25
3.4.5. Shfaqja e trombocitopenisë përgjatë mjekimit	25
3.4.6. Niveli i transaminazave (AST, ALT) në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit.....	27
3.4.7. Dukuritë e tjera anësore të mjekimit	28
3.5. Roli i sëmundjeve shoqëruese në efektin e mjekimit të hepatitit kronik C.....	30
3.6. Lidhja midis pranisë së fibrozës/cirrozës dhe suksesit të terapisë ndaj HCV.....	32
3.7. Lidhja midis indekseve AAR dhe APRI dhe suksesit të terapisë ndaj HCV	33
4. Diskutime.....	35
5. Përfundime.....	50
6. Rekomandime	52
Shtojca 1: Modeli i plotë i skedës së përdorur në studim	53
Referencat	56

Parathënie

Virusi i Hepatitit C është një problem madhor i shëndetit publik. Ai është një patogjen i përhapur në mbarë botën dhe një nga shkaktarët kryesorë të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë.

Brenda një periudhe 30-vjeçare infeksioni kronik persistent nga HCV shoqërohet me zhvillimin e cirrozës hepatike, kancerit hepatoqelizor, insuficiencës hepatike, sëmundjes hepatike terminale dhe vdekjes. Si e tillë, sëmundja hepatike nga HCV është një nga indikatorët kryesorë për transplantin hepatic, si dhe shkaku më i zakonshëm i vdekjes në pacientët HIV-pozitivë që janë nën trajtim me antiretroviralë. Pavarësisht përpjekjeve, ende nuk është arritur krijimi apo zbulimi i një vaksine kundër HCV, ndaj është shumë e rëndësishme njohja e situatës së këtij infeksioni në popullatën shqiptare. Kjo do të na lejojë një ndjekje më të mirë, zgjedhjen dhe fillimin e terapisë sipas çdo rasti dhe shmangien e komplikacioneve shëndetësore, duke çuar kështu në uljen e kostove financiare dhe në rritjen e cilësisë së jetës së pacientëve.

Incidenca e rasteve me infeksion nga HCV të trajtuar në Shqipëri ka ardhur duke u rritur, dhe ajo luhet nga 0.47 (2006) në 1.52 (2014) raste për 100 000 banorë. Kjo rritje e këtij treguesi lidhet me përmirësimin e situatës së trajtimit të këtij infeksioni dhe të diagnostikimit, i cili është përmirësuar ndjeshëm në 10 -vjeçarin e fundit në Shqipëri si pasojë e ngritjes së kapaciteteve diagnostikuese në nivel kombëtar, përmirësimin e sistemit të kontrollit për sëmundjet infektive në dhuruesit vullnetar të gjakut apo dhe në grupet në risk.

Studimi “Trajtimi i hepatitit kronik C me interferon të pegiluar alfa-2a dhe Ribavirinë” synon të paraqesë karakteristikat e ecures së mjekimit të të sëmurëve me hepatit kronik C në Shqipëri, në mënyrë që të influencojë në përmirësimin dhe përditësimin e protokolleve të mjekimit të kësaj sëmundjeje në vendin tonë.

Gjetjet e dala nga studimi, përfundimet dhe rekomandimet e dhëna mund të përdoren nga të gjithë profesionistët shëndetësorë që punojnë në fushën e parandalimit, kontrollit dhe trajtimit të hepatitit C në Shqipëri.

Shkurtime

HCV	Virusi i Hepatitit C
CHC	Hepatiti kronik C
CH	Cirroza hepatike
HCC	Karcinoma hepatoqelizore
HBV	Virusi i Hepatitit B
HAC	Virusi i Hepatitit A
HIV	Virusi i Imunodefincës Humane
HCVRNA	Ngarkesa virale e virusit të hepatitit C-acidi ribonukleik i HCV
Anti HCV	Antitrupa ndaj HCV
ALT	Alanin aminotransferaza
AST	Aspartat aminotransferaza
PegINF	Interferon i pegiluar
RBV	Ribavirinë
Baseline	Fillimi i mjekimit-momenti zero
RVR	Përgjigje virologjike e shpejtë (Rapid virological response)
EVR	Përgjigje virologjike e hershme (Early virological response)
SVR	Përgjigje virologjike e qëndrueshme (Sustained virological response)
ESLD	Stadi Terminal i Sëmundjes së Mëlçisë
EASL	Shoqata Europiane për Studimin e Mëlçisë
CDC	Qendra e Kontrollit dhe Parandalimit të Sëmundjeve në SHBA
SST	Sëmundje Seksualisht të Transmetueshme
PWID	Përdoruesit e drogave intravenoze
ME	Mikroskopia Elektronike
VLDL	Lipoproteina me densitet shumë të ulët
LDL	Lipoproteina me densitet të ulët
IRES	Skaji hyrës intraribozomal (Internal ribosome entry site)
NTR	Regjioni jo-përkthyes
EGFR	Receptor i faktorit të rritjes epidermale
LDs	Pikëza yndyrore
RE	Rrjeti endoplazmatik
DMW	Vezikula dopio-membranë

NK	Qelizë Vrasëse
DC	Qelizë dentritike
ISG	Gjene interferon stimuluese
MEH	Manifestime ekstrahepatike
Soc	Standarti më i mirë i trajtimit
PI	Frenues të proteazave
DAA	Barna me veprim direct (Direct Acting Agents)

Figurat

<i>Figura 1 - Struktura e virusit të hepatitis C</i>	XX
<i>Figura 2 - Organizimi i gjenomës (A) dhe procesimi i poliproteinës (B)</i>	XXI
<i>Figura 3 - Depërtimi intraqelizor i virusit</i>	XXIII
<i>Figura 4 - Procesi i replikimi dhe çlirimit</i>	XXV
<i>Figura 5 - Aktivizimi i përgjigjes imune të lindur</i>	XXVII
<i>Figura 6 - Lidhja midis përgjegjes imune të lindur, HCVRNA dhe ALT sipas ecurisë së sëmundjes</i>	XXVII
<i>Figura 7 - Mekanizmat e suksesit apo dështimit të përgjigjes imune të fituar</i>	XXX
<i>Figura 8 - Paraqitje skematike e manifestimeve ekstrahepatike</i>	XXXIII
<i>Figura 9 - Terapia e përcaktuar sipas përgjigjes për gjenotipin 2 dhe 3</i>	XLVI
<i>Figura 10 - Mekanizmi i veprimit të peginterferonit në Hepatitin C</i>	XLVII
<i>Figura 11 - Mekanizmi i veprimit të Ribavirinës</i>	XLVIII
<i>Figura 12 - Terapia e përcaktuar sipas përgjigjes për gjenotipin 1 dhe 4</i>	LI
<i>Figura 13 - Terapia e përcaktuar sipas përgjigjes për gjenotipin 2 dhe 3 të trajtuar me peginterferon+ribavirinë Burimi : EASL Clinical Practise Guidelines. J Hepatol.2014 vol 60; S392- 420</i>	LII

Grafikët

Grafiku Nr. 3.1. 1 - Shpërndarja e diagnozave (%) të të gjithë të sëmurëve	10
Grafiku Nr. 3.1. 2 - Shpërndarja e diagnozave të të sëmurëve sipas gjinisë	10
Grafiku Nr. 3.1. 3 - Shpërndarja e diagnozave të të sëmurëve sipas grup-moshave	11
Grafiku Nr. 3.1. 4 - Shpërndarja e gjenotipive të të sëmurëve me hepatopati kronike C	12
Grafiku Nr. 3.1. 5 - Format kryesore të gjenotipeve të të sëmurëve shqiptarë	12
Grafiku Nr. 3.1. 6 - Shpërndarja e genotipit sipas grupmoshës së të sëmurëve	13
Grafiku Nr. 3.1. 7 - Shpërndarja e genotipit sipas gjinisë së të sëmurëve	13
Grafiku Nr. 3.2. 1 - Niveli i incidencës së hepatit kronik C (2006-2014)	15
Grafiku Nr. 3.3. 1 - Paraqitja e ngarkesës virale =0 sipas fazave të trajtimit	16
Grafiku Nr. 3.3. 2 - Paraqitja e ngarkesës virale (0 vs. >0) sipas fazave të trajtimit	17
Grafiku Nr. 3.3. 3 - HCVRNA =0 sipas fazave të vlerësimit për gjenotipin 1	18
Grafiku Nr. 3.3. 4 - HCVRNA =0 sipas fazave të vlerësimit për gjenotipin 4	19
Grafiku Nr. 3.3. 5 - HCVRNA =0 sipas fazave të vlerësimit për gjenotipin 2	19
Grafiku Nr. 3.3. 6 - HCVRNA =0 sipas fazave të vlerësimit për gjenotipin 3	20
Grafiku Nr. 3.3. 7 - Trendi i negativizimit të HCV-RNA bazuar në vlerat fillestare të HCV-RNA para fillimit të trajtimit	22
Grafiku Nr. 3.3. 8 - Negativizim i HCV-RNA në varësi të pranisë së fibrozës hepatike	22
Grafiku Nr. 3.4. 1 - Shfaqja e anemisë në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit	24
Grafiku Nr. 3.4. 2 - Shfaqja e leukopenisë përgjatë mjekimit	25
Grafiku Nr. 3.4. 3 - Shfaqja e trombocitopenisë përgjatë mjekimit	26
Grafiku Nr. 3.4. 4 - Shfaqja e Trombocitopenisë sipas llojit të patologjisë (CHC vs. CHC me cirrozë) gjatë fazave të ndryshme të trajtimit	26
Grafiku Nr. 3.4. 5 - Niveli i rritur i ALT dhe AST, përgjatë mjekimit dhe 6 muaj pas tij	27

Grafiku Nr. 3.4. 6 - Prania e efekteve anësore (artralgi, temperaturë dhe dobësi trupore) në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit..... 29

Grafiku Nr. 3.5. 1 - Shpërndarja e diagnozave që arritën SVR..... 31

Grafiku Nr. 3.7. 1 - Aftësia parashikuese të indeksit AAR dhe APRI për arritjen e SVR-së..... 33

Tabelat

Tabela 1 - Rekomandimet aktuale për trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik CXLII

Tabela 2 - Studime mbi efikasitetin e trajtimit të Hepatitis C me peg-IFN dhe Ribavirinë..... XLIII

Tabela Nr. 3.1. 1 - Karakteristikat demografike të të sëmurëve me hepatit kronik C..... 9

Tabela Nr. 3.2. 1 - Shpërndarja e rasteve me HCV të trajtuara sipas viteve 14

Tabela Nr. 3.2. 2 - Niveli i incidencës së të sëmurëve të mjekuar me hepatit kronik C në Shqipëri 15

Tabela Nr. 3.3. 1 - Vlerat e ngarkesës virale sipas fazave të terapisë..... 16

Tabela Nr. 3.3. 2 - Vlerat e ngarkesës virale sipas fazave të terapisë dhe Gjenotipit..... 17

Tabela Nr. 3.3. 3 - Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe parametrave klinike sipas ngarkesës virale gjatë fazave të terapisë dhe pas përfundimit të saj..... 21

Tabela Nr. 3.3. 4 - Lidhja midis arritjes së SVR dhe karakteristikave demografike e parametrave klinikë 6 muaj pas mjekimit..... 23

Tabela Nr. 3.4. 1 - Paraqitja e vlerave mesatare të Transaminazave para dhe pas trajtimit 28

Tabela Nr. 3.4. 2 - Paraqitja e vlerave mesatare të Transaminazave para trajtimit sipas gjinisë..... 28

Tabela Nr. 3.4. 3 - Shpërndarja e numrit të pacientëve sipas vlerave të transaminazave para dhe pas trajtimit dhe sipas gjenotipit 28

Tabela Nr. 3.4. 4 - Dukuritë anësore përgjatë mjekimit 29

Tabela Nr. 3.5. 1 - Roli i sëmundjeve shoqëruese në arritjen e suksesit të terapisë (arritjen e SVR) .. 30

Tabela Nr. 3.5. 2 - Shpërndarja e patologjive shoqëruese sipas gjenotipit..... 31

Tabela Nr. 3.6. 1 - Paraqitja e shkallës së dëmtimit të heparit tek të sëmurët e marrë në studim 32

Tabela Nr. 3.6. 2 - Lidhja midis arritjes së SVR dhe shkalla e dëmtimit hepatic 32

Tabela Nr. 3.7. 1 - Zonat nën kurbë për aftësitë parashikuese të indeksit AAR dhe APRI për arritjen e SVR-së 34

Tabela Nr. 3.7. 2 - Vlera e cut off bazuar në metodën e trade off për sensitivitetin dhe specificitetin e testit..... 34

Tabela Nr. 3.7. 3 - Lidhja midis arritjes së SVR dhe vlerave cut off të AAR dhe APRI..... 34

1. Hyrje

1.1. Epidemiologjia, Transmetimi dhe Historia Natyrore e HCV

Epidemiologjia e infeksionit nga Virusi i Hepatitit C

Virusi i Hepatitit C (HCV) është një ndër shkaktarët kryesorë të sëmundjes hepatike kronike (CHC), të cirrozës hepatike të kompensuar dhe të dekompensuar, karcinomës hepatocelulare (HCC) dhe indikator për transplantin hepatic^{1,2,3}. Sot përlllogariten rreth 170-210 milionë të infektuar nga HCV në mbarë botën, ose 3% e popullsisë së saj^{4,5}.

HCV u izolua fillimisht në 1989 nga serumi i një të infektuari me hepatit as-A, as-B. Klonimi i virusit të sapozbuluar ishte shkak i më shumë se 90% të hepatiteve as-A, as-B⁶. Infeksioni akut nga HCV në shumicën e rasteve nuk shërohet spontanisht dhe përafërsisht 75%-85% e të infektuarve do të zhvillojnë infeksion kronik nga HCV, i cili ndikohet nga mosha, gjinia, raca, përgjigja imune si dhe shfaqja e mjaft manifestimeve ekstrahepatike. Studimet epidemiologjike tregojnë që shumica e pacientëve nuk janë në dijeni për pozitivitetin në lidhje me antitruapat për HCV⁷, ndaj rreth 75% e pacientëve me hepatit kronik mbeten të padiagnostikuar⁸. Cirroza hepatite (CH) shfaqet në 20%-30% të rasteve me infeksion kronik nga HCV pas 2-3 dekadave⁹. Shkalla e progresit të CH varet edhe nga faktorë të tjerë si: konsumimi i alkoolit, mosha e infektimit nga HCV, shkalla e inflamacionit dhe e fibrozës hepatike, bashkëinfektimi me HBV dhe HIV. Me zhvillimin e cirrozës, HCC ndodh në 1-4% në vit të pacientëve¹⁰. Përlllogaritet që 1/3 e rasteve me HCC në mbarë botën i dedikohet infeksionit nga HCV, duke e shndërruar në një problem të shëndetit publik⁹, ku 350000 individë vdesin çdo vit si pasojë e sëmundjeve të lidhura me HCV. CHC mund të reduktojë pritshmërinë e jetës në 8-12 vite^{11,12}. Në bazë të raportimeve HCV ka shkaktuar më shumë se 86000 vdekje vetëm në Europë në 2002¹³. Mortaliteti dhe morbiditeti lidhur me CHC pritet të rritet në mënyrë dramatike në 50 vitet e ardhshme, edhe pse shkalla e infektimit të reja është ulur ndjeshëm pas viteve 1990⁷. Analiza sipas modelit Markov tregon se në 2030, 30% e vdekjeve të lidhura me komplikacionet e HCV, mund të parandalohen nga rritja me 50% e pacientëve që do të marrin trajtim me Interferon/ribavirinë¹⁴.

Vihet re një variacion gjeografik jo vetëm i seroprevalencës së HCV-së në botë, por edhe variacion i faktorëve të riskut dhe i stadi të sëmundjes hepatike të lidhur me HCV. Në vendet e zhvilluara (Amerika Veriore, Australia, Europa Veriore dhe Perëndimore) seroprevalenca është relativisht e ulët (1-2%), ndërsa në vendet në zhvillim (Afrika, Mesdheu Lindor, Azia Juglindore, Paqësori Perëndimor^{17,18}) ajo shkon 5% -10%^{15,16,17}. Kjo mund të shpjegohet nga kontributi i ndryshëm i faktorëve të riskut në zona të ndryshme, duke variuar nga 0.5% - 24.3%^{18,19}. Studimet e shumta mbi seroprevalencën e HCV-së sigurojnë të dhëna deskriptive mbi epidemiologjinë botërore, jo rrallë të mbivlerësuara apo të nënvlerësuara, sepse bazohen në studime të kryera në dhuruesit vullnetar të gjakut, apo në pacientët me CHC. Përlllogaritet se janë rreth 15 milionë persona HCV pozitivë vetëm në Europë, duke përbërë 2% të adultëve. Prevalenca e HCV-së tek dhuruesit e shëndetshëm të gjakut është rreth 1.6% në SHBA, 1.15% në Itali, 0.4% në Gjermani dhe 0.23% në Skandinavi. Numri i pacientëve HCVRNA pozitivë përbën rreth 80% - 90% të të gjithë personave anti-HCV pozitivë. Disa grupe popullatash paraqesin risk më të madh, si: të lindurit në vitet 1945-1965, të

hemotransfuzionarit përpara vitit 1991, të hemodializuarit, përdoruesit e drogave intravenoze (PDI). Në SHBA, Qendra për Kontrollin dhe Parandalimin e Sëmundjeve (CDC), ka vlerësuar se megjithëse personat e lindur në vitet 1945-1969 përbëjnë 27% të popullsisë, ata janë përgjegjës për 75% të të infektuarve me HCV dhe të 73% të mortalitetit të lidhur me këtë infektion¹⁴.

Përcaktimi i rasteve të reja të të infektuarve dhe kohëzgjatja e infeksionit deri në diagnostikim është e vështirë, pasi klinikisht nuk paraqesin simptoma²⁰. Pavarësisht kësaj, vihet re një ulje e numrit të rasteve të reja. Kështu, në SHBA nga 230 000 raste në vitin 1990, numri i tyre ka shkuar në 29 718 raste në 2013^{21,22}. Kjo i dedikohet uljes së infeksionit në PDI, qoftë nëpërmjet edukimit mbi riskun e transmetimit të HIV, apo ndërrimit të shiringave dhe zëvendësimit me preparate opioide. Infektimi nëpërmjet hemotransfuzioneve është praktikisht i papërfillshëm në Europë dhe SHBA. Një trend mbarëbotëror në rritje i infeksionit akut, vihet re në meshkujt HIV pozitivë – homoseksualë (MSM)²³.

Në vendin tonë janë kryer disa studime në lidhje me prevalencën e infeksionit nga HCV në grupe të ndryshme të popullatës. Në individët me seropozitivitet të antitropave, rezultuan me HCVRNA pozitivë vetëm 71.1% e tyre, me prevalencë më të lartë në meshkuj dhe në grup-moshën >25 vjeç²⁴. Disa studime të tjera të realizuara në Itali (1997) dhe Greqi (1995, 1996, 2012) mbi prevalencën e hepatiteve virale në popullata emigrantësh shqiptarë, (përkatesisht në emigrantët e rinj me moshë mesatare 25 vjeç dhe në shqiptarët e emigruar në vitet 1991-1995, emigrantët banues në Athinë, gratë shtatzëna emigrante), tregoi që prania e seromarkerve për HCV është respektivisht 0.3% , 1.75% , 1.3% , 0.6%^{25,26, 27, 28}.

Në Shqipëri, prevalenca e HCV në dhuruesit e gjakut është rreth 0.6%, vlerë e cila është më e ulët në dhuruesit vullnetar të gjakut dhe tenton të rritet në familjarët dhurues, por shumë më e lartë tek ish dhuruesit me pagesë²⁹. Në grupet e riskut, si PDI, ky virus është i pranishëm në 34% të tyre dhe përbën rreth 30-40% të rasteve të reja me infektion nga HCV³⁰. Prevalenca e anti-HCV-së në pacientët e njohur me sëmundje hepatike kronike ka rezultuar 14% në vitin 1995 dhe 11% në vitin 2005, kryesisht e observuar pas moshës 30 vjeç³¹.

Transmetimi i HCV dhe faktorët e riskut

Rrugët kryesore të transmetimit të HCV janë kryesisht nëpërmjet ekspozimit ndaj gjakut dhe produkteve të derivuara prej tij të infektuara. Modelet e faktorëve të riskut paraqesin variacione gjeografike të rëndësishme. Deri në vitet '90 rrugët kryesore të transmetimit të infeksionit ishin nëpërmjet hemotransfuzioneve, procedurave me injeksione të pasigurta dhe përdorimit të drogave intravenoze. Këto rrugë transmetimi së bashku, mendohet se janë shkak i rreth 70% të rasteve kronike në vendet e zhvilluara. Në SHBA sipas CDC (Qendra e Kontrollit dhe Parandalimit të Sëmundjeve), faktorët e riskut për infektion akut nga HCV në vitet 1991-1995 ishin përdorimi i drogave intravenoze (60%) dhe sjelljet seksuale të rrezikshme (20%). Rrugët e tjera të transmetimit ishin (profesionale, hemodializa, perinatale, brenda-familjare), duke përbërë rreth 10% të të infektuarve. Në 90% të rasteve është i mundur të identifikohet shkak i infektimit, ndërsa në vetëm 10 % të rasteve jo (në këtë rast përfshihen persona me një nivel të ulur socio-ekonomik²). Me metodat aktuale të testimit të HCV (EIA) transmetimi nga transfuzioni me produkte të gjakut të infektuara varion nga 1:500 000 në 1: 1 000 000 transfuzione^{32,33, 34}.

Incidenca më e lartë e të infektuarve nga hemotransfuzionet varion nga vitet 1970 në 1998, ku në vendet e zhvilluara pësoi rënie nga 33% deri në pothuajse eliminim, në sajë të politikave të testimit të dhuruesve të gjakut³⁵. Infektimet e reja nga HCV nuk lidhen në

mënyrë frekvente me procedurat mjekësore dhe kirurgjikale të pasigurta, por me rritjen e incidencës tek grupet e PDI, përdorues intranazal të kokainës, të burgosurit, MSM, etj.

Situata paraqitet shumë ndryshe në vendet në zhvillim (kryesisht në Afrikë dhe Azi) ku testimi paraprak i gjakut të dhuruesve nuk është i mundur dhe hemotransfuzioni mbetet rruga kryesore e transmetimit. Kjo vjen si pasojë e mungesës së dhuruesve vullnetarë, e instrumenteve dhe reagentëve, e stafit mjekësor të kualifikuar, e varfërisë, e traditave kulturore^{36,37}.

Rrugët e infektimit sipas rendit zbritës të riskut të transmetimit të HCV janë:

- Injektimi i drogave intravenoze
- Hemotransfuzioni
- Seksi me përdorues të drogave të injektueshme
- Të burgosurit më shumë se tre ditë
- Lezione të ndryshme për arsye fetare
- Dëmtime ose prerje nga objektet me gjak
- Piercing
- Injeksione të Imunoglobulinave

Përdorimi i drogave intravenoze (PDI)

PDI është identifikuar si rruga kryesore e transmetimit dhe se shumica e të infektuarve të rinj kanë injektuar substanca jo të ligjshme duke ndarë të njëjtat shiringa. Seroprevalenca në këtë grup shkon nga 31% - 98%³⁸. Infeksioni nga HCV mund të shkaktohet edhe nga injektimi i metamfitaminës, kokainës intranazale me mjete paraprakisht të infektuara. Kjo shpjegon pjesërisht rritjen e rasteve me infektion akut të HCV në grupet HIV+MSM dhe njeh rrugën seksuale të transmetimit të HCV-së, e konfirmuar nga OBSH³⁹. Në SHBA, kjo mënyrë transmetimi ndodh në 60% të rasteve, në Australi në 80%⁴⁰. Në vendet në zhvillim transmetimi bëhet nëpërmjet injeksioneve terapeutike të pasigurta, nga përdorimi i një shiringe apo aje të pasterilizuar tek më shumë se një pacient, duke infektuar 2.3-4.7 milionë individë çdo vit⁴¹. Risk kumulativ më të madh kanë pacientët me frekuencë të lartë të injeksioneve per qëllime terapeutike.

Hemotransfuzioni

Në të shkuarën transfuzioni i gjakut dhe i derivateve të tjera të tij ka qënë risku kryesor i infektimit nga HCV me rreth 10% të të transfuzionuarve⁴². Testimi i dhuruesve prej fillimeve të viteve '90, pothuajse e ka eliminuar këtë rrugë. Sot, të gjithë dhuruesit testohen për anti-HCV dhe në vendet e zhvilluara edhe për HCVRNA, duke e ulur riskun në 1:500,000-1:1,000,000 njësi transfuzioni. Përdorimi i procedurave për inaktivizimin e virusit të tilla si: inaktivizimi i ngrohtë apo pasterizimi, si edhe i faktorëve koagulues rekombinant në pacientët hemofilikë ka çuar në mungesën e rasteve të reja me HCV.

Transplanti i organeve

Marrësit e transplantit nga dhurues organesh HCV-pozitivë kanë risk të lartë të infektimit. Shkalla e transmetimit varion nga 30%-80%^{43,44}. Ndaj mjaft organizata të transplantëve kanë zhvilluar strategji për testimin e përdorimin selektiv të organeve nga dhurues HCV-pozitivë.

Marrëdhëniet seksuale dhe kontakti familjar

Marrëdhëniet familjare të ngushta nuk paraqesin risk në transmetimin e HCV, ndërsa rruga seksuale është jo e zakonshme. Sidoqoftë, nuk ka dyshim që infektimi është i mundur gjatë përdorimit të substancave stimuluese, si: amfetamina, mefendorone, kristalmeth, të cilat injektohen në një kontekst seksual⁴⁵. Risku në marrëdhëniet monogame heteroseksuale përcaktohet me vështirësi, në ato afatgjata është shumë i ulur, rreth 0.01%⁴⁶. Faktorët që e rrisin janë: numri i madh i partnerëve seksualë, histori të SST, praktika seksuale agresive të shoqëruara me gjakrrjedhje –pa përdorim të kondomëve. Është i paqartë nëse infeksioni nga HIV rrit riskun e transmetimit të HCV në partneret heteroseksuale. Shpesh është vështirë të thuhet që transmetimi është rrjedhojë e faktorëve të riskut, apo e ekspozimit seksual. Studime në SHBA dhe në Europën Perëndimore mbi infeksionin akut të HCV tek MSM konfirmojnë transmetimin seksual të virusit me mekanizmin e dëmtimit mukozal nga marrëdhëniet e pambrojtura, numri i madh i partnerëve në një kohë të shkurtër, bashkëshoqërimi me SST dhe HIV⁴⁷. Prevalenca në këtë grup është 4%-8% më e lartë se në popullatën Europiane.

Transmetimi perinatal

Risku i transmetimit perinatal të HCV tek nënat HCVRNA pozitive llogaritet rreth 5% ose më pak⁴⁸. Në rastet e bashkëinfektimit me HIV, si pasojë e imunosupresionit është rreth 20%. Nuk ka rekomandime specifike për parandalimin perinatal⁴⁹. Lindja me Sectio Caesarea nuk tregon reduktim të riskut të transmetimit. Mungojnë të dhënat mbi riskun e transmetimit gjatë ushqyerjes me gjë nga nënat HCV pozitive, por diagnostikimi i hershëm për infeksion tek të porsalindurit kërkon testimin për HCVRNA, pasi antitupat anti-HCV kalojnë pasivisht nga nëna.

Hemodializa

Pacientët që i nënshtrohen procedurave të hemodializës paraqesin risk të rritur për infektim. Prevalenca e anti-HCV në këtë grup arrin deri në 15%, por me variabilitet në rajone të ndryshme të botës⁵⁰. Faktorë favorizues janë hemotransfuzionet e shumta, lloji i dializës (më i rritur në hemodializë se në dializë peritoneale), koha e fillimit të hemodializës, prevalenca e lartë e infeksionit në shërbimet e dializës .

Rrugë të tjera të transmetimit

Më rrallë ky virus mund të transmetohet me rrugë perkutane nga kontaminimi i pajisjeve të procedurave mjekësore, mjekësisë tradicionale (hedhje kupash apo agopuntura), tatuazhe, piercing, procedura kozmetike⁵¹. Ende nuk ka informacione të sakta nëse risku i dedikohet procedurës apo kontaktit me personat HCV-pozitivë që kryejnë procedurën.

Dëmtimi dhe infektimi me age

Ekziston një risk për infektim nga HCV tek punonjësit e shërbimit shëndetësor pas shpimit aksidental me age, apo ekspozimit ndaj objekteve të mprehta. Incidenca e serokonversionit pas ekspozimit është < 2%, duke variuar nga 0%-10%^{52,53}. Ekspozimi i lëkurës së padëmtuar nuk shoqërohet me transmetim të HCV.

1.2. Virologjia

Klasifikimi dhe gjenotipet

HCV është një virus i vogël, i mbështjellë, me një zinxhir të vetëm të molekulës së ARN, me polaritet pozitiv, rreth 9.6 kb. Ky virus i përket gjinisë së Hepacivirusëve, brenda familjes Flaviviridae⁵⁴.

Krahasimi i sekuencave nukleotidike të HCV nga individë të rajoneve të ndryshme gjeografike rezulton në prezencën e 7 gjenotipeve me një numër mjaft të madh të nëntipeve⁵⁵. Shtamet e HCV që i përkasin gjenotipeve madhore 1, 2, 4, 5 janë gjetur në Afrikën Subsahariane, ndërsa gjenotipet 3 e 6 gjenden më shumë në Azinë Juglindore. Kjo sugjeron se këto zona mund të jenë origjina e gjenotipeve të ndryshme. Shfaqja e gjenotipeve të ndryshme në SHBA, Europë dhe vende të tjera jo-tropikale, sugjeron epidemi më të vona nga vendet endemike të origjinës. Në një studim të viteve të fundit i më shumë se 1300 sekuencave të plota të zonave të koduara të HCV, zbuloi praninë e të paktën 7 gjenotipeve dhe 67 nëntipeve^{54,55}. Rritja e numrit të sekuencave të gjatësisë së plotë të gjenomës së HCV do të rezultojë në një numër më të madh të gjenotipeve, apo intergjenotipeve e internëntipeve rekombinante. Edhe pse i rrallë si fenomen, ka rëndësi në trajtimin e pacientëve me forma rekombinante të virusit.

Struktura e virusit

Analizimi i strukturës së virionit të HCV është i limituar për shkak të vështirësisë së kultivimit të tij në sistemet e kulturave qelizore, si kusht për grumbullimin e mjaftueshëm të virioneve për Mikroskopinë Elektronike (ME). Pavarësisht disa progreseve në prodhimin e pjesëzave virale, apo studimeve biokimike dhe morfologjike, kjo strukturë është jo plotësisht e qartë. Pjesëzat ose grimcat e HCV janë 50-80 nm diametër^{56,57} dhe përmbajnë një gjenomë ARN unike të mbyllur, nukleokapsidën (core), mbështjellën lipidike dhe glukoproteinat mbështjellëse E1 dhe E2⁵⁸. *Figura 1*

Gjenoma e ARN ndërvepron me proteinat *core* për të formuar nukleokapsidën, që rrethohet nga një membranë lipidike-mbështjella virale. Kjo mbështjellje lipidike është vendi ku fiksohen mbështjella e glukoproteinave (glukoproteinat e mbështjellës). Shoqërimi i virioneve me lipoproteinat, apolipoproteinat (apoE, apoB, apoA1, apoC1, apoC3), bën që këto të fundit të jenë të pranishme edhe në pjesëzat e HCV^{59,60,61}. Mbështjella lipidike ka lipoproteina me densitet shumë të ulët (VLDL) dhe lipoproteina me densitet të ulët (LDL), që së bashku me estere të kolesterolit përbëjnë më shumë se gjysmën e lipideve totale të HCV⁶¹. Studimet me ME i virioneve infektive të purifikuara konfirmojnë pleomorfizmin e pjesëzave të HCV, si dhe prezencën e një sipërfaqe të lëmuar -të sheshtë. Natyra e bashkëveprimit ndërmjet komponentëve të virionit dhe lipoproteinave është e paqartë. Mendohet se virioni i HCV mund të jetë një pjesëz hibride e formuar nga një gjysmë virion dhe gjysmë lipoproteinë⁶². Ndërveprimi me lipoproteinat mund të kontribuojë në mbrojtjen e glukoproteinave ndaj përgjigjes imune të bujtësit dhe të shpjegojë zbulimin e pakët të tyre në sipërfaqe të virionit^{61,63}.

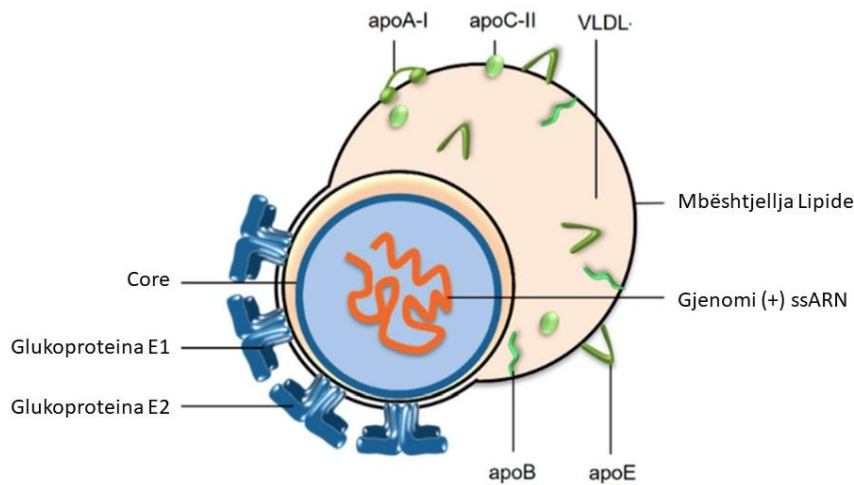


Figura 1 - Struktura e virusit të hepatitis C

Apolipoproteinat së bashku me virionin luajnë rol në depërtimin e HCV. Mbështjella e glukoproteinave (glukoproteinat e mbështjellës) është faktori determinant i depërtimit të HCV, duke u lidhur me receptorët dhe ndërmjetësojnë procesin e fuzionit ndërmjet mbështjellës virale dhe membranës endozomale të qelizave të bujtësit. Glukoproteinat E1 dhe E2 janë proteina transmembranore tipi I, që formojnë një heterodimer jo-kovalent brenda qelizave të infektuara dhe stabilizohen pas krijimit të lidhjeve bisulfide. Në këtë mënyrë formojnë komplekse të mëdha kovalente në grimcën virale⁶⁴.

Në këtë heterodimer E1-E2 janë glukoproteinat E2 ato që veprojnë me receptorët dhe ko-receptorët e qelizave target^{65, 66}. Mendohej se keto ishin promotorë të procesit të fuzionit, hipotezë jo e konfirmuar^{67,68,69} pasi E2 formon një strukturë globulare kompakte në vend të një strukture të zgjatur prej tre domenesh që mendohej. Maskimi i epitopeve neutralizuese nga glikanet dhe përcaktimi i vendit lidhës të CD81 në këtë strukturë, sugjeron se E1 mund të jenë proteinat e depërtimit në kompleksin E1-E2^{70,71,72,73}.

Organizimi i Gjenomës

Gjenoma e HCV përbëhet nga një zinxhir i vetëm i molekulës së ARN, 9.6 kb, me polaritet pozitiv, që shërben si ARN mesenxhere (m-ARN) për përkthimin e proteinave virale. Kjo molekulë lineare përmban një kordon unik, të vetëm, të hapur (ORF) që kodon për një prekursor poliproteinik me rreth 3000 aminoacide. Ajo rrethohet nga dy regjione 5' dhe 3' jo-përkthyes (NTR), të cilat përmbajnë sekuenca nukleotidesh për rregullimin e replikimit viral. Këto zona janë mjaft mirë të ruajtura në krahasim me pjesën tjetër të ORF. *Figura 2A* Gjatë replikimit viral poliproteina ndahet-copëtohet nga enzimat e virusit apo të bujtësit në tre proteina strukturore (core, E1, E2) dhe në shtatë proteina jo-strukturore (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). *Figura 2B* Proteinë shtesë gjatë përkthimit të ARN është edhe proteina F (ARF- alternate reading frame), që ndodhet në brendësi të core si rezultat i përkthimit të ARN në ribozome^{74,75}. Gjenet strukturore që kodojnë për proteinën core, E1, E2, lokalizohen në zonën fundore 5' të ORF, të ndjekura nga regjionet koduese të proteinave jo-

strukture. Proteinat strukture janë komponentë të rëndësishëm të virionit të HCV, ndërsa ato jo-strukture nuk lidhen me virionet, por marrin pjesë në replikimin e ARN dhe në morfogjenezën e virionit. Të dy skajet e ORF përfundojnë me dy regjione jo- përkthyes (jo-koduese) 5' dhe 3', që përmbajnë sekuenca nukleotidike të përshtatura për replikimin viral. NTR luajnë rol në studimin molekular të HCV, si target për përmirësimin e terapisë apo për mundësinë e një vaksine anti-HCV. 5'NTR ka rreth 340 nukleotide të organizuara në 4 domene (I-IV)^{76,77} I dhe II (125 nukleotidet e para) shërbejnë për replikimin e ARN-së virale⁷⁸, II-IV ndërtojnë një anë hyrëse të brendshme ribozomale (IRES), që bën lidhjen me ribosomin dhe fillimin e përkthimit^{79,80}. Skaji 3'NTR përbëhet nga tre regjione: regjioni variabël, poli U/UC me gjatësi variable, zona X-tail. Regjioni variabël me rreth 40 nukleotide nuk merr pjesë në replikim, por fshirja e tij ul ndjeshëm replikimin viral⁸¹.

Gjatësia e polit U/UC varion nga 30-80 nukleotide (për replikim duhen të paktën 26 nukleotide). X-tail përmban 98 nukleotide të organizuara në 3 unaza (SL1, SL2, SL3), fshirja apo zëvendësimi i ndonjë nukleotidi është letale për virusin. Si konkluzion, të dy NTR-të bashkëpunojnë me njëri-tjetrin duke çuar në cirkularizimin e gjenomës⁸².

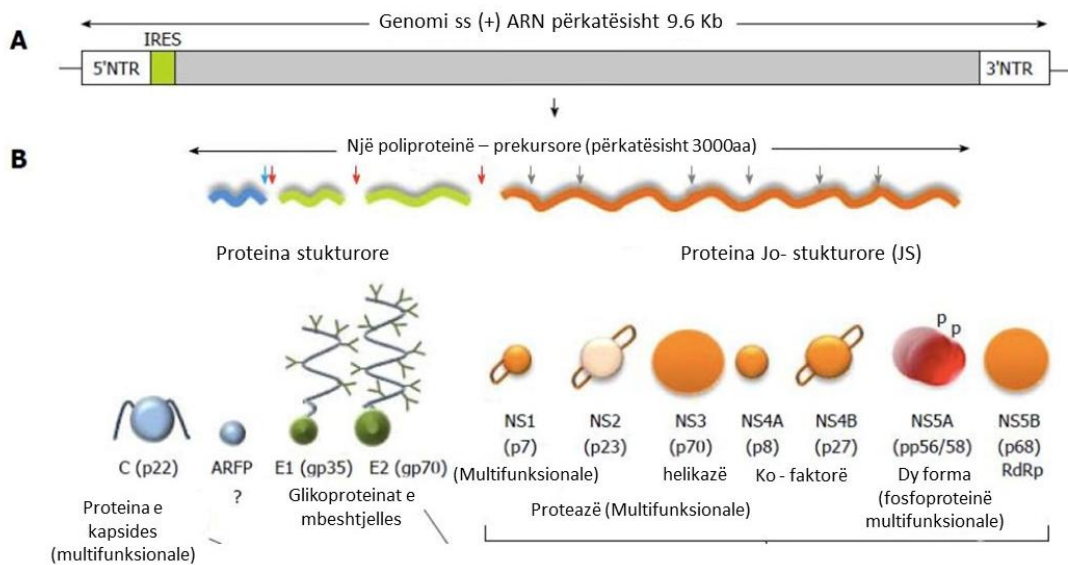


Figura 2 - Organizimi i gjenomës (A) dhe procesimi i poliproteinës (B)

Depërtimi dhe zhveshja e virusit

HCV depërton në organizmin tonë nëpërmjet rrugëve të ndryshme, ku mënyra më efektive e transmetimit është kontakti direkt gjak me gjak. Lidhja dhe depërtimi ka një rol të rëndësishëm në tropizmin hepatocitar të HCV. Gjatë infeksionit primar pjesëzat e HCV transportohen nga rrjedha e gjakut dhe vijnë në kontakt me hepatocitet, përshkojnë endotelin me dritare të sinusoideve hepatike. Në hapësirat Disse virionet bien në kontakt me sipërfaqen bazolaterale të hepatociteve, duke i lejuar të ndërveprojnë me faktorët dhe receptorët kapës të kësaj sipërfaqe. Ngjitja fillestare e pjesëzave të HCV në hepatocite ndërmjetësohet nga: heparan sulfat proteoglikan sindekan-1, sindekan - 4 apo receptori pastrues B1(SRB1), që varen nga densiteti viral^{83,84}. Fillimisht është menduar se glukoproteinat e HCV janë përgjegjëse për lidhjen e virionit me proteoglikanet apo SRB1, por studimet e fundit tregojnë

që janë pikërisht ApoE që iniciojnë këtë proces, më shumë se glukoproteinat^{85,86,87}. Në sajë të ndërveprimit të pjesëzave virale me lipoproteinat, mendohet që receptorët e LDL (LDLR) të luajnë rol në fazat fillestare të futjes së virusit. Ky ndërveprim HCV-LDLR mund të provokojë edhe një hyrje jo-efektive; me rezultat degradimin e pjesëzave virale^{88,89}. Pas ngjitjes fillestare të virusit në sipërfaqen e qelizës do të jetë koordinimi i katër faktorëve qelizore madhorë që realizon hyrjen e HCV: SRB1, tetraspanin CD81, proteina klaudinë-1 CLDN1 dhe okcludina-OCLN^{90,91}. Për shkak të veprimit të dyfishtë me glikoproteinën E2 dhe lipoproteinat e HCV, SRB1 mund të jetë faktori i parë hyrës për virionin. SRB1 ndërmjetëson lidhjen e E2, ku regjioni HVR1 i E2 është thelbësor për këtë ndërveprim, kontribon edhe në ngjitjen viruale nëpërmjet bashkëveprimit me lipoproteinat e HCV. *Figura 3*

Një hipotezë tjetër është që SRB1 me anë të aktivitetit të transferimit lipidik mund të modifikojë përbërjen lipidike të gjysmës së lipoproteinave të virionit dhe të sjellë një ekspozim më të mirë të anës lidhëse të CD81 me glukoproteinat e E2, dhe të ndërmjetësojë një hyrje post-lidhëse^{92,93}. Bashkëveprimi i SRB1 me HVR1 mund të zbulojë anën lidhëse CD81 për E2^{94,95}. Pavarësisht mekanizmit, virioni i HCV vepron së pari me CD81 pas lidhjes nga SRB1. Ndërmjet faktorëve hyrës të HCV, tetraspanina CD81 luan rol më të madh në ciklin jetësor të virusit⁹⁶.

Mbetjet e aminoacideve të përfshira në lidhjen me CD81 janë lokalizuar në sipërfaqen e *core* të proteinës E2. Ky ndërveprim inicion difuzionin në pH të ulët të proteinave mbështjellëse të HCV⁹⁷. CD81 paraqitet mjaft dinamik dhe në sasi të shtuar, duke formuar platforma në sipërfaqen qelizore, që çojnë në shkëmbime të qëndrueshme me pjesën tjetër të membranës; kusht për procesin e futjes së HCV^{98,99}. Një pjesë e molekulave të CD81 difuzojnë lirisht dhe nuk angazhohen në disa mikrodomene të shfrytëzuara nga virusi gjatë hyrjes në qelizë. CD81 ndërvepron edhe me CLDN1- faktor i përfshirë në rrjedhën e ngjarjeve të futjes së HCV-së në qelizë, duke formuar një kompleks co-receptor, sikurse edhe vetë pjesëza virale mund të veprojë me CLDN1^{100,101}. Ky bashkim rregullohet nga receptor i faktorit të rritjes epidermale (EGFR) dhe potencialisht nga proteinë-kinaza A¹⁰². Pas stimulimit të EGFR aktivizohet rruga Ras/MEK/ERK, e cila nga ana e saj aktivizon MKNK1-kinazën që lehtëson hyrjen e HCV¹⁰³. Pra, EGFR promovon dhe lehtëson bashkimin CD81-CLDN1 dhe bashkëpërvetësimin me pjesëzat e HCV¹⁰⁴. Së bashku realizojnë aktivizimin e PI3K-AKT, Rho GTP-azës duke rimodeluar aktinën e citoskeletonit dhe ndikuar në lëvizshmërinë e CD81 në membranën plazmatike^{105,106}. Një tjetër proteinë lidhëse që luan rol në fazat e fundit të hyrjes qelizore është edhe OCLN¹⁰⁷. Së fundmi, është zbuluar se aktivizimi i makrofagëve prodhon TNF α që rrit difuzionin e CD81 e rilokalizon OCLN në membranën bazolaterale, duke lejuar hyrjen e HCV¹⁰⁸.

Boshatisja e OCLN nuk ndikon në lokalizimin apo shprehjen e CLDN1, duke sugjeruar që të dy këta faktorë janë të pavarur nga njëri-tjetri dhe shpjegojnë tropizmin e HCV për qelizat humane. Meqenëse të dyja janë proteina lidhëse, mendohet se pas fiksimit të CD81, virioni i HCV mund të migrojë në këto lidhje për të depërtuar në pjesën bazolaterale komplekset CLDN1+CD81 të qelizave të polarizuara HepG2, ndërsa në nivelin e zonave lidhëse CLDN1 shoqërizohet më pak me CD81. Shkatërrimi i zonave lidhëse nga çlirimi i kalciumit në qelizat e polarizuara HepG2 rrit hyrjen e HCV^{109,110}.

Në eksperimente pjesëzat e HCV nuk migrojnë nga qeliza në qelizë pas lidhjes, duke mbështetur idenë se zonat lidhëse nuk janë të nevojshme për kalimin e HCV-së, të paktën në qelizat jo të polarizuara. Faktorë të tjerë ndihmës janë: NPC1L1- enzimë kolesterol transportuese dhe receptor i transferinës. Nëse hyrja apo tropizmi i HCV lidhet vetëm me hepatocitet apo jo, kjo është ende e pazgjidhur. Tetraspanina CD81 është e kudo-ndodhshme,

sikurse në limfocitet B ku vepron si një molekulë bashkë-stimuluese. CD81 bashkëvepron me një receptor EWI-2wint duke përbërë një molekulë determinuese për tropizmin e HCV-së, pasi i vetëm EWI-2wint shprehet në inde të tjera dhe jo në hepatocite.

SRB1 është zbuluar në mjaft qeliza, por shprehet më shumë në hepatocite dhe në indet steroid-prodhuese. NPC1L1 shprehet në sipërfaqen apikale të hepatociteve dhe në enterocite.

Faktorë të tjerë, si, proteinat lidhëse (CLDN1+OCLN) gjenden në indet epiteliiale, por me një prani më të lartë në hepatocite. Prania e kombinuar e këtyre receptorëve, faktorëve hyrës në hepatocite, shkallës së tyre të shprehjes dhe aftësisë për të vepruar mund të shpjegojnë pse hepari është organ shënjestër për pjesëzat e virusit. HCV i nënshtrohet endocitozës nga një proces clathrin –dipendent, ashtu sikurse komplekset CD81-CLDN1 reagojnë me mënyrën clathrin dhe dinamin –dipendente. Këto janë procese të varura nga pH. HCV lidhet me qelizën në filopodia dhe arrin trupin e qelizës me një mekanizëm në drejtim të kundërt me transportin e aktinës. Mjedisi acid brenda endozomeve supozohet të shkaktojë difuzionin e glukoproteinave E1-E2 të mbështjellës virale drejt membranës endozomale.

Pas njohjes, virioni transportohet tek Rab5a endozomi përgjatë fibrave të aktinës, ku difuzimi merr rrugë. Si rezultat i difuzimit gjenoma e HCV çlirohet në citozol, ku menjëherë përkthehet për prodhimin e proteinave virale dhe fillimin e replikimit. Në mëlçinë e pacientëve, infektimi i qelizave ndodh në grupe, duke treguar një përhapje nga qeliza në qelizë si mënyra kryesore e transmetimit¹¹. Transmetimi ndërqelizor është observuar edhe në kulturat qelizore. Megjithatë përfshihen mjaft faktorë hyrës të HCV, mekanizmi mbetet ende i panjohur, por mund të përfshijë edhe eksozomet¹².

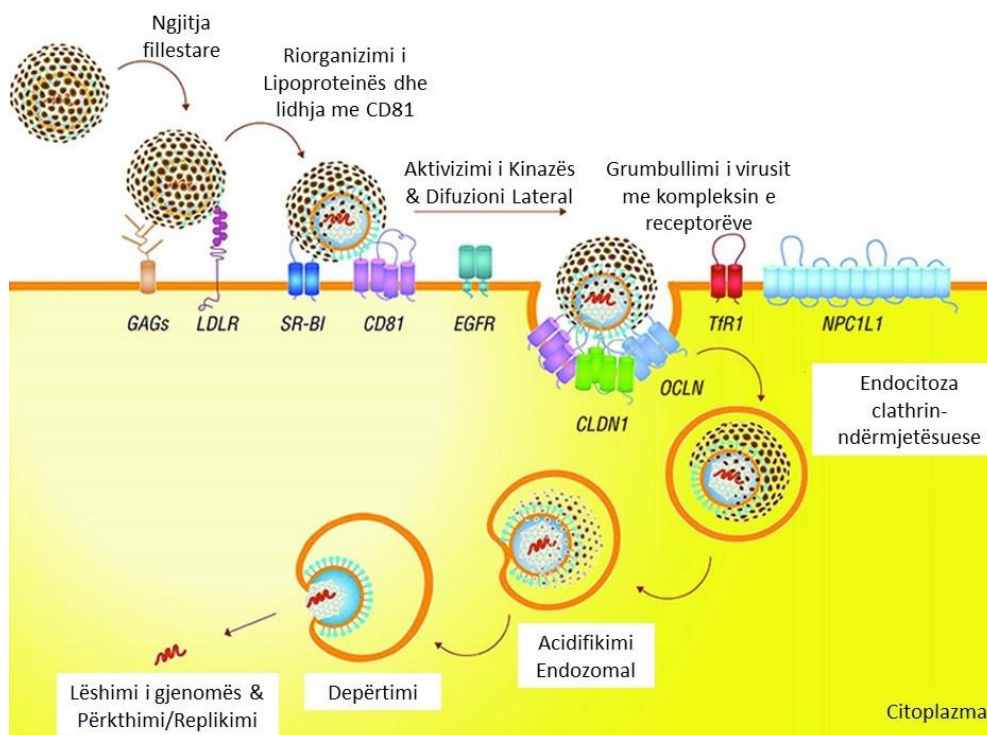


Figura 3 - Depërtimi intraqelizor i virusit

Burimi : Bornouf Th, et al. Textbook. 2016 Apr;(pp.251-284)

Përkthimi dhe replikimi i HCV RNA

Procesi i përkthimit të ARN iniciohet me ndihmën e faktorëve qelizorë¹¹³. Siç dhe është paraqitur në figurën 2, gjenoma e HCV-së përmban një strukturë unike, të hapur, të lexueshme (ORF), që rrethohet nga regjione të papërkthyeshme (NTRs) 5' dhe 3'. NTRs përmbajnë elementë mjaft të strukturuar të ARN, që janë kritike për përkthimin e gjenomës dhe replikimin e HCVRNA¹¹⁴.

Regjioni 5'NTR përmban një anë hyrëse të brendshme ribozomale (IRES), që përfshihet në lidhjen ribozomale dhe menjëherë inicion përkthimin e gjenomës së HCV në një poliproteine të vetme. Virusi dhe bujtësi kodojnë proteazat për të përpunuar poliproteinën virale në 10 proteina mature: core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, dhe NS5B.

Peptidaza(SP) dhe peptidpeptidaza(SPP) ndërmjetësojnë copëzimin e proteinave strukturore, të core, E1, E2 dhe të bashkimit p7/NS2. Proteaza NS3 ndërmjetëson në çarjen e NS4A nga vetja dhe NS4B, pas së cilës NS4A bashkohet me N-fundor të NS3. Kompleksi rezultat i proteazave NS3/4A mund të copëzojë lidhjet NS4B/5A dhe NS5A/5B, ndërsa ndarja NS2 dhe NS3 i detyrohet NS2- cisteinë proteazës. Pas përkthimit, proteinat e HCV-së bashkohen me membranat e ardhura prej rrjetit endoplazmatik.(RE).

Së bashku, NS3/4A, NS4B, NS5A, NSB5 përbëjnë proteinat virale të makinerisë së replikimit, të cilat replikojnë sensin pozitiv të gjenomës së ARN nëpërmjet një fije-zinxhir të ndërmjetëm negativ¹¹⁴.

NS5B –ARN dependente polimeraza është enzima përgjegjëse për sintezën e ARN. Gjenomat bija të ARN-së përkthehen për të prodhuar proteina virale të reja, duke shërbyer si shabllon i ri apo shtesë i ARN-së për më shumë replikim të saj dhe së bashku formojnë virione infektive.

Për replikimin e gjenomës së tij, Figura 4 HCV indukon riorganizim të membranave intraqelizore duke krijuar në citoplazëm një mikromjedis të quajtur “rrjeta membranoze”. Analizimi me ME dhe rikonstruksioni në 3D i rrjetës membranoze tregon mbizotërimin e vezikulave me dopio-membrane (DMVs), me diametër 150 nm, duke u grumbulluar paralelisht me pikun e replikimit të ARN¹¹⁴.

Në një kohë të dytë të infeksionit shfaqen tubulat dopio-membranë, vezikulat multi-membranoze duke reflektuar një përgjigje stresuse të qelizave të bujtësit. Prezenca e DMVs në rrjetin membranoz është tregues i autofagisë gjatë replikimit të HCV. Ndërsa proteinat NS3/4A, NS4B, NS5A apo NS5B të shprehura vetëm mund të indukojnë disa rimodelime të membranës, NS5A është në gjendje të indukojë DMVs. Asnjëra e vetme nuk është në gjendje të indukojë një strukturë të plotë të rrjetës membranore, pasi janë të nevojshme, në mos të gjitha, shumica e tyre^{115,116}.

Janë identifikuar shumë faktorë të lidhur me bujtësin që influencojnë përkthimin dhe replikimin, duke përdorur ARN-screening dhe spektrometrinë. Phosphatidyl-inositol-4-kinase-III (PI4KIII) identifikohet si faktor kyç i qelizave bujtëse, ku ndërveprimi i NS5A me këtë kinazë sjell grumbullimin e phosphatidyl-inositol-4-phosphate (PI4P) brenda rrjetës membranore. Mungesa e saj apo alterimi i veprimit me NS5A, provokon një ndryshim dramatik në morfologjinë ultrastrukturore të membranës¹¹⁷. Rol luajnë edhe bashkëveprimet proteinike NS5A-ARFGAP1, VAP-A dhe VAP-B, sikurse edhe prania e shtuar e kolesterolit në DMVs. Grumbullimi i kolesterolit në rrjetën membranore i dedikohet ndërveprimit të PI4KIII dhe proteinës oxysterol-lidhëse¹¹⁸. Në ngjashmëri me kolesterolin edhe lipidet e tjerë ndihmojnë në replikim, por HCV alteron shprehjen e geneve që marrin pjesë në

metabolizmin e lipideve qelizore, duke sjellë grumbullimin intraqelizor të tyre. Frenuesit e ciklofilinës A si një partner i rëndësishëm i NS5A për replikim bllokojnë formimin e DMSs, ndërsa komplekset proteinike nukleare dhe faktorët transportues nuklearë ndihmojnë në formimin e rrjetit membranor¹¹⁹. Mendohet se në qelizat e infektuara me HCV, komplekset nukleare pore me lokalizim citoplazmik mund të formojnë kanale përmes strukturave të DMWs të rrjetit membranor dhe më pas të lehtësojnë lëvizjen e NLS (sinjal i lokalizimit nuklear) -me përmbajtje proteinike në rrjetin membranor, ndërsa përjashtojnë proteinat pa sekuenca NLS.

Pikëzat yndyrore (LDs) janë parë gjatë studimit ultrastruktural të rrjetit membranor. Ato janë organele që shërbejnë si depozitë e triacilglicerideve dhe estereve të kolesterolit, të rrethuara nga një monoshtrësë fosfolipidesh që strehon proteina të shumta. Sot besohet se LDs rrethohen nga zinxhira të dyfishtë ARN-je duke luajtur rol qëndror në koordinimin e sintezës së ARN-së virale dhe morfogjenezës së virionit¹²⁰. Proteinë tjetër e lidhur me LDs është Rab18, e cila ndihmon në bashkimin fizik të NS5A dhe replikazave të tjera me LDs . Ulja e përqendrimit të Rab18 dëmton replikimin e HCVRNA¹²¹. Duke ndërvepruar me partnerë të ndryshëm qelizorë, NS5A ka rol vendimtar në formimin e rrjetës membranore dhe rekrutimin e replikazave rreth LDs.

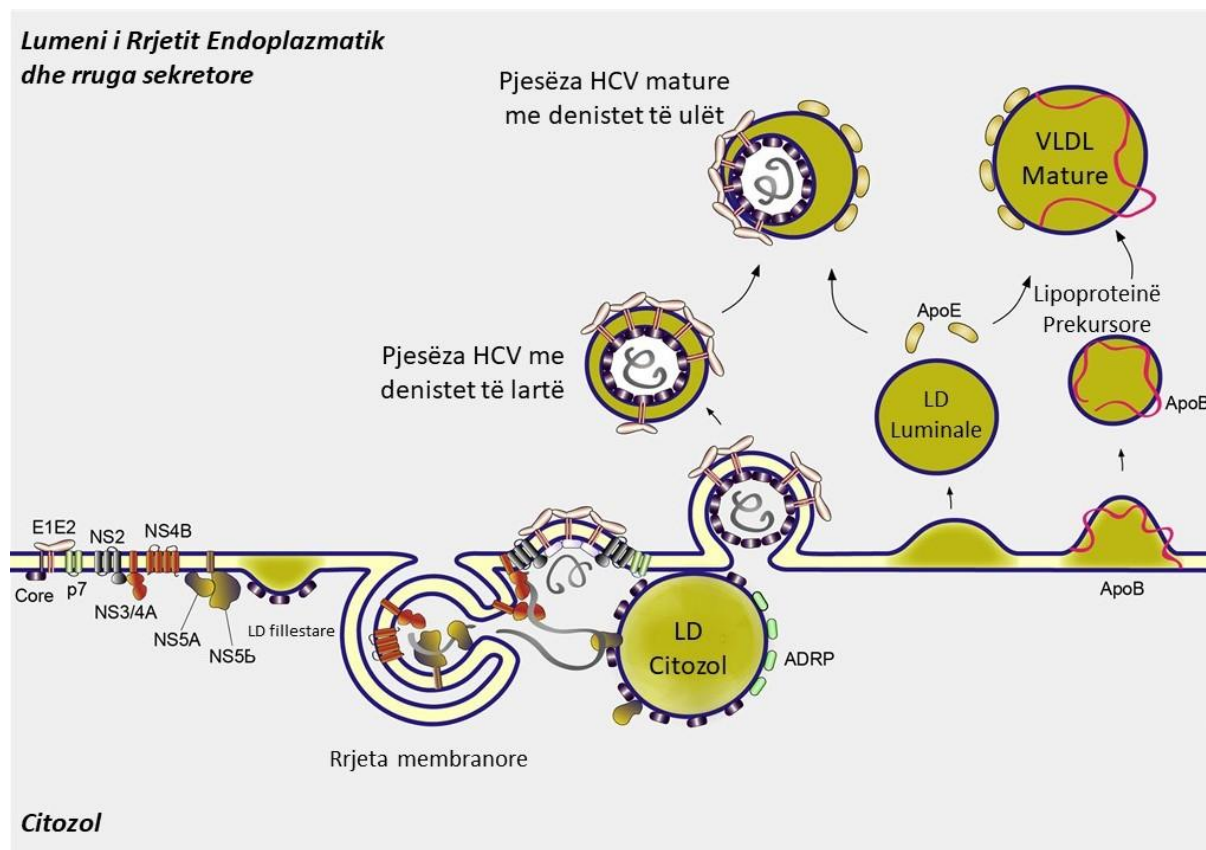


Figura 4 - Procesi i replikimi dhe çlirimit

Burimi : Dubuisson J, et al. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S3-S13

Pasi proteinat, glukoproteinat dhe gjenoma e HCVRNA janë sintetizuar veçmas, duhet të sistemohen dhe montohen së bashku për krijimin e virioneve infektive. Ky proces kërkon bashkëveprimin e mjaft faktorëve viralë dhe qelizorë, i cili ndodh brenda rrjetit endoplazmatik me ndihmën edhe të LDs. Molekulat e proteinës-*core* kanë aftësi të vetëmbliidhen apo montohen (*in vitro*) dhe së bashku me gjenomën e HCVRNA të prodhojnë pjesëza të ngjashme me nukleokapsidën brenda retikulimit endoplazmatik¹²².

LD të lidhura me proteinat-*core* markojnë proteinat jo-strukture virale dhe kompleksin replikues të HCVRNA (zinxhirin pozitiv dhe negativ të ARN) nga RE në LD. Përveç proteinës-*core*, LD të lidhura me NS5A bashkëvepruese me apolipoproteinën E (apoE) duket të kenë rol në formimin e pjesëzave virale infektuese. Ndërsa molekulat E2 ndodhen në afërsi të kompleksit LD-membranë. Proteina NS2 ka rol kyc në këtë proces me anë të ndërveprimit të shumëfishtë si me proteinat virale dhe ato të bujtësit.¹²³ Në këtë mënyrë përftohen pjesëzat sferike virus-like (proteina-*core* + E2 glukoproteina), që së bashku me membranat mund të gjenden në afërsi të LD duke krijuar viruse infeksioze¹²⁴.

1.3. Përgjigja imune dhe patogjeneza

Përgjigja imune e bujtësit ndaj antigenëve viralë mendohet se është shkak i eliminimit viral apo i patogjenezës së sëmundjes gjatë infeksionit me HCV. Pjesa më e madhe e pacientëve janë të paaftë të realizojnë pastrimin (clearance) e virusit. Përgjigja imune e lindur është linja e parë e mbrojtjes ndaj infeksionit, duke induktuar një situatë antivirale në qeliza nëpërmjet citokinave-interferon (IFN) dhe aktivizimit të qelizave vrasëse (NK)¹²⁵.

Qelizat e infektuara nga virusi së bashku me qelizat përgjegjëse të imunitetit të lindur (makrofagët dhe qelizat dentritike -DC), çlirojnë një sërë mediatorësh si: IFN tipi I (disa IFN- α dhe nje IFN- β), IFN tip III (IFN $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$), si dhe interleukinat : IL29, IL28A, IL28B. Makrofagët dhe DC prodhojnë IFN pa qenë të infektuar nga viruset dhe përpunojnë informacionin si nga përgjigja virale dhe nga antigjeni specifik i qelizave T (CD4+Th1 dhe CD8+ të limfociteve T citotoksike). Tipi II i INF (IFN- γ) prodhohet nga NK dhe nga antigjeni CD4+Th1 dhe CD8+ i limfociteve T citotoksike. Së bashku sjellin degradimin e endozomeve, ekspozimin e acideve nukleike virusale që të njihen nga TLR(toll-like receptor), duke sjellë aktivizimin e faktorëve të transkriptimit NF- κ B dhe faktorit rregullues të interferonit (IRF) 3 e 7¹²⁶. Figura 5

INF induktojnë situatë antivirale nëpërmjet aktivizimit të transkriptimit të qindra gjeneve, ku gjene specifike diferencohen në llojet e ndryshme të IFN dhe qelizave target, por edhe brenda qelizave të ndryshme. Tipi I dhe II i INF janë jetikë për mbrojtjen ndaj virusit, ndaj mungesa e receptorëve për IFN- α e IFN- γ , apo defekte gjenetike të IFN rezulton në infeksion më të rëndë. IFN tip III ka një rol më të kufizuar në mbrojtjen e sipërfaqes epiteliale të qelizave nga virusi^{127,128}.

Të gjithë IFN lidhen me receptorët e tyre specifikë dhe nëpërmjet rrugës Jak-STAT transmetojnë sinjalet nga sipërfaqja e qelizës në nukleuse, aktivizojnë STAT1 për formimin e homodimerëve duke i translokuar në nukleuse tek gjenet IFN stimuluese (ISG). Në këtë stimulim të qelizave hepatike për transkriptimin e IFN-ve të ndryshëm, një sërë mediatorësh (citokinash) luajnë rol frenues apo aktivizues (SOCS, USP18, PIAS, TcPTP, STAT1, STAT2, IRF9, ISGF3)¹²⁹.

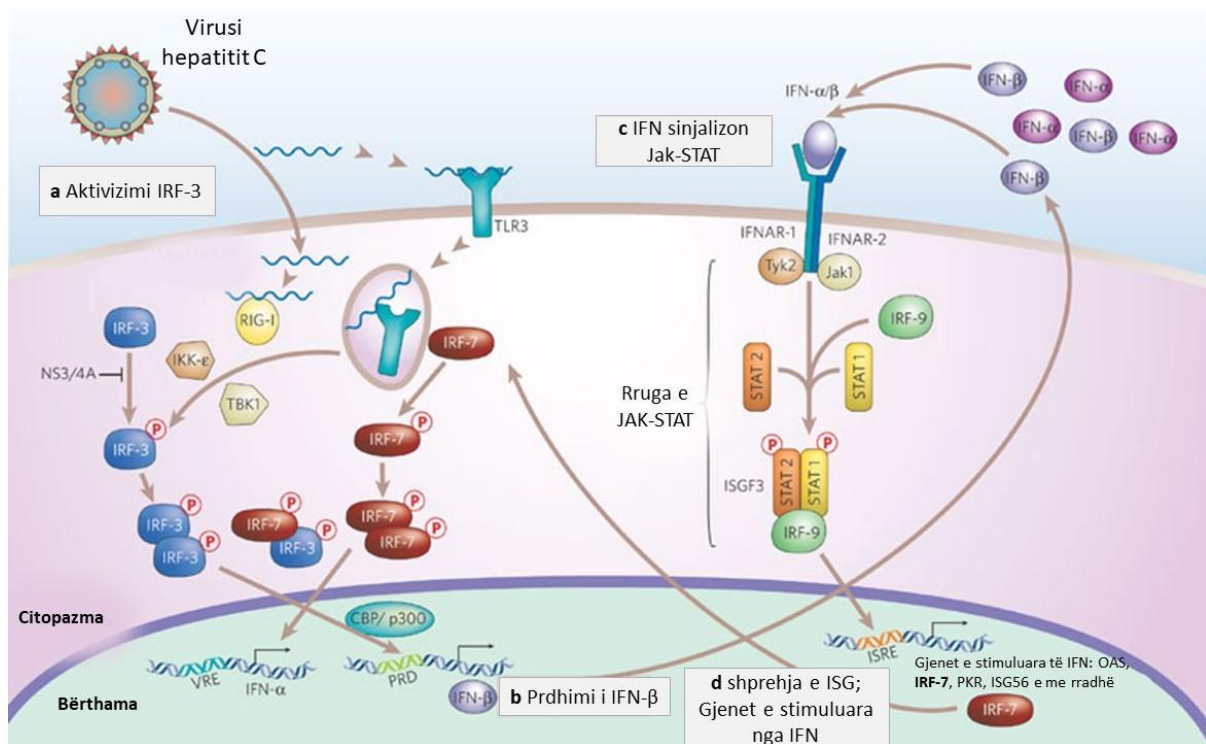


Figura 5 - Aktivizimi i përgjigjes imune të lindur

Burimi :Gale Jr.M,et al. Nature. 2005;436; 939-940

ISG janë të stimuluar gjithë kohës, por kjo fazë e përgjigjes imune të lindur është joefektive, pasi HCV frenon shprehjen apo funksionin e proteinave efektive antivirale në qelizat e infektuara. Këtë e vërteton bashkëekzistenca e titrave të rritur si të HCVRNA (>10x6 log) dhe të ISG në fazën akute të hershme të infeksionit, por rënia e titrit të HCVRNA pas 4-8 javësh na sugjeron se ka edhe një fazë të dytë akute - të vonshme. Është kjo përgjigje imune adaptive, që përkon me rekrutimin e qelizave T: HCV – specifike në hepar, (Figura 6).

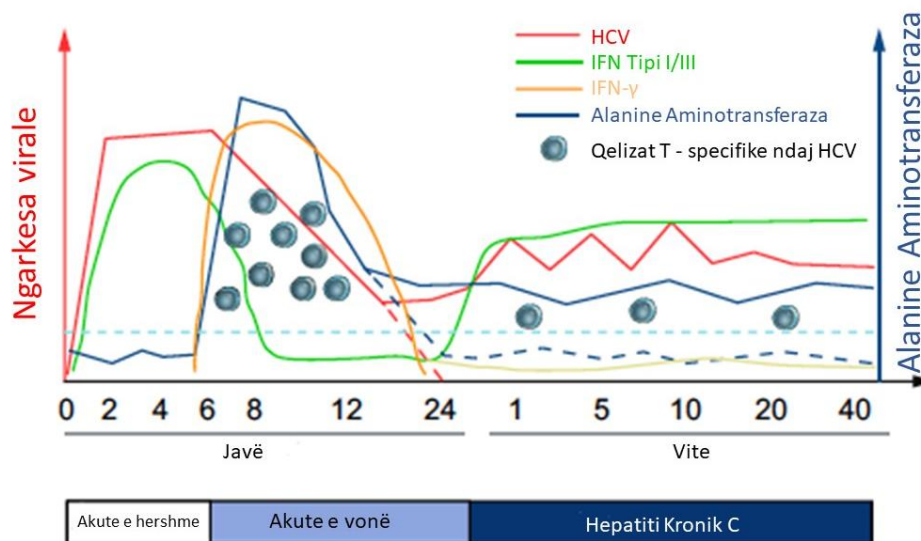


Figura 6 - Lidhja midis përgjegjes imune të lindur, HCVRNA dhe ALT sipas ecurisë së sëmundjes

Burimi : Heim H.M, Thimme R. J Hepatol. 2014 vol. 61 j S14-S25

Përgjigja imune adaptive (e fituar) fillon pas një periudhe “boshe” 6-8 javore^{130,131} e cila sjell si aktivizimin e imunitetit humoral me prodhimin e antitropave dhe atij qelizor me përgjigjen e limfociteve T. Antitropat e prodhuara quhen “neutralizuese” dhe pak prej tyre janë në gjendje të pengojnë lidhjen, hyrjen, sintezën e ARN duke sjellë eliminimin e infeksionit. Pacientët me dekurs kronik paraqesin vonesë në formim apo veprim të antitropave. Por më shumë se efekti i antitropave neutralizues, rol luan përgjigja e limfociteve T, CD4+ e CD8+ ndaj epitopeve proteinike të HCV, niveli i të cilave është mjaft i rritur edhe pas klirensit viral¹³². Figura 7A

Veprimi specifik i qelizave T si në gjakun periferik dhe intrahepatik sjell klirens të HCV, lidhje me alelet e klasave I dhe II të histokompatibilitetit indor (HLA-B27, DRB1/1101), eliminim spontan të virusit, ndikim të theksuar në zbrazjen e limfociteve T : CD4+, CD8+¹³³. Qelizat T CD4+ shoqërohen me përhapje të përgjigjes qelizore T (CD161+CCR6+CD26+CD4+) dhe prodhim të interkleukinave (IL-17 e IL-21)¹³⁴, ndërsa CD8+ aktivizon alelet e gjeneve të klasës së I-rë (HLA-A2) dhe zgjatjen e efektit citolitik të IFN- γ ¹³⁵.

Ende është i paqartë mekanizmi se si përgjigja e dominuar nga IFN γ mund të eliminojë virusin në një numër të madh rastesh, në ndryshim nga aktivizimi në fazat e hershme vetëm të IFN-I dhe IFN-III të cilët dështojnë gjatë HAC. Përveç aktivizimit të IFN, përgjigja imune qelizore siguron efekt antiviral shtesë, edhe pse mjekimi i suksesshëm vetëm me INF α në HAC ka rreth 90% sukses. Dështimi i imunitetit të lindur në HAC ende është i paqartë plotësisht. Në infeksionin kronik (CHC), HCV i shmanget si imunitetit të lindur dhe atij të fituar. Aktivizimi i sistemit të INF dhe shprehja gjenike ISG nuk është në përpjestim të drejtë me ngarkesën virale. Virusit mund të persistojë edhe pse ka ISG të klasave të ndryshme në nivele të larta. Me përjashtim të disa varianteve alelike me IFN- λ 4 që nxitin ISG, vetë virusi mund të interferojë me IFN për prodhimin e ISG duke i neutralizuar dhe duke penguar përktimin e ISG në qelizat e infektuara. Ndërkohë prodhimi i proteinave të HCV nuk dëmtohet, pasi kryhet nëpërmjet një rrugë ribozomale-IRES¹³⁶.

Pacientët me sistem endogjen të aktivizuar të IFN i përgjigjen dobët terapisë me bazë INF α , pasi kanë paraprakisht ISG të shprehur dhe prani të fosforilimit nga STAT1, të cilat nuk rriten më pas mjekimit¹³⁷. Në CHC gjenden vetëm ISG të stimuluar nga tipi I dhe III i INF, por jo tipi II. Mund të vihet re frenim i një pjesë të INF α apo INF β , por nuk frenon INF λ , (nëntipet IFN- λ 1, - λ 2, - λ 3, e së fundmi IFN- λ 4), ku disa variante gjenike të tyre shoqërohen me klirens të HCV dhe përgjigje të mirë të terapisë me INF α ¹³⁸.

Zbulimi i variacioneve gjenike në afërsi të gjenit IFN- λ 3 shoqërohet me klirens spontan të HCV ndaj terapisë me PegIFN- α 2/Ribavirinë në trajtimin e CHC, në kundërshti nga aleli përgjegjës IFN- λ 4 që jep ulje të klirensit të virusit dhe rritje të shprehjes së ISG, pra mospërgjigje ndaj terapisë.¹³⁹

Qelizat NK luajnë rol në përgjigjen imune edhe në fazën kronike të infeksionit. NK gjatë aktivitetit mund të shfaqin alterime fenotipike dhe funksionale. Ato aktivizojnë shprehjen e receptorëve NKp30 dhe NKp46, ekspozimi i tyre ndaj IFN endogjen çon në rritjen e shprehjes së STAT (fosforilim i STAT1>STAT4)¹⁴⁰. Nga ana tjetër shumë qeliza NK frenohen nga veprimi viral : duke dobësuar aftësinë e tyre në sekretimin IFN- γ , në degranulimin e NKG2D, nxitjes së monociteve duke rritur prodhimin e IL-10 dhe ulur IL12¹⁴¹.

Përgjigja e NK mund të shërbejë si tregues i efikasitetit ndaj terapisë me interferon. Nivele të larta para trajtimit të receptorëve frenues NKG2A dhe receptorëve aktivizues NKp46 parashikojnë dështim të terapisë, ndërsa rritje e perforin - NK dhe ulja e shprehjes së CD16 tregojnë rritje të përgjigjes virale^{142,143}.

Rënia e shpejtë e nivelit të HCVRNA në fazat e para pas terapisë tregon induktim të rritur të phospho-STAT1, por ajo ka refraktaritet ndaj stimulimit të mëtejshëm me INF α . Përkundrazi ata që i përgjigjen terapisë kanë degranulim më të shpejtë të NK në 12 javët e para dhe nivele më të ulura të phospho-STAT1¹⁴⁴.

Përgjigja imune e fituar është prezente dhe përgjegjëse, edhe në fazat kronike të infeksionit. Diskutohen mjaft mekanizma për dështimin e saj: bashkëveprimi i glikoproteinave të HCV me HDL dhe receptorin- SCARB1 duke e mbrojtur virusin nga efekti neutralizues i antitropave; glikanet specifike në E2 mund të modifikojnë hyrjen qelizore dhe të mbrohen nga antitropat. Dështimi i përgjigjes specifike të qelizave T i dedikohet paaftësisë së tyre prej mbiaktivizimit dhe nga prania e mutacioneve virale. Figura 7B Është funksioni i dëmtuar i Limfo-T CD8+ që shkakton paaftësi për të sintetizuar citokinat antivirale(IFN γ) apo që të proliferojë. Ky proces rregullohet nga disa receptorë inhibues (PD-1,CD127,CTLA-4,TIM-3,2B4, KLRG1, CD160). Njëkohësisht prezenca e mutacioneve virale "të shpëtura" nga veprimi jo i plotë i CD4+ T-Helper (mungesë dhe keqfunksionim) do të sjellë kronicizim të infeksionit¹⁴⁵, ndryshe nga mbrojtja e aleleve HLA-B27 dhe HLA-A3 ku epitopet janë shënuar dhe nuk lejojnë "rrjedhjen" e mutacioneve virale¹⁴⁶. Mjekimi me interferon në fazën akute sjell restaurim të CD8+, në ndryshim nga faza kronike ku nuk ndodh dhe bëhet shkak për mospërgjigje të trajtimit.

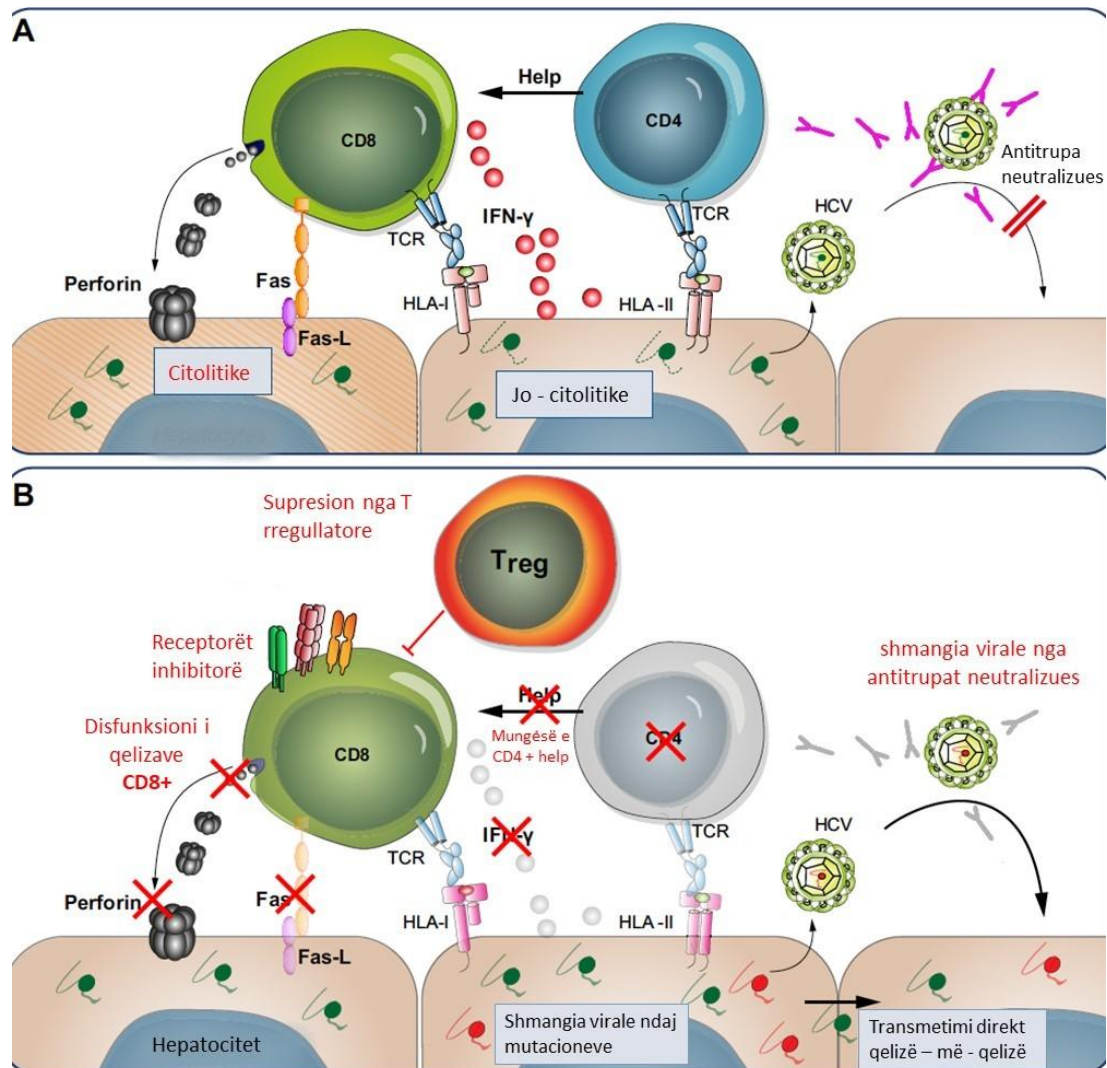


Figura 7^a - Mekanizmat e suksesit apo dështimit të përgjigjes imune të fituar

Burimi : Heim H.M, Thimme R. J Hepatol. 2014 vol. 61 ; S14-S25

^a Shënim: Figura 7 (A)- Qelizat T CD8+ mund të frenojnë replikimin viral me mekanizma citolitikë (perforina) dhe jo-citolitikë(IFN- γ), me ndihmën e qelizave T CD4+. At-neutralizues bllokojnë virusin dhe infektimin e qelizave të tjera.

Figura 7(B): Mekanizma të ndryshëm që sjellin dështimin e përgjigjes imune të fituar: shmangia virale, mungesa e qelizave CD4+, disfunksioni i qelizave CD8+, prezenca e receptorëve inhibues.

1.4. Manifestimet klinike dhe ecuria natyrore

Hepatiti akut viral C (HAC)

Spektri i manifestimeve klinike varion nga faza akute në atë kronike të sëmundjes. Hepatiti akut viral C (HAC) është shpesh asimptomatik dhe evoluon në 70-80 % të rasteve në CHC¹⁴⁷. Pas inokulimit të HCV, ka një periudhë inkubimi që varion; HCVRNA në gjak (hepar) mund të detektohet me PCR nga disa ditë deri në 8 javë. Aminotransferazat serike rriten 2-12 javë pas ekspozimit me rreth 10-13-fishin e nivelit të sipërm të normës (rreth 800U/l) në varësi të individëve. Niveli i HCVRNA rritet shpejt që në javët e para dhe arrin pikun nga 10^5 - 10^7 UI/ml, pak para pikut të aminotransferazave dhe shfaqjes së simptomave. Antitruapat anti-HCV mund të shfaqen së pari rreth 4- 8 javë nga ekspozimi, por mund të duhen edhe muaj që të detektohen (testimi ELISA). Shumica e të infektuarve janë klinikisht asimptomatikë apo kanë dekurs të lehtë klinik, ndaj HAC nuk diagnostikohet në shumicën e rasteve. Simptomat shfaqen te 20-30% e të infektuarve, 3-12 javë nga momenti i ekspozimit. Simptomat janë të ngjashme me ato të hepatiteve akute virale ose “flu-like”, si: anoreksi, nause, gjendje e përgjithshme jo e mirë, urinim i errët, dhimbje rënduese në hipokondrin e djathtë. Ikteri si shenjë fizike shfaqet në më pak se 25% të rasteve. Këto shenja zgjasin nga 2-12 javë. Bashkë me zhdukjen e simptomave kemi dhe normalizim të aminotransferazave në 40% të rasteve, ndërsa mosdetektimi i HCVRNA (shërim nga virusi) ndodh vetëm në rreth 20% të pacientëve, pavarësisht nga normalizimi i enzimave. Eleminimi i HCVRNA apo shërimi virologjik nuk lë sekela të mëvonshme. Hepatiti akut fulminant nga HCV është i rrallë, por mund të ndodhë në bashkëinfeksione të tjera, kryesisht me hepatitisin B ose HIV, ndërsa kronicizimi i HAC është komplikacioni kryesor^{148,149}.

Hepatiti kronik C(CHC)

Risku për kronicizim mbetet i lartë pas infeksionit akut, pasi 75-100% mbeten HCVRNA pozitivë, ku persistojnë enzima hepatike të rritura. Si definicion, hepatitis C quhet kronik kur kemi persistencë virale më shumë se 6 muaj nga infeksioni i presupozuar. Kalimi nga forma akute në atë kronike është zakonisht subklinik. Me vendosjen e infeksionit kronik, klirensi viral spontan është shumë i rrallë. Është e paqartë pse infeksioni nga HCV kronicizohet në shumicën e rasteve, ndoshta nga kombinimi i faktorëve viralë (diversiteti gjenetik e tendenca për mutacione) dhe atyre të bujtësit. Rol pozitiv në moskronicizim luan prania e limfociteve T-CD4⁺, përgjigja e qelizave NK, titri i rritur i antitruapave neutralizues për strukturat proteinike të HCV, gjenet IL28B, alelet specifike HLA DRB1 dhe DQB1^{7,150,151}.

Shumica e pacientëve janë asimptomatikë apo kanë simptoma të lehta jo-spezifike, derisa nuk është e pranishme cirroza, të cilat nuk shprehin aktivitetin apo rëndesën e sëmundjes⁷. Ankesa kryesore është lodhja, por mund të shfaqin nauze, dobësi trupore, mialgji, artralgi, rënie në peshë apo dëmtim të aftësive njohëse, që shpesh mund ti dedikohen sëmundjeve bashkëshoqëruese. Gjatë ecurisë së CHC niveli i aminotransferazave pëson luhatje të konsiderueshme tek të sëmurët dhe shumica paraqesin rritje të lehtë të tyre, 25% kanë rritje 2 deri në 5 herë mbi limitin e sipërm të normës, 1/3 e pacientëve kanë ALT normale, ndërsa rritja më shumë se 10-fishi i normës ndodh mjaft rrallë^{152, 153}. Studimet kanë treguar që ka një korrelacion të dobët ndërmjet vlerave të transaminazave dhe ndryshimeve histologjike në CHC¹⁵³.

Manifestimet ekstrahepatike (MEH)

Pacientët me CHC paraqesin risk për shfaqjen e një numri të madh të MEH dhe 40-70% e tyre zhvillojnë të paktën një manifestim gjatë historisë së sëmundjes¹⁵⁴. Figura 8 MEH mund të jenë shenja e parë dhe e vetme e HCV, ndaj infeksioni mund të dyshohet në të gjitha rastet e lodhjes kronike jo-specifike, në çrregullimet reumatologjike, hematologjike, endokrinologjike e dermatologjike. Patogjeneza e MEH nuk është plotësisht e qartë. Studimet tregojnë se prezenca e mix-krioglobulinemisë, imitacionet molekulare, fenomenet autoimune jo-krioglobulinemike, limfotropizmi ndaj HCV luajnë rolin kryesor¹⁵⁵.

Krioglobulinemia mikse (KM) është prezenca e imunoglobulinave jo-normale në serum, që precipitojnë në temperatura <37°C dhe ridisolvohen në temperatura të larta. KM klasifikohen në tre tipe. Në 20-50% të pacientëve me CHC gjenden kryesisht tipi I dhe III që përmbajnë imunoglobulina monoklonale dhe/apo poliklonale, por vetëm në 30% të tyre kemi shfaqje klinike nga precipitimi vaskular. Nga një sindrom asimptomatik, KM mund të shndërrohet në sëmundje sistemike simptomatike, që shoqërohet me mortalitet të lartë. Kjo shpjegon edhe rëndësinë e trajtimit të menjëhershëm dhe efikas të HCV dhe komplikacioneve të KM. Pacientët simptomatike paraqesin rritje të koncentrimin të krioglobulinave (cryocrit >3%) dhe ulje të koncentrimin të C3 and C4. Faktorë favorizues për KM janë seksi femër, moshë, konsumi i alkoolit >50g/d, steatoza dhe fibroza e avancuar hepatike. Diagnoza e sindromit të KM bazohet në kritere: serologjike, patologjike dhe klinike.

Prezantimet klinike ekstrahepatike më të shpeshta janë:

- Hematologjike (krioglobulinemia mikse esenciale, Anemia Hemolitike Autoimune)
- Çrregullime limfoproliferative/Limfoma jo-Hodgkin, Purpura Trombocitopenike Imune, Gammapatitë Monoklonale)
- Renale (GN membranoz krio/jokrioglobulinemik, GN mezangioproliferativ, Nefropati membranoze, Sindrom Nefritik, Sindrom nefrotik, Sëmundje Renale Kronike)
- Endokrine (Tiroiditi Hashimoto, Rezistenca Insulinike/Diabeti mellitus, Insuficiencë e GH, Defiçit i vitaminës D, Osteopeni e Osteoporozë)
- Reumatologjike (KM, Vaskuliti krioglobulinemik, Neuropatia periferike, Glomerulonefriti Membrano-Proliferativ, Glomerulonefriti Membranoz, Artralgjia reumatoide-oligo/poliartrit, Sicca Sindrom, pozitivitet i FR)
- Dermatologjike (Purpura Palpable, Porphyria cutanea tarda, Lichen planus, Prurit)
- Neurologjike (Çrregullime neurokonjitive, Depresion, Lodhje kronike)
- Kardiovaskulare (Miokardit/Kardiomiopati, Arterioskleroze Karotide, Infarkt Miokardi)
- Mikse (Miopati, Fibrozë pulmonare idiopatike, Tumore solitare organore)

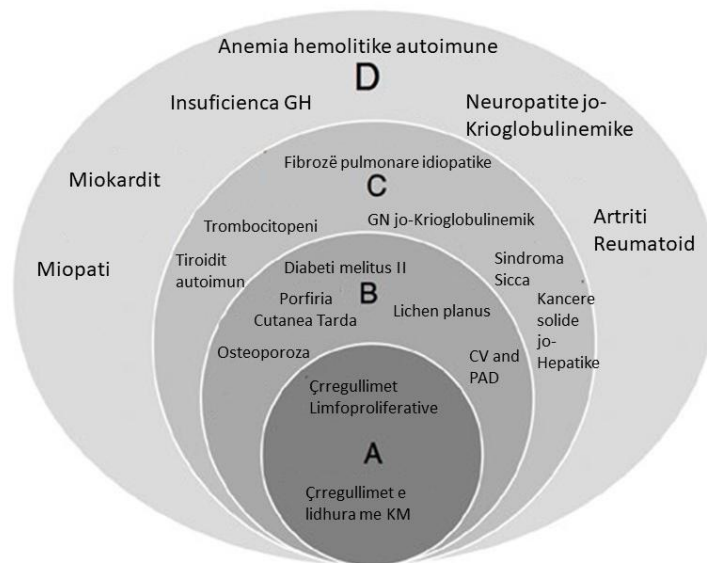


Figura 8 - Paraqitje skematike e manifestimeve ekstrahepatike

Burimi : Zignego A.L, et al. *Digestive and Liver Disease*. 2007 Jan;vol.39;P2-17

Cirroza hepatiske

Infeksioni kronik nga HCV është një nga shkaqet kryesore të cirrozës hepatite (CH), karcinomës hepatoqelizore (HCC), sëmundjes terminale hepatiske, vdekjes së lidhur me heparin. Zakonisht është një sëmundje progresive e ngadaltë, e karakterizuar nga inflamacion hepatisk persistent duke sjellë zhvillimin e saj. Llogaritet që brenda 20 viteve CH të jetë prezente në rreth 10-20% (deri në 50%) të të sëmurëve me CHC, në varësi kjo të grup-popullatave të ndryshme¹⁵⁶.

CHC jo-detyrimisht progredon drejt cirrozës në të gjithë pacientët dhe rreth 30% nuk do të zhvillojnë cirrozë për 50 vite¹⁵⁷. Në një studim kohort të të infektuarve me HCV- post-transfuzionale gjatë në një periudhë 20-vjeçare pas infektimit, rezultoi: CHC 20%, CH 51%, HCC 5%^{158, 159}.

Me instalimin e cirrozës ka risk vjetor 1-5% për zhvillimin e HCC, 3-6% për dekompensim dhe risk për vdekje pas dekompensimit 15-20% në vit. Jo rrallë, të sëmurët diagnostikohen gjatë shfaqjes së komplikacioneve të cirrozës e sëmundjes terminale hepatiske (ESLD). Megjithatë CH mund të jetë veshtirë për t'u diagnostikuar klinikisht derisa nuk ka ndodhur dekompensimi. Në ekzaminimin fizik pacientët me CH mund të kenë hepatomegali dhe/ose splenomegali, *spider angioma*, *caput medusae*, eritema palmare, gjinekomasti apo atrofi testikulare; ndërsa në të dhënat biokimike kemi hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, ulje të trombociteve. Dekompensimi hepatisk shprehet si formim i ascitit, hemorragji nga varicet ezofageale, encefalopati, ikter. Në këto raste, zgjidhje e vetme është transplantimi hepatisk.

HCC zhvillohet kryesisht mbi cirrozë dhe shfaqja e saj ka ndikim të drejtpërdrejtë në mbijetesë. Rritja në kohë e përqendrimit të α -fetoproteinës (AFP) >400ng/ml mund të jetë tregues i HCC.

1.5. Ecuria natyrore e infeksionit nga HCV

Evolucioni i historisë natyrore të hepatitit C nuk është plotësisht i qartë, pasi paraqet ndryshime individuale në dekursin dhe progresin e sëmundjes. Shumë faktorë janë identifikuar dhe mund të jenë shkak i kësaj diference, por të tjerë mbeten për t'u zbuluar.

Mosha dhe gjinia

Infektimi nga HCV pas moshës 40-55 vjeç shoqërohet me një progres më të madh në dëmtimin hepatic¹⁶⁰. Kronicizimi vlerësohet të ndodhë në rreth 30% tek të infektuarit nën moshën 20 vjeç dhe rreth 76% tek mbi 20-vjeçarët. Fëmijët kanë risk më të vogël për një sëmundje progresive. Studimet afatgjata tek fëmijët e infektuar me rrugë post-transfuzionale apo nga transmetimi vertikal nënë-fëmijë tregojnë një pozitivitet të HCVRNA nga 55-60% në moshën adulte^{161,162}. Fibroza përparon konsiderueshëm me moshën. Të dhënat nga studimet sugjerojnë se ky ritëm është 300 herë më i madh në pacientët të infektuar në dekadën e 7-të të jetës, krahasuar me të infektuarit në dekadën e 3-të.

Shkalla e kronicizimit të infeksionit është më e ulët tek femrat, në veçanti tek ato me moshë të re. Të dhënat vijnë nga studimet retrospektive të realizuara tek gratë shtatzëna të infektuara pas injektimit të imunoglobulinave anti-D (55%).

Nga ana tjetër meshkujt shfaqin një shkallë më të rëndë të sëmundjes dhe dy herë më shpejt se femrat, duke përbërë rreth 70% të transplantëve hepaticë¹⁶³.

Një shpjegim i pjesshëm është roli i hormoneve estrogenike duke alteruar fibrogjenezën nëpërmjet frenimit të aktivitetit të qelizave stelate, si dhe pranisë së një interleukine (IL-10) gjini-specifike. Seksi mashkull është një faktor i rëndësishëm risku për shfaqjen e hepatokarcinomës gjatë CHC, e lidhur kjo me mungesën e frenimit të prodhimit të IL-6 prej qelizave të Kupffer dhe e ndërmjetësuar nga estrogenet.

Përkatësia etnike

Vihen re ndryshime të mëdha të përhapjes së infeksionit nga HCV, të zhvillimit të komplikacioneve dhe të përgjigjes ndaj mjekimit ndërmjet grupeve të ndryshme etnike dhe racore. Përparimi i sëmundjes është më i shpejtë dhe ndryshimet histopatologjike hepaticë janë më të shprehura në Afrikanë-Amerikanët se Kaukazanët dhe Hispanikët e bardhë. Studimet prospektive kanë treguar një shkallë të ulët të SVR (përgjigje virale të qëndrueshme) pas trajtimit me interferon dhe ribavirinë tek Afrikanë-Amerikanët, të cilët së bashku me Aziatikët paraqesin përkatësisht një risk 2-4 herë më të lartë se Kaukazanët për të zhvilluar HCC¹⁶⁴.

Faktorë gjeografike dhe ambientale

Janë konstatuar ndryshime gjeografike të dukshme¹⁶⁵. Për shembull, karcinoma hepatocelulare është më e shpeshtë në Japoni se në SHBA. Shkaqet janë ende të paqarta.

Konsumimi i alkoolit

Studime të shumta kanë treguar se konsumi i alkoolit ≥ 50 g/ditë rrit replikimin viral, thekson progresin e CHC dhe përshpejton dëmtimin hepatic. Risku relativ për shfaqjen e cirrozës

është 2.3 herë më i rritur, sikurse edhe shfaqja e HCC apo vdekshmërisë tek konsumuesit e sasive të mëdha¹⁶⁶. Edhe sasitë e vogla të alkoolit rritin riskun e fibrozës. Në përputhje me këtë, në mjaft pacientë me cirrozë apo ESLD alkoolike janë gjetur antitropa anti-HCV me një prevalencë më të rritur, ndaj alkooli duhet të evitohet në të gjitha rastet me CHC (nuk ka të dhëna për doza të sigurta të konsumit minimal alkoolik).

Konsumimi i marijuanës dhe i duhanit

Duhanpirja është një faktor i modifikueshëm me risk të provuar në shfaqjen e HCC tek të sëmurët me hepatitis kronik B ose C. Edhe pse mekanizmi është i panjohur, duhanpirja mbetet një parashikues risku i pavarur në zhvillimin e fibrozës, risk që ekziston edhe pas ndërprerjes së konsumit të alkoolit.

Përdorimi i përditshëm i marijuanës shoqërohet me zhvillim më të shpejtë të fibrozës, probabël nga stimulimi i receptorëve kanabinoidë endogjene hepatikë .

Faktorë të tjerë të lidhur me bujtësin

Polimorfizmi gjenetik i disa gjeneve mund të influencojë shkallën e fibrozës¹⁶⁷. Për shembull, TGF B1 (fenotipi i faktorit transformues të rritjes) apo PNPLA3 (adiponutrina), janë të lidhura me stadin e fibrozës^{168,169}.

Një lidhje mjaft komplekse ekziston ndërmjet HCV dhe metabolizmit të lipideve dhe karbohidrateve tek bujtësi. Steatoza hepatike dhe steatohepatiti janë të pranishme në CHC në masën 55-65%, krahasuar me 30-35% me popullatën e përgjithshme: pavarësisht obezitetit, sindromit metabolik apo konsumit të alkoolit. Lidhja ndërmjet CHC dhe steatozës apo steatohepatitit është më e evidente tek gratë dhe tek të infektuarit me HCV gjenotipi 3 (ndryshe nga gjenotipi 1 e 2). Tek ky grup edhe shfaqja e fibrozës hepatike është më e shpejtë dhe mund të regredojë apo të avancojë në varësi të çrrënjosjes apo rikthimit të infeksionit pas terapisë. Në këtë rast mendohet se rol luajnë edhe faktorët viralë. Tek të infektuarit me Gjenotip 1 dhe 2 steatoza hepatike është më e zakonshme tek të infektuarit obezë apo me insulino-rezistencë. Steatoza së bashku me faktorët metabolikë ose viralë kontribuon në: progresin e CHC, rrit riskun për HCC dhe ul ndjeshëm përgjigjen ndaj trajtimit.

Studimet kanë treguar një lidhje të ngushtë ndërmjet CHC (me ose pa CH) dhe insulino-rezistencës apo Diabetit Mellitus tip II; duke qenë më të shpeshta se në grupet e kontrollit. Tek të infektuarit me HCV (gjenotipi 1 e 4) ku HCVRNA-ja është e lartë vihet re një prirje për zhvillimin e insulino-rezistencës. Nivelet e rritura të TNF shoqërohen me insulino-rezistencë dhe dështim të trajtimit me interferon. Në CHC, Diabeti Mellitus dhe/ose insulino-rezistenca në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri do të çojnë në avancim të fibrozës hepatike dhe ulje të suksesit ndaj terapisë së kombinuar.

Përgjigja imuno-qelizore HCV-specifike

Shkalla e dëmtimit hepatik influencohet nga përgjigja imuno-qelizore ndaj shënjesve HCV-specifikë. Përgjigja inflamatore rregullohet nga disa mekanizma komplekse dhe varet nga determinantë gjenetikë, të tillë si: shprehja e klasave të ndryshme të HLA dhe nga prezenca e kemokinave, si: Interferon Gamma -10^{170,171}.

Bashkifeksionet virale

Evolucioni i sëmundjes së hepatitit C është qartësisht i përshpejtuar në pacientët me HIV. Hepatiti C dhe HIV mund të ndajnë të njëjtat rrugë transmetimi: ndërmjet pacientëve të infektuar me HIV prevalenca e HCV është 72-92 % tek PDI, 1-12% tek MSM dhe 9-27 % tek heteroseksualët. Bashkë-infeksioni me HIV ka një ndikim negativ në historinë natyrore të HCV. Ulja e përgjigjes ndaj terapisë me interferon do të shoqërohet me nivele më të larta të HCVRNA qarkulluese, që do të rezultojë në një progres të fibrozës dhe risk 2-3 herë më të madh për cirrozë dhe komplikacionet shoqëruese^{172,173}. Përmirësimi i terapive anti-retrovirale për pacientët me HIV ka bërë që sëmundshmëria hepatike lidhur me hepatitin C të jetë një shkak madhor mortaliteti në këtë grup.

Bashkifeksioni i hepatitit B dhe hepatitit C është një dukuri e shpeshtë (probabilisht e nënvlerësuar), për shkak të rrugëve të njëjta të transmetimit dhe zonave gjeografike të njëjta ku të dy viruset janë endemikë. Prevalenca e bashkë-infeksionit HBV-HCV vlerësohet në 5-20% të pacientëve HbsAg pozitivë dhe 2-10% të pacientëve HCV pozitivë, por me një variacion gjeografik të dukshëm¹⁷⁴. Hepatiti akut B në një pacient me CHC mund të ketë dekurs klinik mjaft të rëndë. Hepatiti kronik B mund të shoqërohet me rënie të replikimit viral të HCV, në krahasim me monoinfeksionin nga HCV, megjithëse zakonisht është HCV predominuese. Sidoqoftë dëmtimi hepatic është më i rëndë dhe progresioni më i shpejtë në bi-infeksionin HBV/HCV. Një të tretës së të sëmurëve me ko-infeksion HBV/HCV u mungojnë markerat e infeksionit nga HBV (HbsAg), edhe pse HBVDNA është e detektueshme^{175,176}. Ndërveprimi midis HBV e HCV është i paqartë për shkak të ndikimit të faktorëve të shumtë, por ka mjaft të dhëna që mbështesin një prevalencë më të lartë të bashkë-infeksionit në pacientët me cirrozë, dekompensim hepatic apo HCC¹⁷⁷.

Përdorimi i medikamenteve steroide dhe imunosupresore

Është i mirënjohur fakti se përdorimi i steroideve apo i imunosupresorëve rrit ngarkesën virale të HCV, ndërsa është variabël efekti tek aminotransferazat. Ato tentojnë të ulen në shumicën e pacientëve, por përshkruhen edhe raste të rritjes së vlerave të aminotransferazave dhe bilirubinës¹⁷⁸.

Reduktimi i dozave të kortikosteroideve kthen nivelin e HCVRNA-së në *baseline*. Nuk është plotësisht i qartë përdorimi afatgjatë i kortikosteroideve, por është e arsyeshme të mendosh se përdorimi afat-shkurtër i tyre nuk shoqërohet me ndryshime në prognozën e largët.

Faktorët viralë

Mënyra e veprimit të faktorëve viralë është ende jo e qartë plotësisht, por është vërtetuar roli i madh i gjenotipeve të ndryshëm dhe i “quasi specieve” virale në progresin e fibrozës hepatike. Bashkëinfektimi me gjenotipe të ndryshëm mund të çojë në një evolucion më të rëndë të sëmundjes, krahasuar me monoinfeksionin¹⁷⁹.

1.6. Zhvillimi apo progresi i fibrozës në HCV

Është e vështirë të parashikohet dekursi individual i hepatitis C, si pasojë e influencimit të mjaft faktorëve. Ritmi i zhvillimit të fibrozës është shumë i ndryshueshëm dhe mund të influencohet nga faktorë njerëzorë (të bujtësit), viralë dhe faktorë mjedisorë. Ky ritëm nuk është linear dhe mund të variojë ndërmjet shkallëve-stadeve të fibrozës dhe të përshpejtohet me kohëzgjatjen e infeksionit apo të moshës^{180,181}. Grada e inflamacionit dhe shkalla e fibrozës janë të nevojshme si prediktorë të dekursit klinik. Pacientët me inflamacion të rëndë apo me fibrozë tip “bridge”, do të zhvillojnë cirrozë brenda 10 viteve, ndërsa ata me inflamacion të lehtë dhe pa fibrozë kanë një risk vjetor për cirrozë rreth 1% .

Hepatitis kronik nga HCV shkakton cirrozë në përafërsisht 16% të të sëmurëve për 20 vite¹⁸². Në pacientët që kanë patur hepatitis për 30 vite, përqindja e cirrozës vlerësohet të jetë 41%, pothuajse 3 herë më shumë se përqindja e parashikuar për 20 vite¹⁸². Biopsitë në seri të pacientëve me HCV tregojnë një ritëm vjetor të fibrozës ndërmjet 0.1 dhe 0.2 shkallë/vit^{183,184}.

Thein et al. rishikuan 111 studime (33000 pacientë) për përlogaritjen e riskut specifik individual për fibrozë dhe cirrozë, duke ndihmuar në monitorim dhe mbijetesë. Me zhvillimin e cirrozës, pacientët kanë risk vjetor 1-5% për HCC dhe 3-6% për dekomensim: hemorragji variceale, ascit, encefalopati. Pas një episodi dekomensimi, risku i vdekjes në vitin pasardhës është 15-20%¹⁸².

Në faktorët që rrisin riskun individual për progres të fibrozës janë: mosha gjinia mashkullore, konsumi i alkoolit >50g/d, obeziteti, insulino-rezistenca, diabeti tip 2, bashkinfeksionet HBV e HIV, terapitë imunosupresore dhe faktorët gjenetikë.

Disa modele parashikuese të progresit të sëmundjes që shfrytëzojnë parametrat klinikë dhe laboratorikë janë në përdorim. Në pacientët me cirrozë, pikëzimi MELD (Model for End-Stage Liver Disease) dhe pikëzimi Child përdoren për të stadifikuar sëmundjen dhe për vlerësimin e prognozës¹⁸⁵.

Pikëzimi MELD përdoret veçanërisht për vlerësimin e rëndesës së sëmundjes dhe mbijetesës tek pacientët në pritje të transplantit hepatic. Mënyra më e saktë dhe e drejtë për të ngadalësuar fibrozën dhe riskun për cirrozë e dekomensim është trajtimi i suksesshëm i HCV^{186,187}.

Sot, vlerësimi i fibrozës hepatic me teknika jo-invazive, si elastografia tranziente (FibroScanR) apo me metoda më tradicionale si: biopsia hepaticë, janë parashikuesit më të mirë të progresit të sëmundjes^{188,189}.

1.7. Diagnoza

Hepatitis C shpesh diagnostikohet aksidentalisht dhe në shumicën e rasteve mbetet i padiagnostikuar. Testet diagnostikuese për HCV-në duhet të aplikohen në të gjitha rastet me aminotransferaza të rritura, në të gjithë pacientët që paraqesin shenja klinike, morfologjike

apo biologjike të një sëmundje hepatike kronike me etiologji të panjohur dhe në të gjithë rastet e pacientëve me risk të rritur për transmetim të virusit.

Testet serologjike

Kur suspektohet HAC, gjithmonë duhet testuar prezenca e antitropave anti-HCV dhe HCVRNA. Testimi vetëm i anti-HCV është i pamjaftueshëm, pasi shfaqja e antitropave specifike fillon vetëm javë pas infektimit (deri në 6 muaj).

Me gjeneratën e dytë të EIA(enzyme-linked immunoassays), antitropat mund të dedektohen pas rreth 10 javësh^{190,191}. Për të ngushtuar këtë periudhë dritare ka një gjeneratë të tretë të EIA, që përfshin një antigjen nga regjioni NS5 dhe /ose zëvendësimin e epitopeve të NS3, që lejon dedektimin e anti-HCV rreth 4-6 javë nga infektimi, me një sensitivitet 99%¹⁹².

Matja e Anti-HCV IgM e ngushton periudhën dritare, por nuk mund të diferencojë ndërmjet një hepatitis akut apo një riaktivizimi të hepatitis kronik C. Rezultatet fallc - pozitive janë më të shpeshta në pacientët me reumo-faktor dhe në popullatat me prevalencë të ulët të hepatitis C (në dhuruesit e organeve dhe të gjakut). Rezultatet fallc-negative të anti-HCV mund të ndodhin tek të hemodializuarit, pacientët e imunodeprimuar apo tek patologjitë malinje hematologjike. Testimi i Ag të HCV, si Ag-core ndaj 5 antitropave të ndryshëm të HCV nuk ka përdorim të gjerë, për shkak të sensitivitetit të ulët dhe fallc-negativitetit të lartë^{193,194}.

Në kontrast me këto teste, matja e koncentrimin serik të HCVRNA është e rëndësishme, pasi ajo shfaqet brenda ditëve të para të infeksionit. HCVRNA mund të paraqesë fluktuacione gjatë fazës akute, duke kërkuar një testim të dytë pas disa javëve tek të gjithë pacientët të rezultuar negativë në testimin e parë; por që dyshohen për një infeksion akut.

Sa herë që suspektojmë infeksionin kronik, testimi për anti-HCV me gjeneratën e dytë ose të tretë të EIA është i domosdoshëm. Pozitiviteti i antitropave kërkon kryerjen e menjëhershme të HCVRNA, për të diferencuar ndërmjet një infeksioni kronik apo një infeksioni të kaluar. Për shkak të rëndësisë së madhe që ka dedektimi i vlerës së saktë të ngarkesës virale për menaxhimin terapeutik, OBSH ka vendosur standarte ndërkombëtare në testet e përdorura, duke i kalibruar në lidhje me gjenotipin 1 të HCV¹⁹⁵.

Mund të përdoren disa teknika për matjen qualitative apo kuantitative të HCVRNA me një nivel dedektimi < 50 IU/ml, si: Qualitative RT-PCR (dedekton HCVRNA <50 IU/ml në të gjithë gjenotipet), TMA – kualitative (5-10 IU/ml), teknikat e amplifikimit të shënjuar (real-time PCR), teknikat e amplifikimit sinjal (bDNA assay). Aktualisht, zëvendësimi i metodave kualitative dhe kuantitative me teknologjinë e Real-Time PCR është zgjedhje e parë (limit <10-12 IU/ml), me specificitet > 99.5% dhe shtrirje lineare nga 10 – 10.000.000 IU/ml, pavarësisht gjenotipit¹⁹⁶.

Përcaktimi i Gjenotipit

Përcaktimi i gjenotipit të HCV është i detyrueshëm për monitorimin e trajtimit dhe ndjekjes së pacientëve¹⁹⁷. HCV paraqet një gjenomë të gjatë, të ndryshueshme, heterogjene, si pasojë e një cikli të shpejtë replikimi prej 10 x12 log virione/ditë prej HCVRNA –polimerazës. Janë 7 gjenotipe (6 kryesore), me nëntipe të shumtë (a,b,c,...) ku gjenotipet kanë një ndryshueshmëri në 33% të sekuencave të ARN, ndërsa nëntipet brenda një gjenotipi në rreth 10% diferencë.

Brenda një nëntipi ekzistojnë mjaft quasispecie që mund të dalin në pah gjatë mjekimit me antiviralë të ndryshëm, duke modifikuar sekuencat gjenike në 10% të saj¹⁹⁸.

Evidentimi i nëntipeve luan rol në kapërcimin e barrierave dhe rezistencës që shfaqet gjatë mjekimit. Teknikat e analizës sekuenciale direkte dhe të hibridizimit revers testojnë regjionin 5'UTR që është përgjegjës për keq-klasifikimet në nivel të nëntipit, ndërsa teknikat *Real Time HCV – genotype* arrijnë një rakordim 96% në nivel tipi dhe 93% në nivel nëntipi¹⁹⁹.

Stadifikimi i fibrozës hepatike

Fibroza hepatike është rezultat i akumulimit të matriksit ekstraqelizor i krijuar kryesisht nga kolagjeni, proteoglikanet, fibronektina e acidi hialuronic. Qelizat hepatike stelate janë prodhuesi kryesor i këtij matriksi, por mekanizmat e zhvillimit të fibrozës janë jo të qartë plotësisht, ndaj dhe një terapi specifike nuk ekziston ende^{200,201}. Për menaxhimin e mirë të trajtimit të CHC duhet patjetër paraprakisht të përcaktohet shkalla e fibrozës. Ekzistojnë metoda invazive dhe jo-invazive për stadifikimin e fibrozës.

Biopsia hepatike

Biopsia hepatike si procedurë invazive, mbetet metoda standarte më e mirë e pranuar për vlerësimin e fibrozës hepatike. Klasifikimi i fibrozës në disa shkallë bëhet me metoda të ndryshme pikëzimi²⁰².

METAVIR është sistemi më i mirë për vlerësimin e pacientëve me CHC: F0 (jo fibrozë), F1(fibrozë portale pa septa), F2(fibrozë portale me pak septa), F3(septa të shumtë pa cirrozë), F4(cirrozë)²⁰³. Metoda duhet të jetë e aftë të bëjë diferencën ndërmjet fibrozës jo-sinjifikative (METAVIR scores F0-F1) nga ajo sinjifikative (score \geq F2), për të ndihmuar edhe në përcaktimin e hershëm të cirrozës. Prezenca e një fibroze hepatike të avancuar (METAVIR score F3-F4) ose të moderuar (METAVIR score F2) është një indikacion për fillimin e terapisë dhe përcaktimin e opsioneve më të mira të mundshme të saj²⁰⁴; meqenëse këta pacientë paraqesin risk të lartë për progres të sëmundjes. Fibroza është kryesisht e rikthyeshme në stadet e hershme tek të sëmurët e trajtuar me sukses^{205,206}.

Por, biopsia hepatike ka disa kufizime: procedurë e kushtueshme, invazive, me komplikacione të mundshme, kërkon kohë, rezultati varion nga gabime në marrjen e materialit apo në interpretime të ndryshme²⁰². Ajo është e kundërindikuar kur manifestimet klinike të cirrozës janë prezente.

Për shkak të limitimeve të saj, metoda alternative jo-invazive kanë gjetur përdorim: imazherike dhe serike²⁰⁷. Këto metoda alternative në përgjithësi përcaktojnë dy skajet e fibrozës, dhe më pak shkallën e mesme të saj.

Metodat imazherike

Elastografia transiente (FibroScan[®], Echosens) si alternativë më e përdorshme dhe e saktë²⁰⁸, është një teknologji imazherike sonografike që mat ngurtësinë hepatike duke e korreluar direkt me shkallën e fibrozës²⁰⁹. FibroScan[®] është e padhimbshme, e shpejtë (5-10 min), e lehtë për t'u analizuar, me pak gabime njerëzore në interpretim²¹⁰, dhe mund të përdoret

periodikisht (duke monitoruar progresin e sëmundjes apo regresin pas trajtimit)²¹¹. Ajo përcakton me një saktësi të lartë prezencën e cirrozës (AUROC ≥ 0.90) edhe atje ku manifestimet klinike nuk janë ende prezente, ndërsa fibrozën hepatike me një saktësi të moderuar (AUROC nga 0.80 në < 0.90)²¹². Nivelet cut-off në përdorimin e elastografisë janë: për fibrozën (cut-off ≥ 7.6 kPa) dhe cirrozën (cut-off ≥ 14.6 kPa)²¹³.

Testet dhe markuesit serike

Testet mbi bazë serike janë direkte e indirekte dhe përdoren si alternativë të biopsisë hepatike. Biomarkuesit direkt shprehin depozitim të matriksit ekstrahepatik në hepar nga fibrogjeneza/fibrolizë dhe përfshijnë: acidin hialuronik, pro-collagen III amino-terminal peptidin, frenuesin indor të matrix metaloproteinasë-1, alpha 2-makroglobulinën, haptoglobinën dhe matrix metaloproteinasë-1. Biomarkerat indirektë përfshijnë analiza laboratorike indirekte (ALT, AST, GGT, bilirubinë, kolesterol, urea, apolipoproteina A1, trombocitet, indeksi i protrombinës). Vetëm disa prej tyre janë vlerësuar për përdorim praktik në detektimin e fibrozës sinjifikateve, por jo për vlerësimin e përparimit të saj, të tillë si: ELFTM, APRI-test, Fibrospect IITM, HepascoreTM, FibrometerTM dhe FibroTestTM²¹⁵. Më të përdorshmet janë APRI (indeksi AST/ trombocite) dhe FibroTestTM^{204, 214}. APRI përdoret kryesisht në vendet në zhvillim (është i lirë, i lehtë për t'u përdorur, linjë e parë për depistim). Për të rritur saktësinë, jo rrallë përdoret kombinimi i testeve direkte dhe indirekte²¹⁵.

Por, studimet tregojnë se elastografia dhe biomarkerat serike kanë saktësi të ngjashme dhe të moderuar në diagnostikimin e fibrozës, ndërsa për cirrozën elastografia mbetet metoda më e saktë jo-invazive.

Si përmbledhje, mund të themi që nuk ekziston një metodë e vetme jo-invazive që të zëvendësojë plotësisht biopsinë hepatike; ajo kryhet kur metodat apo algoritmet jo-invazive nuk mund të përdoren dhe kur rezultatet e marra janë jo-konkluduese.

1.8. Trajtimi

Qëllimi i trajtimit është të kurojë dhe të çrrënjosë infeksionin nga HCV për të parandaluar komplikacionet hepatike të lidhura me HCV dhe sëmundjet ekstrahepatike. Pika finale e terapisë është SVR (sustained virological response) - përgjigje virologjike e qëndrueshme, e cila përkufizohet si mosdetektimi i HCVRNA pas 12-24 javë (SVR12 dhe SVR24) nga përfundimi i terapisë. HCVRNA-ja duhet të vlerësohet nga një metodë sensitive molekulare me limit detektimi < 15 IU/ml. Si SVR12 dhe SVR24 janë pranuar si “endpoints”- pika finale të terapisë në SHBA dhe Europë me një konkordancë 99%²¹⁶.

SVR zakonisht shoqërohet me zgjidhje(zhdukje) të sëmundjes hepatike tek të sëmurët pa cirrozë. Ata me cirrozë mbesin në risk për komplikacionet jetë-kërcënuese, veçanërisht HCC, që mund të ndodhë edhe pas çrrënjësjes së infeksionit viral. Studime të shumta afatgjata kanë treguar se SVR i korrespondon një kurimi definitiv në më shumë se 99% të rasteve²¹⁷.

Pika të ndërmjetme të vlerësimit janë edhe matja e HCVRNA në javën e 4^{rt}, 12^{të}, 24^{të} të terapisë, të cilat krahasohen me nivelin e HCVRNA në baseline (përpara fillimit të trajtimit). Kështu do të kemi:

- RVR - negativizim i HCVRNA pas 4 javë terapie
- EVR - negativizim i HCVRNA pas 12 javësh, por pozitive pas 4 javësh terapi
- DVR - rënie me ≥ 2 log₁₀ i HCVRNA nga baseline, e detektueshme në javën e 12^{të} dhe e negativizuar në javën e 24^{të} të terapisë
- PR - përgjigje e pjesshme ndaj terapisë me PEG-IFN/RBV, ku HCVRNA zbret me ≥ 2 log₁₀ në javën e 12, por është pozitive në javën e 24 të terapisë
- NULR - pa përgjigje ndaj terapisë me PEG-IFN/RBV, ku HCVRNA zbret me < 2 log₁₀ pas 12 javësh mjekimi, apo që nuk arrijnë asnjëherë mosdedektim të HCVRNA në 24 javë trajtim
- REL - negativizim i HCVRNA në fund të terapisë dhe rikthim i saj pas 24 javëve, pra që nuk arrijnë një SVR. Shkalla e rikthimit pas trajtimit me PEG-IFN/RBV është nga 15-25% të rasteve, varion sipas momentit kur HCVRNA bëhet negative²¹⁸.
- BT - rikthim apo rritje e HCVRNA > 1 log gjatë terapisë pas një negativizimi të mëparshëm.

Përpara fillimit të terapisë është i domosdoshëm një vlerësim preterapeutik i miratuar nga EASL(Shoqata Europiane për Studimin e Heparit), duke u mbështetur në sistemin e vlerësimit GRADE (i përshtatur).

Së pari duhet të përcaktohet lidhja ndërmjet infeksionit nga HCV dhe sëmundjes hepatike, përcaktimi preterapeutik i parametrave virologjikë në baseline: HCVRNA, gjenotipi dhe nëntipi²¹⁹.

Përcaktimi i nëntipeve ka rëndësi të veçantë, sidomos 1a/1b për trajtimin me gjeneratën e parë të PI-ve (frenues të proteazave) dhe parashikon shkallën e përgjigjes terapeutike. Nevoja për nëntipizim mund të rritet në të ardhmen, për të mënjeluar barrierat që lindin si pasojë e rezistencës së proteazë-inhibitorëve²¹⁹.

Së dyti, duhet të kërkohen sistematikisht dhe të evidentohen shkaqe të tjera të sëmundjes hepatike kronike apo faktorëve që mund të ndikojnë në ecurinë natyrore apo progresin e saj. Të gjithë pacientët duhet të testohen për viruset hepatotropë, veçanërisht për HBV, si dhe për HIV. Evidentimi i konsumit të alkoolit, i sasisë së tij, konsultimi për ndërprerje dhe përcaktimi i sëmundjeve bashkëshoqëruese të tilla si: autoimune, gjenetike, metabolike me steatozë apo steatohepatit, diabet mellitus, apo për mundësinë e hepatoksitetit medikamentoz. Është e nevojshme përjashtimi i sëmundjeve preekzistuese të tiroides dhe përcaktimi i Antitrupave –tiroid peroksidazë.

Së treti, duhet të vlerësohet shkalla e dëmtimit dhe fibrozës hepatike, pasi përgjigja terapeutike dhe prognoza post-terapi janë në proporcion me shkallën e fibrozës. Kjo mund të arrihet si me anë të biopsisë hepatike (përcaktimi i nekroinflamacionit=grade dhe i fibrozës=stage), por duke përdorur dhe metodat jo-invazive në vend të saj, apo ku biopsia është e kundërrindikuar (cirrozë e avancuar, çrregullime të koagulimit, etj)²²⁰.

Në metodat jo-invazive, si biomarkerat serikë ashtu edhe elastografia transiente, kanë ulur nevojën për biopsi hepatike, por në rastin e rezultateve kontradiktore dhe në praninë e etiologjive mikse hepatike, indikohet biopsia. Sistemet kryesore të përdorura në Europë janë METAVIR, Scheuer, Ishak dhe Knodell's HAI.

Së katërti, duhet të vlerësohet determinanti gjenik i bujtësit, ku gjenotipi IL28B siguron informacion të rëndësishëm për të vendosur mbi pacientë selektivë me gjenotip 1 ose 4 të HCV. Ky gjenotip i favorshëm (IL28B CC), identifikon pacientët që me shumë mundësi do të arrijnë RVR dhe kanë gjasa për shërim nga trajtimi dysh (PegIFN-a + ribavirinë)^{221,222}. Polimorfizmi IL28B është më pak i përdorshëm në pacientët me gjenotip 2 dhe 3 të infeksionit nga HCV²²³.

Terapia standarde e Hepatitis kronik C

Pas zbulimit të HCV u bë e mundur që të monitorohej suksesi i terapisë nëpërmjet zhdukjes nga serumi të HCV RNA (SVR). Studimet e para u bazuan në trajtimin e infeksionit me monoterapi me interferon. Më pas u kalua në skemat e trajtimit me biterapi. Shkalla e SVR është rritur nga 5-20% tek monoterapia me interferon, në 40-50% tek biterapia e kombinuar IFN dhe ribavirinë^{154, 224, 225, 226}.

Kombinimi i PEG-IFN- α dhe ribavirinës është aprovuar dhe mirëpranuar si standard (standard of care- SoC) për trajtimin e HCV (*Tabela 1*)^{227, 228, 229}.

Tabela 1 - Rekomandimet aktuale për trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik C

Burimi : Manns M. P, et al. Gut. 2006 Sep;55(9):1350-1359

Rekomandimet aktuale për trajtimin e pacientëve me Hepatit kronik C			
Gjenotipi HCV	Kohëzgjatja (javë)	Doza PEG-IFN (1x/Javë Sc)	Doza Ribavirinë (ditore orale)
Gjenotipi 1 Gjenotipet 4-6*	48	180 µg PEG-IFN alpha-2a 1.5 µg/kg PEG-IFN alpha-2b	1000 mg (<75 kg) 1200 mg (≥75 kg) 800 mg (<65 kg) 1000 mg (65-85 kg) 1200 mg (>85 kg)
Gjenotipet 2/3	24	180 µg PEG-IFN alpha-2a 1.5 µg/kg PEG-IFN alpha-2b	800 mg (all) 800 mg (<65 kg) 1000 mg (65-85 kg) 1200 mg (>85 kg)

*Gjenotipet 4-6 të virusit të Hepatitis C mund ti përgjigjen më mirë skemës PEGIFN/ RBV se të sëmurët me Gjenotip 1.
Sc, subkutane

Dy tipe PEG-IFN janë në përdorim: PEG-IFN alpha-2b (PEG-Intron; Schering-Plough) dhe PEG-IFN alpha-2a (PEGASYS; Roche). Pegilimi i interferonit lejon administrimin një herë në javë në sajë të përmirësimit farmakokinetik të formulës së tij, duke sjellë njëkohësisht në kombinim me ribavirinën, përmirësim të SVR-së në 54-63%^{230, 231}.

Ende ka mjaft diskutime në lidhje me këtë efikasitet, por nuk ka asnjë evidencë në lidhje me për zgjedhjen e duhur të interferonit të pegeluar. Të dy PEG-IFN kanë diferenca farmakokinetike si pasojë e diferencës së lidhjes në molekulat e polietilen-glikolit, duke sjellë ndryshim të madhësisë së tyre, rrjedhimisht ndryshime në dozën e administruar. PEG-

IFN α -2b administrohet në bazë të peshës trupore (1.5 μ g/kg një herë në javë), ndërsa PEG-IFN α -2a administrohet si dozë unike 180 μ g një herë në javë^{232, 233}.

Ribavirina duhet të administrohet në bazë të peshës trupore të pacientit dhe në varësi të gjenotipit të HCV. Analiza retrospektive e disa studimeve në trajtimin me biterapi PEG-IFN α -2b/ribavirinë (rebetol) tregoi që doza optimale e ribavirinës është të paktën 10.6 mg/kg²³⁴, (Tabela 1) ndaj ajo rekomandohet në përqëndrimin 11mg/kg -15 mg/kg. Pacientët me HCV gjenotip 1 dhe 4-6 duhet të trajtohen me doza në varësi të peshës:15 mg/kg peshë trupore/ditë. Kur kombinohet me PEG-IFN α -2a, ribavirina (Copegus) jepet me dozë 1000mg në peshën 75 kg dhe 1200mg në peshë >75kg në trajtimin e HCV – gjenotipi 1, ndërsa 800 mg u sugjerua fillimisht për pacientët me gjenotip 2 e 3. Nuk është observuar në disa studime rritje e efikasitetit në doza më të larta të ribavirinës për gjenotipin 2 dhe 3 në kombinimin me PEG-IFN α -2a, por dozimi i ribavirinës në varësi të peshës trupore (12-15 mg/kg) preferohet veçanërisht në pacientët e “vështirë”. Gjithashtu pacientët me gjenotip 2 e 3 me BMI përtej 25 apo që kanë faktorë në baseline sugjerues për përgjigje të ulur (insulino - rezistenca, sindrom metabolik, fibrozë të avancuar apo cirrozë, moshë e madhe), duhet të trajtohen me doza të ribavirinës në varësi të peshës, sikurse gjenotipi 1 e 4^{235,236,237}.

Tabela 2 - Studime mbi efikasitetin e trajtimit të Hepatitis C me peg-IFN dhe Ribavirinë

Burimi : Manns M. P, et al. Gut. 2006 Sep;55(9):1350-1359

Studimi	Trajtimi	Gjenotipi HCV	Zgjatja (Javët)	SVR%
Manns	1.5 mg/kg PEG-IFN alpha-2b	HCV-1	48	42
	800 mg ribavirinë	HCV-2/3	48	82
	1.5 mg/kg PEG-IFN alpha-2b >10.6 mg/kg ribavirinë	HCV-1	48	48 (retrospektive)
		HCV-2/3	48	88 (retrospektive)
Fried	180 mg PEG-IFN alpha-2a	HCV-1	48	46
	1000/1200 mg ribavirinë	HCV-2/3	48	78
Hadziyannis	180 mg PEG-IFN alpha-2a	HCV-1	24	29
	800 mg ribavirinë		48	40
		HCV-2/3	24	78
			48	73
	180 mg PEG-IFN alpha-2a	HCV-1	24	41
	1000/1200 mg ribavirinë		48	51
Zeuzem		HCV-2/3	24	78
	1.5 mg/kg PEG-IFN alpha-2b		48	77
		HCV-2	24	93

Kamal	800–1400 mg ribavirinë			
	1.5 mg/kg PEG-IFN alpha-2b	HCV-3		79
	1000/1200 mg ribavirinë	HCV-4	24	29
von Wagner			36	66
	180 mg PEG-IFN alpha-2a		48	69
		HCV-2/3	24	
	800–1200 mg ribavirinë		24	36 nëse TW4 HCV-RNA \geq 600 IU/ml
Zeuzem			24	80 nëse TW4 HCV-RNA $<$ 600 IU/ml
	1.5 mg/kg PEG-IFN alpha-2b		16	82 nëse TW4 HCV-RNA $<$ 600 IU/ml
	800–1400 mg ribavirinë	HCV-1 LVL	24	50
		(> 600 000 IU/ml)		89 nëse TW4 HCV-RNA negative (< 29 IU/ml)

Në pacientët me gjenotip 1, në shumicën e studimeve shkalla e SVR sipas SoC arrin në rreth 40% në Amerikën e Veriut dhe në rreth 50% në Europën Perëndimore. SVR e arritur është më e lartë për gjenotipet G2, G3, G4, G5, G6 (deri në 80%); dhe më shumë për gjenotipin G2 se për 3,5,6. Rezultatet për gjenotipin G4 krahasohen me ato të gjenotipit G1, ose lehtësisht me një përgjigje më të mirë në gjenotipin G4²³⁸. Disa studime në Europën Jugore kanë treguar një shkallë më të lartë të arritjes së SVR nga mjekimi me PEG-IFN α -2a, por studim tjetër multicentrik në SHBA nuk detektoi ndryshime sinjifikative ndërmjet dy PEG-IFN+RBV në trajtimin e HCV –gjenotipi 1. Në kontrast me këtë, në dy studime italiane në pacientët me HCV (gjenotipet G1, G2, G3, G4) u pa benefit më i madh në trajtimin me PEG-IFN α -2a + ribavirinë kryesisht tek gjenotipi G1^{239,240}.

Aderenca në terapi është një nga faktorët më të rëndësishëm në suksesin e saj²⁴¹.

Përkufizimi për një aderencë të mirë është rregulli 80/80/80; ku pacientët që marrin më shumë se 80% të dozës së PEG-IFN, më shumë se 80% të dozës së ribavirinës, të trajtuar për më shumë se 80% të kohëzgjatjes së planifikuar konsiderohen pacientë aderentë. Një nga studimet e para tregoi se pacientët e trajtuar sipas këtij rregulli arritën një SVR prej 63%, krahasuar me 52% të pacientëve me më pak se 80% aderencë²⁴¹. Ky studim ishte statistikisht i rëndësishëm, pasi tregoi që duke ulur efektet anësore dhe motivuar pacientët për trajtim arrihet një përgjigje optimale ndaj terapisë, sidomos tek ata me gjenotip G1. Kohëzgjatja optimale e terapisë është faktor i rëndësishëm në trajtimin e HCV. Studimi i Hadziyannis²⁴² konfirmoi skemën e trajtimit për 48 javë për gjenotipin G1 dhe 24 javë për gjenotipin G2/G3.

Tabela 2). Trajtimi me regjim 24 javësh për pacientët me gjenotip G2 dhe G3 është i konfirmuar edhe për kombinimin PEG-IFN α -2b dhe ribavirinë^{243, 244}.

Disa studime të tjera kanë marrë në konsideratë kohëzgjatje më të shkurtër për këto dy gjenotipe: 16, 14 apo 12 javë terapi. Përgjigja virologjike e shpejtë (RVR) ku pas 4 javësh terapi, HCVRNA është negative në serum është një nga treguesit kritikë në suksesin e shkurtimit të mjekimit. Vetëm pacientët që arrijnë RVR, kanë shkallë SVR të lartë pas 16 javësh, 14 javësh apo edhe pas 12 javësh terapi; ndërsa ata që nuk arrijnë RVR kanë nivele të ulura të përgjigjes edhe me skemat 24 javëshe^{245, 246, 247}.

Disa studime tregojnë se regjimi 12-javor i trajtimit ka gjasa më të mëdha për rikthim (RL), krahasuar me trajtimin sipas skemës standarte 24-javore. Arritja e RVR gjatë mjekimit të HCV në gjenotipin G2 dhe G3 varet si nga vetë gjenotipi, por edhe nga vlera e HCVRNA në baseline. Ndaj këto dy gjenotipe duhet të analizohen më vete, pasi gjenotipi G2 i përgjigjet më mirë trajtimit me PEG-IFN + ribavirinë, se gjenotipi G3 i virusit²⁴⁴.

Skemat më të shkurtra (< 24 javë), mund të sugjerohen në pacientët me HCV gjenotip G2 dhe G3, me ngarkesë të ulët virale në baseline (<600.000-800.000 IU/ml) dhe që arrijnë RVR pas 4 javësh trajtimi. Përkundrazi, pacientët me gjenotip G3, që nuk arrijnë RVR dhe kanë HCVRNA >600.000-800.000 IU/ml mund të trajtohen për më shumë se 24 javë (48 javë) (Fig. 9).

Nga ana tjetër pacientët me gjenotip G1 mund të përmirësojnë shkallën e përgjigjes, nëpërmjet zgjatjes më shumë se 48 javë të terapisë. Arsyeja është që të zgjatet koha e negativitetit të HCVRNA, veçanërisht në pacientët me rënie të ngadaltë të saj (negativizim i HCVRNA për herë të parë ndërmjet javës 12 dhe 24), për të zvogëluar përqindjen e rikthimit në të ashtëquajturit me “përgjigje të vonë” (Figura 12). Mjaft studime kanë vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e trajtimit 48 javë me atë 72 javë me PEG-IFN + ribavirinë në gjenotipin 1; Sanchez-Tapias et al raportuan përfitimin në zgjatjen e terapisë, kryesisht në pacientët me HCVRNA pozitive në javën e 4^{rt}. Shkalla e rikthimit ishte më e ulët në mënyrë sinjifikative në pacientët e trajtuar për 72 javë²⁴⁸, pa harruar që zgjatja e mjekimit mbi 1 vit mund të sjellë rritje të shkallës së ndërprerjes, që shoqërohet me ulje të afrisë për të pasur SVR²⁴⁹.

Analiza multivariate e këtyre studimeve nxjerr në pah faktorët që ndihmojnë në identifikimin e pacientëve që përfitojnë nga zgjatja e terapisë deri në 72 javë (>2 log₁₀ rënie, por >50 IU/ml në javën e 12^{të}), ku motivimi dhe pëlqimi prej pacientëve është thelbësor. Nga ana tjetër mund të tentohet reduktimi në 24 javë i trajtimit tek pacientët me gjenotip G1 të HCV, që kanë ngarkesë virale të ulët në baseline dhe kanë RVR pas 4 javësh trajtim²⁵⁰.

Kinetika e hershme e HCVRNA parathotë rezultatin dhe suksesin e trajtimit. Pacientët me gjenotipin G1 të HCV që nuk kanë rënie të HCVRNA me më shumë se 2 log₁₀, apo kanë koncentrim të saj >30.000 IU/ml pas 12 javësh trajtimi, nuk kanë shanse për arritjen e SVR^{251, 252}. Në këto raste sugjerohet edhe ndërprerja e terapisë.

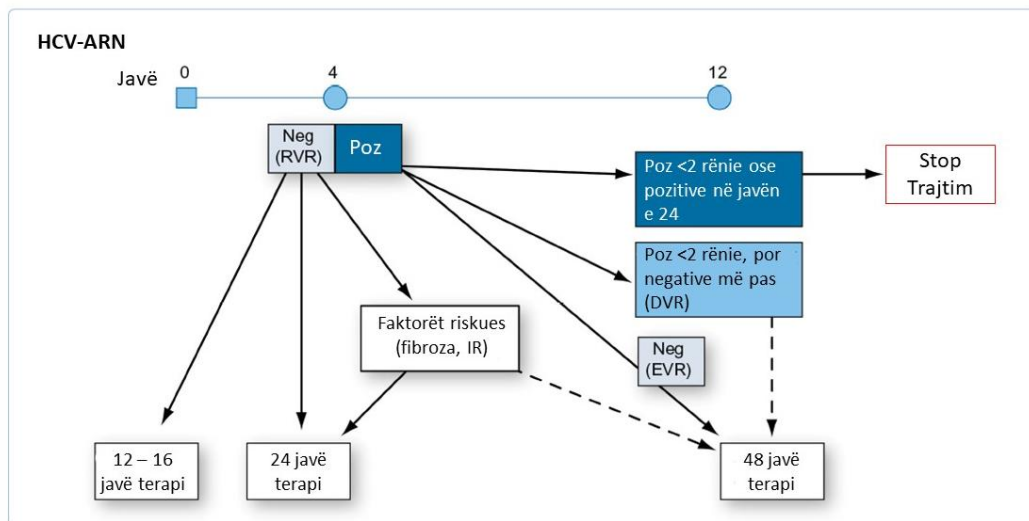


Figura 9 - Terapia e përcaktuar sipas përgjigjes për gjenotipin 2 dhe 3
Burimi : EASL Clinical Practise Guidelines. J Hepatol.2014 vol 60; S392-420

Mekanizmi i veprimit të interferonit alfa dhe ribavirinës

Trajtimi i pacientëve me HCV ka për bazë përdorimin e interferonit alfa (IFN- α), si një agjent antiviral dhe imunomodulator kundër virusit C. Interferonet janë një familje proteinash, që prodhohen normalisht nga qelizat e sistemit imun. IFN natyral paraqet aktivitet antiviral, antinflamator dhe imunomodulator^{253,254} me anë të aktivizimit të gjeneve specifike, duke influencuar në rritjen dhe ndarjen qelizore, sikurse edhe duke rregulluar aktivitetin e sistemit imun. Ndaj interferonet kanë një efekt antiviral indirekt tek HCV^{255,256}. Farmakologjikisht si medikament prodhohet me anë të teknikave të rekombinimit të ADN në dy nëntipe: IFN α - 2a or IFN α - 2b, të cilët lidhen edhe me molekula të tjera (albuminë, polietilen glikoli)^{257, 258}. Diferenca ndërmjet dy preparateve qëndron në aminoacidin në pozicionin 23 të proteinës: tek IFN α - 2a është lizina dhe tek IFN α - 2b është arginina²⁵⁹.

Pas lidhjes me receptorët specifikë (IFNAR) në sipërfaqe të qelizave target, IFN- α aktivizon një kaskadë mekanizmash intraqelizorë, që indukon gjenet interferon-stimuluese (ISGs) dhe vendos një gjendje antivirale (jo-virus specifike) brenda qelizës^{246, 247}. Figura 10

Mekanizmi kryesor i përdorur nga IFN- α është rruga Jak/STAT: dy proteina citoplazmike nën veprimin e tirozinë- kinazës të lidhur me IFNAR aktivizojnë Jak1 dhe tirozinë kinazën -2 (Tyk2) me anë të dimerizimit të receptorëve. Jak1 dhe Tyk2, tashmë të aktivizuara, realizojnë fosforilimin respektivisht të STAT1 dhe STAT2, që nga ana e tyre lidhen me proteinën p48 duke formuar ISGF3 (faktori gjenik-3 interferon stimulues). ISGF3 vendoset në nukleus dhe lidhet me sekuencat e gjeneve që indukojnë prodhimin e proteinave antivirale, sikurse 2'5'-oligoadenylate sintetaza (2'5'OAS), proteinë kinaza RNA, and Mx proteina²⁶⁰.

IFN- α (2a ose 2b) absorbohet >80% i administruar intramuskular ose subkutan dhe eliminohet kryesisht me veshka. Lidhja me një molekulë inerte të polietilen glikolit tek IFN- α rekombinante formon interferonin e pegjulluar (PEG-IFN), që çon në uljen e klirensit renal, alterimin e metabolizmit dhe rritjen e gjysmëjetës së IFN, pa ndryshuar karakteristikat imunostimuluese^{261, 262}.

Të dy PEG-IFN paraqesin ndryshime komplekse në mënyrën se si interferoni lidhet me zinxhirët e PEG. IFN- α 2b lidhet me një zinxhir linear të PEG duke formuar një molekulë 12-

kDa, ndërsa IFN- α 2a lidhet me dy zinxhirë linearë të PEG dhe formon një molekulë 40-kDa. Diferencat në strukturë sjellin diferenca të karakteristikave farmakologjike. Sukses i trajtimit me PEG-IFN varet në një shkallë të lartë nga shpejtësia e stimulimit imun²⁶³.

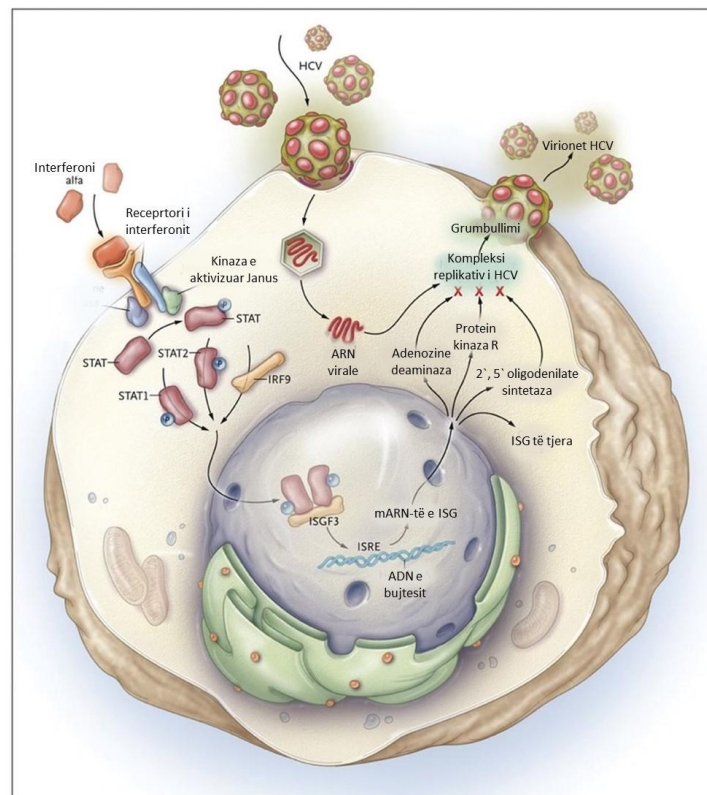


Figura 10 - Mekanizmi i veprimit të peginterferonit në Hepatitin C

Burimi : Hoofnagle H.J, Seeff B.L. N Engl J Med. 2006 Dec 355;23

Studimi i qelizave mononukleare ex-vivo dhe in-vivo tregon se 3-6 orë pas administrimit të PEG-IFN stimulohen rreth 516 gjene, ku 88 lidhen direkt me funksionet imune, nëpërmjet shprehjes më të madhe të gjeneve IFN-stimuluese (2'5'OAS, MX1, IRF-7, TLR-7), dhe diferencon grupet që i përgjigjen apo nuk i përgjigjen preparatit (responder/non responder)²⁶⁴. Pas ndryshimeve intranukleare do të kemi fillimin e aktivizimit të qelizave efektore, fillimisht nëpërmjet qelizave NK (përgjigje imune e hershme), që sjell reduktimin e hershëm të viremisë. Sa më e fuqishme dhe e shpejtë kjo përgjigje, aq më i madh është shansi për SVR. Progresivisht pas javës së katërt të terapisë, stimulimi efektiv imun i induktuar nga IFN, lejon aktivizimin e mekanizmave mbrojtës me anë të qelizave CD4+ dhe CD8+, për të eliminuar mbetjet e qelizave të infektuara. Studimi i realizuar nga Pillai et al. tregoi se magnituda dhe diversiteti i përgjigjes qelizore janë përgjegjës për arritjen e RVR dhe SVR, ndryshe nga studiuës të tjerë që mendojnë se është përgjigja qelizore e limfociteve-Th1 që ndikon në vireminë fillestare^{265,266}.

Si përfundim: sa më e fortë dhe e shpejtë të jetë përgjigja virale, aq më shumë shanse ka për sukses; sa më e ngadaltë përgjigja, aq më shumë do të zgjasë stimulimi, ndaj kërkohet individualizim i terapisë.

Ribavirina (RBV) është një nukleozid sintetik i ngjashëm nga struktura me guanozinën^{267,268} që depërton lirshëm në qelizat eukariotike, ku i nënshtrohet fosforilimit intraqelizor dhe shfaq aktivitet virustatik ndaj një spektri të gjerë ARN dhe ADN virusesh. Ribavirina u aprovua

fillimisht si monoterapi dhe u shoqërua me përmirësim të nivelit serik të aminotransferazave, por pa ndryshime sinjifikative në vlerat e ngarkesës virale dhe pa arritje të SVR, pavarësisht zgjatjes së kohës së trajtimit. Ndaj shumë shpejt ribavirina u aprovua për trajtim në CHC vetëm si biterapi në kombinim me interferonin. E përdorur si biterapi ribavirina nuk ka efekt në fazën e parë dhe të dytë të kinetikës virale, por ajo zvogëlon rikthimin e viremisë në periudhën para injeksionit të dytë të interferonit. Këto efekte korrelojnë edhe me përqëndrimin apo gjysmëjetën plazmatike të saj. Se si ribavirina rrit shkallën e përgjigjes terapeutike ndaj interferonit nuk është e qartë, por mekanizma të shumtë janë propozuar.

RBV mendohet se vepron me anë të disa mekanizmave *Figura 11*:

- Veprim direkt në replikimin e HCV duke frenuar ARN polimerazën . Ky efekt është konstatuar në të gjashtë gjenotipet.
- Frenimi i enzimës inozinë-monofosfat-dehidrogjenazë tek bujtësi duke favorizuar zbrazjen e GTP, që është e nevojshme për sintezën e ARN-së virale.
- Induktimi i mutagjenezës në ARN-në e virusit, kryesisht në një fazë të dytë të shkatërrimit viral ,duke sjellë shumëzimin e më pak virioneve defektive.
- Immunomodulimi nga induktimi i qelizave T helper 1 dhe fillimi i përgjigjes imune qelizore. Kjo realizohet duke aktivizuar më shumë fenotipin T helper 1 në krahasim me T helper 2. Një përgjigje imune e hershme nga T-h 1 do të rezultojë me eliminim të virusit, ndryshe nga aktivizimi i T-h 2 që është përgjegjës për inflamacionin kronik.

RBV absorbohet shumë shpejt nga momenti i marrjes, duke u përhapur gjerësisht në të gjitha indet (gjysmëjeta rreth 2 orë) dhe eliminohet nga veshkat²⁶⁹.

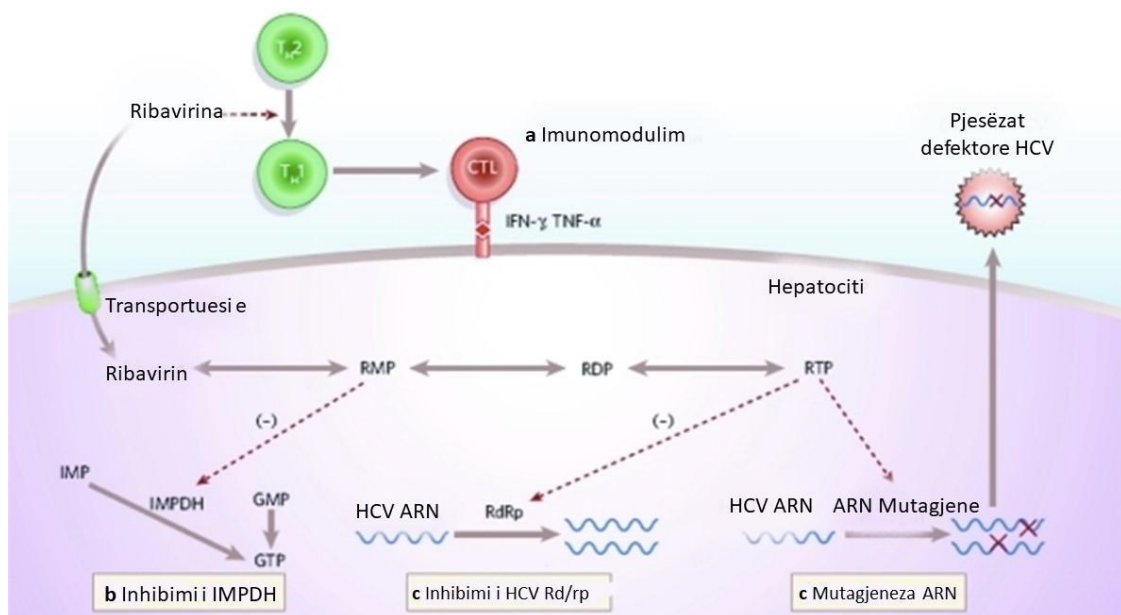


Figura 11 - Mekanizmi i veprimit të Ribavirinës

Burimi :Feld J.J ,Hoofnagle H.J . Nature .2005; vol. 436 ;P967-972

Indikacionet e terapisë me PegIFN/RBV: kush duhet trajtuar?

Të gjithë pacientët naivë (të patrajtuar) me gjenotip G1, që paraqesin sëmundje hepatike kronike të kompensuar lidhur me HCV, që janë të gatshëm të trajtohen, pa kundërintikacione ndaj PEG-IFN α dhe ribavirinës, duhet të konsiderohen për trajtim (pavarësisht nivelit të ALT në baseline).

Trajtimi këshillohet fortësisht të fillohet në pacientët me fibrozë të moderuar (METAVIR score F2), ndërsa në pacientët me fibrozë të avancuar F3-F4 dhe në ata me manifestime ekstrahepatike të rëndësishme duhet të merret në konsideratë, të planifikohet dhe jo të shtyhet. Pacientët me sëmundje hepatike të moderuar e të lehtë trajtimi edhe mund të shtyhet, në varësi të kohëzgjatjes së infeksionit, duke vënë në balancë përfitimet dhe risqet nga terapia, pa harruar perspektivën me grupet e reja të preparateve. Vendimi për shtyrjen e trajtimit për një pacient specifik, varet para së gjithash nga preferencat dhe prioritetet e pacientit, historia natyrore dhe risku i progresit të sëmundjes, prania e sëmundjeve shoqëruese dhe moshë e pacientit.

Të gjithë pacientët naivë me gjenotipet G2, G3, G4, G5 e G6 duhet të trajtohen me biterapinë PEG-IFN α dhe ribavirinë. Studime të rëndësishme kanë treguar arritjen e SVR 76% dhe 82% në pacientët me gjenotip G2 dhe G3 me skemat respektive me PEG-IFN α -2a plus ribavirinë dhe PEG-IFN α -2b plus ribavirinë, ku përqindja e arritjes së SVR për gjenotipin G3 rezulton me e ulët^{270, 271}. Ndërsa studimet në lidhje me pacientët me gjenotip G4 janë të nënperfraqësuar. Shkalla e SVR varion nga 43%-70% me skemën 48-javore të trajtimit me PEG-IFN α plus ribavirinë në varësi të peshës trupore. Në pacientët europianë vihet re SVR më e ulët, në krahasim me ata nga zona gjeografike të tjera²⁷².

Në këto gjenotipe standarti i trajtimit konsiston në kombinimin e të dy llojeve të interferonëve të pegiluar me ribavirinën, përkatësisht PEG-IFN α -2a me dozë 180 μ g/javë s/c dhe PEG-IFN α -2b me dozë 1.5 μ g/kg peshë trupore/javë. Gjenotipi G4, G5 e G6 do të marrin ribavirinë në varësi të peshës trupore, gjenotipi G2 dhe G3 ribavirinë me dozë 800mg/ditë.

Pacientët e infektuar me gjenotipin G1 të HCV, që kanë dështuar në çrrënjosjen e tij gjatë terapisë me PEG-IFN/RBV nuk duhet të ritrajtohen me të njejtin regjim, pasi shkalla e SVR është e ulët (9-15% për gjithë gjenotipet dhe 4-6% për gjenotipin G1)^{273, 274}. Këta pacientë duhet t'i nënshtrohen skemave të tjera të mjekimit të aprovuara tashmë si nga EASL dhe AASLD, të cilat kanë treguar SVR deri në 90-100% në varësi nga tipi i mospërgjigjes së mëparshme dhe stadi i sëmundjes hepatike²⁷⁵.

Pacientët e infektuar nga HCV me të gjithë gjenotipet përveç G1, të cilët kanë dështuar ndaj terapisë së mëparshme me interferon me/pa ribavirinë mund të ritrajtohen me skemën PEG-IFN/RBV vetëm në mungesë të grupit të barnave të reja.

Kundërintikacionet ndaj terapisë me interferon të pegiluar dhe ribavirinë

Trajtimi i HCV me PegIFN-a dhe ribavirinë është absolutisht i kundërintikuar në këto grupe pacientësh në mungesë të një opsioni për transplant hepatic: depresion i pakontrolluar, psikoza apo epilepsi, shtatëzani apo çiftet që nuk bien dakort me metodat e përshtatshme kontraceptive, sëmundje autoimune të pakontrolluara, cirroza e dekompensuar (Child-Pugh B7 apo më shumë), sëmundje bashkëshoqëruese të rënda si: sëmundja retinale, tiroiditi autoimun, hipertension arterial i kontrolluar me vështirësi, insuficiencë kardiake, sëmundja pulmonare obstruktive kronike, diabeti mellitus i pakontrolluar. Përdorimi i PegIFN-a nuk

është i rekomanduar në pacientët me neutropeni $<1500/\text{mm}^3$ dhe trombocitopeni $<90.000/\text{mm}^3$. Në pacientët me cirrozë hepatike të kompensuar trajtimi duhet të jetë mjaft mirë i monitoruar dhe të kryhet nga specialistë me eksperiencë në këtë drejtim, pasi incidenca e efekteve anësore (veçanërisht çrregullimet hematologjike dhe infeksionet e rënda), janë tre herë më të rritura në biterapinë PegIFN/RBV. Kjo është më e shprehur kur albuminemia është $<3.5\text{g/dl}$ apo trombocitet <100000 përpara fillimit të terapisë²⁷⁶.

Monitorimi i trajtimit

Këtu përfshihen monitorimi i efikasitetit, i sigurisë, i efekteve anësore gjatë trajtimit me PEG-IFN/RBV. Pacientët që do të trajtohen duhet të konsultohen minimumi pas 4 e 12 javësh nga fillimi i terapisë dhe më pas duhet të paraqiten pranë mjekut të paktën çdo 12 javë deri në përfundim të saj (për vlerësimin e efikasitetit dhe të efekteve anësore), si edhe 12 apo 24 javë pas përfundimit të trajtimit për vlerësimin e arritjes së SVR²⁷⁷.

Monitorimi i efikasitetit

Bazohet në matjet e përsëritura të niveleve të HCVRNA, duke përdorur një test- metodë sensitive, të saktë, me një spekter të gjerë e dinamik të kuantifikuar (a real-time PCR-assay). Ideale do të ishte përdorimi i të njejtës metodë, në të njejtin laborator, për secilin pacient, për matjen e HCVRNA, në mënyrë që të sigurohet konsistencë e rezultateve¹⁹⁶.

Për të vlerësuar efikasitetin dhe marrjen e vendimeve mbi kohëzgjatjen e terapisë, matja e HCVRNA do të realizohet sipas pikave kohore specifike të paracaktuara: përpara fillimit të trajtimit (baseline); pas 4, 12, 24 javë mjekim; në fund dhe 24 javë pas përfundimit të tij.

Matjet duhet të realizohen vetëm kur dhe nëse rezultatet kanë influencë mbi skemën e trajtimit. Një nivel i ulët kundrejt atij të lartë në baseline i HCVRNA, zakonisht është mjaft i rëndësishëm në marrjen e vendimeve për terapinë. Nuk ka një marrëveshje aktuale mbi vlerën më të mirë diferencuese të HCVRNA, e cila varion nga $400.000\text{--}800.000\text{ IU/ml}$ ($5.6\text{--}5.9\text{ log}_{10}\text{ IU/ml}$)²⁷⁸.

Aminotransferazat (sidomos ALT) duhet të maten në të njejtat periudha kohore si HCVRNA, ku përgjigja biokimike (normalizimi i ALT) zakonisht shoqëron pas pak javësh përgjigjen virologjike (*Figura 6*).

Përgjigja virologjike nën drejtimin e terapisë dhe rregullat e ndërprerjes së saj

Kohëzgjatja e trajtimit me PegIFN/RBV vendoset në varësi të përgjigjes virale gjatë trajtimit. Gjasat për SVR janë në përpjestim të drejtë me shpejtësinë e eliminimit të HCVRNA.

Trajtimi duhet ndërprerë nëse pas javës së 12, HCVRNA ulet me më pak se $2\text{ log}_{10}\text{ IU/ml}$. Shkalla e arritjes së SVR, nëse trajtimi nuk ndërpritet është më i vogël se 2%. Në pacientët me HCVRNA të dedektueshme pas 24 javësh terapi ka një shans mjaft të vogël për SVR (1-3%), ndaj trajtimi duhet të ndërpritet^{250, 251, 252}. Kur kemi rënie të HCVRNA më shumë se $2\text{ log}_{10}\text{ IU/ml}$ pas 12 javësh mjekim, atëherë pacientët klasifikohen në 3 grupe lidhur me përgjigjen virale: RVR, EVR, DVR. Pacientët me gjenotipin G1 të HCV me RVR dhe HCVRNA të ulët në baseline mund të trajtohen për 24 javë. Nga studimet meta-analitike ende është e paqartë, se cili është pragu që dallon vlerën e ulët nga ajo e lartë e HCVRNA, por për gjenotipin G1 (propabël edhe gjenotipi G4) me vlerë $<400.000\text{ IU/ml}$ duhet të

trajtohen për 24 javë. Ndërkaq kur vlera e HCVRNA është më e madhe, ata do të trajtohen për 48 javë^{242, 273, 274, 279}. Studime të tjera marrin në konsideratë një prag më të lartë të HCVRNA (600000-800000 IU/ml). Tek gjenotipi G1 i HCV (propabël edhe G4), pacientët që arrijnë EVR pa RVR duhet të trajtohen për 48 javë^{249, 280, 281, 282, 283, 284}; përkundrazi ata që arrijnë DVR mund të trajtohen për 72 javë, me kusht që HCVRNA të jetë e padedektuar në javën e 24-rt. *Figura 12* Në lidhje me gjenotipet e tjerë ka ende pak të dhëna.

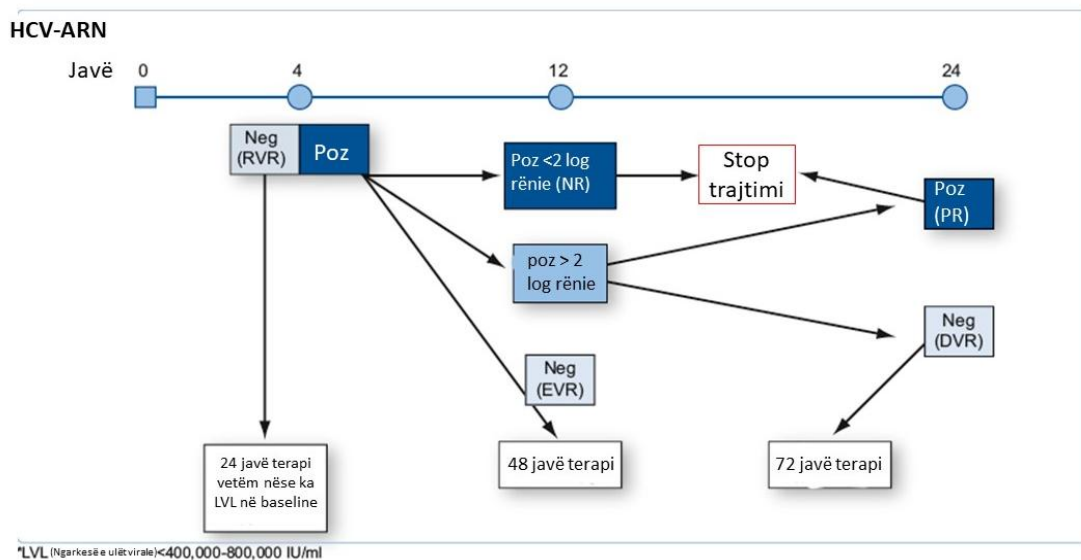
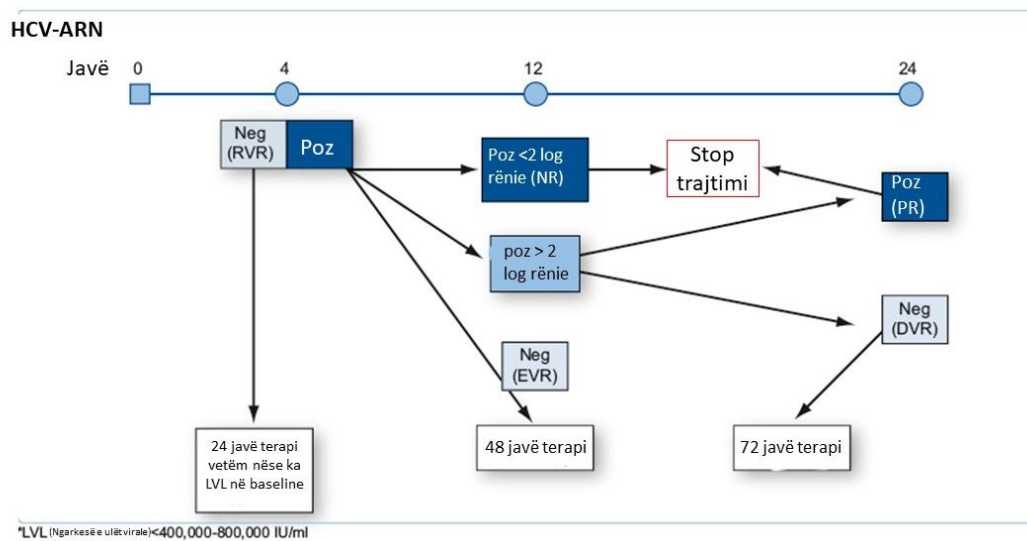


Figura 12 - Terapia e përcaktuar sipas përgjigjes për gjenotipin 1 dhe 4
 Burimi : EASL Clinical Practise Guidelines. J Hepatol.2014 vol 60; S392-420

Pacientët me gjenotip G2 dhe G3, që arrijnë RVR, me ngarkesë virale të ulët në baseline, të trajtuar me 16 javë, kanë më shumë shanse për rikthim pas terapisë^{247,285, 245}. Përkundrazi, ata që paraqesin shkallë të rritur të fibrozës, cirrozës dhe kofaktorë rëndues ndaj përgjigjes virale, pavarësisht RVR-së dhe ngarkesës së ulët duhet të trajtohen për 24 javë^{244, 286}. Ndërsa ata që nuk arrijnë RVR dhe nuk kanë faktorë rëndues do të trajtohen për 48 javë, me kusht që HCVRNA të jetë e padedektuar në javën e 24-rt²⁸⁷. *Figura 13*



*më pak efektiv për shkak të shkallës të lartë të relapsit sidomos për G3 me ngarkesë të lartë virale

Figura 13 - Terapia e përcaktuar sipas përgjigjes për gjenotipin 2 dhe 3 të trajtuar me peginterferon+ribavirinë
Burimi : EASL Clinical Practise Guidelines. J Hepatol.2014 vol 60; S392-420

Monitorimi i sigurisë gjatë trajtimit

Për monitorim sa më të mirë të sigurisë, pacientët gjatë çdo vizite duhet të vlerësohen klinikisht mbi efektet anësore të mundshme, si: lodhje e shprehur, depresion, irritabilitet, çrregullime të gjumit, reaksione kutane, dispne, etj. Simtomat “gripale” shfaqen zakonisht pas injeksioneve të para të PEG-IFN, zbuten pas 4-6 javësh terapi dhe janë lehtësisht të kontrolluara nga paracetamoli. Efektet anësore hematologjike apo ndryshimet biokimike të PEG-IFN dhe ribavirinës që përfshijnë: neutropeni, anemi, trombocitopeni, limfopeni, rritje (flare) të ALT duhet të observohen me kujdes. Fillimisht këta parametra analizohen pas 1, 2, 4 javësh terapi; dhe më pas në periudha çdo 4-8 javë. Risku i anemisë rritet më shumë në pacientët me cirrozë. Nivelet e TSH dhe të tiroksinës duhet të maten çdo 12 javë gjatë mjekimit²⁸⁸.

Doza e PEG-IFN duhet reduktuar patjetër në rastet e efekteve anësore të rënda, si: depresion i rëndë, rënie e numrit absolut të neutrofileve <750/mm³, rënie e numrit të trombociteve < 50000mm³.

Doza e PEG-IFN α -2a ulet nga 180 μ g/javë në 135 μ g/javë dhe deri në 90 μ g/javë. PEG-IFN-2b do të reduktohet nga 1.5 μ g/kg/peshë/javë në 1.0 μ g/kg/peshë /javë dhe deri në 0.5 μ g/kg/peshë /javë. PEG-IFN duhet të ndërpritet nëse neutrofilet <500/mm³ dhe trombocitet <25000/mm³, por mund të rifillohet nëse do të kemi rritje të tyre, gjithmonë me dozë të reduktuar. Ndërprerja e PEG-IFN duhet të jetë me periudha sa më të shkurtra, në mënyrë që të mos ndikojë ose të ndikojë sa më pak në efikasitetin e mjekimit. Nëse shfaqet anemi sinjifikante (hemoglobinë<10g/dl), doza e ribavirinës duhet të reduktohet me 200mg çdo herë, por reduktim më i shpejtë i dozës bëhet në pacientët me ulje të madhe të Hgb dhe tek ata me vlera të ulura që në *baseline*. Ribavirina duhet të ndërpritet nëse Hgb<8-8.5 g/dl. Faktorët e rritjes qelizore duhet të përdoren në të gjitha rastet për të ndihmuar në mbajtjen e dozave optimale të PEG-IFN/ribavirinë^{289,290,291,292}. Mjekimi duhet të ndërpritet menjëherë në rastet e shpërthimit të hepatitit (flare), me rritje të ALT >10 herë nga norma, jo të pranishme

para fillimit të trajtimit, ashtu sikurse në rastet e një infeksioni bakterial të rëndë i kudondodhur, pavarësisht nga numri i neutrofileve.

Gjithashtu të pranishme mund të jenë edhe efektet anësore dermatologjike: kryesisht rash kutan i lehtë ose i moderuar (grada 1 dhe 2 në 90% të rasteve), që rrallë mund të çojë në ndërprerje të trajtimit (grada 3). Për trajtim mund të përdoren pomada/përzierje zbutëse apo kortikosteroidë lokalisht²⁹³.

Pacientët duhet të këshillohen për riskun e teratogjenitetit nga Ribavirina dhe nevojën për kontracëpsion edhe 6 muaj nga përfundimi i terapisë.

Monitorimi i aderencës në terapi

Aderenca gjatë trajtimit të infeksionit nga HCV përcaktohet si “formula” 80/80/80²⁹⁴. Rritja e shkallës së aderencës kërkon respektimin e disa masave të thjeshta, pasi kjo do të shoqërohet me rritje sinjifikante të SVR. Rekomandohet që ulja e dozës së PEG-INF/RBV të rishihet dhe të rivendoset në dozat optimale sa më shpejt të jetë e mundur, për të arritur dhe mbajtur ekspozimin maksimal ndaj secilit preparat. Ekspozimi jo-optimal ndaj PEG-INF i dedikohet më shumë ndërprerjes së parakohshme të mjekimit apo të humbjes rastësore të ndonjë doze²⁹⁵. Gjithashtu kjo mund të çojë në shfaqjen e varianteve rezistente ndaj regjimeve të tjera trajtuese që përmbajnë DAA (agjent antiviral direkt-veprues)^{296,297}.

Përpara fillimit të trajtimit pacientët duhet të instruktohen mbi terapinë që do të përdorin, skemat e mundshme, kohëzgjatjen, efektet anësore, masat për përmirësimin e këtyre efekteve, frekuencën e vizitave dhe recetave të trajtimit, kostot financiare si për terapinë dhe analizat e mundshme biokimike, mundësinë e kontaktimit të stafit mjekësor (mjek/infermier), etj. Element kyç në realizimin e një strategjie sa më efektive është trajtimi pranë qendrave të specializuara multidisciplinare, duke përfshirë mjekët hepatologë, infermierë të trajnuar, psikiatër, toksikologë, punonjës sociale^{298,299,300,301,302,303}.

Suksesi dhe aderimi më i mirë në trajtim do të varet mjaft edhe nga prania e ko-faktorëve. Peshë e lartë trupore (BMI) influencon negativisht në përgjigjen ndaj PegIFN/RBV, edhe pas përshtatjes së dozave terapeutike³⁰⁴. Zakonisht, para trajtimit rekomandohet reduktimi i peshës trupore; kur kjo ndodh, të dhënat e studimeve tregojnë një rritje të SVR-së.

Cikli jetësor i HCV është i lidhur ngushtë me metabolizmin e lipideve. Disa preparate hipokolesterolemike kanë treguar frenim të replikimit të HCV dhe përmirësim të shkallës së përgjigjes së terapisë (të dhëna ende të limituara).

Konsumi i alkoolit është nga një nga faktorët me impaktin më të madh në aderencën ndaj terapisë³⁰⁵. Këshillimi për ndërprerje apo reduktim është i domosdoshëm para trajtimit. Pacientët që konsumojnë alkool dhe e ndërpresin, duke aderuar një cikël të njëjtë trajtimi për HCV, kanë përgjigje virale dhe SVR të ngjashme me jo-alkoolistët^{306,307}. Pacientët që nuk e ndërpresin alkoolin duhet të monitorohen më afër në lidhje me përshtatjen e tyre, marrjen e rregullt të preparateve, apo për suport psiko-social^{305,308}. Sindromi metabolik: insulino-rezistenca dhe diabeti tip 2, pavarësisht nga patogjeneza e tyre përshpejtojnë sëmundjen hepatike dhe reduktojnë përgjigjen ndaj biterapisë PegIFN/RBV³⁰⁹.

Infeksioni nga HCV në vetvete nuk përmban një risk më të madh për sindrom metabolik, por është i aftë të prishë homeostazën e glukozës nëpërmjet mekanizmave direkte e indirekte, duke çuar në insulino-rezistencë hepatike dhe ekstrahepatike. Kjo do të sjellë rritje të riskut për shfaqjen e diabetit tip 2 në individët e suspektuar. HCV shkakton edhe steatozë hepatike, sidomos në pacientët me gjenotip G3. Si pasojë e insulino-rezistencës së induktuar nga HCV,

pavarësisht profilit të favorshëm lipidik, risku kardiovaskular është i rritur, duke sugjeruar në këtë grup pacientësh përmirësimin e stilit të jetës dhe marrjen masave medikamentoze. Përdorimi i preparateve që ulin rezistencën insulinike për rritjen e SVR gjatë terapisë me PegIFN/RBV, nuk është konkluziv dhe i justifikuar³¹⁰.

Një rol të madh luajnë edhe terapitë shtesë ose suportive gjatë mjekimit të HCV, (kryesisht preparatet e faktorëve hematologjikë të rritjes), duke limituar nevojën për uljen e dozave të biterapisë. Eritropoetina rekombinante (EPO) përdoret kur Hgb<10g/dl dhe titrohet në mënyrë që niveli i Hgb të jetë 10-12 g/dl, në mënyrë që të evitohet ulja apo ndërprerja e RBV. Ka pak studime prospektive që konfirmojnë rolin e EPO në SVR, por ajo përdoret gjerësisht në mbajtjen e dozave të larta të RBV dhe në përmirësimin e cilësisë së jetës gjatë terapisë³¹¹.

Administrimi i faktorëve stimules të kolonisë granulocitare (G-CSF) mund të ndihmojë pacientët që të marrin terapinë optimale, por nga studimet rezulton se ka ndikim të dobët në arritjen e SVR krahasuar me uljen e dozës së interferonit³¹². Edhe neutropenia e shfaqur gjatë terapisë me PegIFN/RBV nuk shoqërohet me episode më të shpeshta infektive. Ndërprerja e terapisë për shkak të trombocitopenisë është e rrallë, zakonisht nuk vihet re rritje e episodeve hemorragjike gjatë terapisë. Përdorimi i agonistëve të receptorëve të trombopoetinës mund të rrisë numrin e trombociteve në një nivel të sigurt, por pa arritur në vlerat normale, tek pacientët me cirrozë apo PTI^{313,314}.

Është vërtetuar në studime multicentrike që depresioni ka një ndikim të rëndë negativ në cilësinë e jetës gjatë terapisë me PegIFN/RBV, duke qenë shkaku më i shpeshtë i ndërprerjes së terapisë. Të gjithë pacientët me anamnezë apo shenja të depresionit duhet të konsultohen nga psikiatri përpara fillimit të terapisë, për marrjen e preparateve antidepressive, si dhe të jenë në ndjekje të ngushtë gjatë saj. Pacientët që shfaqin depresion gjatë terapisë, apo që kanë tendencë për të, duhet të trajtohen gjithashtu. Irritimi, ankthi, çrregullimet e gjumit që shfaqen gjatë marrjes së interferonit, duhet të trajtohen me anksiolitike³¹⁵. Marrja e këtij grupi preparatesh ka treguar që nuk ka ndikim në aderimin ndaj terapisë apo në arritjen e SVR³¹⁶.

Skemat e reja të trajtimit të HCV

Zhvillimi i preparateve të rinj kundër HCV, të quajtur agjent antiviral direkt-veprues (DAAs), po sjell fillimin e një ere të re në trajtimin e infeksionit kronik C. Objektivi kryesor i veprimit të DAAs drejtohet ndaj NS3/4A proteazës, NS5B polymerazës dhe kompleksit të replikimit NS5A.

Në vitin 2011 u aprovua gjenerata e parë e DAA, me target ndaj proteazës serike NS3/4A, duke u emëruar si frenues të proteazës (PI) me dy perfaqësues: boceprevir (BOC) dhe telaprevir (TLV). Trajtimi i pacientëve naivë me HCV gjenotipi G1 me triterapi në studimet e Jacobson dhe Poordad²⁹³ tregoi përmirësim të SVR deri në 75%; ndërsa tek ata të trajtuar më parë me biterapi SVR varionte nga 29-88% në studimet e kryera nga Bacon dhe Zeuzem^{317,318}. Të dy PI duhet patjetër të kombinohen me PEG-IFN + RBV³¹⁹, pasi monoterapia rezulton në rezistencë medikamentoze të menjëhershme. Ndërkaq ata nuk mund të kombinohen me njëri-tjetrin, pasi kanë të njëjtin mekanizëm veprimi dhe shfaqin rezistencë të kryqëzuar. Të dy këto preparate duhet të përdoren disa herë në ditë: përkatësisht TLV dy herë e BOC tre herë, duke u shoqëruar me efekte anësore të rënda, veçanërisht anemia, e provuar kjo edhe në studimet e kryera nga Maasoumy (2013), Backus (2014), (Hezode 2014).

Në vitin 2014 u aprovuan barna të reja DAAs dhe filluan të kryhen studime të shumta të grupeve të ndryshme të pacientëve me HCV: në varësi të gjenotipit, pacientë naivë ose jo, pacientë me cirrozë apo sëmundje të tjera shoqëruese. Kombinimi i DAA-ve të ndryshëm nga klasa të ndryshme, lejon një trajtim më të fuqishëm dhe efikas. Këtu përfshihen gjenerata e dytë e frenuesve të proteazës serike NS3/4A me përfaqësues: simeprevir- i pari me përdorim të një doze unike, paritaprevir (në një formulë të vetme me ritonavir dhe ombitasvir), asunaprevir, grazoprevir (në një formulë me elbasvir). Përdorimi i simeprevirit në triterapi me PEG-IFN/RBV solli rritje të SVR deri në 80-81% në studimet e realizuara nga^{320,321}. Manns e Jacobson, me kohëzgjatje të reduktuar të trajtimit në 24 javë dhe më pak efekte anësore të shfaqura²²⁸.

Gjenerata e analogëve nukleotidikë/nukleozidikë dhe e analogëve jo-nukleozidikë të frenuesve të polimerazës NS5B –HCVRNA dipendente, me përfaqësues respektivisht sofosbuvir dhe dasabuvir u aprovuan në dhjetor 2013 nga FDA dhe janar 2014 nga EMA. Trajtimi me skemat PEG-IFN/RBV + SOF për 12 javë tregoi rritjen e SVR deri në 89%, gjatë trajtimit të HCV në pacientët naivë me gjenotipin 1 sipas studimit FISSION³²².

Studimet e realizuara nga Zeuzem et al. në vitin 2014 në lidhje me gjenotipin G2 dhe G3 treguan shkallë të SVR nga 85-100% tek pacientët naivë^{323,324}. Gjithashtu sofosbuvir mund të kombinohet edhe vetëm me ribavirinën, me një PI apo me një frenues të NS5A. Shfaqja e ulët e rezistencës, efikasiteti i lartë i tij, siguria gjatë terapisë me sofosbuvir janë konfirmuar nga dy studime botërore, të realizuara nga Jensen dhe Dieterich në 2014^{325,326}.

Gjenerata e frenuesve të kompleksit të replikimit NS5A të HCV me përfaqësues: daclatasvir, ledipasvir (në një formulë me sofosbuvir formon Harvonin), ombitasvir (në një formulë me paritaprevir e ritonavir formon Viekirax), elbasvir (në një formulë me grazoprevir formon Zepatier), velpatasvir janë aprovuar gjatë viteve 2015-2016.

Të gjitha këto kombinime do të bëjnë të mundur trajtimin e infeksionit nga HCV: pavarësisht gjenotipit dhe pranisë së rezistencës gjenike, dështimit terapeutik të mëparshëm me bi ose triterapi, stadi të sëmundjes hepatike, qoftë edhe në grupe të veçanta me patologji bashkëshoqëruese, tashmë të konfirmuara nga studime multicentrike^{327, 328, 329, 330, 331}.

2. Metodologjia

2.1. Qëllimi i studimit

Ky studim ka për qëllim të përshkruajë karakteristikat e ecurisë së mjekimit të të sëmurëve me hepatite kronike C, të identifikojë parametrat kryesorë që ndikojnë në parapërcaktimin e efektit të mjekimit dhe në shkallën e suksesit të tij, me synimin e përmirësimit të protokolleve të mjekimit të kësaj sëmundjeje në vendin tonë.

2.2. Objektivat specifike të studimit

Objektivat specifike të punimit paraqiten më poshtë:

1. Përshkrimi i karakteristikave demografike (gjini, moshë) të të sëmurëve të përfshirë në studim dhe shpërndarja e diagnozave sipas këtyre karakteristikave.
2. Përshkrimi i shpërndarjes së gjenotipit të HCV sipas karakteristikave demografike të pacientëve të përfshirë në studim
3. Përcaktimi i incidencës vjetore të infeksionit nga HCV
4. Përshkrimi i efekteve anësore të barnave përgjatë mjekimit
5. Përshkrimi i nivelit të HCVRNA gjatë dhe pas mjekimit
6. Lidhja (shoqërimi) midis karakteristikave demografike dhe shkallës së suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e RVR, cEVR dhe SVR-së)
7. Lidhja (shoqërimi) midis të dhënave laboratorike para fillimit të trajtimit (ALT, AST, hemogramës) dhe shkallës së suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e RVR, cEVR dhe SVR-së)
8. Lidhja (shoqërimi) midis llojit të gjenotipit të virusit dhe suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e RVR, cEVR dhe SVR-së).
9. Lidhja (shoqërimi) midis nivelit të HCVRNA para fillimit të trajtimit dhe suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e RVR, cEVR dhe SVR-së).
10. Lidhja midis efekteve anësore dhe shkallës së suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e SVR-së)
11. Lidhja midis pranisë së sëmundjeve shoqëruese dhe arritjes së suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e SVR)
12. Lidhja (shoqërimi) midis vlerave të testeve laboratorike të shprehura në indekse indirekte të fibrozës hepatike (AAR dhe APRI) dhe suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e SVR-së).

13. Lidhja (shoqërimi) midis pranisë së fibrozës/cirrozës dhe suksesit të terapisë ndaj HCV (arritja e SVR-së).

2.3. Popullata në studim

Në këtë studim u përfshinë rastet e diagnostikuara dhe të mjekuara me hepatite kronike C dhe cirroza hepatike të kompensuara (Child-Pough A), në Shërbimin e Gastroenterologji/Hepatologjisë, në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”.

Numri i rasteve të përfshira në studim është 265 nga të cilët 140 (52.8%) ishin meshkuj dhe 125 (47.2%) femra. Moshë mesatare e të sëmurëve ishte rreth 43 vjeç (42.8 vjeç).

2.4. Tipi i studimit

Tipi i studimit: kros-seksional (transversal)

Ky është një studim transversal, i cili merr në konsideratë të gjitha rastet me hepatite kronike C të trajtuar në Shërbimin e Gastroenterologji/Hepatologjisë të QSUT. Analiza deskriptive synon të paraqesë shpërndarjen e diagnozave sipas karakteristikave demografike të pacientëve, sipas gjenotipit të virusit, trendin e ndryshimit të ngarkesës virale (HVC-RNA) përgjatë fazave të terapisë. Kurse komponenti analitik na paraqet lidhjen që ekziston midis llojit të gjenotipit, analizave laboratorike (profilin biokimik), pranisë së sëmundjeve shoqëruese, shkallës së fibrozës dhe arritjes së suksesit (HVC-RNA=0 dhe 6 muaj pas përfundimit të trajtimit).

2.5. Hipotezat e studimit

1. Gjenotipi 2 dhe 3 janë determinantë (përcaktorë) të ecurisë së trajtimit të Hepatitit Kronik C
2. Moshë e re dhe gjinia femër janë determinantë të arritjes së suksesit të trajtimit të Hepatitit Kronik C
3. Sëmundjet shoqëruese në përgjithësi ndikojnë negativisht në arritjen e suksesit të trajtimit të hepatitit kronik C.
4. Niveli i HCVRNA para fillimit të trajtimit është determinant i arritjes së suksesit të trajtimit të Hepatitit Kronik C.

2.6. Kriteret e futjes në studim

Në studimin tonë u përfshinë të gjithë të sëmurët e diagnostikuar paraprakisht me infeksion nga HCV. Ata iu nënshtruan konsultave me mjekët hepatologë të Shërbimit të Gastroentero-

hepatologjisë, ku u plotësuan me të gjitha ekzaminimet e nevojshme sipas udhërrëfyesit të EASL(European Association for the Study of the Liver).

Të gjithë të sëmurët që u plotësuan /të plotësuar paraprakisht me: hemogramë, testet hepatike, analizat biokimike, ekografi abdominale(elastografi hepatike), HCVRNA dhe gjenotip përpara fillimit të trajtimit u përfshinë në studim.

U përjashtuan nga studimi të sëmurët me bashkëinfeksion HCV dhe HIV, me stad të avancuar të sëmundjes hepatike (CH Child –Pough B e C) apo me HCC. Edhe pacientët me gjendje shëndetësore që paraqesin kundërrindikacion për fillim trajtimi (depresion madhor, psikoza, pacientë të diagnostikuar me tiroidit autoimun, nën trajtim me imunosupresor apo kimioterapi, si dhe gratë shtatzënë /ushqyerje me gji) janë përjashtuar nga studimi.

Mosha, gjinia dhe vendbanimi nuk u konsideruan si kritere përjashtuese.

2.7. Mbledhja e të dhënave

Mbledhja e të dhënave konsistoi në plotësimin e një skede për çdo të sëmurë që u përfshi në studim. Skeda përmbliidhte të dhënat demografike të të sëmurit (*gjini, moshë*), *diagnozën, llojin i gjenotipit, sëmundjet bashkëshoqëruese, kohën e fillimit të terapisë, ngarkesën virale* (para fillimit të terapisë- në *baseline* dhe gjatë saj: në fund të javës së 4^{rt}, të 12^{të}, të 24^{të} dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë; *vlerat e treguesve klinikë dhe biokimikë të gjakut gjatë çdo faze të ndjekjes së të sëmurit* (numri i eritrociteve, leukociteve, trombociteve, vlera e Hb, e transaminazave); *simptomat shoqëruese apo efektet anësore të terapisë gjatë çdo faze të ndjekjes së të sëmurit* (lodhje, dobësi trupore, temperaturë, rash kutan, ascit, leukopeni, trombocitopeni, alopeci, depresion, artralgi, pagjumësi, cefale, rënie në peshë, infeksione ,etj). (Shtojca 1).

Skeda përfshiu komponentët e mëposhtëm:

- **Karakteristikat demografike** të të sëmurit (gjinia, mosha)
- **Diagnoza**
- **Gjenotipi**
- **Koha e fillimit të mjekimit**
- **Vlera e ngarkesës virale (HCVRNA):** para fillimit të trajtimit; gjatë periudhës së trajtimit në fund të javës se 4^{rt}, të 12^{të}, 24^{rt} ; dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë.
- **Vlerat e transaminazave (ALT dhe AST):** para fillimit të trajtimit; gjatë periudhës së trajtimit: në fund të javës se 4^{rt}, të 12^{të}, 24^{rt} ; dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë.
- **Vlerat e të dhënave biokimike të gjakut:** niveli i hemoglobinës, numri i eritrociteve, leukociteve dhe trombociteve.
- **Simptoma dhe efekte anësore shoqëruese:** dobësi trupore, rënie në peshë, rash, alopeci, depresion, artralgi, cefale, ascit, temperaturë, infeksione (pulmonare dhe urinare) – para fillimit të trajtimit dhe gjatë kontrolleve pas fillimit të mjekimit (java 4^{rt}, 12^{të}, 24^{rt} ; dhe 6 muaj pas përfundimit të terapisë.
- **Të dhënat e elastografisë:** përpara fillimit të trajtimit, si metodë jo-invazive për përcaktimin e shkallës së fibrozës hepatike.

2.8. Përkufizimi i ndryshorëve (Variablave)

Të gjithë ndryshorët e trajtuar gjatë analizës statistikore u koduan sipas llojit të tyre (në variabla numerikë të vazhdueshëm, nominalë, dikotomikë etj).

- *Mosha*: u përcaktua sipas vetë-raportimit të individëve të përfshirë në studim. Në analizën statistikore, mosha u trajtua si ndryshor (variabël) numerik (i vazhdueshëm) si dhe u kategorizua në dy versione: si variabël dikotomik (≤ 45 vjeç dhe > 45 vjeç) dhe si variabël ordinal (< 40 vjeç; $40-49$ vjeç; $50-59$ vjeç; dhe ≥ 60 vjeç) në rastin kur donim të shikonim shpërndarjen e gjenotipit sipas grup-moshave të detajuara në më shumë kategori.
- *Gjinia*: Mashkull vs. Femër, u trajtua si variabël dikotomik.
- *Diagnoza*: u përcaktua në bazë të pranisë së antitropave anti-HCV dhe ngarkesës virale HCVRNA dhe të dhenave klinike, biokimike apo imazherike. Në analizën statistikore, *diagnoza* u trajtua si ndryshor (variabël) nominal: *Hepatitit kronik viral C (CHC)*, *Cirroze hepatike (CH)*, *CHC dhe patologji të tjera shoqëruese*, *CHC dhe SRK*, *CHC dhe diabet mellitus*, *CHC dhe sëmundje të gjakut*, *CHC dhe HBV*.
- *Gjenotipi*: u përcaktua sipas metodave të analizës sekuenciale direkte [Direct sequence analysis (Trugene® HCV 5'NC genotyping kit)], teknologjisë së hibridizimit revers [Reverse hybridizing assay (Versant® HCV Genotype 2.0 System (LiPA)], dhe teknologjisë Real-time PCR [(RealTime™ HCV Genotype II assay)]. Në analizën statistikore, gjenotipi u trajtua si ndryshor (variabël) nominal: *Genotipi 1b, 1a, 2, 2b, 2a/c, 3, 4a, 4e/c*.
- *Koha e fillimit të terapisë*: u përcaktua si momenti 0, dita e injeksionit të parë të peginterferonit dhe marrjes me rrugë orale të ribavirinës. Në analizën statistikore, *koha e fillimit të terapisë* u trajtua si ndryshor (variabël) nominal: *2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 dhe 2015*.
- *Vlera e ngarkesës virale (HCV-RNA)*: ky variabël u trajtua si variabël numerik i vazhdueshëm. Ai u vlerësua para fillimit të mjekimit, gjatë trajtimit në fund të javës së 4^{rt}, të 12^{të}, të 24^{rt}; dhe 24 javë pas përfundimit të mjekimit. Gjithashtu ai u trajtua edhe si variabël dikotomik në tre paraqitje: (vlera 0 vs. >0) dhe (vlera $\leq 800,000$ UI/ml vs. $> 800,000$ UI/ml).
- *Vlerat e transaminazave (AST dhe ALT)*: ky variabël u trajtua si variabël numerik i vazhdueshëm. Ai u vlerësua para trajtimit, gjatë trajtimit në fund të javës së 12^{të}, të 24^{rt}; si dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë.
- *Vlera e hemoglobinës (Hb)*: ky variabël u trajtua si variabël numerik i vazhdueshëm. Ai u vlerësua para trajtimit, gjatë trajtimit në fund të javës së 12^{të}, të 24^{rt}; si dhe 24 javë pas përfundimit të mjekimit.
- *Numri i eritrociteve*: ky variabël u trajtua si variabël numerik i vazhdueshëm. Ai u vlerësua para trajtimit, si dhe gjatë tij në fund të javës së 12^{të}, të 24^{rt} apo të 48^{të}; si dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë.
- *Numri i leukociteve*: ky variabël u trajtua si variabël numerik i vazhdueshëm. Ai u vlerësua para trajtimit, si dhe gjatë tij në fund të javës së 12^{të}, të 24^{rt} apo të 48^{të}; si dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë.

- *Numri i trombociteve*: ky variabël u trajtua si variabël numerik i vazhdueshëm. Ai u vlerësua para trajtimit, gjatë trajtimit në fund të javës së 12^{të}, të 24^{rt} apo të 48^{të} si dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë .
- *Simptomat shoqëruese dhe ndryshimet hematologjike*: u analizuan në mënyrë të veçantë, ku përfshiheshin: trombocitopenia, leukopenia, anemia, vlerat e transaminazave (ALT, AST) rashi në lëkurë, alopecia, depresioni, artralgjia, cefaleja, asciti, temperatura, dobësia trupore, rënia në peshë, infeksionet e ndryshme.
 - *Trombocitopenia*: u përcaktua si vlerë nën vlerën më të ulët të normës së trombociteve: $PLT < 150\,000\text{ mm}^3$, nga hemogramat e përfutuara. Në analizën statistikore, *thrombocitopenia* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Leukopenia*: u përcaktua si vlerë nën vlerën më të ulët të normës së leukociteve sipas hemogramës (< 4000). Në analizën statistikore, *leukopenia* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Anemia*: u përcaktua si vlerë e hemoglobinës $Hgb < 10\text{g/dl}$ nga hemogramat e përfutuara. Në analizën statistikore, *anemia* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Niveli i ALT-së*: u konsiderua si vlerë normale ALT: 0-35 U/l. Në analizën statistikore, *niveli ALT* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*normal vs. i rritur*).
 - *Niveli i AST-së*: u konsiderua si vlerë normale AST: 0-45 U/l. Në analizën statistikore, *niveli ALT* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*normal vs. i rritur*).
 - *Rashi kutan*: u përcaktua në bazë të ekzaminimit fizik e klinik. Në analizën statistikore, *rashi kutan* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Alopecia*: u përcaktua në bazë të ekzaminimit fizik e klinik. Në analizën statistikore, *alopecia* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Depresioni*: u përcaktua në bazë të ekzaminimit klinik. Në analizën statistikore, *depression* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Artralgjia*: u përcaktua sipas vetë-raportimit, ekzaminimit fizik e klinik. Në analizën statistikore, *artralgjia* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Cefalea*: u përcaktua sipas vetë-raportimit të të sëmurit të përfshirë në studim. Në analizën statistikore, *cefalea* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Asciti*: u përcaktua sipas ekzaminimit fizik dhe ekografik. Në analizën statistikore, *asciti* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Dobësia trupore*: u përcaktua sipas vetë-raportimit të pacientëve të përfshirë në studim. Në analizën statistikore, *dobësia trupore* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Rënia në peshë*: u përcaktua sipas vetë-raportimit të pacientëve të përfshirë në studim. Në analizën statistikore, *rënia në peshë* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).
 - *Temperatura*: u përcaktua sipas vetë-raportimit të pacientëve të përfshirë në studim, kur vlera e saj ishte më e madhe se 37 °C. Në analizën statistikore, *temperatura* u trajtua si ndryshor (variabël) dikotomik (*jo vs. po*).

- *Infeksionet e ndryshme*: u përcaktuan në bazë të ekzaminimit fizik (temperaturë ose jo), analizave laboratorike dhe ekzaminimeve instrumentale. Në analizën statistikore, *infeksionet* u trajtuan si ndryshor (variabël) dikotomik (jo vs. po).
- *Elastografia* - u përcaktua vlera mesatare e vështirësisë së ultratingujve për të përshkuar një mëlçi të dëmtuar, e shprehur në kPa. Në analizën statistikore u trajtuan si variabël nominal: F0, F1, F2, F3, F4, F0-F1, F1-F2, F2-F3, F3-F4. Gjithashtu u trajtuan edhe si variabël dikotomik (pa fibroze = F0 dhe me fibroze - të gjitha rastet e tjera).

Në analizën statistikore u trajtuan si variabël nominal duke përfshirë:

- mungese të fibrozës (F0, F0-F1, F1)
 - fibrozë F1-F2, F2, F2-F3
 - cirrozë F3, F3-F4, F4
- Vlera e indeksit AAR përlogaritet si raporti i vlerave të ALT me AST

$$\text{AAR} = \frac{\text{ALT}}{\text{AST}}$$

- Vlera e APRI

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST level (VLN*)}}{\text{trombocitet (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

*VLN vlera me e lartë e normës së AST

Në analizë statistikore indeksi AAR dhe APRI janë trajtuar si variabla të vazhduar.

Periudha e mbledhjes së të dhënave

Studimi ishte retrospektiv dhe prospektiv, duke përfshirë të sëmurët e mjekuar nga viti 2006 deri në mesin e vitit 2015. Koha e fillimit të plotësimit të *formularit tip* filloi në vitin 2011. Koha maksimale e ndjekjes së një të sëmurit ishte 96 javë (2 vite), kurse koha minimale e ndjekjes ishte 48 javë (1 vit). Formulari tip përditësohej me informacion të ri, në çdo seancë ekzaminimi sipas protokollit të ndjekjes së të sëmurit (para fillimit të trajtimit; si dhe gjatë periudhës së trajtimit në fund të javës së 4^{rt}, të 12^{të}, të 24^{rt}, të 48^{të}, në pak raste të 72^{të}; dhe 24 javë pas përfundimit të terapisë. Të dhënat e çdo rasti u hodhën në një database të thjeshtë në Excel dhe përditësoheshin pas çdo seance vlerësimi.

Përparësitë dhe mangësitë e formularit tip

I gjithë informacioni i përdorur në studimin tonë për të hartuar formularin tip është bazuar në të dhënat e kartelës mjekësore të të sëmurëve. Mbi këtë bazë, ky lloj formulari ka disa përparësi dhe mangësi, të cilat duhet t'i kemi parasysh gjatë interpretimit të rezultateve. Disa nga këto, po i paraqesim më poshtë:

Përparësitë:

- Besueshmëria (Vlefshmëria) e tyre: meqenëse çdo ekzaminim i pacientëve (biokimik, anamnestik, klinik, instrumental) është realizuar në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, (Shërbimi i Gastro-Entero-Hepatologjisë – si e vetmja qendër për trajtimin e pacientëve me HCV, Shërbimi Laboratorik), Institutin e Shëndetit Publik (Laboratori Virologjisë), në disa shërbime laboratorike dhe radiologjike private të licënuara për vlerësimin HCVRNA dhe elastografisë hepatike - informacioni i marrë ka një besueshmëri të lartë.
- Informacioni i kërkuar nuk bazohet në kujtesën e individit, duke shmangur kështu gabimet që vijnë si rrjedhojë e saj.
- Përgjithësisht, analiza e të dhënave që përftohen në këtë mënyrë, është më e lehtë se të dhënat e përfuara në mënyra të tjera (intervistat gojore).
- Prania e studiuesit nuk është e domosdoshme në procesin e mbledhjes së informacionit; me fjalë të tjera, informacioni mund të mblidhet fare mirë nga ndihmës, personel mbështetës i studimit, etj., gjë e cila është shumë e vështirë të realizohet me intervistat gojore individuale ku studiuesi mund të jetë i interesuar në mënyrë të veçantë për strukturimin e intervistës.

Mangësitë

Kushtëzimi i informacionit vetëm në atë që disponon burimi i të dhënave. Disa raste të pacientëve ishin trajtuar më parë nga specialistë të shërbimit të Gastro-Entero-Hepatologjisë, kështu që studiuesi nuk mund të kërkojë informacion shtesë.

Nuk kanë fleksibilitetin e intervistës gojore apo të vëzhgimeve direkt në studim. Në një intervistë gojore, ka më shumë mundësi për eksplorim të ideve apo komenteve të ndryshme të subjekteve në studim.

2.9. Analiza statistikore e të dhënave

Të gjitha të dhënat që u mblodhën në çdo fazë të ndjekjes së të sëmurëve që morën pjesë në studim u hodhën në kompjuter në programin Microsoft-Excel, nga ku më pas u eksportuan në SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, version 15.0*), program në të cilin u realizua e gjithë analiza statistikore.

Procedurat dhe teknikat statistikore që u aplikuan në analizën e të dhënave të këtij studimi përshkruhen më poshtë:

- Për të gjitha variabellet (ndryshorët) kategorike, u paraqitën shpërndarjet frekuenciale (numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse).
- Për të gjitha variabellet numerike u llogaritën madhësitë e prirjes qëndrore dhe madhësitë përkatëse të dispersionit. Për të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën mesataret aritmetike \pm deviacionet standarde përkatëse, mediana, vlerat minimale dhe maksimale.
- Për krahasimin e vlerave mesatare mes dy grupeve u përdor testi i Studentit (independent samples t-test)
- Për krahasimin e vlerave mesatare mes më shume se dy grupeve u përdor analiza e variancës (ANOVA).
- Testi hi-katror (Chi square test) dhe testi ekzakt i Fisherit u përdorën për krahasimin e variaveleve kategorike mes grupeve të pacientëve që ndryshonin në karakteristikat e tyre demografike dhe efektet anësore.
- Për të vlerësuar lidhjen e pakushtëzuar të ndryshorëve të pavarur me arritjen e SVR-së (po vs. jo) u përdor regresioni logjistik binar. Gjithashtu u llogaritën raportet e gjasave të kontrolluara për moshën, (*age-adjusted OR*), intervalet e tyre të besimit (*95%CI*) dhe vlerat e p-së (*p-value*). U vlerësua si e rëndësishme nga ana statistikore, vlera e $p \leq 0.05$.
- Për të vlerësuar lidhjen midis arritjes së SVR-së dhe moshës, gjinisë, efekteve anësore (vlerat e transaminazave, anemia, leukopenia), llojit të gjenotipit, shkallës së fibrozës, vlerave të HCV-RNA, para fillimit të trajtimit, u përdorën modelet e regresionit logjistik binar të kontrolluara për të gjithë ndryshorët e pavarur (*multivariable-adjusted models*). U llogaritën raportet e gjasave të kontrolluara për të gjithë ndryshorët e pavarur, (*multivariable-adjusted OR*), intervalet e tyre të besimit (*95%CI*) dhe vlerat e p-së (*p-value*).
- *Receiver operator characteristic curves (ROC)* u përdorën për të vlerësuar besueshmerinë e indekseve AAR dhe APRI në arritjen e SVR në të gjithë pacientët. Metoda e *trade off* u përdor për të përcaktuar vlerën *cut off* për sensitivitetin dhe specificitetin e testeve.
- Në të gjitha rastet u konsideruan të rëndësishme nga ana statistikore (të përfillshme) vlerat e $P \leq 0.05$.

Rezultatet u paraqitën në formë tabelash, grafikësh dhe histogramesh.

3. Rezultatet

3.1. Përshkrimi i karakteristikave demografike të të sëmurëve të përfshirë në studim

3.1.1. Karakteristikat demografike të të sëmurëve në studim

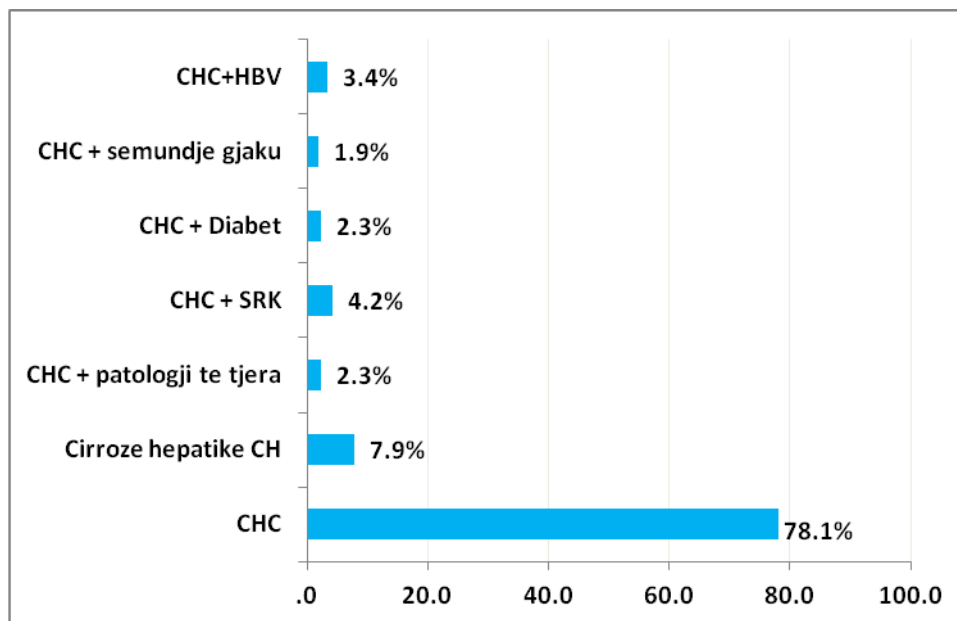
Ky studim përmbledh 265 të sëmurë, të diagnostikuar me prani të infeksionit nga HCV dhe hepatopati kronike, nga të cilët 140 (52.8%) ishin meshkuj dhe 125 (47.2%) femra. Moshë mesatare e pacientëve të përfshirë në studim ishte pothuajse 43 vjeç (42.8), mediana 45 vjeç, moshë minimale 16 vjeç dhe ajo maksimale 76 vjeç (*Tabela Nr. 3.1. 1*). Moshë mesatare e femrave ishte më e madhe se ajo e meshkujve (44.1 ± 12.6 vs. 41.6 ± 12), megjithatë ky ndryshim nuk ishte i rëndësishëm nga ana statistikore (independent samples t-test: $p > 0.05$). Shumica e pacientëve i përkisnin moshës nën 45 vjeç (53.2%).

Tabela Nr. 3.1. 1 - Karakteristikat demografike të të sëmurëve me hepatit kronik C

Karakteristikat demografike	Nr. (%)
Gjinia:	
Meshkuj	140 (52.8)
Femra	125 (47.2)
Moshë mesatare \pm SD	42.8 (\pm 13.45)
Moshë në vite	
≤ 45 vjeç	141(53.2)
>45 vjeç	124(46.8)

3.1.2. Shpërndarja e diagnozave të të sëmurëve sipas karakteristikave demografike

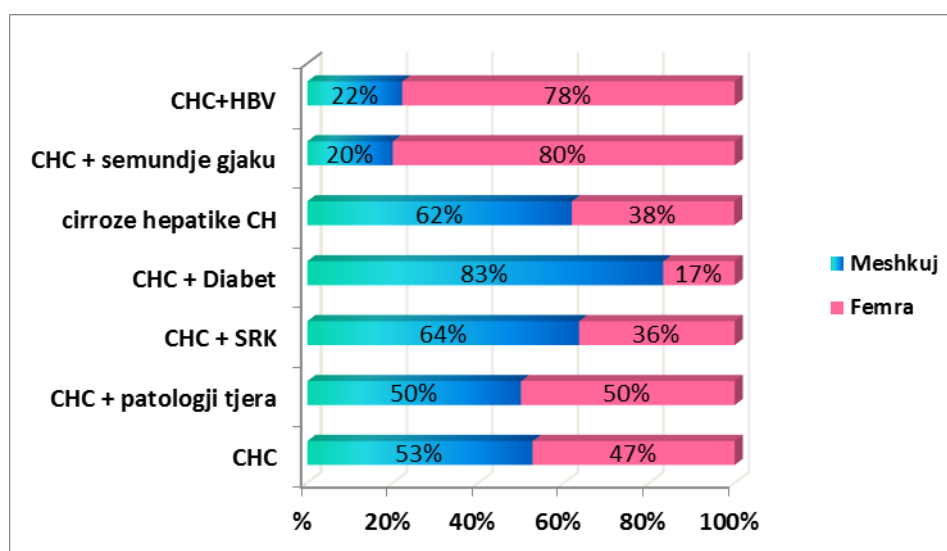
Shumica absolute (78.1%) e të sëmurëve të përfshirë në studim kishte diagnozën hepatitis chronica C (CHC), pa cirrozë hepatike dhe të pa shoqëruar me ndonjë diagnozë tjetër (*Grafiku Nr. 3.1. 1*).



Grafiku Nr. 3.1. 1 - Shpërndarja e diagnozave (%) të të gjithë të sëmurëve

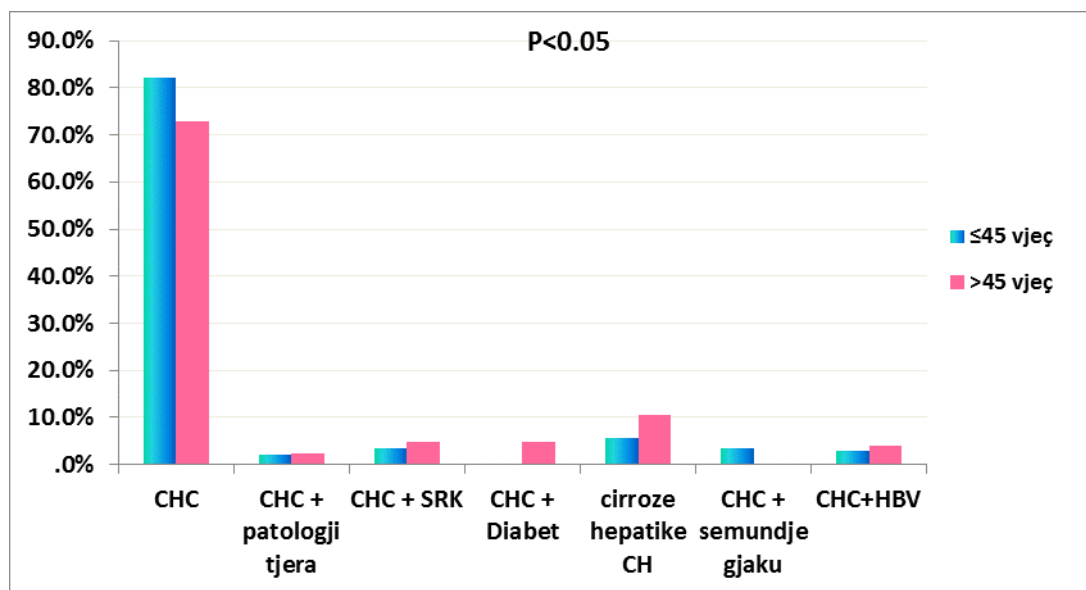
Lidhur me shpërndarjen e diagnozave sipas gjinisë së të sëmurëve, u konstatua që hepatiti kronik C hasej më shpesh tek meshkujt sesa tek femrat (53% vs.47%). Kurse lidhur me patologjitë e tjera shoqëruese u konstatua që rastet e CHC të shoqëruara me sëmundje të gjakut ose hepatit B ishin dukshëm më të hasura tek femrat, krahasuar me meshkujt. Nga ana tjetër, rastet e CHC të shoqëruara me cirroza hepatike, SRK ose diabet gjendeshin më shpesh tek të sëmurët meshkuj.

(Grafiku Nr. 3.1. 2).



Grafiku Nr. 3.1. 2 - Shpërndarja e diagnozave të të sëmurëve sipas gjinisë

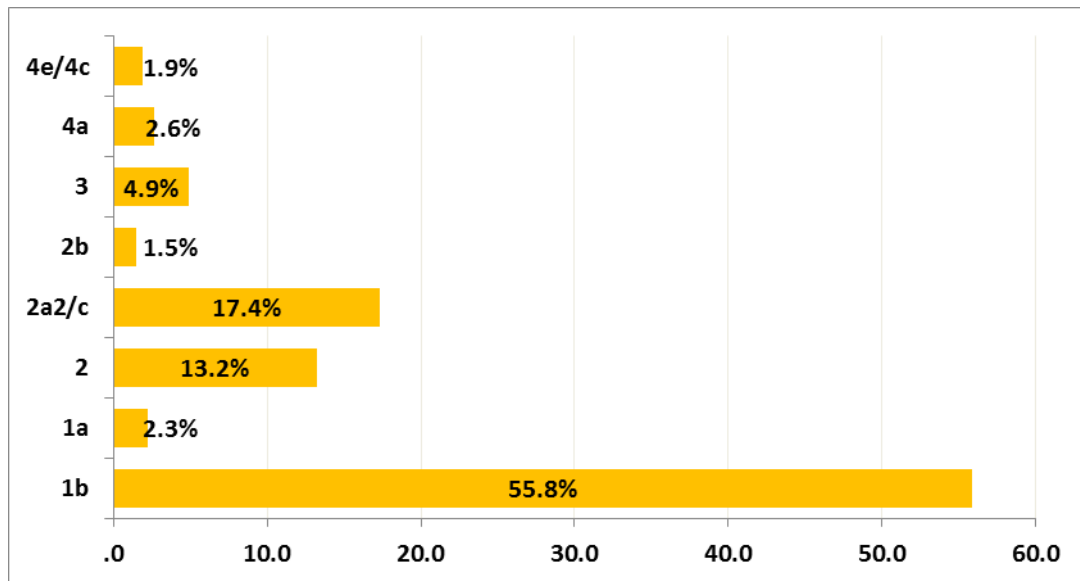
Duke i parë diagnozat e të trajtuarve në varësi të grup-moshës (≤ 45 vjeç vs. > 45 vjeç), vihet re se CHC e vetme si diagnozë ose e shoqëruar me sëmundje të gjakut haset më shpesh tek të sëmurët nën 45 vjeç. (Grafiku Nr. 3.1. 3). E kundërta ndodh për rastet me diabet mellitus, SRK apo në stadin e cirrozës hepatike. Këto diferenca moshore ishin statistikisht të rëndësishme (Chi-Square test: $P= 0.006$). Kjo do të thotë që në vendin tonë rastet me hepatite kronike C, në përgjithësi i përkasin moshës më aktive të jetës, gjë që kërkon vëmendje të veçantë për ti diagnostikuar e mjekuar në kohë.



Grafiku Nr. 3.1. 3 - Shpërndarja e diagnozave të të sëmurëve sipas grup-moshave

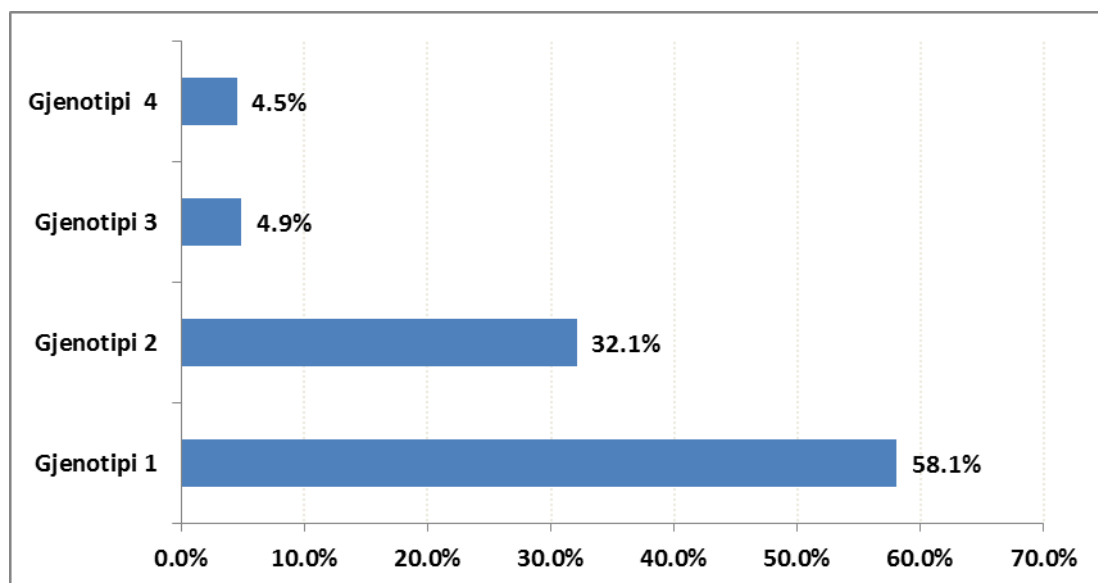
3.1.3. Shpërndarja e gjenotipit në varësi të karakteristikave demografike

Gjenotipi ka rëndësi shumë të madhe, sepse ndikon ndjeshëm, jo vetëm në shkallën e kronicizimit, por sidomos në kohëzgjatjen e mjekimit me bashkëshoqërimin Interferon i pegiluar/Ribavirinë. Gjenotipet e gjetura në të sëmurët tanë ishin si më poshtë: 1b (55.8%), 2a/c (17.4%), 2 (13.2%) dhe gjenotipi 3 (4.9%) (Grafiku Nr. 3.1. 4).



Grafiku Nr. 3.1. 4 - Shpërndarja e gjenotipive të të sëmurëve me hepatopati kronike C

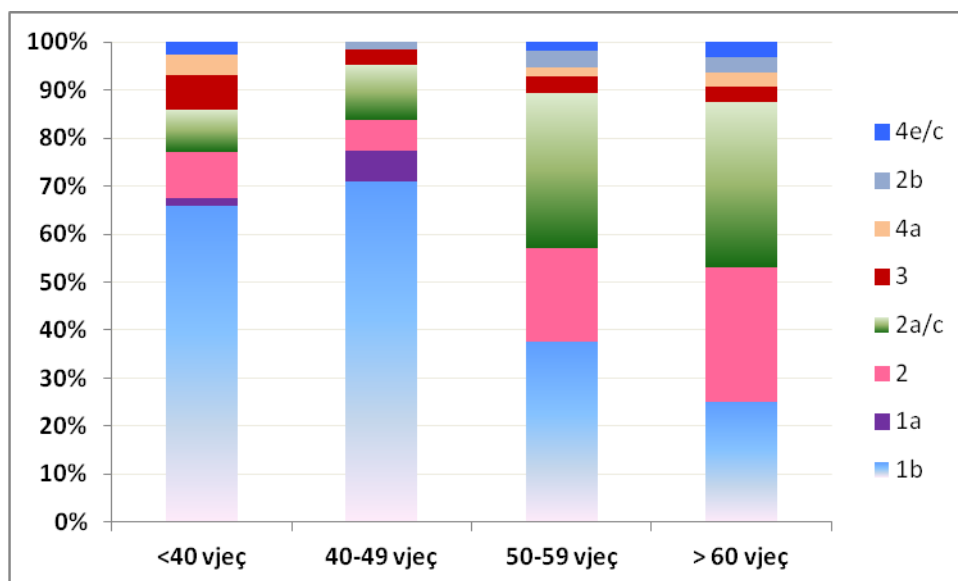
Sa më sipër, paraqiten në mënyrë më të përmblodhur në [Grafiku Nr. 3.1. 5](#), ku paraqiten 4 gjenotipet kryesore të virusit C, që qarkullojnë në vendin tonë. Gjenotipet më të shpeshta janë ai 1 (58.1%) dhe 2 (32.1%), kurse gjenotipet 3 dhe 4 u hasën vetëm në 9.4% të rasteve.



Grafiku Nr. 3.1. 5 - Format kryesore të gjenotipeve të të sëmurëve shqiptarë

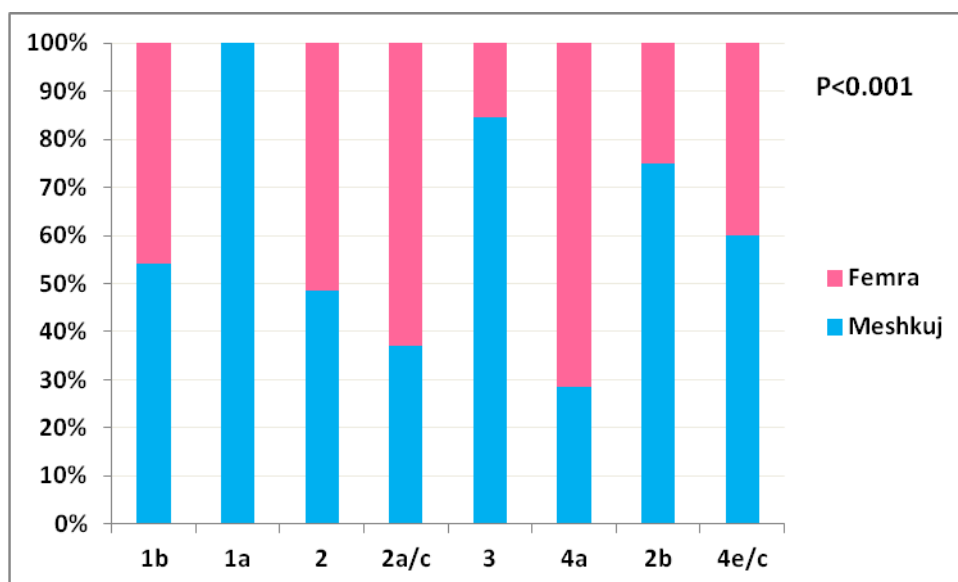
Duke i parë gjenotipet në lidhje me grup-moshën, vihet re që në moshat deri në 49 vjeç u has në mënyrë dominante gjenotipi 1 (kryesisht ai 1b), kurse në moshat mbi 50 vjeç u gjet më shumë gjenotipi 2 (2, 2a/c dhe 2b) ([Grafiku Nr. 3.1. 6](#)). Ky ndryshim në moshë i hasjes së gjenotipit të virusit ishte statistikisht i rëndësishëm (Chi-Square test: $P < 0.001$). Kjo lidhet me atë që kronicizimi i patologjisë nga gjenotipi 1 është më i pakët në kohë, në

krahasim me gjenotipin 2, ndaj edhe moshë mesatare e të sëmurëve me gjenotipin 2 në momentin e diagnozës është më e madhe.



Grafiku Nr. 3.1. 6 - Shpërndarja e gjenotipit sipas grupmoshës së të sëmurëve

Ne vërejtëm që tek të sëmurët e seksit mashkull gjenotipet më të shpeshtë ishin ata 1a, 3, 2b dhe 4e/c, në një kohë që tek femrat mbizotëronin gjenotipet 2a/c dhe 4a (Grafiku Nr. 3.1. 7). Këto rezultate ishin të rëndësishme nga ana statistikore (Chi-Square test: $P < 0.001$).



Grafiku Nr. 3.1. 7 - Shpërndarja e gjenotipit sipas gjinisë së të sëmurëve

3.2. Incidenca e rasteve me hepatit kronik C sipas viteve

Siç u theksua edhe me sipër, studimi ynë përfshiu të gjithë rastet e mjekuara me hepatopati kronike C në Shërbimin e Gastro-Entero-Hepatologjisë për një periudhë pothuajse 10-vjeçare (2006-janar 2015). Në mënyrë të detajuar, shpërndarja e rasteve të mjekuara paraqitet në [Tabela Nr. 3.2. 1](#). Nga tabela, vëmë re se numri më i lartë i rasteve të mjekuara ka qenë në vitin 2008 (48 raste ose 18.1%) dhe në vitin 2014 (44 raste ose 16.6%).

Tabela Nr. 3.2. 1 - Shpërndarja e rasteve me HCV të trajtuara sipas viteve

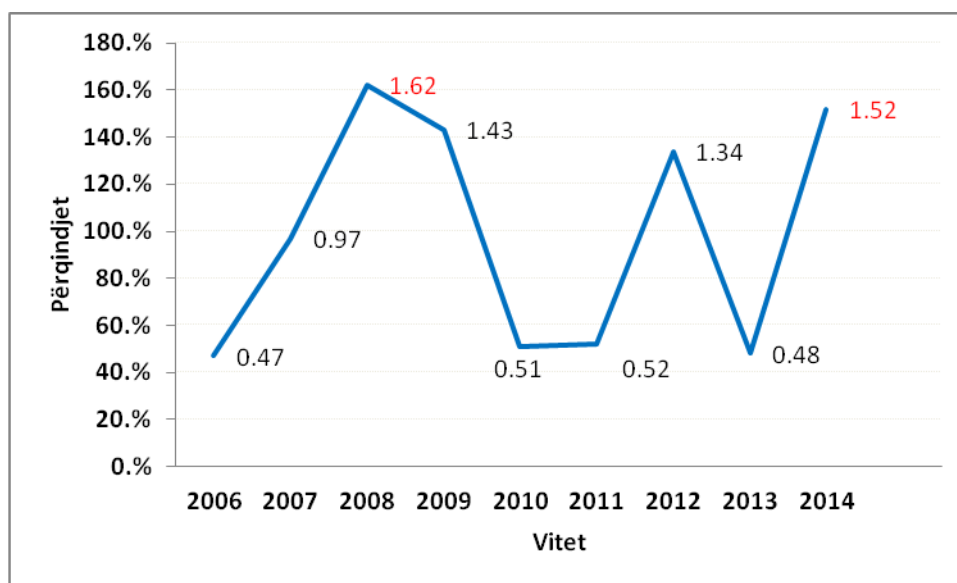
Vitet	Numri i rasteve të trajtuara	Përqindja (%)
2006	14	5.3%
2007	29	10.9%
2008	48	18.1%
2009	42	15.8%
2010	15	5.7%
2011	15	5.7%
2012	39	14.7%
2013	14	5.3%
2014	44	16.6%
Janar 2015	5	1.9%
Totali	265	100.0%

[Tabela Nr. 3.2. 2](#) paraqet nivelin e incidencës së rasteve të mjekuara me hepatit kronik C në Shqipëri (për 100 000 banorë). Vërehet se incidenca më e lartë është në vitin 2008 (1.62 raste/100 000 banorë) dhe në vitin 2014 (1.52 raste për 100 000 banorë). Në mënyrë grafike, të dhënat e incidencave vjetore janë paraqitur në [Grafiku Nr. 3.2. 1](#).

Tabela Nr. 3.2. 2 - Niveli i incidencës së të sëmurëve të mjekuar me hepatit kronik C në Shqipëri

Viti i rasteve të trajtuara*	Popullsia e Shqipërisë ²	Nr i rasteve të trajtuara me HCV	Incidenca vjetore (/100,000)
2006	3 003 329	14	0.47
2007	2 981 755	29	0.97
2008	2 958 266	48	1.62
2009	2 936 355	42	1.43
2010	2 918 674	15	0.51
2011	2 907 361	15	0.52
2012	2 902 190	39	1.34
2013	2 898 293	14	0.48
2014	2 895 000	44	1.52

*Shënim: Në vlerësimin e nivelit të incidencës nuk u përdorën të dhënat e vitit 2015, meqenëse përfshiheshin vetëm rastet e muajit janar 2015.



Grafiku Nr. 3.2. 1 - Niveli i incidencës së hepatit kronik C (2006-2014)

² Të dhënat janë marrë nga INSTAT: <http://www.instat.gov.al/al/themes/popullsia.aspx>

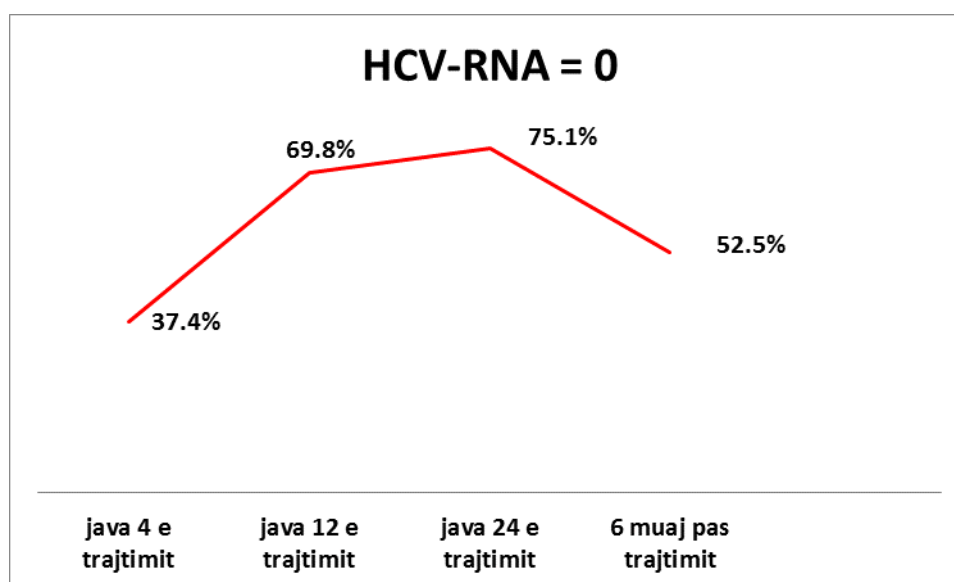
3.3. Ecuria e ngarkesës virale (HCV RNA) gjatë mjekimit

Një nga gjërat më të rëndësishme, madje më kryesorja, është ndjekja e nivelit të HCV RNA përgjatë mjekimit. Ngarkesa virale (HCV RNA) u vlerësua para fillimit të terapisë dhe gjatë saj (java 4^{rt}, 12^{te}, 24^{rt}) dhe 6 muaj pas përfundimit të mjekimit. 99 nga të sëmurët tanë (37.4%) bënë përgjigje të shpejtë virologjike RVR (Rapid Virologic Response) në javën e 4^{rt} të trajtimit. Nga numri i përgjithshëm i të sëmurëve 139 (52.5 %) arritën SVR (Sustained Virologic Response) në muajin e 6-të pas përfundimit të terapisë (*Tabela Nr. 3.3. 1*). Këta të sëmurë u konsideruan të shëruar. Interesant është fakti që me fillimin e trajtimit numri i pacientëve që arrijnë të kenë një ngarkesë virale negative vjen duke u rritur deri në 6 muajt e parë të mjekimit, por kjo situatë nuk është e qëndrueshme deri në fund të tij (*Grafiku Nr. 3.3. 1* dhe *Grafiku Nr. 3.3. 2*).

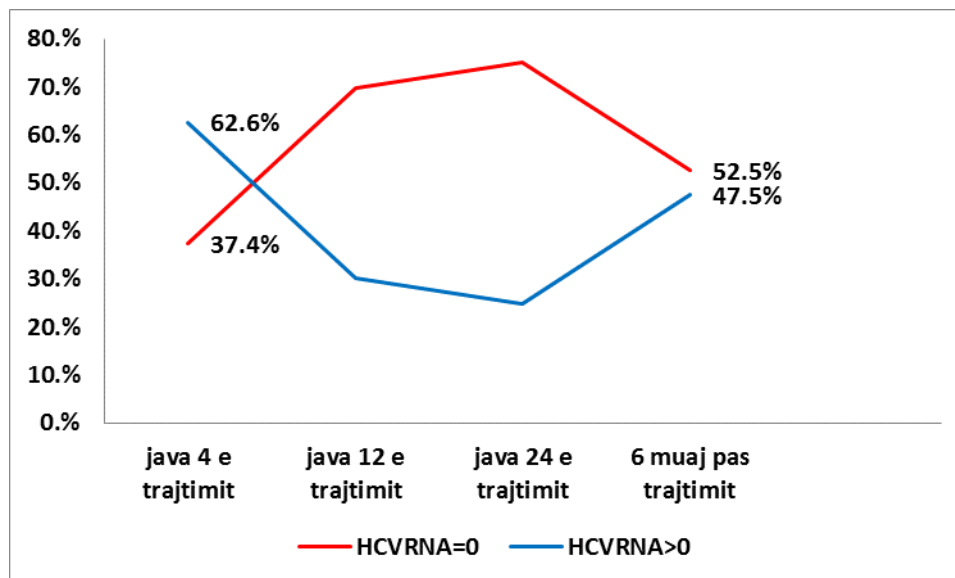
Tabela Nr. 3.3. 1 - Vlerat e ngarkesës virale sipas fazave të terapisë

Koha e matjes së HCVRNA	HCVRNA negative*	HCV RNA Pozitive*
java 4 e trajtimit	99 (37.4)	166 (62.6)
java 12 e trajtimit	185 (69.8)	80 (30.2)
java 24 e trajtimit	199 (75.1)	66 (24.9)
6 muaj pas trajtimit	139 (52.5)	126 (47.5)

*Numrat dhe përqindjet përkatëse



Grafiku Nr. 3.3. 1 - Paraqitja e ngarkesës virale =0 sipas fazave të trajtimit



Grafiku Nr. 3.3. 2 - Paraqitja e ngarkesës virale (0 vs. >0) sipas fazave të trajtimit

Në

Tabela Nr. 3.3. 2 paraqiten të detajuara shpërndarja e të sëmurëve sipas vlerës së ngarkesës virale dhe sipas fazave të terapisë dhe gjenotipit.

Rezultoni që tek të sëmurët me gjenotip 2 dhe 3, shkalla e arritjes së SVR është më e lartë (respektivisht (95.3% dhe 92.3%) krahasuar me gjenotipin 1 dhe 4 (respektivisht 42.2% dhe 41.6%).

Nga numri total i pacientëve të ndjekur, vazhduan trajtimin për 48 javë 8 raste që i përkisnin gjenotipit 2 dhe 3 raste me gjenotip 3. SVR u arrit në gjysmën e rasteve për gjenotipin 2 dhe në një pacient për gjenotipin 3.

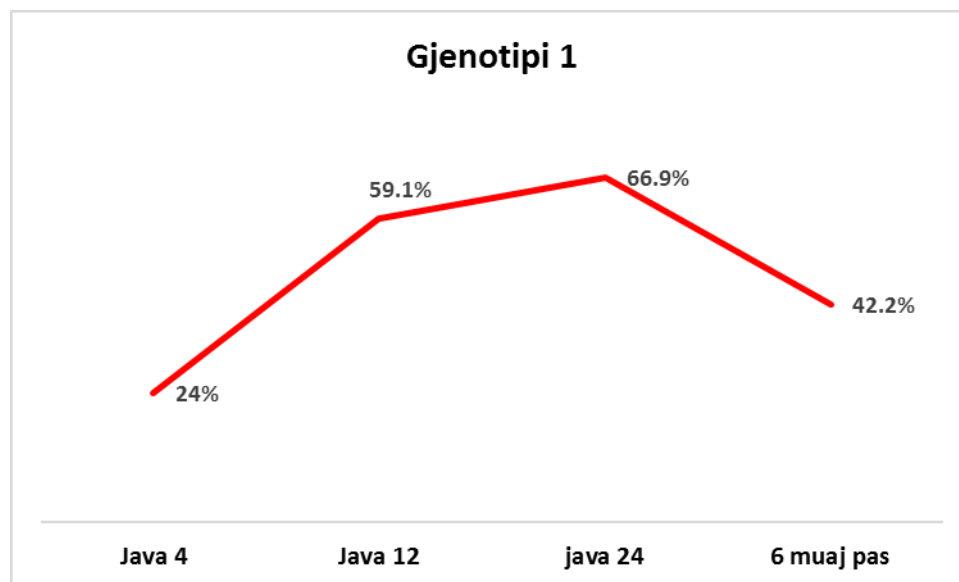
Tabela Nr. 3.3. 2 - Vlerat e ngarkesës virale sipas fazave të terapisë dhe Gjenotipit

Gjenotipi 1 (N=154)		
Koha e matjes së HCV RNA	HCV RNA = 0	HCV RNA > 0
java 4 e trajtimit	37(24)*	117 (75)
java 12 e trajtimit	91 (59.7)	63 (30.3)
java 24 e trajtimit	103 (66.8)	51(43.2)
6 muaj pas trajtimit (SVR)	65 (42.2)	89 (57.8)
Gjenotipi 2 N=86		
Koha e matjes së HCV RNA	HCV RNA = 0	HCV RNA > 0
java 4 e trajtimit	53 (61.6)	33 (38.4)
java 12 e trajtimit	76 (88.3)	10 (11.7)
java 24 e trajtimit	78 (90.7)	8 (9.3)

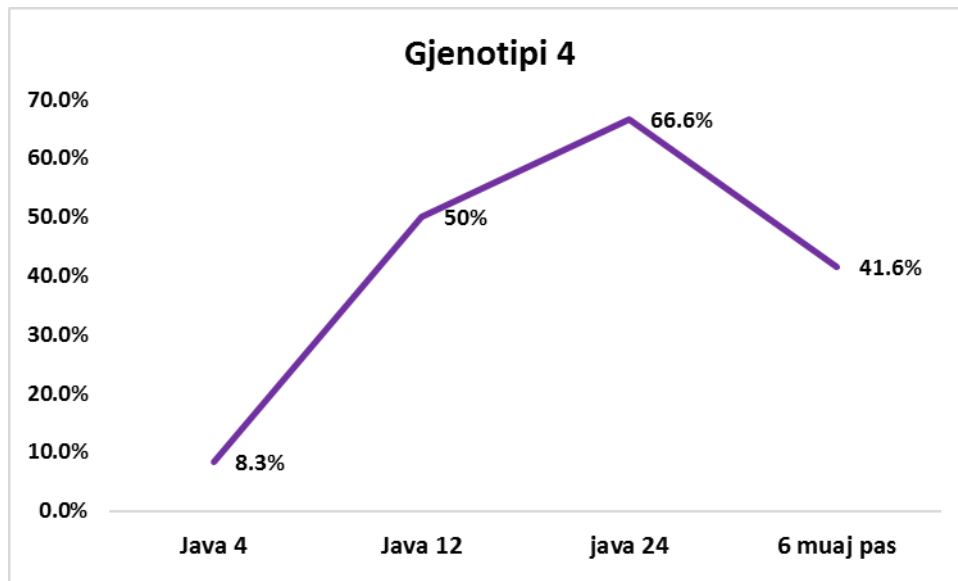
SVR (java e 48)	82 (95.3)	4 (4.7)
Gjenotipi 3		
N=13		
Koha e matjes së HCVRNA	HCVRNA = 0	HCVRNA > 0
java 4 e trajtimit	8 (61.5)*	5 (38.5)
java 12 e trajtimit	12 (92.3)	1 (7.7)
java 24 e trajtimit	11 (84.6)	2 (15.4)
SVR (java 48)	12 (92.3)	1 (7.7)
Gjenotipi 4		
N=12		
Koha e matjes së HCVRNA	HCVRNA = 0	HCVRNA > 0
java 4 e trajtimit	1 (8.4)*	11 (91.6)
java 12 e trajtimit	6 (50)	6 (50)
java 24 e trajtimit	8 (66.6)	4 (33.4)
6 muaj pas trajtimit	5(41.6)	7 (58.4)

*Numrat dhe përqindjet përkatëse

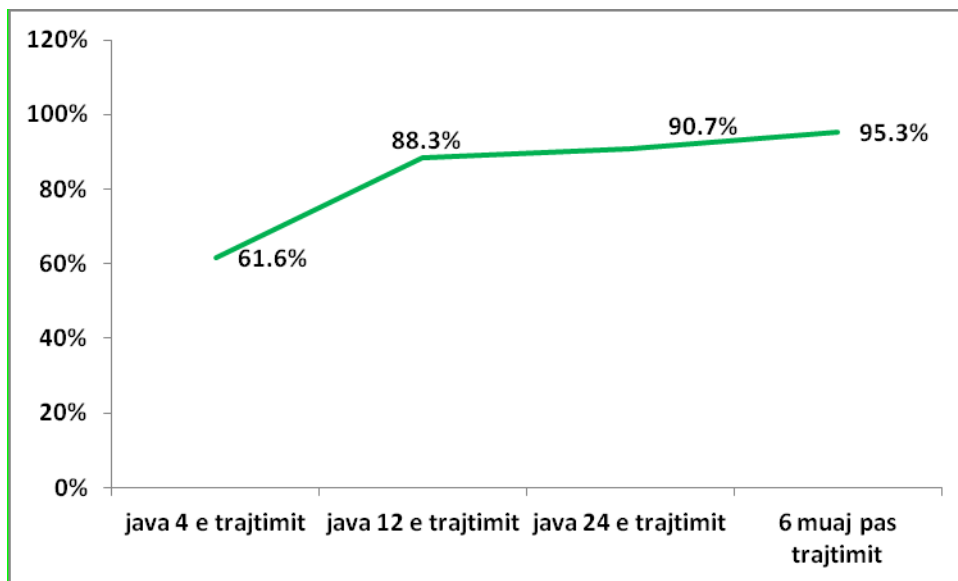
Në mënyrë të detajuar po paraqesim në formë grafike arritjen e SVR për çdo gjenotip (Grafiku Nr. 3.3. 3; Grafiku Nr. 3.3. 4; Grafiku Nr. 3.3. 5; Grafiku Nr. 3.3. 6).



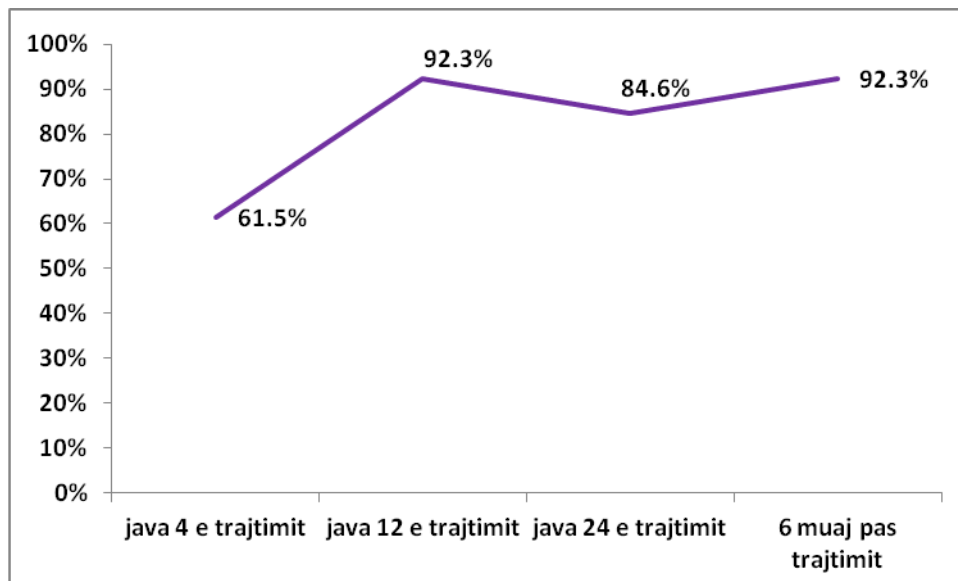
Grafiku Nr. 3.3. 3 - HCVRNA =0 sipas fazave te vlerësimit për gjenotipin 1



Grafiku Nr. 3.3. 4 - HCVRNA =0 sipas fazave te vlerësimit për gjenotipin 4



Grafiku Nr. 3.3. 5 - HCVRNA =0 sipas fazave te vlerësimit për gjenotipin 2



Grafiku Nr. 3.3. 6 - HCV RNA = 0 sipas fazave të vlerësimit për gjenotipin 3

3.3.1. Roli i karakteristikave demografike dhe të dhënave klinike në varësi të ngarkesës virale gjatë mjekimit

Tabela Nr. 3.3. 3 paraqet në mënyrë të detajuar numrin e të sëmurëve me ngarkesë virale negative, krahasuar me ata me ngarkesë virale pozitive, përgjatë çdo faze të mjekimit (në javën 4, 12, 24) dhe 6 muaj pas përfundimit të tij; lidhur me të dhënat demografike (moshë, gjini), parametrat klinikë, llojin e gjenotipit dhe ngarkesën virale para fillimit të trajtimit.

Nga të dhënat që paraqiten në tabelë u konstatua se vlerat normale të AST dhe ALT, genotipi 2 ose 3 dhe vlerat e HVC-RNA $\leq 800\,000$, janë faktorë që favorizojnë arritjen e suksesit të trajtimit të hepatit kronik C (SVR). Këto ndryshime ishin statistikiisht të rëndësishme (Chi-Square test: $p < 0.05$).

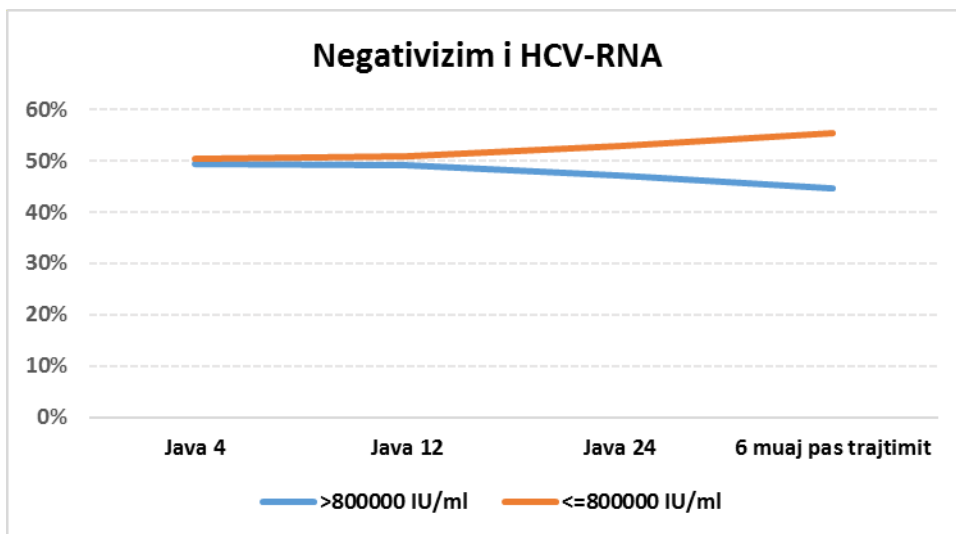
Tabela Nr. 3.3. 3 - Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe parametrave klinike sipas ngarkesës virale gjatë fazave të terapisë dhe pas përfundimit të saj

Karakteristikat demografike dhe klinike	Vlerat e HCV-RNA							
	Java e 4-të e trajtimit		Java e 12-të r trajtimit		Java e 24-të e trajtimit		6 muaj pas trajtimit	
	0	>0	0	>0	0	>0	0	>0
Mosha:								
≤45 vjeç	49 (49.1)	92 (55.4)	91 (49.2)	50 (62.5)	102(51.3)	39(59.1)	73(52.5)	68(54)
>45 vjeç	50 (50.9)	74 (44.6)	94 (50.8)	30 (37.5)	97(48.7)	27(40.9)	66(47.5)	58(48)
Gjinia:								
Meshkuj	46(46.5)	94(56.6)	97(52.4)	43(53.8)	103(51.8)	37(56.1)	71 (51.1)	69(54.8)
Femra	53(53.5)	72(43.4)	88(47.6)	37(46.2)	96(48.2)	29(43.9)	68 (48.9)	57(45.2)
ALT:								
>35 U/l	-	-	70 (37.8)	48(60)	59(29.6)	42(63.6)	33 (23.7)	103(81.7)
0-35 U/l			115(62.2)	32(40)	140(70.4)	24(36.4)	106(76.3)	23 (18.3)
AST:								
>45 U/l	-	-	42 (22.7)	34(42.5)	42 (21.1)	35(53)	16(11.5)	80(63.5)
0-45 U/l			143(77.3)	46(57.5)	157(78.9)	31(47)	123(88.5)	46(36.5)
Leukopeni:								
Po (<4000)	-	-	111(60)	51 (63.7)	127(63.8)	33(50)	23 (16.5)	14(11.1)
Jo (≥4000)			74 (40)	29 (36.3)	72 (36.2)	33(50)	116(83.5)	112(88.9)
Trombocitopeni:								
Po (<150000 mm ³)	-	-	90(48.6)	42(52.5)	105(52.8)	30(45.5)	23(16.5)	31(25.5)
Jo (≥150000mm ³)			95(51.4)	38(47.5)	94 (47.2)	36(54.5)	116(83.5)	95(74.5)
Anemi:								
Po (Hb<10 g/dl)			44(23.8)	15(18.7)	47(23.6)	15(22.7)	8 (5.8)	6(4.8)
Jo (Hb≥10 g/dl)			141(76.2)	65(81.3)	152(76.4)	51(77.3)	131(94.2)	120(95.2)
Gjenotipi:								
1 ose 4	45(25.9)	129(74.1)	107(61.5)	67(38.5)	119(68.4)	55(31.6)	75(43.1)	99(56.9)
2 ose 3	54(59.3)	37(40.7)	78(85.7)	13(14.3)	80(87.9)	11(12.1)	85(93.4)	6(6.6)
HCVRNA para terapisë:								
>800000 IU/ml	49(49.5)	68(41)	91(49.2)	26(32.5)	94(47.2)	23(34.8)	62(44.6)	55(43.7)
≤800000 IU/ml	50(50.5)	98(59)	94(50.8)	54(67.5)	105(52.8)	43(65.2)	77(55.4)	71(56.3)

*Numrat dhe përqindjet në kllapa

3.3.2. Lidhja midis vlerave të HCV-RNA para trajtimit dhe ecurisë së negativizimit të HCV-RNA sipas fazave të trajtimit

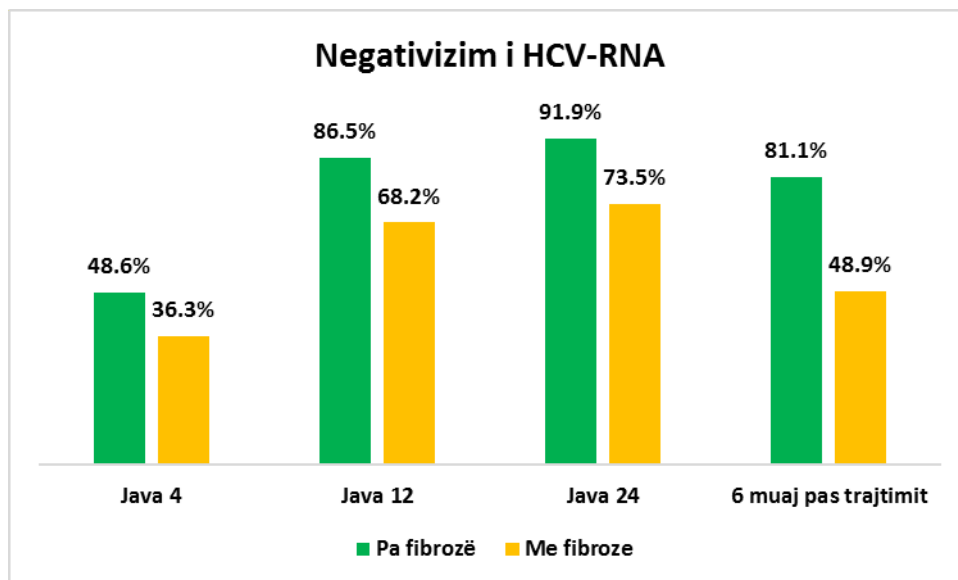
Grafiku Nr. 3.3. 7 paraqet trendin e negativizimit të HCV-RNA sipas fazave të mjekimit (java 4, 12, 24 dhe 6 muaj pas mjekimit). Vërehet se pacientët të cilët para trajtimit kanë vlerë fillestare të HCV-RNA ≤ 800,000 UI/ml arrijnë më shumë negativizim të HCV-RNA krahasuar me ata që kanë HCV-RNA > 800,000 UI/ml.



Grafiku Nr. 3.3. 7 - Trendi i negativizimit te HCV-RNA bazuar në vlerat fillestare të HCV-RNA para fillimit të trajtimit

3.3.3. Negativizimi i HCV-RNA në varësi të pranisë së fibrozës hepatike

Grafiku Nr. 3.3. 8 tregon negativizimin e HCV-RNA sipas fazave të trajtimit (java 4, 12, 24 dhe 6 muaj pas trajtimit) në varësi të pranisë së fibrozës hepatike. Konstatohet që në të gjitha rastet negativizimi i HCV-RNA është më i lartë në rastet kur nuk kemi fibrozë hepatike.



Grafiku Nr. 3.3. 8 - Negativizim i HCV-RNA në varësi të pranisë së fibrozës hepatike

3.3.4. Lidhja (shoqërimi) midis karakteristikave demografike dhe parametrave klinike para fillimit të trajtimit dhe arritjes përfundimtare të suksesit të terapisë 6 muaj pas përfundimit të saj (SVR)

Në

Tabela Nr. 3.3. 4 paraqitet lidhja midis karakteristikave demografike e parametrave klinike të pacientëve para fillimit të trajtimit dhe arritjes përfundimtare së suksesit të terapisë (HCV RNA = 0) 6 muaj pas përfundimit të trajtimit. Sipas modelit të regresionit logjistik binar (të pa kontrolluar dhe të kontrolluar për të gjithë ndryshorët e pavarur (*multivariable-adjusted models*), mosha ≤ 45 vjeç dhe femrat kanë më shumë gjasa të arrijnë SVR, edhe pse këto ndryshime nuk ishin statistikisht sinjifikante. Nga ana tjetër, vlerat normale të ALT (OR=14.39, 95%CI=7.92-26.14) dhe AST (OR=13.37, 95%CI=7.09-25.22), mungesa e trombocitopenisë (OR=3.34, 95% CI=1.44-7.89), dhe gjenotipi 2 ose 3, (OR=2.33, 95%CI=1.38-3.94) ishin përcaktorët më të rëndësishëm në arritjen e suksesit final të trajtimit të CHC. Të gjitha këto rezultate ishin të rëndësishme nga ana statistikore.

Tabela Nr. 3.3. 4 - Lidhja midis arritjes së SVR dhe karakteristikave demografike e parametrave klinike 6 muaj pas mjekimit

Karakteristikat demografike dhe klinike	Modele bruto (të pa axhustuara)		Modele multivariate [†]	
	OR (95%CI)*	P*	OR (95%CI)	P
Mosha:				
≤45 vjeç	1.00 (referencë)	0.813	1.00 (referencë)	0.182
>45 vjeç	1.06 (0.65-1.72)		0.63 (0.32-1.25)	
Gjinia:				
Meshkuj	1.00 (referencë)	0.549	1.00 (referencë)	0.885
Femra	1.16 (0.72-1.88)		0.95 (0.49-1.85)	
ALT:				
>35 U/l	1.00 (referencë)	<0.001	1.00 (referencë)	<0.001
0-35 U/l	14.39 (7.92-26.14)		6.31 (2.99-13.32)	
AST:				
>45 U/l	1.00 (referencë)	<0.001	1.00 (referencë)	<0.001
0-45 U/l	13.37 (7.09-25.22)		5.14 (2.34-11.33)	
Leukopeni:				
Po (<4000)	1.00 (referencë)	0.205	1.00 (referencë)	0.069
Jo (≥4000)	0.63 (0.31-1.29)		0.39 (0.14-1.08)	
Trombocitopeni:				
Po (<150000 mm ³)	1.00 (referencë)	0.106	1.00 (referencë)	0.005
Jo (≥150000mm ³)	1.65 (0.90-3.01)		3.34 (1.44-7.89)	
Anemi:				
Po (Hb<10 g/dl)	1.00 (referencë)	0.718	1.00 (referencë)	0.710
Jo (Hb≥10 g/dl)	0.82 (0.28-2.43)		1.31 (0.32-5.42)	
Gjenotipi:				
1 ose 4	1.00 (referencë)	0.002	1.00 (referencë)	0.009
2 ose 3	2.33 (1.38-3.94)		2.64 (1.28-5.48)	
HCV-RNA para terapisë:				
≤800000 IU/ml	1.00 (referencë)	0.876	1.00 (referencë)	0.847

>800000 IU/ml	1.04 (0.64-1.69)	1.07 (0.56-2.03)
---------------	------------------	------------------

* Raportet e gjasave (OR: sukses i plotë [N=139] vs. jo sukses i plotë [N=126]), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore nëpërmjet regresionit logjistik binar.

† Modele të kontrolluara njëkohësisht për të gjithë variablet e paraqitura në tabelë.

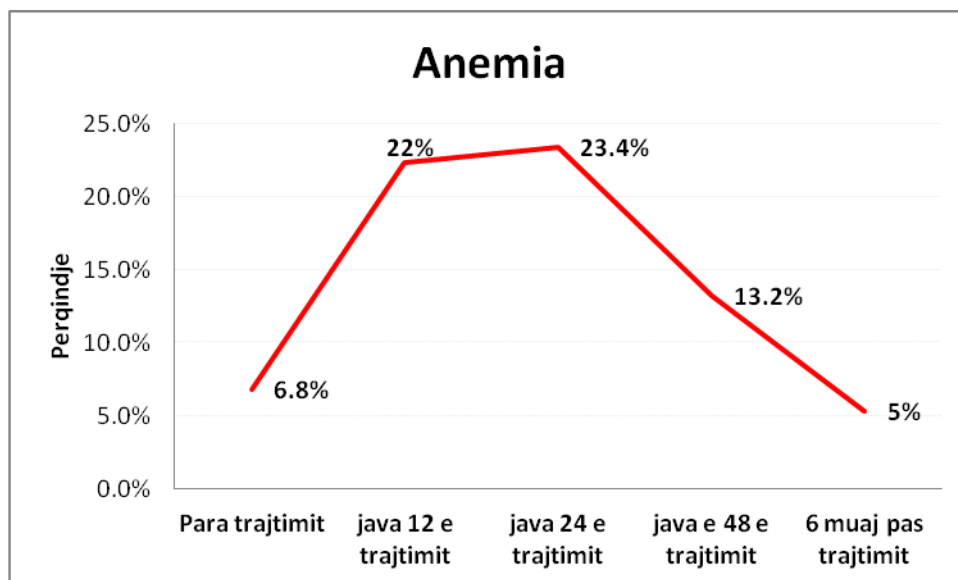
‡ Vlera e përgjithshme e sinjifikancës statistikore dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

3.4. Dukuritë anësore përgjatë mjekimit

Të gjithë pacientëve që u përfshinë në studim iu kryen analizat klinike dhe biokimike të gjakut për të vlerësuar nivelin e anemisë (nëpërmjet vlerësimit të Hb dhe numrit të eritoriciteve), leukopenisë dhe trombopenisë si dhe u vlerësuan vlerat e transaminazave (ALT, AST). Këto vlerësime u realizuan para fillimit të mjekimit dhe gjatë tij, në javët 4, 12, 24, 48 si dhe 6 muaj pas përfundimit të terapisë. Më poshtë po paraqesim në mënyrë të detajuar gjetjen e këtyre parametrave sipas fazave të trajtimit.

3.4.1. Shfaqja e anemisë në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit

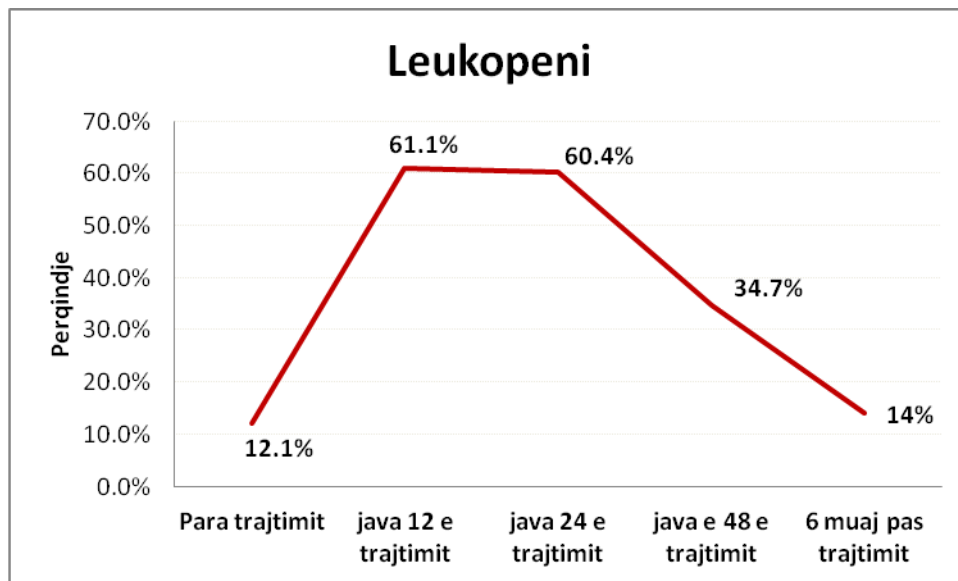
Grafiku Nr. 3.4. 1 paraqet praninë e anemisë tek të sëmurët e studiuar në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit. Vërehet se në javën e 12^{të} dhe 24^{të} të mjekimit prania e anemisë ishte më e shpeshtë (përkatesisht 22 dhe 23.4%). Por kjo situatë përmirësohet ndjeshëm (pothuajse përgjysmohet: 13.2%) në fund të vitit (java e 48-të) dhe mbetet e pranishme vetëm në 5% të të sëmurëve në fund të 6 muajit, pas përfundimit të terapisë.



Grafiku Nr. 3.4. 1 - Shfaqja e anemisë në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit

3.4.4. Ndikimi i mjekimit mbi serinë leukocitare

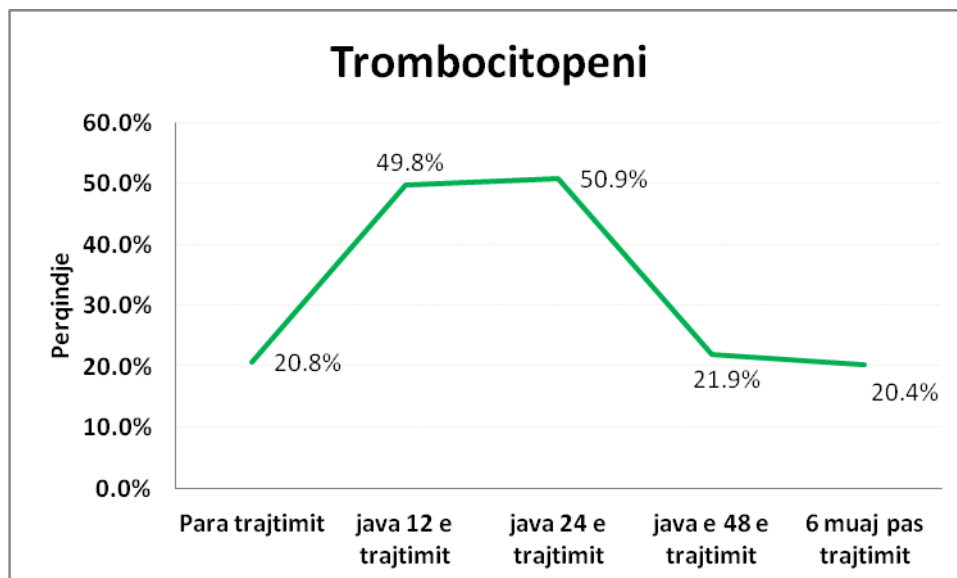
Ashtu si edhe për aneminë, shfaqja e leukopenisë përgjatë mjekimit ndjek të njëjtën linjë, vetëm se leukopenia haset më shpesh, krahasuar me aneminë. Java e 12^{te} dhe e 24^{te} e trajtimit shoqërohet me hasjen më të shpeshtë të leukopenisë tek të sëmurët (përkatesisht 61.1 dhe 60.4%). Por kjo situatë përmirësohet ndjeshëm (pothuajse përgjysmohet: 34.7%) në fund të vitit (java e 48^{te}) dhe mbetet e pranishme vetëm në 14% të pacientëve në fund të 6 mujorit, pas përfundimit të terapisë (*Grafiku Nr. 3.4. 2*).



Grafiku Nr. 3.4. 2 - Shfaqja e leukopenisë përgjatë mjekimit

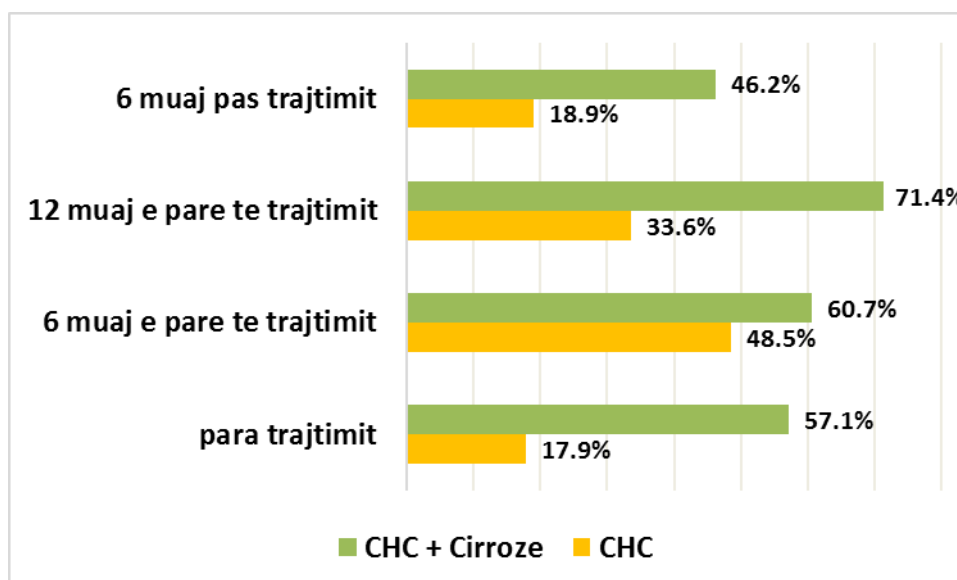
3.4.5. Shfaqja e trombocitopenisë përgjatë mjekimit

Shfaqja e trombocitopenisë është e ngjashme me atë të anemisë dhe leukopenisë. Kështu, java e 12^{te} dhe e 24^{te} e trajtimit shoqërohet me hasjen më të shpeshtë të trombocitopenisë tek të sëmurët (përkatesisht 49.8 dhe 50.9%). Situata përmirësohet ndjeshëm në fund të javës së 48^{te} (21.9%), por mbetet e pranishme pothuajse në të njëjtin nivel edhe 6 muaj pas përfundimit të terapisë (*Grafiku Nr. 3.4. 3*).



Grafiku Nr. 3.4. 3 - Shfaqja e trombocitopenisë përgjatë mjekimit

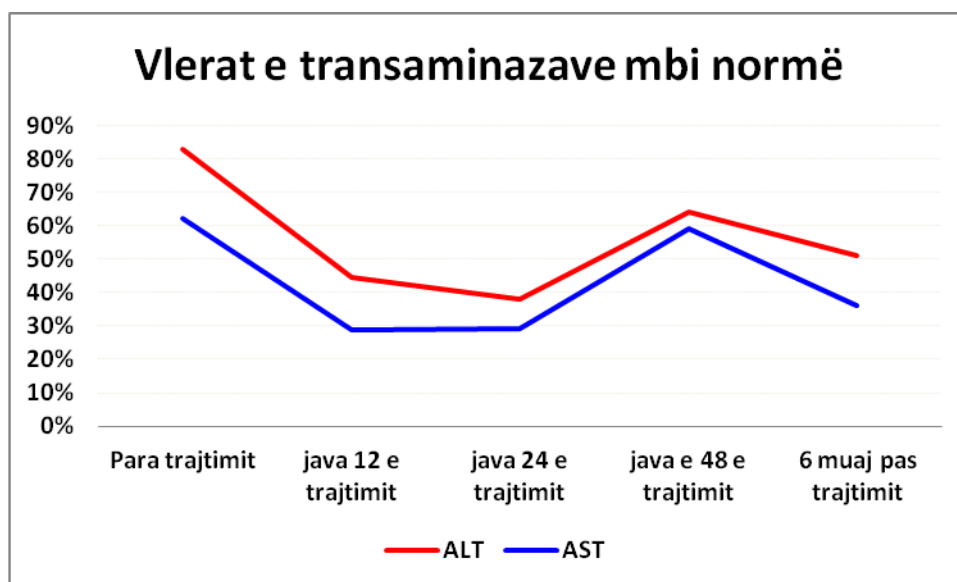
Grafiku Nr. 3.4. 4 paraqet shfaqjen e trombocitopenisë të vlerësuar në faza të ndryshme (para, gjatë dhe pas përfundimit të trajtimit). Ky vlerësim është bërë vetëm për rastet e CHC dhe CHC të shoqëruar me cirrozë hepatike. Vëmë re se në të dy rastet, trombocitopenia ka ardhur duke u rritur si efekt i trajtimit. Nga ana tjetër, ajo është ulur me përfundimin e trajtimit. Madje ky përmirësim hasset me shumë për rastet e CHC të shoqëruar me cirrozë hepatike (nga 57% para trajtimit u ul në 46% pas përfundimit të trajtimit).



Grafiku Nr. 3.4. 4 - Shfaqja e Trombocitopenisë sipas llojit të patologjisë (CHC vs. CHC me cirrozë) gjatë fazave të ndryshme të trajtimit

3.4.6. Niveli i transaminazave (AST, ALT) në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit

Të gjithë të sëmurëve të mjekuar iu vlerësua niveli i transaminazave para trajtimit, gjatë tij, si dhe 6 muaj pas përfundimit të terapisë. Nga **Grafiku Nr. 3.4. 5** vërehet se niveli i transaminazave para fillimit të mjekimit, ishte mbi normë në pjesën dërrmuese të pacientëve (ALT në 83%, AST në 62.3%). Pas fillimit të terapisë, vërehet një ulje e ndjeshme e nivelit të tyre, sidomos në fund të javës së 24^{rt} (ALT mbi normë në 38.1% dhe AST në 29.1%). Por, në gjashtëmuajorin e dytë të trajtimit konstatohet një rritje e të dy transaminazave (në fund të javës së 48^{të}), gjë që lidhet me efektin toksik të interferonit mbi qelizat hepatike. 6 muaj pas përfundimit të terapisë konstatohet se ALT ishte mbi normë 51.3% të pacientëve dhe AST në 36.2% të tyre, dmth në të sëmurët që nuk iu përgjigjën mjekimit, te të cilët HCV RNA ishte pozitive.



Grafiku Nr. 3.4. 5 - Niveli i rritur i ALT dhe AST, përgjatë mjekimit dhe 6 muaj pas tij

Tabela Nr. 3.4. 1 paraqet vlerat mesatare të transaminazave para dhe pas trajtimit të pacientëve. Vërehet se për të dy llojet e transaminazave ka një ulje të ndjeshme të vlerave mesatare të ALT dhe AST, të cilat shkojnë pothuajse në vlerat e normës pas përfundimit të trajtimit.

Tabela Nr. 3.4. 1 - Paraqitja e vlerave mesatare të Transaminazave para dhe pas trajtimit

Mesatarja aritmetike \pm SD	
Vlera mesatare e ALT para trajtimit	101.11 \pm 129.18
Vlera mesatare e ALT pas trajtimit	39.14 \pm 35.24
Vlera mesatare e AST para trajtimit	73.79 \pm 72.97
Vlera mesatare e AST pas trajtimit	37.85 \pm 28.79

Tabela Nr. 3.4. 2 paraqet vlerat mesatare te Transaminazave para trajtimit sipas gjinisë së pacientëve. Vërehet se meshkujt kanë nivele mesatare më të larta të transaminazave krahasuar me femrat, por ky ndryshim nuk ishte statistikiisht sinjifikant (ANOVA test: $P > 0.005$).

Tabela Nr. 3.4. 2 - Paraqitja e vlerave mesatare te Transaminazave para trajtimit sipas gjinisë

	Meshkuj	Femra
Vlera mesatare e AST para trajtimit \pm SD	76.19 \pm 62.55	71.10 \pm 83.29
Vlera mesatare e ALT para trajtimit \pm SD	110.04 \pm 131.47	91.12 \pm 126.35

Tabela Nr. 3.4. 3 paraqet shpërndarjen e numrit të pacientëve sipas vlerave në normë të transaminazave para dhe pas trajtimit dhe sipas gjenotipit. Në përgjithësi vërehet se numri i pacientëve që iu normalizohen vlerat e ALT dhe AST pas trajtimit rritet ndjeshëm pavarësisht llojit të gjenotipit. Por në mënyrë më të veçantë, vërehet se pas përfundimit të trajtimit ALT normalizohet veçanërisht më shumë për gjenotipin 1a dhe 2b (mbi 50% e rasteve) dhe AST për 2b. Gjithsesi këto ndryshime nuk ishin statistikiisht të rëndësishme ($P > 0.05$).

Tabela Nr. 3.4. 3 - Shpërndarja e numrit të pacientëve sipas vlerave të transaminazave para dhe pas trajtimit dhe sipas gjenotipit

Transaminazat në normë	Gjenotipi								Total
	1a	1b	2	2b	2a/c	3	4a	4e/c	
ALT para trajtimit	0 (0)	23 (15.5)	7(19.4)	0(0)	12(26.1)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (20)	45
ALT pas trajtimit	4(66.7)	61(41.2)	19(52.8)	2(50)	32(69.6)	5(38.5)	3(42.9)	3(60)	129
AST para trajtimit	2(33.3)	64(43.2)	9(25)	0(0)	18(39.1)	3(23.1)	2(28.6)	2(40)	100
AST pas trajtimit	4(66.7)	85(57.4)	22(61.1)	4(100)	37(80.4)	9(69.2)	5(71.4)	3(60)	169

3.4.7. Dukuritë e tjera anësore të mjekimit

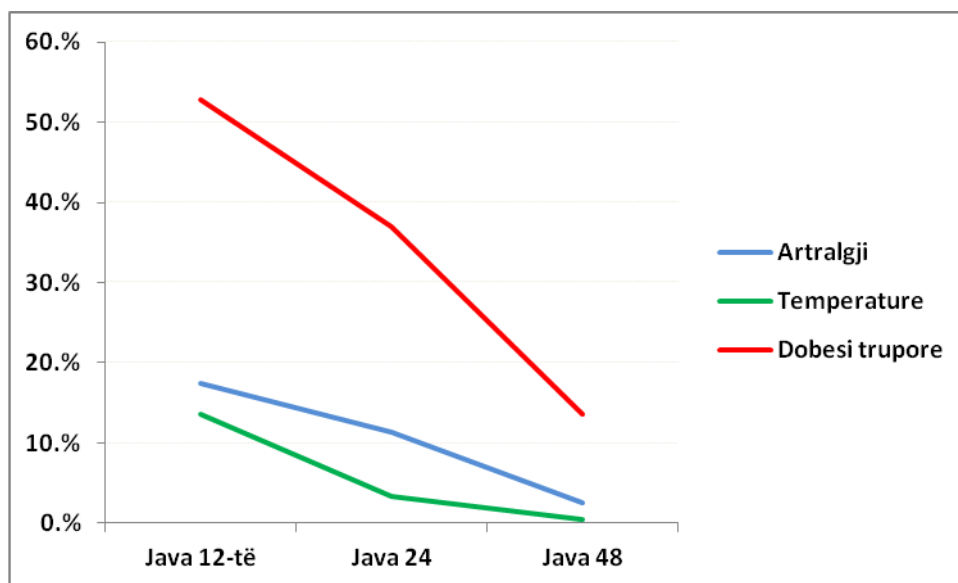
Gjatë të gjitha fazave të vlerësimit të situatës shëndetësore dhe të terapisë së pacientëve, u morën në konsideratë efektet anësore që e shoqërojnë sëmundjen, prania ose

mungesa e tyre gjatë çdo faze të terapisë. **Tabela Nr. 3.4. 4** na paraqet të dhëna për gjetjen e tyre në javët 12, 24 dhe 48. Në përgjithësi konstatohet se të gjitha efektet anësore përmirësohen ndjeshëm aty nga fundi i mjekimit dhe shkojnë drejt zhdukjes në përfundim të tij.

Tabela Nr. 3.4. 4 - Dukuritë anësore përgjatë mjekimit

Efektet anësore	Periudha e ndjekjes sipas trajtimit		
	Java 12-të	Java e 24-të	Java e 48-të
Rash kutan	3.8%	2.3%	2.6%
Alopeci	2.6%	4.2%	0.4%
Depresion	6%	3.4%	0.4%
Artralgi	17.4%	11.3%	2.6%
Pagjumësi	4.5%	2.3%	0%
Cefale	5.7%	0.8%	1.5%
Ascit	0.8%	1.5%	0%
Temperaturë	13.6%	3.4%	0.4%
Dobësi trupore	52.8%	37.0%	13.6%
Rënie në peshë	12.1%	14.3%	2.3%
Infeksione	9.8%	3.4%	4%

Efektet anësore më të shpeshta ishin *artralgjia*, *temperatura* dhe *dobësia trupore* (sindroma pseudogripale), që janë karakteristike për muajt e parë të mjekimit. Këto simptoma pakësohen me kalimin e kohës dhe zhduken fare pas përfundimit të mjekimit. (*Grafiku Nr. 3.4. 6*).



Grafiku Nr. 3.4. 6 - Prania e efekteve anësore (artralgi, temperaturë dhe dobësi trupore) në varësi të kohëzgjatjes së mjekimit.

3.5. Roli i sëmundjeve shoqëruese në efektin e mjekimit të hepatitit kronik C

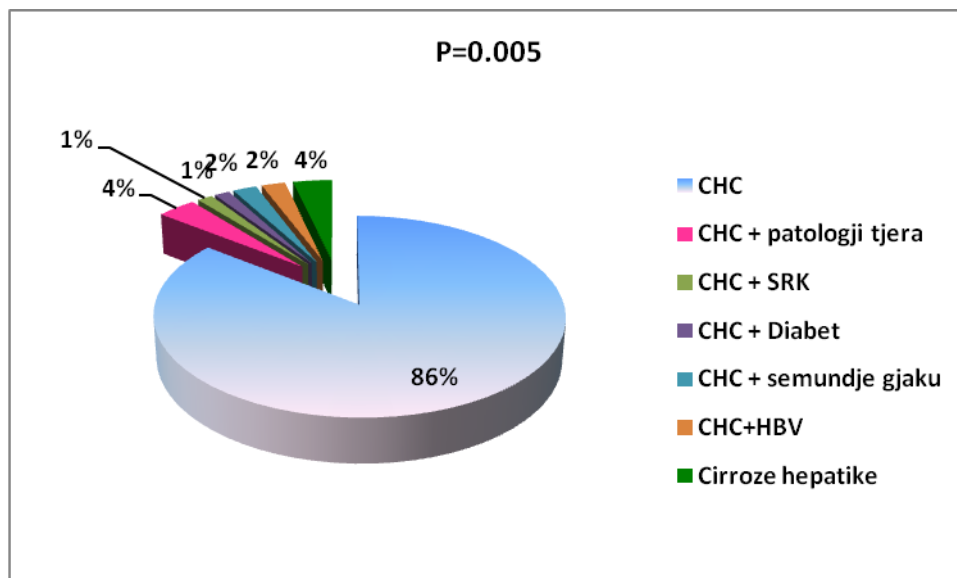
Tabela Nr. 3.5. 1 paraqet praninë e sëmundjeve të tjera bashkëshoqëruese në të sëmurët me hepatopati kronike C. Vërehet se prania e sëmundjes renale kronike (SKR), e diabetit mellitus, e hepatit kronik B si dhe prania e cirrozës, pakësojnë shanset për të arritur SVR, gjë që është e rëndësishme edhe nga ana statistikore (Chi Square test: $P=0.005$).

Tabela Nr. 3.5. 1 - Roli i sëmundjeve shoqëruese në arritjen e suksesit të terapisë (arritjen e SVR)

Diagnozat	Vlerat e HCVRNA 6 muaj pas trajtimit		Total
	0	> 0	
CHC	119 (57.5)*	88 (42.5)*	207
CHC + patologji tjera	5 (83.3)	1 (16.7)	6
CHC + SRK	2 (18.2)	9 (81.9)	11
CHC + Diabet	2 (33.3)	4 (66.7)	6
CHC + sëmundje gjaku	3 (60)	2 (40)	5
CHC+HBV	3 (33.3)	6 (66.7)	9
Cirroze hepatike	5 (23.8)	16 (76.2)	21
Totali	139 (52.5)	126 (47.5)	265 (100%)

**Numrat dhe përqindjet përkatëse në kllapa*

E njëjta dukuri paraqitet edhe në **Grafiku Nr. 3.5. 1**. Vërehet se rastet mbizotëruese që kanë arritur SVR, janë ato kur hepatiti kronik C nuk ka qenë i shoqëruar me patologji të tjera (86%) dhe ky rezultat ishte statistikisht sinjifikativ (Chi Square test: $p=0.005$).



Grafiku Nr. 3.5. 1 - Shpërndarja e diagnozave që arritën SVR

Tabela Nr. 3.5. 2 paraqet shpërndarjen e sëmundjeve shoqëruese me hepatit C sipas llojit të gjenotipit. Vëmë re se gjenotipi kryesor për rastet kur kemi CHC pa sëmundje shoqëruese është gjenotipi 1b (55.6%), i shoqëruar nga gjenotipi 2a/c (18.4%) dhe gjenotipi 2 (13%). Në mënyrë të ngjashme, në rastet kur CHC shoqërohet me SRK (81.8%) ose me HBV (61.9%), gjenotipi më i hasuar është ai 1b. Nga ana tjetër, konstatohet që në rastet kur CHC shoqërohet me diabet mellitus, gjenotipi më i hasur është 2ac (66.7%); kurse kur CHC shoqërohet me sëmundje të gjakut, gjenotipi më i hasur është 4e/c (40%).

Të gjitha këto rezultate ishin statistikisht sinjifikante (Chi-square test: $P < 0.001$).

Tabela Nr. 3.5. 2 - Shpërndarja e patologjive shoqëruese sipas gjenotipit

Diagnoza	Gjenotipi								Total
	1b	1a	2	2a/c	3	4a	2b	4e/c	
CHC	115(55.6)	5(2.4)	27(13)	38(18.4)	13(6.3)	4(1.9)	4(1.9)	1(0.5)	207
CHC + patologji tjera	3(50)	0(0)	2(33.3)	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	6
CHC + SRK	9(81.8)	1(9.1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(9.1)	0(0)	0(0)	11
CHC + Diabet	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	4(66.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	6
CHC + sëmundje gjaku	1(20)	0(0)	0(0)	1(20)	0(0)	1(20)	0(0)	2(40)	5
CHC+HBV	6(66.7)	0(0)	2(22.2)	0(0)	0(0)	1(11.1)	0(0)	0(0)	9
Cirroze hepatike	13(61.9)	0(0)	4(19)	2(9.5)	0(0)	0(0)	0(0)	2(9.5)	21
Total	148(55.8)	6(2.3)	36(13.6)	46(17.4)	13(4.9)	7(2.6)	4(1.5)	5(1.9)	265

3.6. Lidhja midis pranisë së fibrozës/cirrozës dhe suksesit të terapisë ndaj HCV

Sipas të dhënave të marra nga kryerja e elastografisë rezultoi që pothuajse në gjysmën e rasteve nuk kemi ende shfaqjen e dëmtimeve në hepar (48.7%). Tek një në tre pacientë dëmtimet janë të formës fibrozë dhe në pjesën tjetër prej 18.5 % dëmtimet paraqiten në formën e cirrozës (Tabela Nr. 3.6. 1).

Tabela Nr. 3.6. 1 - Paraqitja e shkallës së dëmtimit të heparit tek të sëmurët e marrë në studim

Shkalla e dëmtimit	Përqindja e rasteve (%)
Pa dëmtime	48.7%
Fibrozë	32.8%
Cirrozë	18.5%
Totali	100%

Tabela Nr. 3.6. 2 paraqet lidhjen midis shkallës së dëmtimit hepatic të të sëmurëve para fillimit të trajtimit dhe arritjes përfundimtare së suksesit të terapisë (HCV-RNA=0) 6 muaj pas përfundimit të trajtimit. Sipas modelit të regresionit logjistik binar (të pa kontrolluar dhe të kontrolluar) për të gjithë ndryshorët e pavarur (*multivariable-adjusted models*), prezencat e cirrozës apo e fibrozës janë përcaktorë të rëndësishëm në mos arritjen e suksesit final të trajtimit të CHC. Pra, pacientët me dëmtime të heparit kanë pak gjasa (respektivisht OR =0.08 me prezencë të cirrozës dhe OR=0.43 me prezencë të fibrozës) të arrijnë suksesin e terapisë krahasuar me pacientët pa ndryshime . Ky rezultat ishte statistikiisht sinjifikant.

Tabela Nr. 3.6. 2 - Lidhja midis arritjes së SVR dhe shkalla e dëmtimit hepatic

Shkalla e dëmtimit hepatic	Modele bruto (të pa kontrolluara)		Modele multivariate†	
	OR (95%CI)*	P*	OR (95%CI)	P
Cirrozë	0.15 (0.07-0.3)	<0.02 (2)‡	0.08 (0.036-0.175)	0.0 (1)
Fibrozë	0.58 (0.3-1.2)	0.142	0.43 (0.19-0.99)	0.049
Pa dëmtime	1 (referencë)	0.001	1.00 (referencë)	0.001

* Raportet e gjasave (OR: sukses i plotë [N=139] vs. jo sukses i plotë [N=126]), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore nëpërmjet regresionit logjistik binar.

† Modele të kontrolluara njëkohësisht për të gjithë variablet demografikë të marrë në studim.

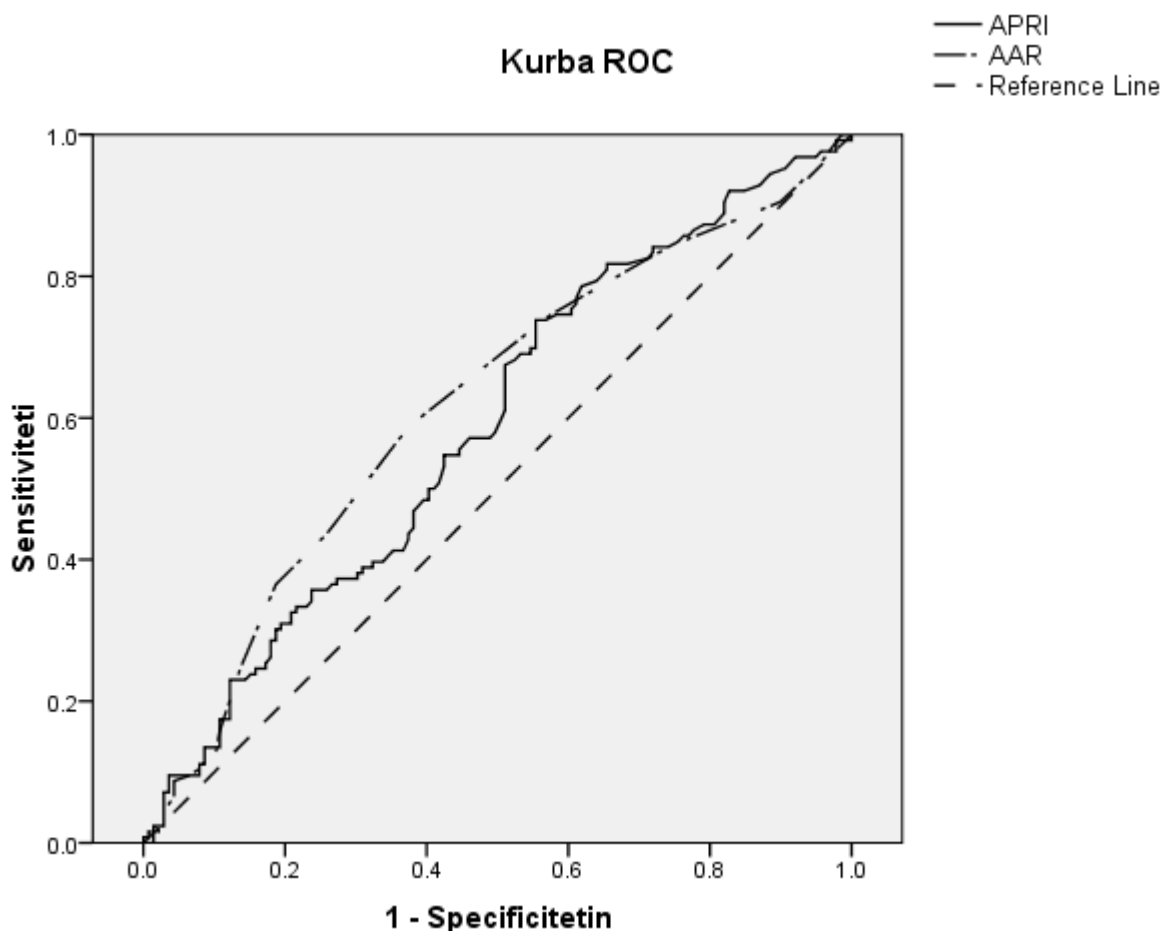
‡ Vlera e përgjithshme e sinjifikancës statistikore dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

3.7. Lidhja midis indekseve AAR dhe APRI dhe suksesit të terapisë ndaj HCV

Indekset AAR dhe APRI janë tashmë indekse joinvazive dhe shumë të thjeshta që gjenerohen në mënyrë të lehtë dhe të shpejtë nga të gjithë mjekët për shkak se bazohen në vlerat e AST, ALT dhe numrin e trombociteteve. Këto janë markues biokimik që mund të analizohen shpejt dhe pa kosto të lartë për pacientin apo për sistemin shëndetësor. Përcaktimi i aftësive të tyre në arritjen e SVR-së konsiderohet një orientim shumë efikas që para fillimit të trajtimit.

Grafiku Nr. 3.7. 1 paraqet kurbën ROC (metode statistikore) që tregon aftësinë dalluese të testeve AAR dhe APRI në fillim të mjekimit me arritjen e SVR dhe tabela paraqet zonat nën kurbë për aftësitë parashikuese të indekseve indirekte të dëmtimit hepatic (AAR dhe APRI) për arritjen e SVR-së.

Grafiku Nr. 3.7. 1 - Aftësia parashikuese të indeksit AAR dhe APRI për arritjen e SVR-së.



Sipas vlerave të përcaktuara nga analiza, zona nën kurbë për APRI është 0.587, një vlerë që tregon për një aftësi parashikuese të dobët të indeksit APRI në arritjen e SVR ; zona nën kurbë për AAR është 0.631 dhe tregon një aftësi parashikuese mesatare të indeksit AAR për arritjen e SVR-së (Tabela Nr. 3.7. 1)

Tabela Nr. 3.7. 1 - Zonat nën kurbë për aftësitë parashikuese të indeksit AAR dhe APRI për arritjen e SVR-së

Indeksi	Zona nën kurbë	P
APRI	0.587	0.014
AAR	0.631	0.001

Bazuar në metodën trade off (pra te gjetjes së një vlerë që kënaq dhe sensitivitetin dhe specificitetin e testit) të përcaktimit të *cutt off* të indekseve të AAR dhe APRI vlerat e *cut off* janë paraqitur në Tabela Nr. 3.7. 2.

Tabela Nr. 3.7. 2 - Vlera e cut off bazuar në metodën e trade off për sensitivitetin dhe specificitetin e testit

Indeksi	Cut off	Sensitiviteti	Specificiteti
APRI	0.65	70	60
AAR	0.65	75	60

Duhet te theksojmë që aftësia parashikuese në arritjen e SVR klasifikohet si e dobët – mesatare (zona nën kurbë është më e vogël se 0.7) për AAR dhe e dobët për APRI (zona nën kurbe është më e vogël se 0.7) por që gjithësesi kanë vlerë sinjifikative nga ana statistikore.

Pra vlera më të vogla se 0.65 për AAR dhe APRI tregon se individët kanë një mundësi më të madhe për të patur një SVR gjatë trajtimit. Kjo shpjegohet se në raste me AAR dhe APRI me nivele të tilla shkalla e dëmtimit hepatic është më e vogël dhe për rrjedhim dhe SVR-ja është më e arritshme.

Në Tabela Nr. 3.7. 3 paraqiten vlerat e raportit të gjasave për aftësinë parashikuese të APRI dhe AAR sipas vlerave të *cut off*. Një vlerë e indeksit APRI ose AAR më e vogël se 0.65 në fillim të marrjes së mjekimit e rrit në mënyrë sinjifikative mundësinë për arritjen e SVR (respektivisht 1.7 dhe 2.1 herë). Këto gjasa nuk ndikohet nga karakteristikat demografike si moshë, gjinia apo gjenotipi duke i përcaktuar këto indekse si parashikues të pavarur por të dobët në arritjen e SVR.

Tabela Nr. 3.7. 3 - Lidhja midis arritjes së SVR dhe vlerave cut off të AAR dhe APRI

Indeksi	OR	P(1)	CI 95 %	OR*	P (1)	CI 95%
APRI≤0.65	1.7	0.017	1.1-3.0	1.9	0.014	1.1-3.4
APRI>0.65	1 (referencë)			1(referencë)		
AAR≤0.65	2.1	0.01	1.2-3.6	2.4	0.04	1.3-4.1
AAR>0.65	1(referencë)			1(referencë)		

* Raportet e gjasave (OR: sukses i plotë [N=139] vs. jo sukses i plotë [N=126]), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore nëpërmjet regresionit logjistik binar.

† Modele të axhustuara njëkohësisht për variablet moshë, gjinie dhe gjenotipi.

‡ Vlera e përgjithshme e sinjifikancës statistikore dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

4. Diskutime

Në njohuritë tona më të mira ky është studimi i parë në Shqipëri që synon të japë një pasqyrë të plotë mbi faktorët që ndikojnë në arritjen e SVR tek të sëmurët me hepatopati kronike virale C të mjekuar me skemën Interferon të pegiluar alfa 2a dhe Ribavirinë përgjatë periudhës 2006-2014.

Virusi i Hepatitit C është një problem madhor i shëndetit publik. Ai është një patogjen i përhapur në mbarë botën dhe një nga shkaktarët kryesorë të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë. Të dhënat e vlerësimeve të fundit mbi ngarkesën e kësaj sëmundje tregojnë një rritje të seroprevalencës në 15 vitet e fundit deri në 3% (>185 milionë të infektuar)^{4,5}.

Edhe pse shkalla e incidencës të infeksionit paraqitet në rënie në vendet e zhvilluara, vdekjet nga sëmundjet hepatike të lidhura me HCV do të vazhdojnë të rriten në 20-30 vitet e ardhshme⁷. Sikurse incidenca, edhe prevalenca paraqet diferencë të mëdha në shpërndarjen gjeografike të të infektuarve, duke variuar nga 0.5% në vendet e zhvilluara, deri në 24.3% në vendet me zhvillim të ulët socio-ekonomik. Diferencë globale paraqesin edhe faktorët e riskut apo rrugët e transmetimit të virusit; ku në vendet perëndimore përdorimi i drogave intravenoze dhe sjelljet seksuale të rrezikshme janë shkaktarët kryesorë, ndërsa infektimi nëpërmjet procedurave mjekësore të pasigurta (hemotransfuzionet, injeksionet terapeutike të pasigurta, etj.) mbizotërojnë në vendet e varfra^{35, 38}.

Brenda një periudhe 30-vjeçare infeksioni kronik persistent nga HCV shoqërohet me zhvillimin e cirrozës hepatike, kancerit hepatoqelizor, insuficiencës hepatike, sëmundjes hepatike terminale dhe vdekjes. Si e tillë, sëmundja hepatike nga HCV është një nga indikatorët kryesorë për transplantin hepatic, si dhe shkak më i zakonshëm i vdekjes në pacientët HIV-pozitivë që janë nën trajtim me antiretroviralë.

Infeksioni nga HCV është vështirë të zbulohet në fazën akute pasi pacientët janë asimptomatikë, vetëm gjysma e tyre paraqesin rritje të transaminazave (>10-20-fishin e normës), apo sepse një pjesë e personave të riskuar refuzojnë apo ngurrojnë të testohen. Si pasojë e zhvillimit të qetë e të ngadaltë, shumica e të sëmurëve nuk kanë dijeni për të, dhe diagnostikimi ndodh në një stad të avancuar të sëmundjes hepatike, kur edhe mundësitë terapeutike janë të pakta. Për këtë arsye besohet se incidenca globale mund të jetë edhe më e lartë.

Pavarësisht përpjekjeve, ende nuk është arritur krijimi apo zbulimi i një vaksine kundër HCV, ndaj është shumë e rëndësishme njohja e situatës së këtij infeksionit në popullatën shqiptare. Kjo do të na lejojë një ndjekje më të mirë, zgjedhjen dhe fillimin e terapisë sipas çdo rasti dhe shmangien e komplikacioneve shëndetësore, duke çuar kështu në uljen e kostove financiare dhe në rritjen e cilësisë së jetës së pacientëve.

✓ **Niveli i Incidencës së Hepatit Kronik C**

Studimi ynë tregoi se incidenca e rasteve me infeksion nga HCV të trajtuar në Shqipëri ka ardhur duke u rritur, dhe ajo luhet nga 0.47 (2006) në 1.52 (2014) raste për 100 000 banorë.

Kjo rritje e këtij treguesi lidhet me përmirësimin e situatës së trajtimit të këtij infeksioni dhe të diagnostikimit, i cili është përmirësuar ndjeshëm në 10-vjeçarin e fundit në Shqipëri si pasojë e ngritjes së kapaciteteve diagnostikuese në nivel kombëtar, përmirësimin të sistemit të kontrollit për sëmundjet infektive në dhuruesit vullnetar të gjakut apo dhe në grupet në risk (PDI, MSM, punonjëset e seksit). Megjithatë një shpjegim mund të jetë rritja e incidencës në mes popullatave në risk, sidomos PDI. Gjithsesi, niveli i incidencës të infeksionit të HCV të trajtuar që rezultoi nga studimi ynë është në përputhje edhe me trendin e prevalencës së HCV në studime të tjera të kryer në botë dhe në Shqipëri.

Kështu, në studimin e Hanafiah et al.³³², i kryer në vitin 2013 rezultoi që ka një rritje të seroprevalencës të HCV në nivel botëror duke arritur vlerën 2.8%. Ndërkohë nga studimi i kryer nga Petruzzello³³³ et al., rezultoi që prevalenca e paravlerësuar për Evropën varion nga 1.7 në 3.1 % dhe për Evropën Qendrore ku është përfshirë dhe Shqipëria është 1.2%.

Në vendin tonë janë kryer disa studime në lidhje me prevalencën e infeksionit nga HCV në grupe të ndryshme të popullatës. Në individët me seropozitivitet të antitropave, rezultuan me HCVRNA pozitive vetëm 71.1% e tyre, me prevalencë më të lartë në meshkuj dhe në grupmoshën >25 vjeç²⁴. Disa studime të tjera të realizuara në Itali (1997) dhe Greqi (1995, 1996, 2012) mbi prevalencën e hepatiteve virale në popullata emigrantësh shqiptarë, (përkatësisht në emigrantët e rinj me moshë mesatare 25 vjeç dhe në shqiptarët e emigruar në vitet 1991-1995, emigrantët banues në Athinë, gratë shtatzëna emigrante), tregoi që prania e seromarkerve për HCV është respektivisht 0.3% , 1.75% , 1.3% , 0.6%^{25, 26, 27, 28}.

Duhet të theksojmë që ende në Shqipëri nuk kemi një studim të mirëfilltë për vlerësimin e prevalencës së HCV në popullatën e përgjithshme, ndaj të dhënat e studimit tonë janë një risi në këtë fushë.

✓ **Shpërndarja e gjenotipeve të virusit të hepatitit C sipas karakteristikave demografike të pacientëve të marrë në studim**

Nga të dhënat e studimit tonë rezultoi se gjenotipi i virusit të hepatitit C me frekuencë hasjeje më të madhe është ai 1b (në 55.8% të rasteve), ndërsa shpeshtësi më të ulët ka gjenotipi 2b (në 1.5% të rasteve). Në këtë studim asnjë nga pacientët nuk rezultoi me gjenotip 5 apo 6. Përfundimet tona lidhur me shpërndarjen e gjenotipive janë të ngjashme edhe me studime të tjera kombëtare dhe ndërkombëtare. Kështu, sipas një studimi të kryer në Shqipëri në vitin 2013, rezultoi se shpërndarja e gjenotipeve ka qenë 1b (50%), 2c (18%), 4a (14%), 3a (8%), 1a (6%)³³⁴.

Edhe të dhënat botërore japin një shpërndarje të ngjashme të gjenotipeve sikurse studimi ynë. Projekti më i madh botëror i realizuar në vitin 2014 mori në shqyrtim të gjitha studimet e publikuara nga 1989-2013 mbi prevalencën e shpërndarjes së gjenotipeve të HCV sipas rajoneve, duke i kombinuar me të dhënat e marra nga raporti i GBD (Global Burden of Disease)³³⁵ Pasi u analizuan 1217 studime që përfaqësonin 117 vende dhe rreth 90% të popullsisë botërore, u përlogarit që gjenotipi 1 ka prevalencën më të madhe në botë me rreth 83.4 milionë raste (46.2% e të gjithë të infektuarve), ku 1/3 e të cilëve janë në Azinë Lindore. Në 53% të rasteve ku u përcaktua gjenotipi, 99% të tyre ishin nëntipe 1b dhe 1a (68% dhe 31%). Ndërsa gjenotipi 1 e 3 predominojnë në shumicën e vendeve, pavarësisht statusit ekonomik, gjenotipi 4 e 5 janë më prevalent në vendet me të ardhura të pakta ekonomike, por

gjenotipet 2,4,5,6 edhe pse me prevalencë më të ulët mund të shtohen në të ardhmen në sajë të rrugëve më “efikase” të transmetimit. Sipas të njëjtit studim u konstatua se në Europën Qendrore predominon gjenotipi 1 në 89.2 % të rasteve, në Europën Lindore në 65.1% të rasteve dhe në Europën Perëndimore në 59% të rasteve. Shpërndarja për gjenotipin 2 është përkatësisht 0.1%, 4.4%, 10.8% , ndërsa në studimin tonë është 32.1%. Gjenotipi 3 është i shpërndarë sipas këtij rendi: 9.4%,30.4%,24.8%, krahasuar me rreth 4.9% të studimit tonë. Për gjenotipin 4 të dhënat janë: 1.3%, 0.1% dhe 4.9 % në Europën Perëndimore e cila ka një prevalencë të njëjtë me frekuencën e hasjes në studimin tonë (4.5%). Për sa i përket gjenotipit 5 e 6 nuk janë evidentuar raste në Europën Qendrore dhe Lindore, sikurse edhe në vendin tonë. Në Europën Perëndimore vihet re një seroprevalencë 0.5% për gjenotipin 5 (e lidhur kryesisht me migrimin).

Një studim tjetër europian (shtator-tetor 2016) na jep të dhëna për shpërndarjen europiane mbi prevalencën e gjenotipeve, duke përfshirë të dhënat e literaturës së viteve 2000-2015^{333, 336}. Studimi europian bazohet mbi të dhënat (529 artikuj) e 33 vendeve (rreth 80% e popullsisë) të grupuara sipas 3 zonave gjeografike. Në këtë studim shpërndarja sipas gjenotipit të HCV në 3 makrozona rezultoi: 70% (Europa Qendrore), 68.1% (Europa Lindore) dhe 55.1% (Europa Perëndimore) për gjenotipin 1; 21%, 26.6%, 29% respektivisht për gjenotipin 3; 3.2%, 4.3%, 8.9% është shpërndarja për gjenotipin 2. Gjenotipi 2 ka seroprevalencë më të lartë në Perëndim: Suedi, Finlandë, Rusi mbase si pasojë e shpërndarjes së gjenotipeve aziatike, por veçanërisht në Itali, kryesisht në zonat jugore të saj me rreth 26%(gjenotipi 2a/c në Italinë e Veriut dhe 2c në Italinë e Jugut). Kjo vlerë është më e përafërta me hasjen në studimin tonë (32.1%) dhe mund të shpjegohet me afërsinë gjeografike apo migracionin^{337,338}. Përsa i përket gjenotipit 4 të dhënat e frekuencës së hasjes në studim tonë janë të ngjashme me ato të zonave Qendrore (4.9%) dhe Perëndimore (5.8%). Ndërsa gjenotipi 5 e 6 paraqiten në frekuenca të papërfillshme në Europë po ashtu dhe në studimin tonë.

Sipas grup-moshave në studimin tonë vihet re dominim i gjenotipit 1(1b) në moshat <50 vjeç dhe gjenotipi 2 mbi 50 vjeç, ndryshim statistikiqisht i rëndësishëm. Shpërndarja e dy gjenotipeve kryesore në këtë mënyrë mund të shpjegohet me faktin që të dy në përgjithësi kanë të njëjtën mënyrë transmetimi (si pasojë e transfuzioneve të pakontrolluara, apo injeksioneve dhe ndërhyrjeve mjekësore të pasigurta të së shkuarës). Por mbizotërimi në moshat e reja është i lidhur edhe me hasjen më të shpeshtë të gjenotipit 1 në popullatë. Nga rezultatet tona vihet re gjithashtu një hasje më e shpeshtë e gjenotipeve 4(4a e 4e/c) dhe gjenotipit 3 në moshat nën 40 vjeç, propabilisht e lidhur me mënyrën e infektimit (PDI dhe sjellje seksuale të rrezikshme), por nga ana tjetër edhe me frekuencën më të lartë të migrimin të kësaj grup-moshe drejt vendeve të Europës Perëndimore ku gjenotipi 3 është i dyti më i shpeshtë. Kjo tendencë për inversion të shpërndarjes së gjenotipeve sipas moshës, tenton t'i afrohet në të ardhmen shpërndarjes europiane të gjenotipeve^{9, 10, 11}.

Në lidhje me shpërndarjen sipas gjinive në studimin tonë paraqiten përsëri të dhëna statistikiqisht të rëndësishme, ku gjenotipi 1a haset vetëm tek meshkujt,e lidhur edhe me rrugën e transmetimit (përdorues të drogave, MSM, sjellje të rrezikshme) - prirje kjo edhe europiane. Gjithashtu gjenotipet 4e/c, 2b dhe 3 janë më shpeshtë në meshkuj, pasojë e lëvizjeve migratore më të shpeshta apo sjelljeve të rrezikshme^{339,340}. Tek femra predominon gjenotipi

2a/c dhe 4a, shpërndarje e lidhur kryesisht edhe kjo me rrugën e transmetimit (hemotransfuzionet, manipulimet dentare).

✓ **Lidhja midis karakteristikave demografike (gjini dhe moshë) dhe arritjes së suksesit në trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik C**

Studime të shumta epidemiologjike kanë treguar se faktorët demografikë janë determinantë të rëndësishëm që përcaktojnë ecurinë e trajtimit të hepatitit kronik C. Të shumta janë studimet që tregojnë se arritja e suksesit të terapisë ndaj HCV-së është e lidhur shumë me moshën e re (nën 40 vjeç)^{273,279,341}, një gjetje e konfirmuar edhe nga studimi ynë. Kështu, në evidentimin e lidhjeve (shoqërimin) midis karakteristikave demografike e parametrave klinikë të pacientëve dhe HCVRNA=0 në faza të ndryshme të ndjekjes së pacientit (në javën e 4-të, të 12-të, të 24-të, të 48-të të trajtimit), rezultoi se moshë ≤ 45 vjeç kishte më shumë gjasa të kishte HCVRNA=0, krahasuar me moshat e tjera më të mëdha. Edhe pse ky rezultat ishte statistikisht sinjifikant vetëm për javën e 48-të të trajtimit, përsëri vlen të theksohet roli që ka moshë e re në ecurinë e sëmundjes. Një përfundim i tillë është në përputhje edhe me shumë studime të tjera ndërkombëtare. Shumica e këtyre studimeve kanë treguar se të sëmurët që arritën EVR dhe më vonë SVR kanë ngarkesë virale të ulët në baseline, moshë të re, mungesë të mbipeshës apo cirrozës, duke qenë faktorë të pavarur në lidhje me EVR^{273, 279, 341}.

Nga studimi ynë rezultoi se CHC hasej më shumë tek meshkujt (52,8%) krahasuar me femrat (47,2%), ndërsa nëse i referohemi lidhjes midis gjinisë dhe pranisë së virusit të hepatit C sipas diagnozave shoqëruese, vërejmë se CHC haset më shumë tek meshkujt (si në rastet vetëm me CHC, ashtu edhe në rastet me sëmundje shoqëruese). Këto rezultate përputhen me shumicën e studimeve epidemiologjike për Hepatitin Kronik C, në të cilat rezultoi se meshkujt janë më të rrezikuar për të patur Hepatit Kronik C¹⁸.

Lidhur me lidhjen midis gjinisë dhe HCVRNA=0 në studimin tonë u konstatua se në të gjitha rastet e vlerësimit, femrat kishin më shumë gjasa se meshkujt të arrinin vlera 0 të HCVRNA, por këto rezultate nuk ishin statistikisht sinjifikante. Gjithsesi, gjinia duhet konsideruar si një faktor i rëndësishëm përcaktues në ecurinë e trajtimit të Hepatitit Kronik C. Shumë studime ndërkombëtare e konfirmojnë pohimin tonë. Sipas tyre, ka një lidhje pozitive ndërmjet gjinisë dhe arritjes së EVR dhe SVR, edhe pse numri i femrave në studime është më i vogël se ai i meshkujve¹⁸, apo edhe pse femrat trajtohen në moshë më të madhe. Kjo mund të shpjegohet me shkallën më të ulët të fibrozës tek femrat për shkak të pranisë së estrogenit në gratë para apo perimenopauzës, konsumin më të pakët të alkoolit, apo me një shkallë më të madhe të pranisë së transaminazave normale tek femrat³⁴².

✓ **Lidhja midis llojit të Gjenotipit dhe arritjes së suksesit në trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik C**

Një nga gjetjet më interesante të studimit tonë ishte lidhja midis llojit të gjenotipit të virusit dhe arritjes së suksesit në trajtimin e Hepatit Kronik C. Në të gjitha vlerësimet e kryera gjatë gjithë fazave të trajtimit, u konstatua se lloji i gjenotipit ishte një përcaktues shumë i

rëndësishëm i ecurisë së trajtimit dhe i arritjes së suksesit të trajtimit të Hepatitit Viral C. Kështu gjasat për të patur RVR, cEVR, SVR ishin disa herë më të larta tek pacientët që i përkisnin gjenotipit 2 dhe 3 krahasuar me ata që i përkisnin gjenotipit 1 dhe 4. Të gjitha rezultatet tona ishin statistikisht sinjifikante ($P < 0.001$). Përkatësisht SVR u arrit në 95.3 % dhe 92.3 % në të sëmurët me gjenotip 2 dhe 3; ndërsa SVR u arrit në shkallën 42.2% dhe 41.6% për gjenotipin 1 dhe 4. Duke krahasuar me literaturën, në studimet e Fried et al. për gjenotipin 1 të HCV u arrit SVR në 46 % të rasteve të trajtuara për 48 javë; ndërsa për gjenotipin 2/3 u arrit SVR në shkallën 76%. Në studimin e Zeuzem et al. në trajtimin e gjenotipit 2 dhe 3 të HCV për 24 jave, SVR ishte përkatësisht 93% dhe 79% . Studimi i kryer nga Hadziyannis et al. tregoi arritjen e SVR në 51% të rasteve të trajtuara për 48 javë në gjenotipin 1, dhe 78% në gjenotipin 2/3 pas trajtimit për 24 javë. Në lidhje me pacientët e trajtuar me gjenotip 4 të HCV, Kamal et al. treguan arritjen e SVR në 69 % të rasteve pas 48 javë trajtim³⁴³.

Në pacientët e trajtuar me skemën PEG-IFN α -2a dhe ribavirinë me gjenotip 1, analiza retrospektive e mjaft studimeve nga Hadziyannis et al.²⁴², tregoi që pacientet që arrijnë RVR kanë sukses më të madh në terapi (SVR) si në skemën 24 apo 48 javëshe (pavarësisht dozës së ribavirinës), krahasuar me grupin që nuk arrin RVR.

Ka pak studime për pacientët me gjenotip 4 të trajtuar me skemën me PEG-IFN α dhe ribavirinë, ku regjimi i rekomanduar ashtu sikurse për gjenotipin 1 është 48 javë dhe RVR predikton grupin që do të ketë më shumë sukses në trajtim. Dy studimet kryesore të randomizuara janë të Kamal³⁴⁴ dhe Ferenci et al³⁴⁵ që raportojnë përgjigjen virale në javën e 4-të, ku pacientët që arrijnë RVR mund të jenë kandidatë për trajtim të shkurtuar -24 javë, në mungesë të faktorëve të tjerë si prediktues jo-të favorshëm. Në pacientët që arritën RVR në të dy studimet, SVR u arrit respektivisht 86% dhe 96%. RVR u arrit në 45% të rasteve me gjenotipin 4.

Përsa i përket pacientëve me gjenotip 3 të HCV ata paraqesin sfida të tjera gjatë trajtimit. Edhe në studimin ACCELERATE rezultatet treguan që RVR është e rëndësishme në individualizimin e terapisë në të sëmurët me gjenotip 3; ata që arritën RVR nuk kishin diferencë të rëndësishme në SVR nëse trajtohen për 16 apo 24 javë (84% vs. 89%; $P = .1$), duke sugjeruar një kohë më të vogël trajtimi. Ndërsa grupi që nuk arriti RVR, tregoi shkallë suksesi më të lartë-SVR në trajtimin me 24 javë (43% vs. 28%; $P = 0.01$), duke indikuar zgjatje të detyrueshme të trajtimit në 24 javë³⁴⁶. Zgjatja e mëtejshme e terapisë në gjenotip 3 deri në 48 javë me ngarkesë të lartë virale, në fibrozë të avancuar, në steatozë mund të ketë sens në praktikën klinike, por duhet konfirmuar në studime.

- ✓ **Lidhja midis ngarkesës virale para fillimit të trajtimit dhe arritjes së suksesit në trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik C**

Tashmë shumë studime theksojnë rolin që ka vlera e ngarkesës virale (HCVRNA) para fillimit të trajtimit dhe ecurisë së trajtimit të Hepatitit Kronik C. Studime të ndryshme marrin si nivel pragu vlerën e HCVRNA $\leq 400\,000$ UI ose $\leq 800\,000$ UI.

Në studimin tonë, para fillimit të terapisë, vetëm 117 pacientë (44.2%) kishin vlera të HCVRNA $\leq 800\,000$ UI. Kurse në vlerësimin e fundit laboratorik (6 muaj pas përfundimit të terapisë) u konstatua se 77 pacientë (55.4%) e atyre që kishin patur HCVRNA $\leq 800\,000$ UI arritën shërim të plotë (SVR).

Nga ana tjetër, në të gjitha rastet e vlerësimit të lidhjes midis ngarkesës virale fillestare dhe arritjes së SVR, u konstatua se ngarkesa virale ishte një determinant i rëndësishëm që përcaktonte ecurinë e trajtimit dhe shkallën e suksesit të terapisë. Kështu, në të gjitha vlerësimet u konstatua se pacientët që kishin një ngarkesë virale (HCVRNA) $\leq 800\,000$ UI kishin më shumë gjasa të bënin HCVRNA=0, (pra të kishin RVR, cEVR) dhe si rrjedhojë edhe të arrinin SVR, krahasuar me pacientët që kishin një ngarkesë virale $\geq 800\,000$ UI, edhe pse këto rezultate ishin statistikisht sinjifikante vetëm për arritjen e EVR ($P < 0.05$).

Edhe studime të shumta ndërkombëtare e përforcojnë rezultatin tonë lidhur me rolin që kanë vlerat fillestare të HCVRNA për të përcaktuar shkallën e suksesit të terapisë së trajtimit të Hepatit Kronik C. Në studimin e Jensen et al. u raportua një lidhje e fortë ndërmjet ngarkesës virale të ulët, RVR dhe SVR në pacientët me gjenotip 1, ku ngarkesa virale e ulët është prediktor i fuqishëm në arritjen e RVR dhe në pacientet që arrijnë RVR, shkalla e SVR ka një diferencë të vogël ndërmjet pacientëve të trajtuar me 24 javë ndaj atyre me 48 javë (88% vs. 91%)²⁷⁹.

Gjithashtu vetëm 9% e pacientëve që patën ngarkesë virale të lartë arritën RVR, duke treguar që pavarësisht arritjes së RVR pacientët me ngarkesë virale të lartë kërkojnë skema me të gjata trajtimi (48-72 jave). Gjithashtu, sipas një studimi tjetër u tregua se pacientët me ngarkesë virale të ulët ($< 200,000$ IU/mL apo $200,000-600,000$ IU/mL) kanë më shumë gjasa për arritjen e SVR, në krahasim me ata me ngarkesë të lartë virale në baseline ($> 600,000$ IU/mL; ku $P < .0001$ dhe $P = .0057$ respektivisht)²⁷⁹.

Sikurse edhe në gjenotipin 1, vlera e ngarkesës virale përpara fillimit të trajtimit dhe arritja e RVR në të sëmurët me gjenotip 4 janë ngushtësisht të lidhura. RVR në studimin e Kamal³⁴⁴ tenton të jetë më e lartë në pacientët me ngarkesë virale të ulët ($< 400,000$ IU/mL) në krahasim me ata me ngarkesë virale $> 400,000$ IU/mL.

Nëse për gjenotipin 2 ngarkesa virale në baseline luan pak rol në arritjen e SVR, në G1, G3, G4 ajo është një prediktor në suksesin e terapisë. Tek pacientët me G3 që kanë HCVRNA të ulët para trajtimit dhe arrijnë RVR, përgjigja është më e mirë (85% vs. 59% $P = 0.003$) në krahasim me ata që kanë ngarkesë të lartë. Zgjatja e terapisë nga 16 në 24 javë, tek të sëmurët me ngarkesë virale të lartë në baseline shoqërohet me një përmirësim të SVR nga 54% në 67% në studimin e von Wagner et al²⁴⁵.

- ✓ **Lidhja midis të dhënave laboratorike para fillimit të trajtimit dhe arritjes së suksesit në trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik C**

Të dhënat laboratorike të hemogramës (niveli i Hb si dhe numri i eritrociteve, leukociteve dhe trombociteve) dhe ato biokimike (nivelet e transaminazave) luajnë rol të rëndësishëm në përcaktimin e ecurisë së trajtimit të Hepatit Kronik C. Prania e anemisë, e leukopenisë dhe

trombocitopenisë (vetëm ose e kombinuar), si dhe vlerat e larta të transaminazave (AST, ALT) konsiderohen si faktorë që pengojnë arritjen e suksesit (HCVRNA=0). Këto përfundime dolën edhe nga studimi ynë, në të cilin u vu re një lidhje shumë e fuqishme sidomos midis pranisë së trombocitopenisë dhe anemisë dhe dështimit në arritjen e suksesit të terapisë.

Trajtimi i infeksionit nga HCV me skemën interferon i pegiluar alpha-2a dhe ribavirinë edhe pse është i mirëtoleruar shoqërohet me efekte anësore të shumta, ku rëndësi klinike të veçantë kanë ndryshimet në parametrat hematologjikë. Këto citopeni janë mjaft mirë të njohura si efekte të interferonit, si pasojë e mekanizmave të ndryshëm: rënie e shpejtë e të tre serive qelizore brenda 12-24 orëve të para pas injeksionit nga sekuestrimi i trombociteve dhe leukociteve në hepar dhe lien; frenimi direkt i qelizave progenitore në palcën kockore; sekuestrim të kapilarëve dhe rritje e apoptozës në të tre linjat qelizore. Ribavirina duke patur vetë efekt hemolitik i mbishtohet efekteve anësore të interferonit duke sjellë rënie të mëtejshme të vlerave të hemoglobinës. Përveç efektit nga trajtimi, trombocitopenia në të sëmurët me hepatit kronik C mund të shkaktohet edhe nga auto-imunogjeniciteti, hipersplenizmi, ulja e prodhimit të trombopoetinës.

Sidomos prania e trombocitopenisë ishte një determinant shumë i rëndësishëm. Kështu, pacientët që nuk kishin trombocitopeni para fillimit të trajtimit, kishin më shumë gjasa për të patur sukses në arritjen e EVR (OR=2.13, 95%CI=1.15-3.94), rezultat i rëndësishëm nga ana statistikore. Gjithashtu arritja e SVR (HCVRNA=0) në rastet me mungesë të trombocitopenisë është 3.34 herë më e madhe krahasuar me ato që shfaqin trombocitopeni gjatë trajtimit (OR=3.34, 95%CI=1.44 -7.89), rezultat statistiki i rëndësishëm. Një rezultat i tillë është i ngjashëm me shumë studime të tjera ndërkombëtare.

Në studimin e Lin et al. u evidentua që prezenca e trombocitopenisë si në *baseline* apo e shfaqur gjatë trajtimit, shoqërohet me rritje të dështimit të terapisë (mosarritje e SVR) dhe tendencë me të madhe për ndërprerje të saj³⁴⁷.

Rezultatet e një studimi të madh “real world” nga Wang H et al. treguan që prezenca e anemisë dhe trombocitopenisë në *baseline* thellohen gjatë trajtimit dhe shoqërohen me risk më të lartë për ndërprerjen e tij, krahasuar me rastet kur këto efekte shfaqeshin përgjatë trajtimit³⁴⁸. Përdorimi i faktorëve të rritjes për të tre seritë qelizore, mund të ketë sens gjatë trajtimit (në citopenitë preekzistuese apo të shfaqura rishtazi) për të parandaluar komplikacionet madhore dhe për të rritur shansin për SVR.

Gjatë historisë natyrore të hepatitit kronik viral C, vlerat e aminotransferazave mund të pësojnë fluktuacione të ndryshme. Rreth 30% e pacientëve me CHC kanë vlera të qëndrueshme brenda normës të alaninës aminotransferazës (ALT), pavarësisht faktit që HCVRNA është e dedektueshme. Pacientë të tillë paraqesin në përgjithësi një sëmundje hepatike të lehtë, me një progres të vonuar drejt cirrozës, ndaj jo rrallë ky grup mund të jetë në pritje të trajtimit. Jo rrallë ndodh që fillimi i terapisë të shoqërohet me *flare*-shpërthim të transaminazave³⁴⁹ apo që pacientët me transaminaza me të rritura mund të përgjigjen më mirë trajtimit³⁵⁰. Nga ana tjetër 1/3 e të sëmurëve me transaminaza normale mund të paraqesin fibrozë hepatike sinjifikante dhe nevojitet fillimi sa më i shpejtë i terapisë.

Studimi i Zeuzem et al.^{351,352} tregoi që në pacientët e trajtuar me PEGIFNa dhe ribavirinë për 48 javë, SVR u arrit në 52% të rasteve të trajtuara që paraqiteshin me persistencë të

transaminazave normale; duke mos patur ndryshime sinjifikative në arritjen e SVR në lidhje me pacientët që paraqitën transaminaza të rritura. Ndaj, vendimi për të trajtuar ose jo bëhet mbi vlerësime individuale, pavarësisht vlerave të ALT e AST. Mjekimi duhet ndërprerë gjithmonë në rastet e një rritjeje të menjëhershme të transaminazave - shpërthim të mundshëm hepatitis (*flare*).

Në studimin tonë u vu re që shumica e të sëmurëve paraqesin vlera të rritura të transaminazave në *baseline* (ALT në 83%, AST në 62.3), por kemi rënie të ndjeshme të tyre pas 12 dhe 24 javë trajtim. Kështu, vihet re një korrelacion i rëndësishëm statistikor ndërmjet arritjes së EVR dhe vlerave në normë të ALT (OR=2.70, 95%CI=1.15-6.33).

Në fund të 48-të javëve vihet re një tendencë e rritjes së tyre, ndryshime të njohura si pasojë e efektit toksik të zgjatur të trajtimit, por gjithmonë nën nivelin e baseline dhe tenton të eliminohet 24 javë pas përfundimit të tij. Të dhënat nga studimet e Ribeiro et al. dhe Kim et al. evidentojnë rëndësinë e normalizimit të transaminazave pas 4 apo 12 javëve trajtim dhe arritjes së RVR dhe EVR si prediktues të SVR^{353, 354}.

Nga analiza statistikore, për nivelin e transaminazave (ALT dhe AST) në studimin tonë rezultoi se 92.2% e pacientëve që kishin para fillimit të trajtimit ALT normale dhe 89.3% e pacientëve me AST normale arritën SVR (HCVRNA=0). Këto rezultate ishin statistikisht sinjifikante: ALT (OR=14.39, 95%CI=7.92-26.14) dhe AST (OR=13.37, 95%CI=7.09-25.22) dhe kanë rëndësi në interpretimin e faktorëve laboratorikë që influencojnë në negativizimin e ngarkesës virale. Gjithashtu, studimi konstatoi uljen e ndjeshme të nivelit mesatar të transaminazave, të cilat shkuan pothuajse drejt normës gjashtë muaj nga përfundimi i trajtimit. Të dhëna të ngjashme rezultojnë edhe në studimin e Kim et al³⁵⁴.

Lidhur me gjininë, sikurse pritej, u konstatua që meshkujt kishin nivele mesatare më të larta të transaminazave krahasuar me femrat duke sygjëruar edhe prezencën e faktorëve të tjerë në nekroinflamacion. Kurse lidhur me gjenotipin, nuk u konstatua ndonjë ndryshim sinjifikant midis normalizimit të vlerave të ALT dhe AST pas përfundimit të trajtimit dhe llojit të gjenotipit. Prirja për normalizim ndodh në të gjithë gjenotipet, por gjenotipi 1a dhe 2b kishin hasje më të shpeshtë – të dhëna jo statistikisht të rëndësishme.

✓ Lidhja midis kohëzgjatjes së terapisë dhe arritjes së RVR, EVR, ETR, SVR

Sipas rekomandimeve botërore, pacientët me gjenotip 2 e 3 trajtohen për 24 javë dhe me gjenotip 1 e 4 për 48 javë^{355,356}. Ka disa indikatorë të rëndësishëm që merren në konsideratë në arritjen e plotë dhe të suksesshme të mjekimit të infeksionit nga HCV, të tillë si RVR, EVR dhe ETR.

- ✓ RVR e percaktuar si HCVRNA e padedektueshme në serum in e pacientëve me hepatitis C në javën e 4-të të trajtimit me Peginterferon alfa dhe Ribavirinë, paraqet një moment kyç, duke na ofruar një mundësi më të hershme për vlerësimin e suksesit dhe individualizimin e kohëzgjatjes së terapisë: 48 javë për gjenotipin 1 e 4 (G1 e G4) dhe 24 javë për gjenotipin 2 e 3 (G2 e G3).

Në përgjithësi RVR është një prediktues pozitiv, i fuqishëm dhe i vlefshëm i SVR. Disa studime sugjerojnë se pacientët me gjenotip 2 e 3, ashtu sikurse edhe ata me

gjenotip 1 e 4 që arrijnë RVR , mund të jenë kandidatë për një kohëzgjatje më të shkurtër të terapisë^{27,246, 357}.

Nga ana tjetër , RVR mund të mos ketë një prediktivitet të plotë negativ dhe nuk mënjanon nevojën për një vlerësim pas 12 javësh (arritja ose jo e EVR), çka do të thotë se nuk rezulton si një kusht për ndërprerje trajtimi, por mund të përdoret si mjet për motivimin e pacientëve.

Në studimin tonë, pas javës së 4-të trajtimit gati një e treta e pacientëve tanë (99 pacientë ose 37.4%) arritën RVR (HCVRNA=0). Gjenotipi 2 dhe 3 përbënin shumicën e rasteve që kishin arritur RVR, të detajuar si më poshtë: 61.6% % e G2, (100% e G2b, 47.8% e G2a/c) dhe 61.5% e G3. Ndërsa lidhur me gjenotipin 1 dhe 4 - RVR u arrit përkatësisht në 24 % dhe 8.4% .

Janë një numër i madh faktorësh që ndikojnë në përgjigjen e trajtimit, ndaj RVR nuk duhet parë si një parametër i veçuar, por si një prej të shumtëve dhe së bashku mund të maksimizohen për të arritur SVR. Mund të paraqiten mjaft situata gjatë të cilave kursi i trajtimit i paracaktuar nga RVR mund të prishet nga një faktor klinik, p.sh.: një pacient me gjenotip 3 që ka arritur RVR, por që i duhet të reduktojë dozën e peginterferonit për shkak të neutropenisë, i duhet një periudhë 24 javore e plotë trajtimi . Çdo pacient duhet të vlerësohet individualisht dhe mjeku të marrë vendime duke gjykuar edhe faktorët kontribues.

Ka studime të ndryshme që mbrojnë ose jo teorinë e kohëzgjatjes së ndryshme të trajtimit (për gjenotipet 2 dhe 3). Kështu, rezultatet e studimeve klinike të publikuara nga Mangia et al., Dalgard et al. (që përdoren skemat e trajtimit me PEG-IFN α -2b dhe ribavirinë) dhe të von Wagner et al. (që përdoren skemat e trajtimit me PEG-IFN α -2a dhe ribavirinë) treguan se pacientët me gjenotip 2/3 që arritën RVR mund të trajtohen për 12-16 javë pa kompromentuar rezultatet ^{27, 246, 357} .

Në kontrast me të, studimi ACCELERATE nuk përdori RVR për të stratifikuar prospektivisht pacientët, duke na treguar se trajtimi me 24 javë me PEG-IFN α -2a dhe ribavirine (180 μ g/javë +800mg /d) tek gjenotipi 2 e 3 (në total) ishte superior ndaj trajtimit 16 javë (76% vs. 65%; $P < .001$)³⁵⁸. Gjithashtu në këtë studim u pa që shkalla e SVR ishte më e lartë në pacientët me gjenotip 2 që u mjekuan për 24 javë në krahasim me ata që u mjekuan për 16 javë (91% vs. 80%; $P = .0012$), si tek ata që arritën RVR(91% vs. 80%; $P = .0012$) dhe tek ata që nuk arritën RVR(58% vs. 26%; $P < .0001$).

Në studimin tonë, për të gjithë pacientët me G2 dhe G3 u ndoq skema e trajtimit për 24 javë, për të patur një aderencë më të mirë në trajtim apo për të evituar mospasjen në kohë reale të vlerave të HCVRNA-së. Për 11 të sëmurë, kohëzgjatja e trajtimit u shtua edhe me 12 javë. Pas trajtimit, 5 prej tyre arritën negativizim të HCVRNA dhe më vonë arritën edhe SVR.

Nga ana tjetër, në një studim të kryer në Tajlandë u pa se si me regjimin 16 javor të terapisë, ashtu edhe me atë 24 javor, RVR u arrit në 86% dhe 87% respektivisht. Shkalla e SVR në këtë studim ishte më e lartë në pacientët që arritën RVR, në krahasim me ata që nuk e arritën, për të dy skemat 16 e 24 javore (100% vs. 57%; $P = 0.002$) dhe (98% vs. 77%; $P = 0.015$)³⁵⁹. Kjo diferencë në rezultate e krahasuar me

studimet e tjera Perëndimore duhet interpretuar edhe si pjesë e ndryshimeve antropomorfometrike të popullatës aziatike (pesha trupore e vogël, mënyra e të ushqyerit, aktiviteti fizik etj.).

- ✓ Përcaktimi i vlerave të HCVRNA në javën e 12-të të trajtimit është gjithashtu një moment për vlerësimin dhe ndjekjen e pacientëve. EVR - Përgjigja virologjike e hershme ndahet në: cEVR - përgjigje virologjike e hershme komplete (HCVRNA negative) dhe pEVR - përgjigje virologjike e hershme e pjesshme (ulje e HCVRNA $\geq 2\text{-log}_{10}$) në javën e 12 -të. Kjo ka vlerë të madhe në prediktimin e SVR, (vlerë prediktive negative) pasi 97%-100% e pacientëve që nuk arrijnë EVR nuk arrijnë as SVR. Vlera pozitive prediktive e cEVR për SVR është më pak e fuqishme ($<70\%$)^{234, 278}, pra pacientët që arrijnë cEVR kanë 70% shanse për SVR. Studimi i drejtuar nga Fried *et al* tregoi që vetëm 3% e atyre që nuk arrijnë EVR, do të kenë sukses në trajtim (SVR), sikurse dhe vetëm 75% e të sëmurëve që arrijnë EVR. Megjithatë keto pohime nuk janë të “ngurta”, por varen nga popullata e trajtuar, nga doza e preparateve, kohëzgjatja e terapisë, etj. Sot, si AASLD dhe EASL përdorin cEVR dhe pEVR për të përcaktuar rregullat e ndërprerjes së terapisë dhe për të evituar efektet anësore që lindin nga vazhdimi i terapisë^{355, 356}. Rëndësia e përdorimit klinik të EVR është studiuar më shumë në lidhje me trajtimin e pacientëve me gjenotip 1 dhe ka më pak të dhëna në lidhje me gjenotipet e tjerë. Aderimi sa më i mirë në terapi, marrja e dozave optimale të trajtimit janë kusht për një impakt pozitiv në arritjen e EVR^{251, 360}.

Studimi me reçent mbi rolin e EVR dhe faktorëve që ndikojnë në të është i Javier García-Samaniego *et al*³⁶¹. Ky studim analizoi 1014 pacientë të gjenotipeve të ndryshëm, që u trajtuan me biterapi dhe tregoi që 70% e tyre arritën cEVR dhe 18% pEVR (total 87%). Rezultatet treguan diferencë sinjifikative në arritjen e EVR në lidhje me gjenotipin: pacientët me gjenotip 2/3 arritën EVR në 96% të rasteve, kurse ata me gjenotip 1/4 në 83% të rasteve ($P < 0.001$). Këto rezultate ishin më të larta nga ato të realizuara më parë nga Ferenci *et al.* dhe Fried *et al* (34% deri në 64%)³⁶².

Edhe rezultatet në studimin tonë janë të ngjashme me studimin e mësipërm: pothuajse 70% e pacientëve arritën cEVR, ku përqindjen më të lartë e zinin rastet që i përkisnin gjenotipit 2 dhe 3; përkatësisht 88.3% e G2 dhe 92.3% e G3 (100% e G2b, 89% e G2a/c). Ndërkohë, vetëm 59.7% e G1 dhe 50% e G4 (59.5% e G1b, 50% e G1a, 57.1% e G4a, 40% e G4e/c) arritën cEVR. Të gjitha këto ndryshime ishin statistikisht sinjifikante ($P < 0.001$).

- ✓ Përsa i përket vlerësimit të HCVRNA në javën e 24-të të trajtimit, ajo konsiderohet si pikë e ndërmjetme për pacientët me gjenotip 1 e 4 dhe si pikë përfundimtare e trajtimit për pacientët me gjenotip 2 e 3 (ETR- end of treatment response). Këto rezultate gjithmonë vlerësohen në lidhje me vlerat e HCVRNA në *baseline* (para fillimit të trajtimit) dhe veçanërisht me vlerësimin përfundimtar (arritjen ose jo të SVR). Në studimin tonë, nga 99 pacientë që i përkisnin gjenotipit G2 dhe G3, 88 pacientë (ose 88.8% e atyre G2 dhe G3) arritën të kishin HCVRNA=0 në javën e 24 të trajtimit ($P < 0.001$). Ndërsa lidhur me gjenotipin 1 dhe 4 pas 24 javë trajtim u arrit negativizim i HCVRNA në 66.8% për G1 dhe 66.6% për G4.

Në pacientët e trajtuar me G2/3 apo G1/4, tek të cilët HCVRNA është e dedektueshme pas 24 javë trajtimi, por që kanë patur ulje të konsiderueshme të vlerave të ngarkesës virale $>2 \log_{10}$ (përgjigje e vonuar virale) mund të tentohet zgjatja e kohës së mjekimit respektivisht në 48 dhe 72 javë. Këtu përfshihen zakonisht pacientët e “vështirë” për t’u trajtuar.

Aktualisht me skemat e reja të trajtimit të hepatitis kronik C, vlerësimi i ngarkesës virale në javën e 24-të ka me tepër vlerë për të përcaktuar rregullat e ndërprerjes së trajtimit, duke evituar kohëzgjatjen dhe efektet anësore të lidhura me të.

ETR jo-detyrimisht predikton SVR, por prania e saj është e nevojshme në përbushjen e SVR. Studimet tregojnë se një përgjigje e përkohshme gjatë trajtimit shoqërohet me relaps-rikthim në 10%-25% tek pacientët me regjime optimale trajtimi. Këta pacientë kanë benefite afatgjata të pakta. Shkaku i rikthimit në shumicën e rasteve është i pakuptueshëm. Ai mund të lidhet me trajtimin më të shkurtër, mungesë të marrjes apo doza më të vogla të ribavirinës, me shkallën e fibrozës hepatike apo pranisë së cirrozës. Ritrajtimi i këtyre pacientëve me të njejtën skemë mjekimi, por me doza më të larta shumë pak është i rekomanduar²²³.

- ✓ Mbështetur në rekomandimet e AASLD dhe EASL themi se: arritja e SVR si qëllimi final i trajtimit arrihet në 40% - 54% te pacientët me G1 të trajtuar me PEGIFN α -2a dhe ribavirinë për 48 javë; 65%-82% të rasteve te pacientët me G2/3 të trajtuar me PEGIFN α -2a dhe ribavirinë për 24 javë; 55%-69% të rasteve te pacientët me G4 të trajtuar me PEGIFN α -2a dhe ribavirinë për 48 javë. Nga keto rezultate shihet se G2/3 i përgjigjet më mirë trajtimit (G2 më shumë se G3) në krahasim me G1/4 (G4 i përgjigjet më mirë trajtimit se G1).

Në studimin tonë u konstatua që pacientët që i përkasin gjenotipit 1 dhe 4 arrijnë SVR në 42.2% dhe 41.6% të rasteve, kurse pacientët që i përkasinin G2 dhe G3 kishin një shkallë më të lartë të arritjes së SVR krahasuar me mesataren e studimeve (95.3% dhe 92.3% respektivisht). Këto ndryshime ishin statistikisht sinjifikante.

Ndjekja afatgjatë e pacientë që arrijnë SVR ka treguar që ata ruajnë këtë përgjigje në më shumë se 95% të rasteve. Përveç të trajtuarve që arrijnë SVR është edhe grupi i pacientëve që nuk i përgjigjen - non responders (NR) skemës së trajtimit. Zakonisht, këta përbëjnë rreth 1/3 e pacientëve të trajtuar, të cilët asnjëherë nuk bëjnë negativizim të HCVRNA, pavarësisht rënies së titrit të saj gjatë trajtimit. Ritrajtimi i këtyre pacientëve me të njejtën skemë kryesisht për G1 si më i studiuar mund të çojë në sukses nga 4%-14% të rasteve^{363,364}.

Në studimet e shumta vihet re një rritje e numrit të NR dhe meqenëse sëmundja dhe ecuria e tyre mbetet e pakontrolluar, ata do të shfaqin një rritje të mortalitetit dhe morbiditetit të lidhura me infeksionin kronik nga HCV. Në studimin tonë non-responders (NR) më të shumtë në numër i përkasinin gjenotipit 1 dhe 4, në përqindje pothuajse të njëjtë për të dy llojet e gjenotipeve (57.8% nga G1 dhe 58.4% nga G4). Ky duhet të jetë grupi i pacientëve që më së pari duhet t’i nënshtrohet skemave të reja të trajtimit në të ardhmen. Kurse nga pacientët G2 dhe G3, vetëm 11 pacientë nga 99 në total ishin non-responders. Pas trajtimit edhe për 12 javë të tjera, 5 prej tyre arritën vlera 0 të HCVRNA dhe më vonë arritën edhe SVR.

Studimet sipas Berg et al. dhe Pearlman et al. tregojnë që tek pacientët me G1 që kanë HCVRNA të dedektueshme pas 4 dhe 12 javësh, por që kanë ulje të saj të konsiderueshme në javën e 24, zgjatja në 72 javë e trajtimit rrit shkallën e përgjigjes në krahasim me terapinë standarte 48 javore respektivisht 29% vs. 17% [$P_p = .04$] dhe 39% vs. 18% [$P = .03$]^{249,365}.

Studimi i Sanchez-Tapias et al.²⁸¹ raportoi se pacientët e të gjithë gjenotipeve të trajtuar me PEGIFN α -2a dhe ribavirinë, të cilët nuk arritën negativizim të HCVRNA pas 4, 12, 24 javësh; shkalla e SVR u rrit në menyrë sinjifikative në pacientët e trajtuar për 72 javë (G1/4) dhe 48 javë (G2/3) (45% vs. 32%; $P = .014$). Këto rezultate tregojnë për ekzistencën e një popullate të vogël që mund të arrijnë SVR me zgjatjen e terapisë. Studimet treguan që jo vetëm zgjatja e terapisë pas javës së 24-të dhe 48-të, por edhe dozat e preparateve të përdorura (ulja e dozës pas skemës standarte) tregon lidhje të rëndësishme në arritjen e SVR.

Në studimin tonë, ne nuk i trajtuam pacientët G1 dhe G4 më shumë se 48 javë.

Lidhja midis pranisë së sëmundjeve shoqëruese dhe arritjes së suksesit në trajtimin e pacientëve me Hepatit Kronik Viral C

Zakonisht rastet me Hepatit Kronik C shoqërohen edhe me sëmundje të tjera, prania e të cilave në shumicën e rasteve përkeqëson arritjen e suksesit në trajtim. Në studimin tonë rezultoi se të sëmurët në stadin e Cirrozës hepatike, Sëmundje Renale Kronike (SRK) dhe Hepatit Viral B ishin patologjitë më të shpeshta shoqëruese të Hepatitit Kronik C. Cirroza, Diabeti Mellitus tip II (DM) dhe SRK haseshin më shpesh te meshkujt me infeksion nga HCV, kurse Sëmundjet e gjakut dhe Hepatiti Viral B shoqëronin më shumë femrat me CHC. Karakteristikë ishte fakti që prania / shoqërimi i Hepatit Kronik C me diabetin, cirrozën dhe SRK ulin shanset për të arritur SVR (vetëm 33.3% e pacientëve me diabet, 23.3% e pacientëve me cirrozë dhe 18.2% e pacientëve me SRK arritën SVR). Të gjitha këto rezultate ishin statistikisht sinjifikante ($P < 0.001$).

Ekziston një lidhje ndërmjet hepatitit kronik të shkaktuar nga HCV dhe diabetit mellitus tip II. Studime të shumta tregojnë një prevalencë më të lartë të inflamacionit të shkaktuar nga HCV te pacientët me diabet krahasuar me grupet e kontrollit, sikurse është vërtetuar edhe që diabeti mellitus ka prevalencë më të rritur tek të sëmurët me hepatit kronik viral C. Gjithashtu është vërtetuar që si diabeti dhe insulinorezistenca janë faktorë të pavarur në zhvillimin më të shpejtë të fibrozës hepatike (ndryshime histologjike dhe klinike) dhe mospërgjigje ndaj trajtimit me skemën PEGIFN α -2a dhe ribavirinë. Në studimin e Andrade et al. të 1059 të sëmurëve me CHC të trajtuar u evidentua që SVR u arrit më pak në grupin e pacientëve me vlera të rritura të glicemisë esëll (impaired fasting glucose) dhe/ose me diabet mellitus tip II³⁶⁶.

Infeksioni nga HCV tek të sëmurët me SRK përbën një problem madhor shëndetësor botëror dhe janë ngushtësisht të lidhur. Ky infeksion mund të shoqërohet me manifestime

ekstrahepatike renale dhe nga ana tjetër, hemodializa përbën në vetvete një rrishtje të rritur për infeksion nga HCV krahasuar me popullatën e përgjithshme. Trajtimi me skemën PEGIFN α -2a dhe ribavirinë i këtij grupi të sëmurëve paraqet sfida të shumta, duke u shoqëruar me shkallë të ulët të përgjigjes virale, modifikim të dozave të preparateve, ndërprerje të trajtimit, tolerancë të ulët. Meta-analiza e shumë studimeve prospective në trajtimin e pacientëve me SRK, ka treguar një nivel të arritjes së SVR që varion nga 30% deri në 50%, e lidhur ngushtë me shkallën e rritur të ndërprerjes së trajtimit (27%-50% e të sëmurëve) apo me llojin e gjenotipit (G1 me SVR më të ulët)^{367,368}.

Shqetësimi më i madh në këtë grup është mungesa e sigurisë dhe e efikasitetit të barnave, për shkak të efekteve të tyre. Ndaj, zgjidhja më e mirë do të ishte parandalimi dhe testimi në mënyrë periodike e të gjithë të sëmurëve me SRK dhe trajtimi në të ardhmen me preparate DAA.

Lidhur me gjenotipet, u konstatua se gjenotipi G1 haset në shumicën rasteve të sëmundjeve shoqëruese si SRK (81.8%) dhe Cirrozës hepatike (61.9%). Kurse diabeti haset më shumë për gjenotipin G2a/c (66.7%). Këto ndryshime ishin statistikiisht sinjifikante ($P < 0.001$).

Lidhja midis shkallës së dëmtimeve hepatike dhe arritjes së SVR

Një përparësi e studimit është dhe paraqitja e eksperiencës mbi lidhjen midis shkallës së dëmtimit hepatic në elastografi dhe arritjes së suksesit në trajtim.

Siç dhe u paraqit më lart gjatë analizimit të të dhënave në kapitullin e rezultateve, shkalla e dëmtimit të heparit si pasojë e HCV-së në momentin e fillimit të terapisë me Interferon të peguiluar alfa 2a dhe Ribavirinë ka një ndikim të dukshëm në arritjen e SVR-së.

Nëse në elastografi gjenden ndryshime të dukshme në strukturën hepatike, atëherë këta pacientë kanë mundësi më të vogla (gati 90 % për presencë cirrozë dhe 57 % në prezencë të fibrozës) për të arritur SVR kur krahasohen me pacientë në të cilët nuk janë evidentuar ndryshime në strukturën hepatike.

E thënë ndryshe tek pacientët me ndryshime cirrotike gjatë elastografisë mundësia për të arritur SVR është mjaft e ulët duke e vështirësuar në këtë mënyrë qëllimin e mjekimit tek këta individë.

Edhe kur ndikimi i dëmtimeve strukturore hepatike në arritjen e SVR u kontrollua për faktorë të tjerë demografikë (mosha në momentin e fillimit të mjekimit dhe gjinia) dhe gjenotipi, ai (shkalla e dëmtimit hepatic sipas elastografisë) vazhdon të jetë sinjifikant. Kjo tregon që shkalla e dëmtimit strukturor të heparit në fillim të trajtimit duhet konsideruar një faktor i pavarur përcaktues në arritjen e SVR.

Gjetjet e studimit tonë janë në përputhje me një sërë studimesh që kanë si objektivin e tyre analizimin e faktorëve që ndikojnë në arritjen e SVR-së në pacientët me HCV. Në të gjitha studimet nënvizohet fakti që prezenca e cirrozës e bën më të vështirë arritjen e SVR-së duke e përcaktuar mungesën e dëmtimeve hepative si prediktor të arritjes së SVR-së^{278, 286, 288, 369,370,371}, por megjithatë trajtimi dhe në këta pacientë shihet si një pjesë e rëndësishme e parandalimit të komplikacioneve të HCV-së; si : hepatokarcinoma (EASL 2015).

Pra , vlerësimi i kryer në elastografi mbi shkallën e dëmtimit na orienton më së miri se tek cili individ nën trajtim të presim arritjen e SVR-së. Në rastet kur SVR nuk arrihet, duhet të kryhet një investigim më i mirë për të gjetur arsyet e mos suksesit së saj.

Lidhja midis indekseve AAR dhe APRI dhe arritjes së SVR

Indekset AAR dhe APRI janë tashmë indekse joinvazive dhe shumë të thjeshta që gjenerohen në mënyrë të lehtë dhe të shpejtë nga të gjithë mjekët për shkak se bazohet në vlerat e AST, ALT dhe numrin e trombociteteve. Këto janë markues biokimik që mund të analizohen shpejt dhe pa kosto të lartë për pacientin apo për sistemin shëndetësor. Përcaktimi i aftësive të tyre detektuese në arritjen e SVR-së konsiderohet një orientim shumë efikas në fillim të trajtimit.

Studimi ynë arriti në përfundimin se AAR dhe APRI kanë një aftësi përcaktuese/dalluese për arritjen e SVR-së dhe aftësia përcaktuese më e lartë është për AAR. Madje studimi në mënyrë modeste arriti të përcaktojë dhe vlerat e *cut off* bazuar në metodën e *trade off* për sensitivitetin dhe specificitetin e testit duke përcaktuar si për AAR dhe APRI një vlerë prej 0.65. Pra vlera më të vogla se 0.65 për AAR dhe APRI tregon se individët kanë një mundësi më të madhe për të patur një SVR gjatë trajtimit. Kjo shpjegohet se në raste me AAR dhe APRI me nivele të tilla shkalla e dëmtimit të heparit është më e pakët dhe për rrjedhim dhe SVR-ja është më e arritshme.

Këto përfundime janë në koherencë me studime të tjera të cilat i përcaktojnë AAR dhe APRI si prediktor të shkallës së dëmtimeve hepatike^{372,373,374,375}. Duhet te theksojmë që aftësia parashikuese në arritjen e SVR klasifikohet si e dobët –mesatare (zona nën kurbë është më e vogël se 0.7).

Efektet anësore gjatë trajtimit të pacientëve me Hepatit Kronik C

Gjatë trajtimit me PEGIFN α -2a dhe ribavirinë mund të shfaqen mjaft efekte anësore, të cilat duhen marrë në konsideratë gjatë trajtimit të pacientëve me hepatitis kronik C.

Efektet anësore të Interferonit ndahen në: efekte të lidhura me frenimin e palcës kockore, simptoma “gripale”, çrregullime neuro-psikiatrike, sindroma autoimune. Efekti kryesor anësor i ribavirinës është anemia hemolitike, pa harruar teratogjenitetin e saj. Prania e këtyre efekteve mund të çojë në ndërprerje të parakohshme të trajtimit në 10%-20% të rasteve apo të kërkojë modifikimin e dozës në 20%-30% të tyre²⁸⁸.

Frenimi i palcës kockore jep ulje të granulociteve dhe të trombociteve, të cilat janë të moderuara nëse janë në vlera normale përpara fillimit të trajtimit. Ulja e dozës së PEGIFN është e nevojshme në të gjitha rastet ku vihen re prani të vlerave të ulura që para trajtimit, sidomos në cirrozë hepatike. Në rastin e neutropenisë mund të përdoren faktorët e rritjes dhe stimulimit të kolonisë granulocitare për stabilizimin e vlerës numerike të tyre^{376,377}.

Simptomat gripale me të zakonshme janë: temperatura, artralgjia, mialgjia, dobësia trupore, dhimbja e kokës, të cilat përmirësohen me përdorimin e paracetamolit. Efektet neuropsikiatrike përfshijnë irritimin, lodhjen, apatinë dhe më rrallë çrregullime psikiatrike

(depression i rëndë, suicid). Në të gjitha rastet kërkohet monitorim i afërt nga psikiatri, përdorim i preparateve antidepressive –frenues të serotoninës, ndërprerje e terapisë në çrregullimet madhore psikiatrike³⁷⁸.

Çrregullimi më i rëndësishëm autoimin është tiroiditi, i cili fillon si hipertiroidizëm dhe më pas në hipotiroidizëm. Shfaqet më tepër në pacientët me At –antitiroidienë pre-ekzistues dhe mund të persistojë edhe pas ndërprerjes së terapisë^{379,380}.

Në studimin tonë u shfaq vetëm një rast me hipotiroidizëm, ku u indikua ndjekja endokrinologjike dhe fillimi i terapisë zëvendësuese hormonale.

Përsa i përket hepatitis autoimun asnjë nga pacientët e trajtuar nuk shfaqi antitrupa specifike përpara fillimit të trajtimit.

Anemia hemolitike si efekt anësor gjatë marrjes së ribavirinës mund të haset me shpesh të pacientët me G1, që mund të çojë në uljen e dozës së ribavirinës apo në ndërprerjen e saj. Trajtimi me eritropoetinë është zgjidhja e anemisë së lidhur me ribavirinën.

Efektet anësore më të shpeshta jo-hematologjike, të shfaqura gjatë trajtimit të pacientëve me PEGIFN α -2a dhe ribavirinë ishin simptomat “gripale”, si: temperatura, artralgjia dhe dobësia trupore, me frekuencë më të lartë deri në javën e 12-të (respektivisht 17.4%, 13.6%, 52.8%). Infeksionet më të shpeshta të shfaqura gjatë trajtimit ishin ato urinare dhe respiratore, (bakteriale) të cilat u trajtuan me antibiotikë (fluorokinolone dhe cefalosporinë) për 5-10 ditë.

Çrregullimet depressive u shfaqën në 6% të pacientëve deri në javën e 12- të trajtimit, të cilët u konsultuan me mjekët psikiatër dhe pak prej tyre filluan preparate me bazë frenues të serotoninës. Këto efekte shkojnë drejt eliminimit ose pakësohen drejt përfundimit të terapisë dhe në përgjithësi u toleruan mirë nga pacientët.

5. Përfundime

Studimi “*Trajtimi i Hepatitis Kronik C me Interferon të peguiluar alfa 2a dhe Ribavirinë*” duke përshkruar karakteristikat demografike, virologjike dhe klinike gjatë trajtimit, kontribuon në identifikimin e determinantëve kryesorë që ndikojnë në parapërcaktimin e efektit dhe në shkallën e suksesit të mjekimit.

Më poshtë po rendisim disa nga konkluzionet kryesore:

- Incidenca e rasteve me infeksion nga HCV të trajtuar në Shqipëri ka ardhur duke u rritur, dhe ajo luhet nga 0.47 (2006) në 1.52 (2014) raste për 100 000 banorë. Kjo është pasojë e njohjes dhe diagnostikimit me te madh.
- Gjenotipi i virusit të hepatitis C me frekuencë hasjeje më të madhe është ai 1b (në 55.8% të rasteve), ndërsa shpeshtësi më të ulët ka gjenotipi 4e/4c (në 1.5% të rasteve). Asnjë nga pacientët nuk rezultoi me gjenotip 5 apo 6. Karakteristike për vendin tonë është prania më e shpeshtë e gjenotipit 2 (32.1 %).
- Sipas grup-moshave vihet re predominim i gjenotipit 1(1b) në moshat <50 vjeç dhe gjenotipi 2 mbi 50 vjeç. Mbizotërimi i gjenotipit 1 në moshat e reja është i lidhur edhe me hasjen më të shpeshtë të tij në popullatë. Një hasje më e shpeshtë e gjenotipeve 4(4a e 4e/c) dhe gjenotipit 3 në moshat nën 40 vjeç, probablisht lidhet me rrugët e transmetimit në këtë grup-moshë .
- Sipas gjinisë, gjenotipi 1a, 4e/c, 2b dhe 3 janë më shpeshtë në meshkuj (ku 1a haset vetëm tek meshkujt), ndërsa tek femrat predominon gjenotipi 2a/c dhe 4a.
- Nga 265 të sëmurët e trajtuar vetëm 139 prej tyre (52.5 %) arritën SVR(Sustained Virologic Response) në muajin e 6-të pas përfundimit të terapisë. Në lidhje me gjenotipin : nga 154 të trajtuar me gjenotipin 1 , 65 prej tyre arritën SVR (42.2%); për gjenotipin 2 nga 86 të trajtuar arriten SVR 82 (95.3%) prej tyre ; për gjenotipin 3 nga 13 pacientë u arrit SVR në 12 (92.3%) prej tyre; ndërsa nga 12 të trajtuar me gjenotipin 4 ,vetëm në 5 (41.6%) prej tyre u arrit SVR.
- Femrat kishin 1.16 herë më shumë gjasa se meshkujt të arrinin negativizim të HCVRNA (OR=1.16, 95%CI=0.72-1.88) dhe gjinia duhet konsideruar si një faktor i rëndësishëm përcaktues në ecurinë e trajtimit të Hepatitis Kronik C; edhe pse ky rezultat ishte i parëndësishëm nga ana statistikore. Kjo mund të shpjegohet me konsumin më të pakët të alkoolit, apo propablisht me prezencën e estrogenit tek femrat.
- Moshë > 45 vjeç kishte 0.6 herë gjasa më pak se moshë ≤ 45 vjeç për të arritur SVR (HCVRNA=0), por rezultati ishte i parëndësishëm statistikiisht.
- Ngarkesa virale fillestare e HVC-RNA ≤ 800 000, është faktor që favorizon arritjen e suksesit të trajtimit të hepatitis kronik C (56.3% vs. 43.7%).
- Konkluzion mjaft i rëndësishëm në studimin tonë është korrelacioni ndërmjet llojit të gjenotipit të HCV dhe suksesit të trajtimit. Gjasat për të arritur RVR, cEVR, SVR ishin më të larta tek pacientët që i përkisnin gjenotipit 2 dhe 3 krahasuar me ata që i përkisnin gjenotipit 1 dhe 4. Kështu, personat me gjenotip 2 dhe 3 kishin 4.2 herë më

shumë gjasa për të arritur RVR krahasuar me ata me gjenotip 1 dhe 4 (OR=4.12, 95%CI=2.44-7.17), dhe ky rezultat ishte statistikisht i rëndësishëm ($p<0.001$); 3.7 herë më shumë për arritjen e EVR (OR=3.76, 95%CI=1.94-7.28) dhe 2.3 herë më shumë gjasa për arritjen e SVR (OR=2.33, 95%CI=1.38-3.94).

- Prania e trombocitopenisë dhe anemisë janë efekte anësore të shpeshta të shfaqura gjatë trajtimit, që mund të sjellin dështim në arritjen e suksesit të terapisë, ndaj ndryshimet hematologjike janë determinant i rëndësishëm për të përcaktuar shkallën e SVR. Të sëmurët që nuk kishin trombocitopeni para fillimit të trajtimit kishin më shumë gjasa për të patur sukses në arritjen e SVR, përkatësisht 3.3 herë më shumë (OR=2.53, 95%CI=1.36-4.69), rezultat statistikisht i rëndësishëm.
- Prezenca e vlerave normale të aminotransferazave përpara trajtimit është një determinant në suksesin e tij. Kështu 92.2% dhe 89.3% e pacientëve që kishin para fillimit të trajtimit ALT dhe AST normale arritën SVR (OR=14.39, 95%CI=7.92-26.14 dhe OR=13.37, 95%CI=7.09-25.22).
- Këto rezultate ishin statistikisht sinjifikante: Sëmundja Renale Kronike (SRK) dhe Hepatit Viral B ishin patologjitë më të shpeshta shoqëruese të Hepatitit Kronik C, përkatësisht në 4.2 % dhe 3.4 % të rasteve. Cirroza, Diabeti Mellitus tip II (DM) dhe SRK haseshin më shpesh te meshkujt me infeksion nga HCV (përkatësisht 62%, 83% dhe 64%) kurse Sëmundjet e gjakut dhe Hepatiti Viral B shoqëronin më shumë femrat me CHC (përkatësisht 80% dhe 78%).
- Prania / shoqërimi i Hepatit Kronik C me diabetin, cirrozën dhe SRK ulin shanset për të arritur SVR në këta pacientë (vetëm 33.3% e pacientëve me diabet, 23.3% e pacientëve me cirrozë dhe 18.2% e pacientëve me SRK arritën SVR).
- Lidhur me gjenotipet, u konstatua se gjenotipi G1 haset në shumicën rasteve të sëmundjeve shoqëruese si SRK (81.8%) dhe Cirrozës hepatike (61.9%). Kurse diabeti haset më shumë për gjenotipin G2a/c (66.7%).
- Indekset AAR dhe APRI janë indekse jo invazive që gjenerohen në mënyrë të thjeshtë dhe të shpejtë. Përcaktimi i aftësive të tyre detektuese në arritjen e SVR-së konsiderohet një orientim shumë efikas në fillim të trajtimit. Kështu, individët që kanë vlera të indekseve AAR dhe APRI më të vogla se 0.65 kanë një mundësi më të madhe (respektivisht 2.4 herë dhe 1.9 herë) për të patur një SVR gjatë trajtimit.

6. Rekomandime

Hepatiti kronik C është një sëmundje serioze që rezulton në probleme shëndetësore afatgjata, duke përfshirë dëmtimin e mëlçisë, insuficiencën hepatiche, cirrozën, kancerin e mëlçisë dhe madje edhe vdekjen. Rrjedhimisht duhet bërë më shumë në drejtim të parandalimit, diagnostikimit të hershëm, trajtimit korrekt dhe mbajtjes nën kontroll të sëmundjes për një kohë të gjatë.

Më poshtë po rendisim disa rekomandime kryesore:

- Depistimi i popullsisë për anti-HCV bazuar në modelin epidemiologjik të shpërndarjes së hepatitit viral C në Shqipëri me predominim në moshat e reja dhe tek meshkujt.
- Mjekimi i të gjithë të sëmurëve HCV RNA pozitiv (me të gjitha mënyrat e mjekimit). Edukimi i pacientëve mbi rendësinë e marrjes së rregullt të mjekimit dhe kontrolleve periodike.
- Ndjekja e rregullt në varësi të stadi të fibrozës (për të vënë në dukje, mjekuar e parandaluar ndërlikimet e lidhura me fibrozën dhe patologjitë e tjera bashkëshoqëruese, si HBV, diabeti etj.), por dhe në varësi të ndryshimeve hematologjike.
- Të gjitha këto për të arritur objektivin e OBSH për zhdukjen e hepatitit viral C si një problem i shëndetit publik duke ulur me 95% infeksionet nga HCV dhe me 65 % vdekjet nga hepatiti viral C deri në vitin 2030 .

Shtojca 1: Modeli i plotë i skedës së përdorur në studim

SKEDA E STUDIMIT

**“MJEKIMI ME INTERFERON Alfa (Pegasys) +
Ribivarinë (Copegus) I HEPATITIT KRONIK C”**

Emri Mbiemri _____ Mosha _____ Seksi _____

Shtruar (muaji,viti) _____ Nr. Kartelës _____

Diagnoza Përfundimtare _____

Sëmundje shoqëruese _____

Të dhëna anamnestike: Transfuzione _____ H. viral simptomatik _____
(para sa vitesh _____) Alkool _____ (koha _____ sasia _____), toksikomani _____,
hemodializë _____, Pesha _____ Të tjera _____

Në momentin e fillimit të mjekimit

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____

Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombinës _____ Bilirub. _____

Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____

Anti HCV _____ HCV RNA _____ Gjenotipi _____ HBsAg _____

Biopsia e mëlçisë: _____

Data e fillimit të mjekimit _____

Mjekime të tjera _____

NDJEKJA E ECURISË SË SËMUNDJES

Pas 4 javësh (dt _____):

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____

Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombinës _____ Bilirub. _____

Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____

Retikulocitet _____ Dukuri anësore të mjekimit _____

Pas 12 javësh (dt _____):

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____
Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombinës _____ Bilirub. _____
Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____
Retikulocitet _____ **HCV RNA** _____
Dukuri anësore të mjekimit _____

Pas 24 javësh (dt _____):

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____
Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombinës _____ Bilirub. _____
Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____
Retikulocitet _____ **HCV RNA** _____
Dukuri anësore të mjekimit _____

Mjekimi ndërpritet në gjenotipet 2,3; vazhdohet edhe 24 javë në gjenotipet 1,4.

Pas 36 javësh (dt _____):

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____
Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombinës _____ Bilirub. _____
Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____
Retikulocitet _____ Dukuri anësore të mjekimit _____

Pas 48 javësh (dt _____):

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____
Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombinës _____ Bilirub. _____
Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____
Retikulocitet _____ **HCV RNA** _____
Dukuri anësore të mjekimit _____

Mjekimi ndërpritet (pas 48 javësh në gjenotipet 1,4)

VLERËSIMI

Pas 48 javësh në gjenotipet 2,3 dhe 72 javësh në gjenotipet 1.4 (dt _____):

SGOT _____ SGPT _____ GGT _____ FA _____ Prot. Totale _____ Alb _____

Alb % _____ β % _____ γ % _____ N. protrombines _____ Bilirub. _____

Er _____ Hb _____ Sed _____ Tromboc _____ Leukoc _____

Retikulocitet _____ **HCV RNA** _____

Biopsia e mëlçisë _____

MJEKIMI U NDËRPRE PARA KOHE: Dt _____ ARSYEJA _____

P.S. Në mjekim përfshihen të sëmurët me hepatite kronike dhe cirroza Child-Pugh A.

Referencat

- ¹ Wasley A and Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*, 2000. 20(1): 1-16.
- ² Alter M.J. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*, 1997. 1(3): 559-68.
- ³ Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*, 2001. 1(3): 197-203.
- ⁴ [No authors listed]. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002). *Gastroenterology*, 2002. 123(6): 2082-99.
- ⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*, 1998. 47: 1-39.
- ⁶ Choo Q.L, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989. 244(4902)
- ⁷ Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52 [PMID: 11439948 DOI: 10.1056/NEJM200107053450107].
- ⁸ Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50 [PMID: 15508101 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.014].
- ⁹ Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044 [PMID: 16404738 DOI: 10.1002/ijc.21731].
- ¹⁰ World Health Organisation. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly Epidemiological Record* 1999; 74: 421-428.
- ¹¹ Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1017-1029 [PMID: 20870037 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.08.026].
- ¹² Ryder SD. Outcome of hepatitis C infection: bleak or benign? *J Hepatol* 2007; 47: 4-6 [PMID: 17512628 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.006]

- ¹³ Mühlberger N, et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009; 9: 34 [PMID: 19161623 DOI: 10.1186/1471-2458-9-34].
- ¹⁴ Volk ML, Tocco R, Saini S, Lok AS. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2009; 50: 1750-1755 [PMID: 19824079 DOI: 10.1002/hep.23220].
- ¹⁵ World Health Organisation. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly Epidemiological Record* 1999; 74: 421-428.
- ¹⁶ Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47 [PMID: 10847128 DOI: 10.1046/j.1365-2893.1999.6120139.x].
- ¹⁷ Madhava V, Burgess C, Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 293-302 [PMID: 12062995 DOI: 10.1016/S1473-3099(02)00264-5].
- ¹⁸ Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 864-870 [PMID: 12940441 DOI: 10.1080/00365520310004542].
- ¹⁹ Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997; 25: 1490-1496 [PMID: 9185773 DOI: 10.1002/hep.510250630].
- ²⁰ Vogel M, Nelson M. HIV/HCV-coinfection: which role can new antiretrovirals such as integrase inhibitors play? *Eur J Med Res*. 2009 Nov 24;14 Suppl 3:36-42. Review
- ²¹ Wasley A, Grytdal S, Gallagher K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008 Mar 21;57(2):1-24. PMID: 18354374.
- ²² CDC, <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm#section1> through <http://www.cdc.gov>. Accessed December 26, 2012.
- ²³ Boesecke C, Rockstroh JK. *Semin Liver Dis*. 2012 May;32(2):130-7. doi: 10.1055/s-0032-1316468. Review.
- ²⁴ Vila Brunilda H, Lila S, Erjona A, Silva B, Tefta R. Prevalence of Hepatitis C Virus in the Population of Albania for the Period 2007- 2010. *OA Maced J Med Sci*. 2014 Sep 15; 2(3):525-528.

- ²⁵ M. Chironna, C. Germinario, P. L. Lopalco, M. Quarto, S. Barbuti .HBV, HCV and HDV infections in Albanian refugees in Southern Italy (Apulia region). *Epidemiol Infect.* 2000 Aug; 125(1): 163–167. PMID: PMC2869582.
- ²⁶ Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:553-558.
- ²⁷ Malamitsi-Puchner A, Papacharitonos S, Sotos D, Tzala L, Psychogiou M, Hatzakis A, Evangelopoulou A, Michalas S. Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. *Eur J Epidemiol.* 1996 Jun;12(3):297-301. PubMed PMID: 8884198.
- ²⁸ Roussos A, Goritsas C, Pappas Th, Spanaki M, Papadaki P, Ferti A. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens *World J Gastroenterol.* May 15, 2003; 9(5): 993-995.
- ²⁹ Duro V, Koraqi A, Saliasi S. Trends in the prevalence of transfusion-transmissible infections among blood donors in Albania. *Clin Lab.* 2010;56(11-12):591-5. PubMed PMID: 21141446.
- ³⁰ A Boci, E Hallkaj, R Bani. HIV and HCV Prevalence and Risky Behaviors Among Needle Exchange Program Users in Albania. *Sex Transm Infect* 2013;89:Suppl 1 A177.
- ³¹ Kondili LA, Cuko L, Chionne P, Candido A, Madonna E, Dentico P, Resuli B, Taliani G, Brunetto MR, Rapiçetta M. Hepatitis B, C and Delta virus infections in Albanian patients with chronic liver disease: evaluation of possible changes during the last 10 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb; 22(2):167-71. PubMed PMID: 19734797.
- ³² Dodd R.Y, Notari E.P.IV, Stramer S.L. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*, 2002. 42(8): 975-9.
- ³³ Roth W.K, et al. Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3.6 million blood donations in central Europe. *Transfusion*, 2002. 42(7): 862-8.
- ³⁴ Schreiber G.B, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med*, 1996. 334(26): 1685-90.
- ³⁵ Alter HJ, Houghton M. Clinical Medical Research Award. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. *Nat Med* 2000; 6: 1082-1086 [PMID: 11017126 DOI: 10.1038/80394].

- ³⁶ Shan H, Wang JX, Ren FR, Zhang YZ, Zhao HY, Gao GJ, Ji Y, Ness PM. Blood banking in China. *Lancet* 2002; 360: 1770-1775 [PMID: 12480443 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11669-23].
- ³⁷ Tagny CT, Mbanya D, Tapko JB, Lefrère JJ. Blood safety in Sub-Saharan Africa: a multi-factorial problem. *Transfusion* 2008; 48: 1256-1261 [PMID: 18713111 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01697.x].
- ³⁸ Sutton AJ, et al. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study. *J Viral Hepat.* 2008 Nov;15(11):809-16. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01041.x.
- ³⁹ Boesecke C, et al. EuroSIDA in EuroCoord. *Liver Int.* 2015 Nov;35(11):2384-91. doi: 10.1111/liv.12848.
- ⁴⁰ Garner JJ, Gaughwin M, Dodding J, Wilson K. Prevalence of hepatitis C infection in pregnant women in South Australia. *Med J Aust* 1997; 167: 470-472 [PMID: 9397060].
- ⁴¹ Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 801-807 [PMID: 10593027].
- ⁴² Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of Antibody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic Non-A, Non-B Hepatitis. *N Engl J Med.* 1989 Nov 30;321(22):1494-500.
- ⁴³ Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* 1991 Aug 15;325(7):454-60. PMID: 1649402.
- ⁴⁴ Roth D, Zucker K, Cirocco R, DeMattos A, Burke GW, Nery J, Esquenazi V, Babischkin S, Miller J. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int.* 1994 Jan;45(1):238-44. PMID: 7510350.
- ⁴⁵ Schmidt AJ, et al. Trouble with Bleeding: Risk Factors for Acute Hepatitis C among HIV-Positive Gay Men from Germany-A Case-Control Study. *PLoS One.* 2011 Mar 8;6(3):e17781. [PMID: 21408083].
- ⁴⁶ Vandelli C, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):855-9. PMID: 15128350

- ⁴⁷ Boesecke C, Rockstroh JK. How will we manage acute HCV in men having sex with men in the era of all oral therapy? *J Viral Hepat.* 2015 Jan;22(1):2-7. doi: 10.1111/jvh.12348. Review. [PMID: 25333810 DOI: 10.1111/jvh.12348]
- ⁴⁸ Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med.* 1994 Mar 17;330(11):744-50. PMID: 8107740.
- ⁴⁹ Pembrey L, Newell ML, Tovo PA; EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European pediatric HCV network. *J Hepatol.* 2005 Sep;43(3):515-25. PMID: 16144064.
- ⁵⁰ Fissell RB, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004 Jun;65(6):2335-42. PMID: 15149347.
- ⁵¹ Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Medicine (Baltimore).* 2001 Mar;80(2):134-51. PMID: 11307589.
- ⁵² Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, Tanaka T, Mishiro S. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology.* 1992 Nov;16(5):1109-14. PMID: 1427651.
- ⁵³ Sarrazin C, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol.* 2010 Feb;48(2):289-351. doi: 10.1055/s-0028-1110008.
- ⁵⁴ Simmonds P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. *J Gen Virol.* 2001 Apr;82(Pt 4):693-712. Review. PubMed PMID: 11257174.
- ⁵⁵ Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014. Jan;59(1):318-27. doi: 10.1002/hep.26744.
- ⁵⁶ Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:9505–9510.
- ⁵⁷ Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of hepatitis C virus e1 and e2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses* 2014;6:1149–1187.

- ⁵⁸ Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S, Perret M, Berland JL, Sodoyer M, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNAcontaining particles. *J Virol* 2002;76:6919–6928.
- ⁵⁹ Chang KS, Jiang J, Cai Z, Luo G. Human apolipoprotein E is required for infectivity and production of hepatitis C virus in cell culture. *J Virol* 2007;81:13783–13793.
- ⁶⁰ Nielsen SU, et al. Association between hepatitis C virus and very-low-density lipoprotein (VLDL)/LDL analyzed in iodixanol density gradients. *J Virol* 2006;80:2418–2428.
- ⁶¹ Merz A, Long G, Hiet MS, Bruegger B, Chlanda P, Andre P, et al. Biochemical and morphological properties of hepatitis C virus particles and determination of their lipidome. *J Biol Chem* 2011;286:3018–303.
- ⁶² Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, Andre P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol* 2011;19:95–103.
- ⁶³ Dao Thi VL, et al. Characterization of hepatitis C virus particle sub-populations reveals multiple usage of the scavenger receptor BI for entry steps. *J Biol Chem* 2012;287:31242–31257.
- ⁶⁴ Vieyres G, et al. Characterization of the envelope glycoproteins associated with infectious hepatitis C virus. *J Virol* 2010;84:10159–10168
- ⁶⁵ Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938–941.
- ⁶⁶ Scarselli E, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J* 2002;21:5017–5025.
- ⁶⁷ Krey T, d’Alayer J, Kikuti CM, Saulnier A, Damier-Piolle L, Petitpas I, et al. The disulfide bonds in glycoprotein E2 of hepatitis C virus reveal the tertiary organization of the molecule. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000762.
- ⁶⁸ Kong L, Giang E, Nieuwma T, Kadam RU, Cogburn KE, Hua Y, et al. Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein core structure. *Science* 2013;342:1090–1094.
- ⁶⁹ Khan AG, Whidby J, Miller MT, Scarborough H, Zatorski AV, Cygan A, et al. Structure of the core ectodomain of the hepatitis C virus envelope glycoprotein 2. *Nature* 2014;509:381–384.
- ⁷⁰ Helle F, Vieyres G, Elkrief L, Popescu CI, Wychowski C, Descamps V, et al. Role of N-linked glycans in the functions of HCV envelope proteins incorporated into infectious virions. *J Virol* 2010;84:11905–11915.

- ⁷¹ Owsianka AM, et al. Identification of conserved residues in the E2 envelope glycoprotein of the hepatitis C virus that are critical for CD81 binding. *J Virol* 2006;80:8695–8704.
- ⁷² Douam F, et al. Critical interaction between E1 and E2 glycoproteins determines binding and fusion properties of hepatitis C virus during cell entry. *Hepatology* 2014;59:776–788.
- ⁷³ Lavillette D, Pecheur EI, Donot P, Fresquet J, Molle J, Corbau R, et al. Characterization of fusion determinants points to the involvement of there discrete regions of both E1 and E2 glycoproteins in the membrane fusion process of hepatitis C virus. *J Virol* 2007;81:8752–8765.d
- ⁷⁴ Branch AD, Stumpp DD, Gutierrez JA et al. The hepatitis virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others. *Semin Liv Dis* 2005;25:105-17.
- ⁷⁵ Varaklioti A, Vassilaki N, Georgopoulou U, et al. Alternate translation occurs within the core coding region of the hepatitis C viral genome. *J Biol Chem* 2002;17713-21.
- ⁷⁶ Honda M, Beard MR, Ping LH, et al. A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. *J Virol* 1999;73:1165-74.
- ⁷⁷ Fukushi S, Katayama K, Kurihara C, et al. Complete 5' noncoding region is necessary for the efficient internal initiation of hepatitis C virus RNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:425-32.
- ⁷⁸ Kim YK, Kim CS, Lee SH, et al. Domains I and II in the 5' nontranslated region of the HCV genome are required for RNA replication. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:105-12.
- ⁷⁹ Tsukiyama-Kohara K, Iizuka N, Kohara M, et al. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol* 1992;66:1476-83.
- ⁸⁰ Wang C, Sarnow P, Siddiqui A. Translation of human hepatitis C virus RNA in cultured cells is mediated by an internal ribosome-binding mechanism. *J Virol* 1993;67:3338-44.
- ⁸¹ Friebe P and Bartenschlager R. Genetic analysis of sequences in the 3' nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *J Virol* 2002;76:5326-38.
- ⁸² Song Y, Friebe P, Tzima E, et al. The hepatitis C virus RNA 3'-untranslated region strongly enhances translation directed by the internal ribosome entry site. *J Virol* 2006;80:11579-88.

- ⁸³ Lefevre M, Felmlee DJ, Parnot M, Baumert TF, Schuster C. Syndecan 4 is involved in mediating HCV entry through interaction with lipoviral particle-associated apolipoprotein E. *PLoS One* 2014;9:e95550.
- ⁸⁴ Shi Q, Jiang J, Luo G. Syndecan-1 serves as the major receptor for attachment of hepatitis C virus to the surfaces of hepatocytes. *J Virol* 2013;87:6866–6875.
- ⁸⁵ Maillard P, et al. The interaction of natural hepatitis C virus with human scavenger receptor SRBI/Cla1 is mediated by ApoB-containing lipoproteins. *FASEB J* 2006;20:735–737.
- ⁸⁶ Zahid MN, Turek M, Xiao F, Thi VL, Guerin M, Fofana I, et al. The postbinding activity of scavenger receptor class B type I mediates initiation of hepatitis C virus infection and viral dissemination. *Hepatology* 2013;57:492–504.
- ⁸⁷ Bankwitz D, Steinmann E, Bitzegeio J, Ciesek S, Friesland M, Herrmann E, et al. Hepatitis C virus hypervariable region 1 modulates receptor interactions, conceals the CD81 binding site, and protects conserved neutralizing epitopes. *J Virol* 2010;84:5751–5763.
- ⁸⁸ Prentoe J, Jensen TB, Meuleman P, Serre SB, Scheel TK, Leroux-Roels G, et al. Hypervariable region 1 differentially impacts viability of hepatitis C virus strains of genotypes 1 to 6 and impairs virus neutralization. *J Virol* 2011;85:2224–2234.
- ⁸⁹ Feneant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. *Viruses* 2014;6:535–572.
- ⁹⁰ Sharma NR, Mateu G, Dreux M, Grakoui A, Cosset FL, Melikyan GB. Hepatitis C virus is primed by CD81 protein for low pH-dependent fusion. *J Biol Chem* 2011;286:30361–30376.
- ⁹¹ Harris HJ, Clerte C, Farquhar MJ, Goodall M, Hu K, Rassam P, et al. Hepatoma polarization limits CD81 and hepatitis C virus dynamics. *Cell Microbiol* 2013;15:430–445.
- ⁹² Potel J, Rassam P, Montpellier C, Kaestner L, Werkmeister E, Tews BA, et al. EWI-2wint promotes CD81 clustering that abrogates hepatitis C virus entry. *Cell Microbiol* 2013;15:1234–1252.
- ⁹³ Harris HJ, Davis C, Mullins JG, Hu K, Goodall M, Farquhar MJ, et al. Claudin association with CD81 defines hepatitis C virus entry. *J Biol Chem* 2010;285:21092–21102.
- ⁹⁴ Harris HJ, Farquhar MJ, Mee CJ, Davis C, Reynolds GM, Jennings A, et al. CD81 and claudin 1 coreceptor association: role in hepatitis C virus entry. *J Virol* 2008;82:5007–5020.
- ⁹⁵ Farquhar MJ, Hu K, Harris HJ, Davis C, Brimacombe CL, Fletcher SJ, et al. Hepatitis C virus induces CD81 and claudin-1 endocytosis. *J Virol* 2012;86:4305–4316.

- ⁹⁶ Farquhar MJ, Harris HJ, Diskar M, Jones S, Mee CJ, Nielsen SU, et al. Protein kinase A-dependent step(s) in hepatitis C virus entry and infectivity. *J Virol* 2008;82:8797–8811.
- ⁹⁷ Lupberger J, et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med* 2011;17:589–595.
- ⁹⁸ Kim S, Ishida H, Yamane D, Yi M, Swinney DC, Fong S, et al. Contrasting roles of mitogen-activated protein kinases in cellular entry and replication of hepatitis C virus: MKNK1 facilitates cell entry. *J Virol* 2013;87:4214–4224.
- ⁹⁹ Zona L, Lupberger J, Sidahmed-Adrar N, Thumann C, Harris HJ, Barnes A, et al. HRas signal transduction promotes hepatitis C virus cell entry by triggering assembly of the host tetraspanin receptor complex. *Cell Host Microbe* 2013;13:302–313.
- ¹⁰⁰ Liu Z, Tian Y, Machida K, Lai MM, Luo G, Fong SK, et al. Transient activation of the PI3K-AKT pathway by hepatitis C virus to enhance viral entry. *J Biol Chem* 2012;287:41922–41930.
- ¹⁰¹ Brazzoli M, et al. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol* 2008;82:8316–8329.
- ¹⁰² Fletcher NF, Sutaria R, Jo J, Barnes A, Blahova M, Meredith LW, et al. Activated macrophages promote hepatitis C virus entry in a tumor necrosis factor-dependent manner. *Hepatology* 2014;59:1320–1330.
- ¹⁰³ Mee CJ, Harris HJ, Farquhar MJ, Wilson G, Reynolds G, Davis C, et al. Polarization restricts hepatitis C virus entry into HepG2 hepatoma cells. *J Virol* 2009;83:6211–6221.
- ¹⁰⁴ Sainz Jr B, Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med* 2012;18:281–285.
- ¹⁰⁵ Martin DN, Uprichard SL. Identification of transferrin receptor 1 as a hepatitis C virus entry factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:10777–10782
- ¹⁰⁶ Rocha-Perugini V, et al. The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS One* 2008;3:e1866.
- ¹⁰⁷ Dao Thi VL, Dreux M, Cosset FL. Scavenger receptor class B type I and the hypervariable region-1 of hepatitis C virus in cell entry and neutralisation. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e13.
- ¹⁰⁸ Altmann SW, Davis Jr HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemannpick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201–1204.

- ¹⁰⁹ Reynolds GM, Harris HJ, Jennings A, Hu K, Grove J, Lalor PF, et al. Hepatitis C virus receptor expression in normal and diseased liver tissue. *Hepatology* 2008;47:418–427.
- ¹¹⁰ Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 2006;80:6964–6972.
- ¹¹¹ Wieland S, et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus and interferon stimulated gene expression in infected human liver. *Hepatology* 2014;59:2121–2130.
- ¹¹² Ramakrishnaiah V, et al. Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh7.5 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:13109–13113.
- ¹¹³ Niepmann M. Hepatitis C virus RNA translation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:143–166.
- ¹¹⁴ Lohmann V. Hepatitis C virus RNA replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:167–198
- ¹¹⁵ Egger D, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* 2002;76:5974–5984.
- ¹¹⁶ Reiss S, Rebhan I, Backes P, Romero-Brey I, Erfle H, Matula P, et al. Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment. *Cell Host Microbe* 2011;9:32–45.
- ¹¹⁷ Reiss S, Harak C, Romero-Brey I, Radujkovic D, Klein R, Ruggieri A, et al. The lipid kinase phosphatidylinositol-4 kinase III alpha regulates the phosphorylation status of hepatitis C virus NS5A. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003359.
- ¹¹⁸ Wang H, et al. Oxysterol-binding protein is a phosphatidylinositol 4-kinase effector required for HCV replication membrane integrity and cholesterol trafficking. *Gastroenterology* 2014;146:1373–1385.
- ¹¹⁹ Neufeldt CJ, et al. Hepatitis C virus-induced cytoplasmic organelles use the nuclear transport machinery to establish an environment conducive to virus replication. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003744.
- ¹²⁰ Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007;9:1089–1097.
- ¹²¹ Salloum S, et al. Rab18 binds to hepatitis C virus NS5A and promotes interaction between sites of viral replication and lipid droplets. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003513.

- ¹²² Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, et al. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J Virol* 2008;82:2120-9.
- ¹²³ Guo M, Pei R, Yang Q, et al. Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 involved in hepatitis C virus assembly through NS2 complex formation. *J Virol* 2015;89:2367-77.
- ¹²⁴ Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007;9:961-9.
- ¹²⁵ Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defence. *Immunity* 2006;25:373–381.
- ¹²⁶ Yoneyama M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in doublestranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004;5: 730–737.
- ¹²⁷ Mordstein M, et al. Interferon-lambda contributes to innate immunity of mice against influenza A virus but not against hepatotropic viruses. *PLoS Pathog* 2008;4:e1000151.
- ¹²⁸ Mordstein M, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J Virol* 2010;84:5670–5677
- ¹²⁹ Makowska Z, et al. Interferon-beta and interferon-lambda signalling is not affected by interferon-induced refractoriness to interferon-alpha in vivo. *Hepatology* 2011;53:1154–1163.
- ¹³⁰ Klenerman P, Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut* 2012;61:1226–1234.
- ¹³¹ Shin EC, Park SH, Demino M, Nascimbeni M, Mihalik K, Major M, et al. Delayed induction, not impaired recruitment, of specific CD8(+) T cells causes the late onset of acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;141:686–695, 695 e681.
- ¹³² Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000; 6:578–582.
- ¹³³ Shoukry NH, et al. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2003;197:1645–1655.
- ¹³⁴ Kared H, et al. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between Th17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003422.
- ¹³⁵ Thimme R, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15661–15668.

- ¹³⁶ Garaigorta U, Chisari FV. Hepatitis C virus blocks interferon effector function by inducing protein kinase R phosphorylation. *Cell Host Microbe* 2009;6:513–522.
- ¹³⁷ Feld JJ, et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007;46: 1548–1563.
- ¹³⁸ Suppiah V, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100–1104.
- ¹³⁹ HapMapConsortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299–1320.
- ¹⁴⁰ Miyagi T, et al. Altered interferon-alpha-signalling in natural killer cells from patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2010;53:424–43
- ¹⁴¹ Sene D, Levasseur F, Abel M, Lambert M, Camous X, Hernandez C, et al. Hepatitis C virus (HCV) evades NKG2D-dependent NK cell responses through NS5A-mediated imbalance of inflammatory cytokines. *PLoS Pathog* 2010;6:e1001184.
- ¹⁴² Oliviero B, Mele D, Degasperi E, Aghemo A, Cremonesi E, Rumi MG, et al. Natural killer cell dynamic profile is associated with treatment outcome in patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2013;59:38–44.
- ¹⁴³ Golden-Mason L, Bambha KM, Cheng L, Howell CD, Taylor MW, Clark PJ, et al. Natural killer inhibitory receptor expression associated with treatment failure and interleukin-28B genotype in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54:1559–1569.
- ¹⁴⁴ Ahlenstiel G, et al. Early changes in natural killer cell function indicate virologic response to interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;141:1231–1239, 1239 e1231–e1232.
- ¹⁴⁵ Cox AL, et al. Comprehensive analyses of CD8+ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:104–112.
- ¹⁴⁶ Fitzmaurice K, et al. Molecular footprints reveal the impact of the protective HLA-A*03 allele in hepatitis C virus infection. *Gut* 2011;60:1563–1571.
- ¹⁴⁷ Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014;59:109–120.
- ¹⁴⁸ Wang CC, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007;196:1474–1482.

- ¹⁴⁹ Kamal SM, et al. Host and viral determinants of the outcome of exposure to HCV infection genotype 4: a large longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109(2):199-211.
- ¹⁵⁰ Thomas DL, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):798-801.
- ¹⁵¹ Rauch A, Rohrbach J, Bochud PY. The recent breakthroughs in the understanding of host genomics in hepatitis C. *Eur J Clin Invest*. 2010 Oct;40(10):950-9. PubMed PMID: 20624172
- ¹⁵² Martinot-Peignoux M, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*. 2001 Nov;34(5):1000-5. PubMed PMID: 11679971.
- ¹⁵³ Puoti C, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol*. 2002 Jul;37(1):117-23. PubMed PMID: 12076870.
- ¹⁵⁴ Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2008 Aug;12(3):611-36, ix. doi: 10.1016/j.cld.2008.03.012. Review. PubMed PMID: 18625431.
- ¹⁵⁵ Ferri C, et al. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev*. 2007 Dec;7(2):114-20. Review. PubMed PMID: 18035320.
- ¹⁵⁶ de Lédighen V, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). *J Hepatol*. 2007 Jan;46(1):19-25. PubMed PMID: 17030451.
- ¹⁵⁷ Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32. PubMed PMID: 9121257.
- ¹⁵⁸ Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-1466.
- ¹⁵⁹ Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32:91-96.

- ¹⁶⁰ Svirtlih N, Jevtovic D, Simonovic J, et al. Older age at the time of liver biopsy is the important risk factor for advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2007;54:2324-7.
- ¹⁶¹ Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, et al. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 14;21(38):10783-9.
- ¹⁶² Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG, et al. An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):108-12.
- ¹⁶³ Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat* 2002;9:114–122.
- ¹⁶⁴ Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:469-73.
- ¹⁶⁵ Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12:733-46.
- ¹⁶⁶ Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: A mini-review. *Dig Liver Dis* 2009; 41:67-70.
- ¹⁶⁷ Jonsson JR, et al. Recognition of genetic factors influencing the progression of hepatitis C: potential for personalized therapy. *Mol Diagn Ther* 2008;12:209-18.
- ¹⁶⁸ Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:269-80.
- ¹⁶⁹ Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003;97:3036–3043.
- ¹⁷⁰ Hrabec P, Kuiken C, Yusim K. Evidence for human leukocyte antigen heterozygote advantage against hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007;46:1713-21.
- ¹⁷¹ Larrubia JR, Benito-Martinez S, Calvino M, et al. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 21;14(47):7149-59.
- ¹⁷² Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979–1991.

- ¹⁷³ Martin-Carbonero L, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepat* 2009;16:790–795.
- ¹⁷⁴ Aghemo A, Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction. *Gut* 2014;63:380–381.
- ¹⁷⁵ Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Masiello A, Tonziello G, Sagnelli C, et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. *Hepatology* 2009;49:1090–1097.
- ¹⁷⁶ Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286–290.
- ¹⁷⁷ Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;128:176–184.
- ¹⁷⁸ Romero-Gutierrez M, et al. Does low-dose prolonged steroid therapy affect the natural history of chronic hepatitis C? *J Med Virol*. 2014 May;86(5):758-64.
- ¹⁷⁹ Lin CC, Wu CH, Chen HL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus mixed genotype infection. *Ann Hepatol*. 2014 Jul-Aug;13(4):350-5.
- ¹⁸⁰ Datz C, Cramp M, Haas T, Dietze O, Nitschko H, Froesner G, et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999;44:563–567.
- ¹⁸¹ Yi Q, Wang PP, Krahn M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11:166–174.
- ¹⁸² Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–431.
- ¹⁸³ Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000;20:47–55.
- ¹⁸⁴ Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095–2100.
- ¹⁸⁵ Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer *Hepatology – A clinical textbook* Chapters 21 & 22). Seventh Edition, 2016

- ¹⁸⁶ Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
- ¹⁸⁷ Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V 3rd et al. Antiretroviral Therapy Reduces the Rate of Hepatic Decompensation Among HIV- and Hepatitis C Virus-Coinfected Veterans. *Clin Infect Dis* 2014;58:719-27.
- ¹⁸⁸ Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36:S161-71.
- ¹⁸⁹ Caviglia GP, Ciancio A, Rosso C, et al. Non-invasive methods for the assessment of hepatic fibrosis: transient elastography, hyaluronic acid, ¹³C-aminopyrine breath test and cytokeratin 18 fragment. *Ann Hepatol* 2014;13:91-7.
- ¹⁹⁰ Pawlotsky JM. Diagnostic testing in hepatitis C virus infection: viral kinetics and genomics. *Semin Liver Dis* 2003;23 Suppl 1: 3-11.
- ¹⁹¹ Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003;7: 127-137.
- ¹⁹² Colin C, Lanoir D, Touzet S et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8: 87-95.
- ¹⁹³ Mederacke I, Wedemeyer H, Ciesek S et al. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2009;46: 210-215.
- ¹⁹⁴ Medici MC, Furlini G, Rodella A et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potencial applications of a quantitative, automated immunoassay. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2011;51: 264-269.
- ¹⁹⁵ Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R et al. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46: 22-31.
- ¹⁹⁶ Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (Real Time HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–3891.

- ¹⁹⁷ Lange CM, Jacobson IM, Rice CM et al. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO molecular medicine* 2014;6: 4-15.
- ¹⁹⁸ Peter Simmonds Sofie Midgley_Recombination in the Genesis and Evolution of Hepatitis B Virus Genotypes *J Virol.* 2005 Dec; 79(24): 15467–15476. doi: 10.1128/JVI.79.24.15467-15476.
- ¹⁹⁹ Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M, et al. Prevalence of hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Research* 2015; 116:10-16.
- ²⁰⁰ Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008;88:125–172. [[PubMed](#)]
- ²⁰¹ Schuppan D, Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: lost in translation? *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S66–S74. [[PubMed](#)]
- ²⁰² Grünhage F, Lammert F. Assessment of Hepatic Fibrosis and Steatosis. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, et al., editors. *Hepatology - A Clinical Textbook.* 2013. pp. 336–349.
- ²⁰³ Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289–293. [[PubMed](#)]
- ²⁰⁴ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245–264. [[PubMed](#)]
- ²⁰⁵ Poynard T, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122:1303–1313. [[PubMed](#)]
- ²⁰⁶ Hézode C, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:656–663. [[PubMed](#)]
- ²⁰⁷ Omata M, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012;6:409–435.
- ²⁰⁸ Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet.* 2010;375:1419–1420.
- ²⁰⁹ Sandrin L, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705–1713.

- ²¹⁰ Fraquelli M, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*.2007;56:968–973.
- ²¹¹ Foucher J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*.2006;55:403–408.
- ²¹² Friedrich-Rust M, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960–974.
- ²¹³ Saludes V, et al. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3431-3442 [PMID: 24707126].
- ²¹⁴ Lin ZH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53:726–736.
- ²¹⁵ Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2013;159:372.
- ²¹⁶ Martinot-Peignoux M, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.
- ²¹⁷ Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- ²¹⁸ Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Muller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54:415–421.
- ²¹⁹ Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
- ²²⁰ Castera L, et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
- ²²¹ Thompson AJ, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:e118.
- ²²² Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.

- ²²³ Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Muller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54:415–421.
- ²²⁴ Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008;49:175–183.
- ²²⁵ Deuffic-Burban S, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 2009;50:1351–1359.
- ²²⁶ Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
- ²²⁷ Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–1679.
- ²²⁸ Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27–35.
- ²²⁹ Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- ²³⁰ Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the AbbottReal-Time PCR assay using m2000(sp) and m2000(rt) for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2009;47:1726–1732.
- ²³¹ Fytily P, Tiemann C, Wang C, Schulz S, Schaffer S, Manns MP, et al. Frequency of very low HCV viremia detected by a highly sensitive HCV-RNA assay. *J Clin Virol* 2007;39:308–311.
- ²³² Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of chronic hepatitis C with Pegylated interferon and ribavirin. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:23–30.
- ²³³ Pedder SC. Pegylation of interferon alfa: structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liver Dis* 2003;23(suppl 1):19–22.

- ²³⁴ Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
- ²³⁵ Wright M, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1–113.
- ²³⁶ Grieve R, et al. Cost effectiveness of interferon or peginterferon with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55:1332–1338.
- ²³⁷ Sroczynski G, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010;17:34–50.
- ²³⁸ Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international konsensus report. *Liver Int* 2010;30:342–355.
- ²³⁹ Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108–115.
- ²⁴⁰ Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116–122.
- ²⁴¹ McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061–9.
- ²⁴² Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
- ²⁴³ Cornberg M, Huppe D, Wiegand J, et al. Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3. *Z Gastroenterol* 2003;41:517–22.
- ²⁴⁴ Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–9.
- ²⁴⁵ von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522–7.

- ²⁴⁶ Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260–5.
- ²⁴⁷ Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609–17.
- ²⁴⁸ Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2A (40kd) (Pegasys (R)) and ribavirin (Copegus (R)) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: Final results of the randomized, multicenter TeraViC-4 study. *Hepatology* 2004;40:218A.
- ²⁴⁹ Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086–97.
- ²⁵⁰ Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44:97–103.
- ²⁵¹ Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–52.
- ²⁵² Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–9.
- ²⁵³ Feld J.J., Hoofnagle J.H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436(7053):967-72.
- ²⁵⁴ Wohnsland A., Hofmann W.P., Sarrazin C. Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clin Microbiol Rev* 2007,20(1):23-38.
- ²⁵⁵ Peters M. Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology* 1996,23(4):909-16.
- ²⁵⁶ Souvignet C., Lejeune O., Trepo C. Interferon-based treatment of chronic hepatitis C. *Biochimie* 2007;89(6-7):894-8.
- ²⁵⁷ Chemmanur A.T., Wu G.Y. Drug evaluation: Albuferon-alpha—an antiviral interferon-alpha/albumin fusion protein. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(8):750-8.

- ²⁵⁸ Foster G.R. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):825-30.
- ²⁵⁹ Pestka S. The human interferon alpha species and receptors. *Biopolymers* 2000;55(4):254-87.
- ²⁶⁰ Pawlotsky J.-M. Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 2003;59(1):1-11.
- ²⁶¹ Reddy K.R., Wright T.L., Pockros P.J., et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33(2):433-8.
- ²⁶² Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
- ²⁶³ Foster G.R. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):825-30.
- ²⁶⁴ Taylor M.W., Tsukahara T., Brodsky L., et al. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from non responders to antiviral therapy. *Journal of Virology* 2007;81(7):3391-3401.
- ²⁶⁵ Pillai V., Lee W.M., Thiele D.L., et al. Clinical responders to antiviral therapy of chronic HCV infection show elevated antiviral CD4+ and CD8+ T-cell responses. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:318-29.
- ²⁶⁶ Aberle J.H., Perstinger G., Weseslindtner L., et al. CD4+ T cell responses in patients with chronic hepatitis C undergoing peginterferon/ribavirin therapy correlate with faster, but not sustained, viral clearance. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;195:1315-9.
- ²⁶⁷ Graci J.D., Cameron C.E. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol* 2006;16(1):37-48.
- ²⁶⁸ Leyssen P., De Clercq E., Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with *Flaviviridae*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(1):67-82.
- ²⁶⁹ Parker W.B. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005;107(2):165-71.
- ²⁷⁰ Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:554–563.

- ²⁷¹ Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039–2050.
- ²⁷² De Nicola S, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2012;55:336–342.
- ²⁷³ Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43–50.
- ²⁷⁴ Moreno C, et al. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virologic response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25–31.
- ²⁷⁵ Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin. *Hepatology* 2010;52:430A.
- ²⁷⁶ Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) –NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- ²⁷⁷ George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49:729–738.
- ²⁷⁸ Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- ²⁷⁹ Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954–960.
- ²⁸⁰ Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–1694.
- ²⁸¹ Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 vs. 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451–460.

- ²⁸² Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503–512, [512 e501].
- ²⁸³ Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201–1207.
- ²⁸⁴ Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:884–890.
- ²⁸⁵ Dalgard O, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 vs. 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35–42.
- ²⁸⁶ Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634–651.
- ²⁸⁷ Berg T, et al. 48 Weeks of peginterferon alfa-2a/ribavirin improves SVR24 and decreases relapse across HCV genotype 2/3 patient subgroups not achieving a rapid virological response: N-CORE study. *J Hepatol* 2013;58:S323.
- ²⁸⁸ Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- ²⁸⁹ Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
- ²⁹⁰ Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- ²⁹¹ Afdhal NH, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
- ²⁹² Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
- ²⁹³ Jacobson IM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.

- ²⁹⁴ Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14–27
- ²⁹⁵ Grebely J, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 2011;55:76–85.
- ²⁹⁶ Marcellin P, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516–524.
- ²⁹⁷ Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007;41:1116–1123.
- ²⁹⁸ Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C, et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1777–1786.
- ²⁹⁹ Grebely J, et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:270–277.
- ³⁰⁰ Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med* 2011;364:2199–2207.
- ³⁰¹ Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781–785.
- ³⁰² Schmidt C, Schulte B, Gansefort D, Goelz J, Gerken G, Scherbaum N, et al. Optimizing HCV therapy: the impact of psychoeducation on retention and SVR in opiate substituted patients. *Hepatology* 2011;54:821A–822A.
- ³⁰³ Lindenburg CE, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:23–31.
- ³⁰⁴ Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.

- ³⁰⁵ Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
- ³⁰⁶ Le Lan C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.
- ³⁰⁷ Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167–171.
- ³⁰⁸ Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188–199.
- ³⁰⁹ Serfaty L, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012;61:1473–1480.
- ³¹⁰ Harrison SA, et al. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2012;56:464–473.
- ³¹¹ Thevenot T, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.
- ³¹² Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, Dryden DM. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat* 2011;18:e381–e393.
- ³¹³ McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227–2236.
- ³¹⁴ Homeida S, Ebdon C, Batty P, Jackson B, Kolade S, Bateman C, et al. New thrombopoietin receptor agonists for platelet disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012;48:293–301.
- ³¹⁵ Schaefer M, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379–1390.
- ³¹⁶ Robaey G, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S129–S137.
- ³¹⁷ Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–28.

- ³¹⁸ Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
- ³¹⁹ Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, et al. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z.Gastroenterol.* 2012;50:57–72.
- ³²⁰ Manns MP (2014b), Pol S, Jacobson IM et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384:1597-605.
- ³²¹ Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-13.
- ³²² Lawitz E (2013a), Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87.
- ³²³ Zeuzem S (2014b), Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14.
- ³²⁴ Zeuzem S (2014c), Berg T, Gane E, et al. Simeprevir Increases Rate of Sustained Virologic Response Among Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype-1 Infection: A Phase IIb Trial. *Gastroenterology* 2014;146:430-41.
- ³²⁵ Dieterich D, Bacon D, Flamm S et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 46.
- ³²⁶ Jensen DM, O’Leary J, Pockros P et al. for the HCV-TARGET Study Group. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 45.
- ³²⁷ Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-92.
- ³²⁸ Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.

- ³²⁹ Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology* 2015; 149:1462–70.
- ³³⁰ Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163:1–13.
- ³³¹ Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained Virologic Response of 100% in HCV Genotype 1b Patients with Cirrhosis Receiving Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir for 12 Weeks. *J. Hepatol.* 2015; 64:301–307.
- ³³² Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342
- ³³³ Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. *Infect Agent Cancer.* 2016 Oct 12;11:53. Review. PMID: 27752280.
- ³³⁴ Haldeda M, Baume J, Tamalet C, Bizhga M, Colson P. Hepatitis C virus genotypes in Tirana, Albania. *Int J Infect Dis.* 2014 Jan;18:90-3.doi: 10.1016/j.ijid.2013.08.015. Epub 2013 Oct 2).
- ³³⁵ Messina JP, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.*2015 Jan; 61(1):77-87. doi : 10.1002/hep.27259.
- ³³⁶ Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. *Infect Agent Cancer.* 2016 Oct 12;11:53. Review. PMID: 27752280.
- ³³⁷ Marascio N, et al. Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region. *BMC Infect Dis.* 2014;14(5):S2. doi: 10.1186/1471-2334-14-S5-S2. [[PubMed](#)].
- ³³⁸ Roffi L, et al. HCV genotypes in Northern Italy: a survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients. *J Hepatology.* 1998;29:701–706. doi: 10.1016/S0168-8278(98)80249-3. [[PubMed](#)].
- ³³⁹ Caro-Murillo AM, et al. Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25:23–31. doi: 10.1157/13096749. [[PubMed](#)].

- ³⁴⁰ Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2015;29:2335–2345 [PubMed].
- ³⁴¹ Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43-50 [PMID: 18069698 DOI: 10.1002/hep.22061].
- ³⁴² Silva IS, et al. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 314-318 [PMID: 14748879]
- ³⁴³ M P Manns, H Wedemeyer, M Cornberg treating viral hepatitis c: Efficacy, side effects, and Complications. *Gut* 2006;55:1350–1359. doi: 10.1136/gut.2005.076646
- ³⁴⁴ S M Kamal, et al. Peginterferon a-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response *Gut* 2005;54:858–866. doi: 10.1136/gut.2004.057182.
- ³⁴⁵ Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Staufer K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):451-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.015.
- ³⁴⁶ Shiffman ML, Pappas S, Bacon B, et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin: findings from ACCELERATE [abstract 340]. *Hepatology* 2006; 44(4 Suppl 1):361A
- ³⁴⁷ Lin et al. Factors linked to severe thrombocytopenia during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis c and pretreatment low platelet counts. *BMC Gastroenterology*. 2012 Jan 18; 12:7. doi : 10.1186/1471-230X-12-7.
- ³⁴⁸ Wang H, et al. The prevalence and impact of thrombocytopenia, anaemia and leucopenia on sustained virological response in patients receiving hepatitis C therapy: evidence from a large ‘real world’ cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(4):398–404.
- ³⁴⁹ Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *J Hepatol* 1999;31(suppl 1):193–6.
- ³⁵⁰ Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–72.

- ³⁵¹ Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724–32.
- ³⁵² Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36(5 suppl 1):S179–84.
- ³⁵³ Ribeiro RM, Layden-Almer J, Powers KA, Layden TJ, Perelson AS. Dynamics of alanine aminotransferase during hepatitis C virus treatment. *Hepatology* 2003;38:509-517.
- ³⁵⁴ Kim TY, et al. The effect of alanine aminotransferase dynamics on predicting sustained virological response in chronic hepatitis C virus infection. *The Korean Journal of Hepatology* 2012;18:29-31
- ³⁵⁵ Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147–71.
- ³⁵⁶ Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130:231–64.
- ³⁵⁷ Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609–17.
- ³⁵⁸ Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357:124–34.
- ³⁵⁹ Yu M-L, Dai C-Y, Huang J-F, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56:553–9.
- ³⁶⁰ Manns MP. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: S11-S24.
- ³⁶¹ García-Samaniego J, et al. Factors associated with early virological response to peginterferon- α -2a/ribavirin in chronic hepatitis C *World J Gastroenterol* 2013 March 28; 19(12): 1943-1952
- ³⁶² Ferenci P, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-433.
- ³⁶³ Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618–1628.

- ³⁶⁴ Jensen DM, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:W97–W528
- ³⁶⁵ Pearlman B, Ehleben C, Saifee S. Improved virologic response rates with treatment extension to 72 weeks of peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin in a difficult-to-treat population of genotype 1-infected slow responders [abstract 343]. *Hepatology* 2007; 44(Suppl 1):318A.
- ³⁶⁶ Andrade RJ, Romero-Gomez, Diago M, Alonso A. Effect of sustain abnormal glucose values in virological response to treatment on the chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721-7.
- ³⁶⁷ Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, and Remuzzi G .Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases *CJASN* January 2009, 4 (1) 207-220.
- ³⁶⁸ Gordon CE, et al. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 51 :263– 277,2008.
- ³⁶⁹ Patel K, et al. FibroSURE and FibroScan in relation to treatment response in chronic hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4581-4589 [PMID: 22147963].
- ³⁷⁰ Everson G.T., Hoefs J.C., Seeff L.B., Bonkovsky H.L., Naishadham D., Shiffman M.L., et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial *Hepatology*, 44 (2006), pp. 1675–1684.
- ³⁷¹ Poynard T, et al. Is an “a la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group *Hepatology*, 31 (2000), pp. 211–218
- ³⁷² Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2004;16:891–6.
- ³⁷³ Giannini E, et al. Validity and clinical utility of aspartate aminotransferasealanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus- related chronic liver disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:218–24
- ³⁷⁴ Parise ER, et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2006;1095–9.

- ³⁷⁵ Snyder N, Gajula L, Xiao SY, Grady J, Luxon B, Lau DT, et al. APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J ClinGastroenterol.* 2006;40:535–42.
- ³⁷⁶ Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VA, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:382–9.
- ³⁷⁷ Van Thiel DH, Faruki H, Friedlander L, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995;42:907–12.
- ³⁷⁸ Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, et al. Suicide associated with alfainterferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241–3.
- ³⁷⁹ Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992;102:2155–60.
- ³⁸⁰ Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:635–42.